



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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

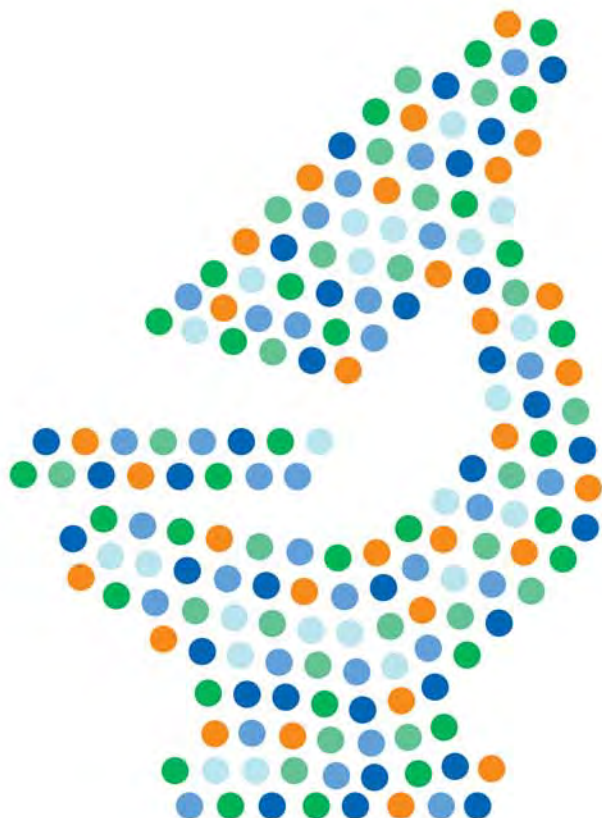
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 12

Volume 12

№ 6

Москва
Moscow
2016



Интеллект на защите
здоровья

polysan

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



ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В. В. МОРОЗ,

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Г. А. РЯБОВ,

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

А. М. ГОЛУБЕВ,

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

И. Г. БОБРИНСКАЯ,

*профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии
Московского государственного
медико-стоматологического университета*

Л. БОССАРТ,

*профессор, член консультативного комитета
Европейского совета по реанимации, Бельгия*

А. А. БУНЯТЯН,

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

О. А. ДОЛИНА,

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

А. А. ЗВЯГИН,

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

В. Л. ЗЕЛЬМАН,

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

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

Viktor 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

Gennady A. RYABOV,

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

Arkady M. GOLUBEV,

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

EDITORIAL COUNCIL

Irina G. BOBRINSKAYA,

*MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology
and Reanimatology, Moscow Medical
Dental University (Moscow, Russia)*

Leo L. BOSSAERT,

*MD, Professor, Member, Board of Advisory Committee, European
Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)*

Armen 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)*

Olga A. DOLINA,

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

Alfred A. ZVYAGIN,

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

Vladimir L. ZELMAN,

*Member of RAS, Professor, Director of Neuroanesthesia,
Keck School of Medicine, Professor of Neurology and Neurological
Surgery, Keck School of Medicine (USA)*

Nikolai A. KARPUN,

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

Igor A. KOZLOV,

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

Andrei 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)*

Patrick M. KOCHANЕК,

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

Valery V. LIKHAVANTSEV,

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

Е. А. ЛУЖНИКОВ, <i>академик РАН, профессор, зав. научным отделом лечения острых отравлений Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы</i> Ю. В. МАРЧЕНКОВ, <i>д.м.н., зав. отделением реаниматологии Городской клинической больницы им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы</i> Ю. В. НИКИФОРОВ, <i>профессор, зав. клиническим отделом Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского</i> И. Ф. ОСТРЕЙКОВ, <i>профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Российской медицинской академии последипломного образования (Москва)</i> Г. В. ПОРЯДИН, <i>член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии Российского национального исследовательского медицинского университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России</i> В. И. РЕШЕТНЯК, <i>профессор, ученый секретарь Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского</i> С. В. СВИРИДОВ, <i>профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, (Москва)</i> С. Е. ХОРОШИЛОВ, <i>д.м.н., начальник отделения гемодиализа Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко</i> А. М. ЧЕРНЫШ, <i>профессор, зав. лабораторией биофизики мембран клеток при критических состояниях Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского</i> Ю. Л. ШЕВЧЕНКО, <i>академик РАН, профессор, президент Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова</i> И. В. ЯРЕМА, <i>член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета</i>	
НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ В. М. ПИСАРЕВ, <i>профессор, зав. лабораторией молекулярных механизмов критических состояний Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского</i> Д. А. ОСТАПЧЕНКО, <i>д.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы №1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы</i>	
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ С. БАРАМИ, <i>пофессор, избранный президент Международного общества по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (Вена, Австрия)</i> Г. А. БОЯРИНОВ, <i>профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии Нижегородской государственной медицинской академии (Н.-Новгород)</i>	
Evgeny A. LUZHNIKOV, <i>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)</i> Yury V. MARCHENKOV, <i>MD, PhD, DSc, Head, Intensive Care Unit, S. P. Botkin Moscow City Hospital (Moscow, Russia)</i> Yury V. NIKIFOROV, <i>MD, PhD, DSc, Professor Head of clinical department V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology (Moscow, Russia)</i> Ivan F. OSTREYKOV, <i>MD, PhD, DSc, Professor, Head Department of Anesthesiology, Reanimatology and Toxicology, Medical Academy of Postgraduate Education, (Moscow, Russia)</i> Gennady V. PORYADIN, <i>MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Head, Department of Pathological Physiology, N. I. Pirogov's Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)</i> Vasily I. RESHETNYAK, <i>MD, PhD, DSc, Professor, Academic Secretary, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology (Moscow, Russia)</i> Sergey V. SVIRIDOV, <i>MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology, N. I. Pirogov's Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)</i> Sergey E. KHOROSHILOV, <i>MD, PhD, DSc., Head, Extracorporeal Detoxication Unit, N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital, Russian Ministry of Defence (Moscow, Russia)</i> Alexander M. CHERNYSH, <i>PhD, DSc., Professor, Head, Laboratory of biophysics of cell membranes of critical illness, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology (Moscow, Russia)</i> Yury L. SHEVCHENKO, <i>MD, PhD, DSc., Professor, Member of RAS, President, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Russian Ministry of Public Health (Moscow, Russia)</i> Ivan V. YAREMA, <i>MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS, Honored Scientist of Russia, Head, Department of Surgery, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)</i>	
SCIENTIFIC EDITORS Vladimir M. PISAREV, <i>MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of molecular mechanisms of critical illness, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology (Moscow, Russia)</i> Dmitry A. OSTAPCHENKO, <i>MD, PhD, DSc, Head, Intensive Care Unit N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)</i>	
EDITORIAL BOARD Soheyl BAHRAMI, <i>Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS) President-Elect, Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)</i> Gennady A. BOYARINOV, <i>MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia)</i>	

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)	Margarita A. VYZHIGINA, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University (Moscow, Russia) Gennady V. GVAK, MD, PhD, DSc, Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Regional Children's Hospital (Irkutsk, Russia) Georgy 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 Evgeny 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)
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)	Alexey I. GRITSAN, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia) Vladimir T. DOLGIH, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of pathological physiology with the clinical course of pathophysiology, Omsk State Medical Academy (Omsk, Russia) Michael 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) Igor B. ZABOLOTSKIY, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusion Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Ж.-М. КАВАЙОН, Европейское общество по изучению шока, зав. лабораторией изучения цитокинов и воспаления, Институт Пастера (Париж, Франция) 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) 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	Jean-Marc CAVAILLON, DSc, European Shock Society (ESS) and the Head of the Cytokines & Inflammation Unit, Institute Pasteur (Paris, France) Vladimir B. KOSHELEV, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University (Moscow, Russia) Georgy A. LIVANOV, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientist, I. I. Dzhanelidze Institute of Emergency Medical Care (St. Petersburg, Russia) Valery N. LUKACH, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Omsk State Medical Academy (Omsk, Russia) Djurabay 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	Dmitry V. SADCHIKOV, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology, State Medical University (Saratov, Russia) George SILVAY, MD, Professor, Department of Anesthesiology, Mount Sinai School of Medicine, (New York, USA)

Л. В. УСЕНКО, <i>член-корреспондент УАМН, профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии Днепропетровской медицинской академии, (Днепропетровск, Украина)</i> Н. Д. УШАКОВА, <i>профессор, руководитель отдела экстракорпоральных методов лечения Ростовского научно-исследовательского онкологического института, (Ростов-на-Дону)</i> А. М. ХАДЖИБАЕВ, <i>д. м. н., профессор, Генеральный директор Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи министерства здравоохранения Республики Узбекистан</i> Н. В. ШАПОВАЛОВА, <i>профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии Воронежской государственной медицинской академии (Воронеж)</i>	Ludmila V. USENKO, <i>Corr. Member of UAMS, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Dnepropetrovsk Medical Academy (Dnepropetrovsk, Ukraine)</i> Natalia D. USHAKOVA, <i>MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of extracorporeal therapies, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)</i> Abdulkhakim M. KHADJIBAEV, <i>MD, Professor, Director General, Republican Research Center of Emergency Medicine, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan</i> Nina V. SHAPOVALOVA, <i>MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Voronezh State Medical Academy (Voronezh, Russia)</i>
Технический секретарь Н. В. Голубева	Technical Secretary: <i>Natalia V. Golubeva</i>
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.	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
Рецензируемый журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 02 ноября 2004 года. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-18690 © Оригинал-макет подготовлен в научно-организационном отделе НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Верстка С. В. Шишков	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 — <i>Sergey V. Shishkov</i>
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	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
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 ВИНИТИ (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 — 1,374 • публикует рукописи бесплатно	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 1,374 (Russian Science Citation Index) • Manuscripts are published free-of-charge



Ассоциация научных редакторов и издателей, Россия
Российский экспертный совет по оценке и продвижению российских
научных журналов в международные информационные системы (РЭС) /
Russian Content Selection Advisory Board (RCSAB)

СЕРТИФИКАТ КАЧЕСТВА

ВЫДАН НАУЧНОМУ ПЕРИОДИЧЕСКОМУ ИЗДАНИЮ

*Общая
Реаниматология*

в подтверждение соответствия международным стандартам и критериям
информационной системы Scopus. Оценка журнала проведена эксперта-
ми Russian CSAB в период работы Выставки научных журналов участни-
ков 5-ой Международной научно-практической конференции "Научное
издание международного уровня - 2016: решение проблем издательской
этики, рецензирования и подготовки публикаций"
(17-20 мая 2016 г., РАНХиГС, г. Москва)

🕒 17-20 мая 2016 г

📍 РАНХиГС
Россия, г. Москва

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



Гаспарян
А.Ю. Гаспарян
Член РЭС / Russian CSAB



Scopus



Elsevier, The Netherlands
Scopus Content Selection Advisory Board (CSAB)
Association of Science Editors and Publishers, Russia
Russian Content Selection Advisory Board (RCSAB)

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

GIVEN OUT TO SCIENTIFIC PERIODICAL

Общая реаниматология

to confirm the attendance and presentation to the joint Scopus CSAB
and Russian RCAB meeting.

At this meeting, compliance with international standards and selection criteria
of the Scopus database, were discussed by experts of Scopus CSAB and
Russian RCAB. This meeting took place during the 5th International Scientific
and Practical Conference «World-Class Scientific Publication - 2016:
Publishing Ethics, Peer-Review and Content Preparation»
(May 17, 2016 – May 20, 2016)

⌚ May 17-20, 2016

📍 RANEP
Moscow, Russia

C. Holland

Karen Holland
Scopus CSAB Subject Chair



Kirillova

Olga V. Kirillova
Russian CSAB Chair, president ASEP

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	EXPERIMENTAL STUDIES
Влияние прекондиционирования десфлураном на содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы 3β в эксперименте <i>В. В. Лихванцев, О. А. Гребенчиков, Р. А. Черпаков, Ю. В. Скрипкин, К. Ю. Борисов</i>	8 Effect of Preconditioning with Desflurane on Phosphorylated Glycogen Synthase Kinase 3β Contents in an Experiment <i>Valery V. Likhvantsev, Oleg A. Grebenchikov, Rostislav A. Cherpakov, Yury V. Skripkin, Kirill Yu. Borisov</i>
КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ	CRITICAL STATES IN NEWBORNS
Расстройства микроциркуляции при респираторном дистресс-синдроме новорожденных (морфологическое исследование) <i>С. А. Перепелица, А. М. Голубев, В. В. Мороз</i>	16 Microcirculatory Disorders in Infant Respiratory Distress Syndrome (Morphological Study) <i>Svetlana A. Perepelitsa, Arkady M. Golubev, Viktor V. Moroz</i>
ОПТИМИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОРИТ	OPTIMIZATION OF ICU
Оценка качества базовых и расширенных реанимационных мероприятий в многопрофильном стационаре (симуляционный курс) <i>А. Н. Кузовлев, С. Н. Абдусаламов, К. А. Кузьмичев</i>	27 Assessment of the Quality of Basic and Expanded Resuscitative Measures in a Multifield Hospital (Simulation Course) <i>Artem N. Kuzovlev, Sergey N. Abdusalamov, Kirill A. Kuz'michev</i>
Реестр микроорганизмов как инструмент автоматизированного планирования потребления антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности в отделениях реанимации и профильных отделениях <i>О. Э. Карпов, В. Г. Гусаров, Н. Н. Лашенкова, Н. В. Петрова, М. В. Дементиев, Д. Н. Шилкин, Е. Е. Нестерова, М. Н. Замятин</i>	39 Register of Microorganisms as a Tool for Automated Antibiotics Consumption Planning and Monitoring of Antibiotic Resistance in Intensive Care Units and Specilized Hospital Departments <i>Oleg E. Karpov, Vitaly G. Gusarov, Natal'ya N. Lashenkova, Natalia V. Petrova, Maria V. Dementienko, Dmitry N. Shilkin, Ekaterina E. Nesterova, Mikhail N. Zamyatin</i>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Гемоглобин: модификации, кристаллизация, полимеризация (обзор) <i>В. А. Сергунова, Е. А. Манченко, О. Е. Гудкова</i>	49 Hemoglobin: Modification, Crystallization, Polymerization (Review) <i>Viktoria A. Sergunova, Ekaterina A. Manchenko, Olga Ye. Gudkova</i>
Острые отравления диацетилморфином (героином) (обзор) <i>А. Т. Лоладзе, Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, А. Л. Коваленко, А. Н. Лодягин, С. И. Глушков, Д. В. Баранов, А. М. Антонова, Т. В. Харитонова</i>	64 Acute Diacetylmorphine (Heroin) Intoxication (Review) <i>Alexander T. Loladze, Georgy A. Livanov, Bair V. Batotsyrenov, Alexey L. Kovalenko, Alexey N. Lodyagin, Sergey I. Glushkov, Dmitry V. Baranov, Anna M. Antonova, Tatiana V. Kharitonova</i>
Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор) <i>А. С. Морозов, И. В. Бессонов, А. В. Нуждина, В. М. Писарев</i>	82 Sorbents for Extracorporeal Removal of Toxic Substances and Molecules with Adverse Biological Activity (Review) <i>Alexey S. Morozov, Ivan V. Bessonov, Anastasia V. Nuzhdina, Vladimir M. Pisarev</i>

Влияние прекондиционирования десфлураном на содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы 3β в эксперименте

В. В. Лихванцев^{1,2}, О. А. Гребенчиков^{1,2}, Р. А. Черпаков², Ю. В. Скрипкин^{1,2}, К. Ю. Борисов¹

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина д. 61/2

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

Effect of Preconditioning with Desflurane on Phosphorylated Glycogen Synthase Kinase 3β Contents in an Experiment

Valery V. Likhvantsev^{1,2}, Oleg A. Grebenchikov^{1,2},
Rostislav A. Cherpakov², Yuri V. Skripkin^{1,2}, Kirill Yu. Borisov¹

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

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

Цель исследования — оценить влияние прекондиционирования десфлураном на содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы 3β типа.

Материалы и методы. Исследование провели на 56-и белых беспородных крысах-самцах, случайным образом распределенных на 6 групп. Ишемию/реперфузию моделировали по методике В. Г. Корпачева. Контрольная группа состояла из ложно-оперированных животных. Вторая группа подверглась глобальной ишемии/реперфузии после анестезии с хлоралгидратом. В следующих двух группах крысам ингаляровали 1 МАК севофлурана или десфлурана, а в двух последних группах, за применением этих анестетиков следовала глобальная ишемия/реперфузия. Содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы 3β в гомогенатах мозга осуществляли методом вестерн-блоттинга. Статистический анализ проводили с помощью *U*-критерия Манна-Уитни, достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Трехминутная ишемия с последующей реперфузией привела к значительному увеличению содержания фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы 3β по сравнению с контрольной группой (620437 относительных единиц против 304574 относительных единиц соответственно, $p < 0,05$). Сходные результаты наблюдались в группах, где только ингаляровали севофлуран (743166 относительных единиц) или десфлуран (667119 относительных единиц) ($p < 0,05$). В группе ишемии/реперфузии после ингаляции севофлурана содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы 3β составило 922231 относительную единицу ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). В группе с сочетанием десфлурана и ишемии/реперфузии, содержание фермента повышалось до 677084 относительных единиц ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Различий по содержанию исследуемого фермента между группами, где применялись ингаляционные анестетики в сочетании с ишемией/реперфузией или без нее, не было. Кроме того, содержания этого фермента были сопоставимы с результатами в группе изолированной ишемии/реперфузии.

Заключение. Оба исследованных анестетика обладают выраженной и аналогичной по степени выраженности способностью повышать содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы 3β в гомогенатах мозга крыс.

Ключевые слова: прекондиционирование; севофлуран; десфлуран; вестерн-блоттинг; нейропротекция; крысы

The purpose of this study is to determine and evaluate if the preconditioning with desflurane depends on level of phospho-GSK- 3β .

Material and methods. White outbred male rats (56) were randomly allocated to 6 groups. Ischemia/reperfusion modeling was performed using V. G. Korpachev's technique. The reference group consisted of sham (falsely-operated) animals. The second group underwent global ischemia/reperfusion after anesthesia with chloral hydrate. The next two groups were treated with either sevoflurane or desflurane at 1 MAC. In the final two groups, the use of same anesthetics was followed by global ischemia/reperfusion. The concentration of phospho-GSK- 3β in brain homogenate was determined using western blotting. A statistical analysis was performed using the Mann-Whitney *U*-test, and the difference was considered significant at $P < 0.05$. A three-minute ischemia with subsequent reperfusion resulted in a sig-

Адрес для корреспонденции:

Кирилл Борисов
E-mail: archont210@mail.ru

Correspondence to:

Kirill Borisov
E-mail: archont210@mail.ru

nificant increase in the concentration of phospho-GSK-3 β vs. the reference group (620437 relative units vs. 304574 relative units, respectively, $P<0.05$). Similar results were observed in groups where animals received inhaled sevoflurane (743166 relative units) and desflurane (667119 relative units) alone ($P<0.05$). In the ischemia/reperfusion group, the concentration of phospho-GSK-3 β was equal to 922231 relative units after inhalation of sevoflurane ($P<0.05$ vs. the reference group). In the group with a combination of desflurane and ischemia/reperfusion, the enzyme concentration increased up to 677084 relative units ($P<0.05$ vs. reference group). No difference in concentrations of the enzyme between groups receiving inhaled anesthetics with and without ischemia/reperfusion was found. In addition, the concentration of this enzyme was comparable with that in the ischemia/reperfusion group.

Conclusion. Two anesthetics under testing possess similarly increased concentration of phospho-GSK-3 β in rat brain homogenates.

Key words: preconditioning; sevoflurane; desflurane; phospho-GSK-3 β ; western blotting; neuroprotection; rats

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-8-15

Введение

Ингаляционные анестетики являются одним из наиболее часто используемых классов лекарственных средств. Однако механизмы, посредством которых эти препараты вызывают анестезию, до конца не изучены и все еще интенсивно исследуются. Два других эффекта этих анестетиков на центральную нервную систему, анестетическая нейропротекция и нейротоксичность, также в настоящее время являются предметом активных исследований [1]. Ингаляционные анестетики оказывают preconditionирующий эффект на головной мозг (нейропротекция вследствие анестетического preconditionирования) [2–4]. Развитие этой защиты продемонстрировано в культуре нейронов крыс, культуре нейроноподобных клеток человека, у взрослых крыс после транзиторной очаговой ишемии головного мозга, мозге новорожденных крыс после повреждения гипоксией-ишемией, или у мышей после внутримозговых кровоизлияний. Ранее было показано, что у взрослых крыс отмечается меньший объем инфаркта мозга и лучшее неврологическое восстановление (по оценке на 14 или 28 дней после ишемии головного мозга), если ингалировать 1,8 об.% изофлурана (1,4 МАК) в течение 50-минутной или 80-минутной окклюзии срединной мозговой артерии [5]. Эти данные убедительно доказывают, что изофлуран обеспечивает долгосрочную нейропротекцию. Недавние исследования показали мощные нейропротекторные эффекты севофлурана после очаговой церебральной ишемии [6]. Конечной целью в каскаде реакций, инициированных ишемией, является неспецифическая митохондриальная пора (*mitochondrial permeability transition pore* (mPTP)) [7, 8]. Открытие этой поры приводит к выбросу факторов, вызывающих апоптоз, в первую очередь — цитохрома С. Предотвращение открытия митохондриальной поры защищает клетку от ишемического повреждения. Ключевым ферментом регулирующим проницаемость митохондриальной поры является гликоген синтаза-киназа 3 β (ГСК-3 β): фосфорилирование

Introduction

Inhalation anesthetics are the most commonly used classes of drugs. However, the mechanism of their anesthetic effect has not been specified to date and is still being thoroughly studied. Two other effects of these anesthetics on the central nervous system, namely, anesthetic-induced neuroprotection and neurotoxicity, are also actively studied [1]. Inhalation anesthetics produce preconditioning effects on the brain (neuroprotection due to anesthetic preconditioning) [2–4]. This protection has been demonstrated in rats' neuron cultures, human neuron-like cell cultures, adult rats' brain after transient focal brain ischemia, newborn rats' brain after a hypoxia-ischemia injury, or mice's brain after an intracerebral hemorrhagic stroke. Recent studies have demonstrated smaller brain infarction volume and better neurological recovery in adult rats (as evaluated on Days 14 or 28 after brain ischemia), if 1.8% isoflurane (1.4 MAC) is inhaled after a 50-min or 80-min middle cerebral artery occlusion [5]. These findings provide strong evidence that isoflurane provides long-lasting neuroprotection. Recent studies demonstrated potent neuroprotective effects of sevoflurane after focal cerebral ischemia [6]. The mitochondrial permeability transition pores (mPTP) are the final target in the cascade of reactions induced by ischemia [7, 8]. The opening of mPTP results in release of factors triggering apoptosis, first of all, the cytochrome C. Inhibition of mPTP opening protects cells from ischemic damage. Glycogen synthase-kinase 3 β (GSK-3 β) is a key enzyme regulating the mPTP permeability: phosphorylation of this enzyme inactivates it and prevents the pores from opening. Our previous study demonstrated that preconditioning with sevoflurane increases the concentration of the phosphorylated form of glycogen synthase-kinase 3 β (p-GSK-3 β), and protects the mitochondria in rats' brain neurons during ischemia/reperfusion [9]. The purpose of this study was to determine, if desflurane has neuroprotective effects, and to evaluate their potency.

этого фермента инактивирует его и препятствует открытию поры. В предыдущем исследовании нами продемонстрировано, что preconditionирование севофлураном увеличивает содержание фосфорилированной формы ГСК-3 β (фосфо-ГСК-3 β) и защищает митохондрии нейронов в мозге крыс по время ишемии/реперфузии [9]. Целью настоящего исследования стало определить, обладает ли десфлуран нейропротекторными свойствами, и оценить их выраженность.

Материал и методы

Остановку системного кровообращения моделировали в соответствии с методом, впервые описанным В. Г. Корпачевым и сотр. [10], востребованным в работах зарубежных авторов [11]. Анестезированных крыс фиксировали на препаровальном столе в положении лежа на спине. После срединного надреза кожи на груди, окклюзирующий крюк (проволока диаметром 1 мм с изогнутым под углом 90° концом, длина которого 1 см) вводили в средостение на уровне второго межреберного промежутка. Крюк осторожно поворачивали путем перемещения его дистального конца вдоль задней стенки грудной клетки. Полное прекращение кровообращения достигали путем пережатия основных сосудов сердца и одновременным давлением на грудь пальцами. После 2–3 минут пережатия крюк удаляли. Остановка сердца подтверждалась отсутствием сердцебиения. Длительность остановки сердца составляла 3 минуты, после чего начинали реанимацию. Проводили компрессии грудной клетки и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) воздухом респиратором для животных Ugo Basile Gas Anesthesia System (Ugo Basile, Италия). Компрессии грудной клетки продолжали до восстановления спонтанной сердечной деятельности, но не более чем 5 минут, а ИВЛ прекращали после восстановления спонтанного дыхания.

Контрольная группа (С, $n=12$). Животных анестезировали с помощью внутрибрюшинной инъекции хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг, который был подготовлен непосредственно перед введением. После достижения достаточной глубины анестезии крыс фиксировали на препаровальном столе. После интубации трахеи через рот тонкой силиконовой трубкой, животных вентилировали атмосферным воздухом с частотой дыхания 85•мин⁻¹ в течение 25 минут. Затем ИВЛ прекращали, крыс экстубировали и выводили из эксперимента путем декапитации. Мозг крыс извлекали, гомогенизировали и фиксировали в жидком азоте.

Группа «ишемия/реперфузия» (И/Р, $n=8$). Животных анестезировали внутрибрюшинной инъекцией хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг, который готовили непосредственно перед введением. После достижения достаточной глубины анестезии, крыс фиксировали на препаровальном столе. После интубации трахеи начинали ИВЛ атмосферным воздухом с частотой дыхания 120•мин⁻¹ в течение 25 минут. Остановки сердца длительностью 3 мин моделировали ранее описанным способом. Затем животных реанимировали. После восстановления сердечной деятельности и дыхания, крыс

Materials and Methods

Systemic circulatory arrest was induced according to the technique originally described by V.G. Korpatchev et al. [10], which is also applied by international researchers [11]. The anesthetized rats were immobilized in supine position on a dissection table. After a midline skin incision in the chest, an occluding hook (a 1 cm wire having 1 mm in diameter with a cranked end) was introduced into the mediastinum at the level of the second intercostal space. The hook was gently turned by moving its distal end along the dorsal wall of the thorax. A complete circulatory arrest was achieved by compression of major cardiac blood vessels and simultaneous pressure on the chest with fingers. The hook was removed 2–3 minutes after the compression. Cardiac arrest was confirmed by the absence of heartbeat. The duration of the cardiac arrest was 3 minutes, and then the resuscitation procedure was initiated. Chest compressions and mechanical ventilation were performed using an Ugo Basile Gas Anesthesia System animal respirator (Ugo Basile, Italy). Chest compressions continued until spontaneous cardiac activity and systemic blood circulation recovered, but for not longer than 5 minutes, and the mechanical ventilation was discontinued after recovery of spontaneous respiration.

Reference Group (C, $n=12$). The animals were anesthetized using intraperitoneal chloral hydrate injection at a dose of 300 mg/kg, which was prepared directly prior to administration. After achieving a sufficient depth of anesthesia, the rats were fixed on a dissecting table. After oral intubation with a thin silicone tube, animals were mechanically ventilated using atmospheric air with a respiration rate of 85•min⁻¹ for 25 min. When the MV was discontinued, the rats were extubated and withdrawn from the experiment by decapitation. Then, the rat brain was removed and fixed in liquid nitrogen.

Ischemia/Reperfusion group (I/R, $n=8$). The animals were anesthetized by intraperitoneal injection of chloral hydrate solution at a dose of 300 mg/kg, which was prepared directly prior to administration. When a sufficient depth of anesthesia was achieved, the rats were immobilized on a dissecting table. After oral intubation with a thin silicone tube, animals were mechanically ventilated using atmospheric air at a respiration rate of 120•min⁻¹ for 25 min. Cardiac arrest was induced by the procedure described previously. Then animals were then resuscitated. When cardiac activity and respiration had been restored, the rats were withdrawn from the experiment, and materials for examination were sampled.

Sevoflurane group (S, $n=9$). Animals' heads were placed in a 5 ml glass container containing a cotton swab dipped in sevoflurane (Sevoflurane, Abbot Laboratories Limited, United Kingdom). When a sufficient depth of anesthesia was achieved, the rats were immobilized and intubated, and the mechanical ventilation was initiated. At the same time, sevoflurane was introduced into the ventilator circuit directly before the endotracheal tube at a dose of 50 μ l/min, providing an exhaled anesthetic concentration of 1 MAC. Sevoflurane administration lasted 25 minutes for each animal, and then the MV was discontinued. The rats were then extubated, withdrawn from the experiment, and materials for examination were sampled.

Sevoflurane + ischemia/reperfusion group (S+I/R, $n=9$). The anesthesia was performed as in the S group.

выводили из эксперимента, забирали материал для исследования.

Группа «севофлуран» (S, $n=9$). Голову животного помещали в стеклянный контейнер объемом 5 мл, содержащий ватный тампон, смоченным в севоране (севофлуран, Abbot Laboratories Limited, Великобритания). После достижения достаточной глубины анестезии крыс фиксировали, интубировали и начинали ИВЛ. В то же время севоран начинали вводить в дыхательный контур непосредственно перед эндотрахеальной трубкой в дозе 50 мкл/мин, создавая концентрацию анестетика на выдохе 1 МАК. Введение севорана длилось 25 минут для каждого животного, после чего ИВЛ прекращали. Крыс экстубировали, выводили из эксперимента и забирали материал.

Группа «севофлуран+ишемия/реперфузия» (S+И/Р, $n=9$). Индукцию анестезии осуществляли как в группе S. После 25 минут ингаляции севорана моделировали остановку сердца. Затем животных реанимировали и забирали материал.

Группа «десфлуран» (D, $n=9$). Голову животного помещали в стеклянный контейнер объемом 5 мл, содержащий ватный тампон, смоченным в супране (десфлуран, Baxter Healthcare Corporation, США). После достижения достаточной глубины анестезии крыс фиксировали, интубировали и начинали ИВЛ. В это время супран вводили в дыхательный контур непосредственно перед эндотрахеальной трубкой в дозе 170 мкл/мин, создавая концентрацию анестетика на выдохе 1 МАК. Введение супрана длилось 25 минут для каждого животного. После этого ИВЛ прекращали, крыс экстубировали и выводили из эксперимента, забирали материал. Так как десфлуран кипит при комнатной температуре, шприц помещали в специальную камеру, в которой температура поддерживалась в диапазоне от 0° до -4°С.

Группа «десфлурана + ишемия/реперфузия» группа (D+И/Р, $n=9$). Индукцию анестезии осуществляли, как в группе D. После 25 минутной ингаляции супраном, моделировали остановку сердца. Затем животных реанимировали, забирали материал на исследование.

Образцы гомогенатов мозга погружали в 15% Трис-глицин полиакриламидный гель (10–20 мкг общего белка на полосу). После электрофореза гель переносили на ПВДФ (поливинилденфторид) мембраны (Amersham Pharmacia Biotech, Великобритания). Мембраны блокировали в 5% (вес/объем) обезжиренным молоком в PBS с 0,1% (об/об) Tween 20, а затем инкубировали с первичными антителами: кроличьи поликлональные анти-p-GSK-3 β в разведении 1:1000 (Cell Signaling, США). Мембраны обрабатывали вторичными кроличьими антителами. Специфические полосы были визуализированы с помощью вестерн-блоттинг набора ECL Plus (Amersham Pharmacia Biotech, Великобритания) (рис. 1). После завершения сканирования плотность полученного окрашивания в мембране измеряли для каждой полосы с использованием программного обеспечения ImageLab (Bio-Rad, США).

Полученные данные измерили в относительных единицах (отн. ед.) и представили в виде медианы с межквартильным размахом. Статистический анализ провели с помощью *U*-критерия Манна-Уитни в про-

Cardiac arrest was modeled 25 min after sevoflurane inhalation. Then animals were resuscitated, and the materials for examination were sampled.

Desflurane group (D, $n=9$). Animals' heads were placed in a 5 ml glass container containing a cotton swab dipped in suprane (desflurane, Baxter Healthcare Corporation, USA). When a sufficient depth of anesthesia was achieved, the rats were immobilized and intubated, and the mechanical ventilation was initiated. At the same time, suprane was introduced into the ventilator circuit directly before the endotracheal tube at a dose of 170 μ l/min, providing an exhaled anesthetic concentration of 1 MAC. Suprane administration lasted 25 minutes for each animal, and then the MV was discontinued. The rats were then extubated, withdrawn from the experiment, and materials for examination were sampled. Since desflurane boils at a room temperature, the syringe was placed into a special chamber in which the temperature was maintained within the range from 0° to -4°С.

Desflurane + ischemia/reperfusion group (D+I/R, $n=9$). The anesthesia was performed as in the D group. Cardiac arrest was modeled 25 min after suprane inhalation. Then animals were resuscitated and the materials for examination were sampled.

Samples of brain homogenates were dipped into 15% tris-glycine polyacrylamide gels (10–20 mg of total protein per strip). The gel was transferred onto PVDF (polyvinylidene fluoride) membranes (Amersham Pharmacia Biotech, UK) after electrophoresis. The membranes were blocked with 5% (w/v) milk skimmed in PBS with 0.1% (v/v) Tween 20, and then incubated with primary antibodies (rabbit polyclonal anti-P-GSK-3 β antibodies diluted at a ratio of 1:1000) (Cell Signaling, USA). The membranes were then treated with secondary rabbit antibodies. Specific bands were visualized using ECL Plus Western blotting kit (Amersham Pharmacia Biotech, UK) (Fig. 1). After scanning, the density of the resulting stain in the membrane was measured for each band using the Image Lab software (Bio-Rad, USA).

The obtained data were expressed as relative units (r.u.) and represented as medians and interquartile ranges. Statistical analysis was conducted using the Mann-Whitney *U*-test, and the difference was considered significant at $P<0.05$ (Statistica 6.0, StatSoft, USA).

Results and Discussion

Median concentration of p-GSK-3 β in sham (falsely operated) animals in the C group was equal to 304574 [169651–426472] r.u. (Fig. 2).

The three-minute total ischemia followed by reperfusion in the I/R group led to a significant increase in p-GSK-3 β concentration as compared to the C group ($P<0.05$), namely to 620437 [454993–785880] r. u.

The same results were observed in rats treated either with sevoflurane in the S group or desflurane in the D group, with a mean increase in the p-GSK-3 β concentration up to 743166 [742257–990792] and 667119 [619735–790934] r.u., respectively. Although these levels were comparable

Experimental Studies

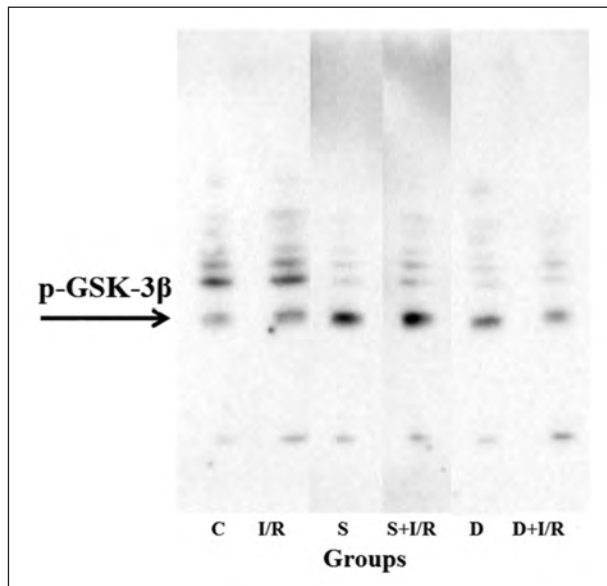


Рис. 1. Скан блот-пленок.

Fig. 1. Blot scan.

Note. For Fig. 1, 2: C – Control; I/R – "Ischemia/Reperfusion"; S – "Sevoflurane"; S+I/R – "Sevoflurane + ischemia/reperfusion"; D – "Desflurane"; D+I/R – "Desflurane + ischemia/reperfusion".

Примечание. Для рис. 1, 2: p-GSK-3 β – фосфо-ГСК-3 β ; Groups – группы; C – контроль; I/R – «ишемия/реперфузия»; S – «севофлуран»; S+I/R – «севофлуран + ишемия/реперфузия»; D – десфлуран; D+I/R – «десфлуран + ишемия/реперфузия».

грамме Statistica 6.0 (StatSoft, США), статистически значимыми различия считали при p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

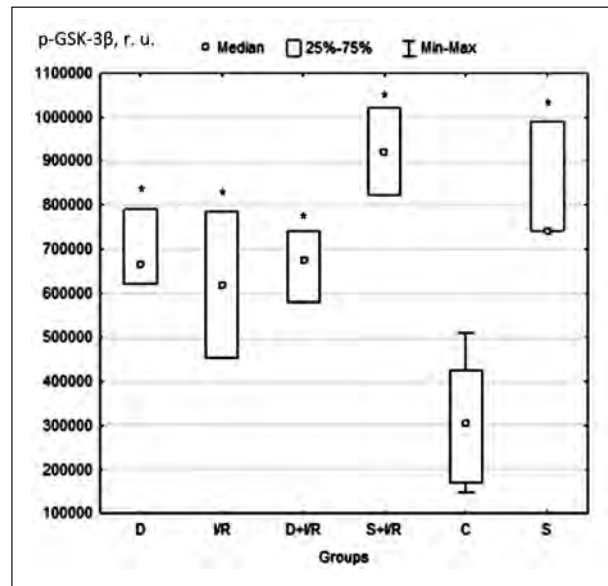
Среднее значение (медиана) содержания фосфо-ГСК-3 β у ложно-оперированных животных в группе С составило 304574 [169651 – 426472] отн. ед. (рис. 2).

Трехминутная тотальная ишемия с последующей реперфузией в группе И/Р привела к значительному увеличению содержания фосфо-ГСК-3 β по сравнению с группой С ($p < 0,05$), до 620437 [454993 – 785880] отн. ед..

Мы наблюдали аналогичные результаты у крыс, анестезированных севофлураном в группе S или десфлураном в группе D, с увеличением содержания фосфо-ГСК-3 β в среднем до 743166 [742257 – 990792] и 667119 [619735 – 790934] отн. ед. соответственно. Хотя эти показатели были сопоставимы между двумя группами ($p > 0,05$), они были значительно выше, чем у группы С ($p < 0,05$).

В группе S+И/Р среднее содержание фосфо-ГСК-3 β равнялось 922231 [824201 – 1020261] отн. ед., что также было значительно выше, чем в группе С ($p < 0,05$).

Ту же тенденцию наблюдали в группе D+И/Р где содержание фосфо-ГСК-3 β составило

Рис. 2. Межгрупповые различия по концентрации фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы-3 β .Fig. 2. Between-group differences in concentration of p-GSK-3 β .

Note. * – $P < 0.05$ compared with the control group.

Примечание. г. ед. – отн. ед.; * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

between the two groups ($P > 0.05$), they were significantly higher than those in the C group ($P < 0.05$).

In the S+I/R group, the median p-GSK-3 β concentration was 922231 [824201–1020261] r. u., which was also significantly higher than that in the C group ($P < 0.05$).

The same trend was observed in the D+I/R group, where the median p-GSK-3 β concentration was equal to 677084 [581352–742218] r. u. ($P < 0.05$ vs. the C group).

There was no difference in p-GSK-3 β concentrations between all four groups treated with inhalation anesthetics, both alone or followed by ischemia/reperfusion ($P > 0.05$). Furthermore, levels of this enzyme were comparable with the results in the I/R group ($P > 0.05$).

In 1979, D.R. Hunter and R.A. Haworth observed the phenomenon of excessive mitochondrial membrane permeability at increased Ca^{2+} concentrations in the matrix. They suggested that there were mitochondrial permeability transition pores [12]. During reperfusion, a great amount of reactive oxygen species (ROS) is released from ischemic cells, thus leading to mPTP opening [13], water and diluted substances enter mitochondria through the opened pores causing matrix swelling and outer membrane disruption. Cytochrome C is released from the intermembrane space and initiates apoptosis [14].

Inhalation anesthetics are known to trigger preconditioning by releasing a small amount of ROS from the mitochondria, thus leading to a significant increase in the ROS sensitivity threshold for mPTP

в среднем 677084 [581352 — 742218] отн. ед. ($p < 0,05$, по сравнению с группой С).

Мы не обнаружили никаких различий в содержании фосфо-ГСК-3 β во всех 4-х группах, где применяли ингаляционные анестетики, как в одиночку, так и в сочетании с последующей ишемией/реперфузией ($p > 0,05$). Кроме того, содержание этого фермента было сопоставимо с результатами в группе И/Р ($p > 0,05$).

В 1979 году D.R. Hunter and R.A. Haworth наблюдали феномен чрезмерной проницаемости митохондриальной мембраны в условиях повышенной концентрации Ca^{2+} в матриксе и высказали предположение о существовании неспецифической митохондриальной поры [12]. Во время реперфузии высокое количество активных форм кислорода (АФК) высвобождается из ишемизированных клеток, что приводит к открытию mPTP [13]. Через открытую пору в митохондрию поступает вода и растворенные в ней вещества, вызывая набухание матрикса и разрыв наружной мембраны. Из межмембранного пространства высвобождается цитохром С, инициируя апоптоз [14].

Известно, что ингаляционные анестетики запускают preconditioning за счет выброса малого количества АФК из митохондрий, что приводит к значительному увеличению порога чувствительности mPTP к АФК [15, 16]. Это небольшое количество АФК действует как сигнал для активации киназного каскада, который заканчивается гликоген синтазой-киназой 3 β , расположенной непосредственно перед комплексом mPTP [15]. Фосфорилирование (инактивация) этого ключевого фермента предотвращает открытие митохондриальной поры, вызываемое повреждением вследствие ишемии/реперфузии.

В 2009 году были суммированы все доступные к тому времени данные о mPTP, ее связи с ГСК-3 β и участии обеих каскаде феномена preconditioning [17].

В предыдущем исследовании мы продемонстрировали, что preconditioning севофлураном увеличивает содержание фосфо-ГСК-3 β и защищает митохондрии нейронов в головном мозге крыс от повреждения активными формами кислорода при ишемии/реперфузии [9].

В данном исследовании ишемия/реперфузия в группе И/Р привела, как и было предсказано, к значительному увеличению содержания фосфо-ГСК-3 β до 204% ($p < 0,05$). Этот результат может быть связан со схожим с preconditioning стимулом, вызванным 3-х минутной ишемией.

Preconditioning севофлураном в группе S вызвало увеличение содержания фосфо-ГСК-3 β ($p < 0,05$) до 244% по сравнению с ложнооперированными животными (группа С). Как упоминалось ранее, это наблюдение может еще раз указывать на активацию каскада, ведущего к

[15, 16]. This small amount of ROS acts as a signal for the activation of the kinase cascade which ends with glycogen synthase-kinase 3 β , located directly before the mPTP complex [15]. Phosphorylation (inactivation) of this key enzyme prevents the mitochondrial pore opening caused by ischemia/reperfusion injury.

In 2009, all available data regarding mPTP, its relation to glycogen synthase-kinase 3 β and the involvement of both in preconditioning cascade phenomenon were summarized [17].

Our previous study demonstrated that preconditioning with sevoflurane increases the p-GSK-3 β concentration and protects the mitochondria in rats' brain neurons during ischemia/reperfusion [9].

In the current study, the ischemia/reperfusion in the I/R group cause a significant increase in the p-GSK-3 β concentration up to 204%, as it had been predicted ($P < 0.05$). This effect can be attributed to ischemic preconditioning-like stimulus, caused by the 3-minute ischemia.

Preconditioning with sevoflurane in the S group caused a 244% increase in the p-GSK-3 β concentration ($P < 0.05$) vs. sham animals (group C). As it has been mentioned previously, this observation may demonstrate an activation of the cascade, leading to augmented cell protection against ischemic injury, even if such injury did not follow [9].

Apparently, anesthetic and ischemic preconditioning have a limited ability to summarize their protective effects, as it has been evident from a 303% increase in the p-GSK-3 β concentration in the S+I/R group. However, these findings did not differ significantly from values in S group and I/R group ($P > 0.05$).

In the brain samples of animals preconditioned with desflurane, either alone (D), or followed by ischemia/reperfusion (D+I/R), the p-GSK-3 β concentrations increased by 219% and 223%, respectively. This indicates that, like sevoflurane, desflurane triggers anesthetic preconditioning; however, unlike sevoflurane, it is not disposed to summation. In addition, we found no significant difference in p-GSK-3 β concentrations between the groups treated with desflurane and sevoflurane, and that with ischemia/reperfusion modeling without any inhalation anesthetic ($P > 0.05$).

Conclusion

This study again demonstrates the ability of sevoflurane to increase the p-GSK-3 β concentration in rats' brains exposed to 3-minute of global ischemia followed by reperfusion. Our data suggest that the observed effect is typical both for sevoflurane and desflurane. This result can be regarded as the evidence that inhalation anesthetics under test produce the effect of anesthetic preconditioning.

повышению клеточной защиты от ишемического повреждения, даже если ишемия в последующем не последовала [9].

По-видимому, у анестетического и ишемического preconditionирования имеется ограниченная способность к суммированию протекторных эффектов, что отмечалось по увеличению содержания фосфо-ГСК-3 β до 303% в группе S+И/Р. Тем не менее, этот результат существенно не отличается от значений в группах S или И/Р ($p>0,05$).

В образцах мозга животных, только preconditionированных десфлураном (D) или с последующей ишемией/реперфузией (D+И/Р), содержание фосфо-ГСК-3 β увеличилось на 219% и 223% соответственно. Это указывает на то, что десфлуран как и севофлуран, является триггером анестетического preconditionирования, в отличие от последнего, однако, не склонным к суммированию. Кроме того, мы не обнаружили существенной разницы в содержании фосфо-ГСК-3 β между группами, где применялись севофлуран или десфлуран и группой где моделировалась ишемия/реперфузия без применения ингаляционных анестетиков ($p>0,05$).

Заключение

Данное исследование еще раз демонстрирует способность севофлурана повышать содержание

The presented data may extend the range of therapeutic indications for inhalation anesthetics in clinical practice.

In addition, the long-forgotten, little-known, but easy-to-perform V. G. Korpachev's model of ischemia/reperfusion could be deployed in further experiments.

фосфо-ГСК-3 β в мозге крыс, перенесших 3-минутную глобальную ишемию с последующей реперфузией. Наши данные свидетельствуют о том, что наблюдаемый эффект характерен как для севофлурана, так и для десфлурана. Этот результат можно рассматривать как доказательство того, что исследуемые ингаляционные анестетики действительно проявляют эффект анестетического preconditionирования.

Представленные данные потенциально могут расширить спектр показаний к применению ингаляционных анестетиков в клинике.

Кроме того, малоизвестная, давно забытая, но простая в выполнении модель ишемии/реперфузии В. Г. Корпачева может быть полезна в дальнейших экспериментах.

Литература

1. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Изучение клинической значимости анестетического preconditionирования (открытая база данных). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 82–85. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-82-85>
2. Kapinya K.J., Lowl D., Futterer C., Maurer M., Waschke K., Isaev N.K., Dirnagl U. Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent. *Stroke*. 2002; 33 (7): 1889–1898. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000020092.41820.58>. PMID: 12105371
3. Kitano H., Kirsch J.R., Hum P.D., Murphy S.J. Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007; 27 (6): 1108–1128. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600410>. PMID: 17047683
4. Zheng S., Zuo Z. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection against ischemia via activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65 (5): 1172–1180. <http://dx.doi.org/10.1124/mol.65.5.1172>. PMID: 15102945
5. Sakai H., Sheng H., Yates R.B., Ishida K., Pearlstein R.D., Warner D.S. Isoflurane provides long-term protection against focal cerebral ischemia in the rat. *Anesthesiology*. 2007; 106 (1): 92–99. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200701000-00017>. PMID: 17197850
6. Pape M., Engelhard K., Eberspächer E., Holtweck R., Kellermann K., Zintner S., Hutzler P., Werner C. The long-term effect of sevoflurane on neuronal cell damage and expression of apoptotic factors after cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (1): 173–179. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000222634.51192.a4>. PMID: 16790648
7. Juhaszova M., Zorov D.B., Gleichmann M., Mattson M.P. The identity and regulation of the mitochondrial permeability transition pore where the known meets the unknown. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1123: 197–212. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1420.023>. PMID: 18375592
8. Zorov D.B., Juhaszova M., Yaniv Y., Nuss H.B., Wang S., Sollott S.J. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovascular Research*. 2009; 83 (2): 213–225. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvp151>. PMID: 19447775
9. Борисов К.Ю., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Левинов Д.И., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Влияние пропофола на ане-

References

1. Likhvantsev V.V., Skripkin Y.V., Grebenchikov O.A. Izuchenie klinicheskoi znachimosti anesticheskogo prekonditsionirovaniya (otkrytaya baza dannykh). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Investigation of the clinical value of anesthetic preconditioning (an openaccess database). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 82–85. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-82-85>. [In Russ.]
2. Kapinya K.J., Lowl D., Futterer C., Maurer M., Waschke K., Isaev N.K., Dirnagl U. Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent. *Stroke*. 2002; 33 (7): 1889–1898. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000020092.41820.58>. PMID: 12105371
3. Kitano H., Kirsch J.R., Hum P.D., Murphy S.J. Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007; 27 (6): 1108–1128. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600410>. PMID: 17047683
4. Zheng S., Zuo Z. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection against ischemia via activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65 (5): 1172–1180. <http://dx.doi.org/10.1124/mol.65.5.1172>. PMID: 15102945
5. Sakai H., Sheng H., Yates R.B., Ishida K., Pearlstein R.D., Warner D.S. Isoflurane provides long-term protection against focal cerebral ischemia in the rat. *Anesthesiology*. 2007; 106 (1): 92–99. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200701000-00017>. PMID: 17197850
6. Pape M., Engelhard K., Eberspächer E., Holtweck R., Kellermann K., Zintner S., Hutzler P., Werner C. The long-term effect of sevoflurane on neuronal cell damage and expression of apoptotic factors after cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (1): 173–179. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000222634.51192.a4>. PMID: 16790648
7. Juhaszova M., Zorov D.B., Gleichmann M., Mattson M.P. The identity and regulation of the mitochondrial permeability transition pore where the known meets the unknown. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1123: 197–212. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1420.023>. PMID: 18375592
8. Zorov D.B., Juhaszova M., Yaniv Y., Nuss H.B., Wang S., Sollott S.J. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovascular Research*. 2009; 83 (2): 213–225. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvp151>. PMID: 19447775

- стетическое прекодиционирование миокарда севофлураном в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 30–35. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-30>
10. Kawai K., Nitecka L., Ruetzler C.A., Nagashima G., Joó F., Mies G., Nowak T.S. Jr., Saito N., Lohr J.M., Klatzo I. Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I. Dynamics of early neuronal changes. *J. Cereb. Blood Flow Met.* 1992; 12 (2): 238–249. <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.1992.34>. PMID: 1548296
 11. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиол. и экперим. терапия*. 1982; 3: 78–80. PMID: 7208119
 12. Hunter D.R., Haworth R.A. The Ca²⁺-induced membrane transition in mitochondria. I. The protective mechanisms. *Arch. Biochem. Biophys.* 1979; 195 (2): 453–459. PMID: 383019
 13. Griffiths E.J., Halestrap A.P. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem. J.* 1995; 307 (Pt 1): 93–98. <http://dx.doi.org/10.1042/bj3070093>. PMID: 7717999
 14. Kroemer G., Dallaporta B., Resche-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu. Rev. Physiol.* 1998; 60: 619–642. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.60.1.619>. PMID: 9558479
 15. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.-H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K.W., Ziman B.D., Wang S., Ytrehus K., Antos C.L., Olson E.N., Sollott S.J. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549. PMID: 15173880
 16. Шевченко Ю.Л., Горюховатский Ю.И., Азизова О.А., Гудымович В.Г. Севофлуран в кардиохирургии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009; 2 (2): 58–65.
 17. Juhaszova M., Zorov D.B., Yaniv Y., Nuss H.B., Wang S., Sollott S.J. Role of glycogen synthase kinase-3 β in cardioprotection. *Circ. Res.* 2009; 104 (11): 1240–1252. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESA-NA.109.197996>. PMID: 19498210
 9. Borisov K.Yu., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Yu., Levikov D.I., Cherpakov R.A., Likhvantsev V.V. Vliyanie propofola na anesteticheskoe prekontitsionirovanie miokarda sevofluranom v eksperimente. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Effect of propofol on sevoflurane-induced myocardial preconditioning in the experiment. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (4): 30–35. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-30>. [In Russ.]
 10. Kawai K., Nitecka L., Ruetzler C.A., Nagashima G., Joó F., Mies G., Nowak T.S. Jr., Saito N., Lohr J.M., Klatzo I. Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I. Dynamics of early neuronal changes. *J. Cereb. Blood Flow Met.* 1992; 12 (2): 238–249. <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.1992.34>. PMID: 1548296
 11. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tel L.Z. Modelirovanie klinicheskoi smerti i postreanimatsionnoi bolezni u kryss. [Modeling clinical death and postresuscitation disease in rats]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 1982; 3: 78–80. PMID: 7122145. [In Russ.]
 12. Hunter D.R., Haworth R.A. The Ca²⁺-induced membrane transition in mitochondria. I. The protective mechanisms. *Arch. Biochem. Biophys.* 1979; 195 (2): 453–459. PMID: 383019
 13. Griffiths E.J., Halestrap A.P. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem. J.* 1995; 307 (Pt 1): 93–98. <http://dx.doi.org/10.1042/bj3070093>. PMID: 7717999
 14. Kroemer G., Dallaporta B., Resche-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu. Rev. Physiol.* 1998; 60: 619–642. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.60.1.619>. PMID: 9558479
 15. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.-H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K.W., Ziman B.D., Wang S., Ytrehus K., Antos C.L., Olson E.N., Sollott S.J. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549. PMID: 15173880
 16. Shevchenko Yu.L., Gorokhovatsky Yu.I., Azizova O.A., Gudymovich V.G. Sevofluran v kardiokhirurgii. [Sevoflurane in cardiac surgery]. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2009; 2 (2): 58–65. [In Russ.]
 17. Juhaszova M., Zorov D.B., Yaniv Y., Nuss H.B., Wang S., Sollott S.J. Role of glycogen synthase kinase-3 β in cardioprotection. *Circ. Res.* 2009; 104 (11): 1240–1252. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESA-NA.109.197996>. PMID: 19498210

Поступила 16.04.16

Received 16.04.16

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

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

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

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

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

Расстройства микроциркуляции при респираторном дистресс-синдроме новорожденного (морфологическое исследование)

С. А. Перепелица^{1,2}, А. М. Голубев¹, В. В. Мороз¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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

Microcirculatory Disorders in Infant Respiratory Distress Syndrome (Morphological Study)

Svetlana A. Perepelitsa^{1,2}, Arkady M. Golubev¹, Viktor V. Moroz¹

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

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

Цель исследования — оценка морфологических изменений сосудов легких у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДСН).

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни и протоколов патологоанатомического исследования 70 недоношенных новорожденных, умерших от тяжелой дыхательной недостаточности в результате развития РДСН. Все новорожденные разделены на 3 группы: группа «РДСН» — 25 (35,7%) детей, умерших от РДСН, у которых сурфактанты не применялись; группа «Куросурф» — 26 (37,2%) детей, получивших в комплексной терапии заболевания экзогенный сурфактант «Куросурф»; группа «Сурфактант БЛ» — 19 (27,1%) детей, получивших «Сурфактант БЛ». Проводили гистологические и морфометрические исследования сосудов легких. Определяли индекс Керногана (отношение диаметра просвета к толщине стенки сосуда).

Результаты исследования. У новорожденных групп «РДСН» и «Куросурф» артериальное русло легких представлено сосудами диаметром до 50 мкм. Артерии более крупного диаметра 51–100 мкм и артерии, диаметром более 100 мкм распределяются равномерно и составляют 1/3 от общего количества визуализируемых сосудов. Для детей группы «Сурфактант БЛ» характерно обратное соотношение артериального сосудистого русла: артерии диаметром до 50 мкм составляют 30% от всех сосудов, преобладают артерии диаметром более 100 мкм. Венозное русло новорожденных всех групп представлено, в основном, сосудами диаметром менее 50 мкм. Наибольшие изменения толщины стенки артерий ($ТС_A$) характерны для сосудов с общим диаметром более 51 мкм. У детей группы «РДСН» наибольшие изменения $ТС_A$ характерны для артерий с диаметром 51–100 мкм. Изменение стенок артерий диаметром более 101 мкм характерны для новорожденных группы «Сурфактант БЛ». В группе «Куросурф», по сравнению с другими группами, не выявлено достоверных изменений исследуемых показателей, ($p > 0,05$). В этой же группе, по сравнению с группами «РДСН» и «Сурфактант БЛ», отмечались минимальные изменения показателей венозных сосудов, наименьшая толщина стенки вен ($ТС_V$) вен с диаметром более 100 мкм. Индекс Керногана для вен малого диаметра был минимальным.

Заключение. Исследование микроциркуляторного русла легких при РДСН является актуальной практической задачей, т.к. нарушение газообменной функции легких у недоношенных новорожденных обусловлено, в первую очередь, нарушением кровообращения и микроциркуляции различной степени выраженности на фоне анатомофункциональной незрелости микроциркуляторного русла легких. При неблагоприятном исходе заболевания основными признаками нарушений микроциркуляции в легких являются расширение просвета артерий и вен, утолщение стенки сосудов. Препараты сурфактантов оказывают влияние на изменение просвета сосудов легких, особенно диаметром более 50 мкм, что направлено, вероятно, на улучшение кровоснабжения в легких. Для новорожденных, получивших куросурф, характерны минимальные значения исследуемых показателей, по сравнению с новорожденными групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ».

Ключевые слова: морфометрия сосудов легких; микроциркуляция легких; недоношенные новорожденные; респираторный дистресс-синдром; экзогенные сурфактанты

Адрес для корреспонденции:

Светлана Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana Perepeliza
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

The purpose of the study is to evaluate morphological changes in lung vessels of preterm infants with the infant respiratory distress syndrome (IRDS).

Material and Methods. Case history records and postmortem examination protocols of 70 preterm infants who died because of severe respiratory compromise as a result of IRDS were analyzed. All newborns were divided into three groups: the IRDS group included 25 (35.7%) infants who died due to IRDS (no surfactant); the Curosurf group was composed of 26 (37.2%) infants who received an exogenous surfactant Curosurf as a part of a complex therapy; the Surfactant BL group included 19 (27.1%) infants receiving Surfactant BL. Histological and morphometric examinations of lung vessels were performed. The Kernogan index calculated as the ratio between the lumen diameter and the wall thickness was determined.

Results. The arterial bed of newborns in the IRDS and Curosurf groups was composed of vessels having up to several μm in diameter. Larger arteries (51–100 μm in diameter) and arteries of more than 100 μm in diameter are distributed uniformly and comprise 1/3 of the total number of visualized vessels. The invert correlation of the arterial vascular bed was typical for the infants in the Surfactant BL group: arteries of 50 μm in diameter comprise 30% of all vessels, and arteries of more than 100 μm in diameter prevail. The venous bed of newborns consisted mainly of vessels having less than 50 μm in diameter. The greatest changes in the arterial wall thickness (TC_A) are typical for vessels with a total diameter of more than 51 μm . In babies of the IRDS group, the greatest (TC_A) changes were typical for arteries of 51–100 μm in diameter. Changes in arterial walls ($>101 \mu\text{m}$) were typical for the Surfactant BL group. Unlike other groups, in the Curosurf group, no significant changes in the parameters under the test were found ($P>0.05$). In this group (as compared to IRDS and Surfactant BL groups), there were minimal changes in vein characteristics and the minimal venous wall thickness (TC_V) ($>100 \mu\text{m}$ in diameter). The Kernogan index for veins with small diameter was minimal.

Conclusion. Evaluation of the microcirculatory bed of lungs in IRDS patients is an urgent problem because the pulmonary gas exchange impairment in preterm infants is primarily caused by circulatory and microcirculatory disorders of various degrees of severity that result from anatomic and functional immaturity of the lung microcirculatory bed. In cases of unfavorable outcomes, dilation of arterial and venous lumen and vascular wall thickening might be considered as principal signs of microcirculatory disorders. Surfactants affect changes in the diameter of lumen of lung vessels, especially those with a diameter more than 50 μm , presumably improving the blood supply of the lungs. Minimal changes of tested parameters were typical for newborns on Curosurf versus IRDS and Surfactant BL groups of infants.

Key words: vascular morphometry; lung microcirculation; preterm infants; respiratory distress-syndrome; exogenous surfactants

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-16-26

Введение

Комплексные социально-экономические и медицинские меры, проведение реорганизации оказания медицинской помощи беременным, новорожденным и детям различного возраста, внедрение современных методов в практику лечения новорожденных существенно улучшили демографические показатели. Наряду с увеличением рождаемости, произошло снижение перинатальной и младенческой смертности, которые определяют уровень оказания перинатальной помощи в стране. Аналогичная тенденция характерна для многих стран [1–3].

В настоящее время большое внимание уделяется лечению и выхаживанию недоношенных новорожденных, особенно с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, т.к. в этой категории пациентов повышен риск развития респираторного дистресс-синдрома (РДСН), а также наступление неблагоприятного исхода в раннем неонатальном и постнатальном периодах [3–7].

Моделирование болезни гиалиновых мембран (БГМ) в эксперименте показало, что в легких новорожденных крысят уже с первых суток обнаруживается повреждение альвеолоцитов. В части

Introduction

Comprehensive social, economic, and medical measures, improvement of medical care for pregnant women and newborns, as well as children of various ages, introduction of state-of-the-art treatment methods into the routine neonatal practice have significantly improved the demographics. Along with the increased birth rates, a decrease in perinatal and infant mortality rates was observed, i.e. in parameters determining the level of the perinatal care in a country. The same tendency is typical for many countries [1–3].

At present, much attention is paid to the treatment and neonatal care of preterm infants, especially those with very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW), because the risk of the infant respiratory distress syndrome (IRDS) and unfavorable outcomes in early neonatal and post-natal periods is higher in these groups of patients [3–7].

Experimental modeling of the hyaline membrane disease (HMD) demonstrated that alveolocyte impairment was observed in the lungs of newborn infant rats from the first day of life. Red blood cells and homogeneous oxyphilic hyaline membranes (HMs) were found in some alveoli. During the

альвеол обнаруживаются эритроциты, гомогенные оксифильные гиалиновые мембраны (ГМ). При увеличении длительности болезни структурные изменения в легких усугубляются: в большем количестве выявляются гиалиновые мембраны, значительная часть альвеол заполнена форменными элементами крови, определяются очаги ателектазов, вновь образованной соединительной ткани [8].

Ранние сроки течения РДСН сопровождаются глубокими нарушениями метаболизма, что обусловлено перенесенной ante- и интранатальной гипоксией на фоне глубокой морфологической незрелости недоношенного ребенка [3, 6, 9, 11]. Основными клинико-морфологическими формами респираторных нарушений у недоношенных новорожденных являются первичные ателектазы и ГМ. Неблагоприятным фактором является интранатальная аспирация околоплодных вод, препятствующая становлению нормального газообмена, способствующая повреждению альвеолярного эпителия и повышению проницаемости капилляров и развитию ГМ. Характер морфологических изменений в легких зависит от многих факторов: особенностей течения беременности, гестационного возраста, применения сурфактантов, продолжительности жизни больного. Эффективность терапии экзогенными сурфактантами зависит от качества оказываемой помощи ребенку при рождении, времени перевода больного на ИВЛ и сроков введения сурфактанта при строгом соблюдении рекомендаций по применению препарата [11–13].

Современные методы лечения привели к изменению клинических и, отчасти, морфологических признаков РДСН, а также появлению новой формы бронхолегочной дисплазии. Существенная роль в этом принадлежит применению препаратов сурфактанта для профилактики и лечения РДСН, респираторной терапии в различных модификациях [12, 14, 15]. Важная роль в развитии патологического процесса в легких принадлежит расстройствам кровообращения, которые обусловлены, в том числе, и морфологическими изменениями в сосудах легких.

Цель исследования — оценка морфологических изменений сосудов легких у недоношенных новорожденных с РДСН.

Материал и методы

Провели анализ историй болезни и протоколов патологоанатомического исследования 70 недоношенных новорожденных, умерших от тяжелой дыхательной недостаточности. Всех новорожденных разделили на 3 группы:

- 1 «РДСН» — 25 (35,7%) детей, умерших от РДСН, которым лечение сурфактантами не проводилось.
- 2 «Куросурф» — 26 (37,2%) детей, получивших в комплексной терапии РДСН сурфактант куросурф.

course of the disease, the structural changes in the lungs worsened: greater amounts of hyaline membranes were found; a significant part of alveoli was filled with corpuscles; foci of atelectasis and newly formed connective tissue were found [8].

Early stages of IRDS are associated with severe metabolic disorders due to antenatal and intranatal hypoxia with underlying severe morphological immaturity of a preterm infant [3, 6, 9, 11]. Primary atelectases and HMs are basic clinico-morphological types of respiratory disorders in preterm infants. Intranatal aspiration of amniotic fluid is an adverse factor impairing a normal gas exchange and contributing to impairment of alveolar epithelium and enhancement of capillary permeability and HM formation. The type of morphological changes in lungs depends on multiple factors, namely: characteristics of the course of pregnancy, gestational age, administration of surfactant and patient's life span. The effectiveness of the therapy with exogenous surfactants depends on the quality of the neonatal care, the time of switching to mechanical ventilation and the time of surfactant administration, provided the prescription instructions are strictly kept [11–13].

Application of modern treatment options led to changes in clinical and morphological (in part) manifestations of IRDS, as well as to emergence of a new form of bronchopulmonary dysplasia. A significant role is played by surfactants prescribed for prevention and treatment of IRDS and different modifications of respiratory therapy [12, 14, 15]. Important impact might have circulatory disorders caused by morphological changes in pulmonary vessels.

The purpose of the study is to evaluate morphological changes in lung vessels of preterm infants with the IRDS.

Materials and Methods

Case history records and postmortem examination protocols of 70 preterm infants who died because of severe respiratory compromise were analyzed. All newborns were divided into 3 groups:

- the IRDS group included 25 (35.7%) infants who died due to IRDS (no surfactant);
- the Curosurf group was composed of 26 (37.2%) infants who received an exogenous surfactant Curosurf as a part of a complex therapy of IRDS; usually, Curosurf was administered within first 2–5 minutes of life.
- the Surfactant BL group included 19 (27.1%) infants who received Surfactant BL as a part of a complex therapy within 2–5 hours after birth.

In all cases, the following factors were observed: unfavorable course of the pregnancy, maternal and fetal antenatal and intranatal risk factors, as well as inflammatory changes in placenta and umbilical cord (chorioamnionitis, deciduitis, intervillitis, and funiculitis) with underlying subcompensated and decompensated placental insufficiency. Anthropometric characteristics of experimental groups of newborns are presented in Table 1.

Таблица 1. Характеристика недоношенных новорожденных ($M \pm \sigma$, Me[LQ;UQ]).
Table 1. Characteristics of preterm infants ($M \pm \sigma$, Me[LQ;UQ]).

Groups	Values of parameters in groups			
	Gestational age, weeks	Body weight, g	Height, cm	Life span, hours
IRDS ($n=25$)	27.0 $\pm$ 0.5*	1035 $\pm$ 91*	34.2 $\pm$ 0.8*	55.0 $\pm$ 8.4
Curosurf ($n=26$)	29.1 $\pm$ 2.7	1455.6 $\pm$ 521.6	39.3 $\pm$ 4	55[21; 145]
Surfactant BL ($n=19$)	31.7 $\pm$ 0.7	2071 $\pm$ 147.1	43 $\pm$ 1.2	47 $\pm$ 11.8

Note. * $P < 0.05$ — significance of difference as compared to Curosurf and Surfactant BL groups.

Примечание. Для таблиц 1, 2: Groups — группы; IRDS — РДСН, Curosurf — Кюросурф, Surfactant BL — Сурфактант БЛ (то же для рис. 1, 2); Values of parameters in groups — значения параметров в группах. Gestational age, weeks — срок гестации, недель; Body weight, g — масса тела, гр; Height, cm — рост, см; Life span, hours — продолжит. жизни, часов. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с группами «Кюросурф» и «Сурфактант БЛ».

Введение кюросурфа осуществлялось, как правило, на 2–5 минутах жизни.

3 «Сурфактант БЛ» — 19 (27,1%) детей, получивших сурфактант БЛ через — 2–5 часов после рождения в комплексной терапии заболевания.

Во всех случаях имели место неблагоприятное течение беременности, антенатальные и интранатальные факторы риска со стороны матери и плода, а также, воспалительные изменения в плаценте, пуповине (хориоамнионит, децидуит, интервиллузит, фуникулит) на фоне суб- и декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности. Антропометрическая характеристика новорожденных исследуемых групп представлена в табл. 1.

Новорожденные группы «РДСН» имели достоверно меньшие гестационный возраст, массу тела и рост при рождении ($p < 0,05$). В исследование включили 44 (62,9%) ребенка с малым гестационным возрастом и с ЭНМТ при рождении. В группе «РДСН» 21 (84%) новорожденный имел ЭНМТ, в группе «Кюросурф» — 8 (30,7%) детей, в группе «Сурфактант БЛ» таких новорожденных не было.

Во время патологоанатомического вскрытия проводили макроскопическую оценку легких. Для гистологического исследования брали кусочки из разных сегментов легких, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, реактивом Шиффа, суданом, по Ван-Гизону. Гистологические и морфометрические исследования проводили с помощью микроскопа «Olympus BX 41» и компьютерной программы «Image Scope M». Регистрация изменений в препаратах легких учитывала состояние бронхов разного калибра; альвеол, альвеолярных ходов; альвеолярного и бронхиолярного эпителия; межальвеолярных перегородок; расположение, вид, количество и степень выраженности ГМ; оценивали состояние кровеносных и лимфатических сосудов, соединительной ткани. Результаты морфологического исследования сопоставляли с гестационным возрастом, состоянием ребенка при рождении, клиническими проявлениями заболевания и длительностью течения болезни. Проводили оценку зрелости легочной ткани, соответствия ее гестационному возрасту.

В гистологических срезах легких выполнили морфометрическое измерение внутреннего диаметра (DV) и толщины стенки артерий (TC_A), внутреннего диаметра вен (DV) и толщины стенки вен (TC_V). На основа-

Newborns in the IRDS group had significantly less gestational age, body weight and height at birth ($p < 0.05$). 44 (62.9%) low-gestational-age and ELBW infants were enrolled in the study. In the IRDS group, 21 (84%) newborns had ELBW; in the Curosurf group, there were 8 (30.7%) such infants; in the Surfactant BL group, there were no such infants.

Macroscopic examination of lungs was performed during the postmortem examination. Samples from different lung segments were taken for the histological test; they were fixed in 10% neutral formalin and embedded in paraffin. The histological sections were stained with hematoxylin-eosin, Schiff's reagent, sudan, and Van Gieson's stain. Histological and morphometric studies were performed using the Olympus BX 41 microscope and Image Scope M software. The registration of changes in lung specimen took into consideration the state of bronchi of various sizes; alveoli and alveolar ducts; alveolar and bronchiolar epithelium; alveolar septa; location, type, amount, and severity of HMs; in addition, the state of blood and lymphatic vessels and connective tissue was assessed. The morpho-histological findings were compared with the gestational age, infant's state at birth, clinical manifestations of the disease, and the duration of the disease. The maturity of the lung tissue and its compliance with the gestational age was assessed.

Morphometric measurements of arterial lumen diameter (DA) and wall thickness (TC_A) and venous lumen diameter (DV) and wall thickness (TC_V) were performed in histological sections of lungs. Based on the data obtained, a vascular index, Kernogan index, was calculated as the ratio between the lumen diameter and the wall thickness (DA/TC_A , DV/TC_V). Based on the measurements, all vessels were subdivided into three groups depending on the vessel diameter:

D_1 — the vessel diameter is more than 100 μm , D_2 — 51–100 μm , D_3 — less than 50 μm . DA_1 — arterial lumen diameter is more than 100 μm ; DA_2 — 51–100 μm ; DA_3 — less than 50 μm . DV_1 — venous lumen diameter is more than 100 μm ; DV_2 — 51–100 μm ; DV_3 — less than 50 μm . The corresponding wall thickness is

TC_{A1} , TC_{A2} , TC_{A3} for arteries, and TC_{V1} , TC_{V2} , TC_{V3} for veins. DA_1/TC_{A1} , DA_2/TC_{A2} , DA_3/TC_{A3} are corresponding ratios for arteries and DV_1/TC_{V1} , DV_2/TC_{V2} , DV_3/TC_{V3} for veins.

Thirty measurements were performed per each observation. Based on the data obtained, the arithmetic mean, standard deviation, and median were determined.

Critical States in Newborns

нии полученных данных проведен математический расчет сосудистого индекса — индекса Керногана, отражающего соотношение внутреннего диаметра и толщины стенки сосуда (DA/TC_A , DV/TC_V). На основании проведенных измерений выделены три группы сосудов, в зависимости от величины диаметра сосуда: D_1 — диаметр сосуда более 100 мкм, D_2 — 51–100 мкм, D_3 — менее 50 мкм. DA_1 — внутренний диаметр артерий более 100 мкм; DA_2 — 51–100 мкм; DA_3 — менее 50 мкм. DV_1 — внутренний диаметр вен более 100 мкм; DV_2 — 51–100 мкм; DV_3 — менее 50 мкм. Им соответствуют толщина сосудистой стенки артерий: TC_{A1} , TC_{A2} , TC_{A3} и вен: TC_{V1} , TC_{V2} , TC_{V3} , а также соотношение DA_1/TC_1 , DA_2/TC_2 , DA_3/TC_3 для артерий и DV_1/TC_{V1} , DV_2/TC_{V2} , DV_3/TC_{V3} для вен.

Проводилось тридцать измерений в каждом наблюдении. На основании полученных данных определялась величина средней арифметической, среднее квадратичное отклонение и медиана. При статистической обработке полученных данных применяли методы дескриптивной и вариационной статистики, непараметрические методы оценки. Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для всех недоношенных новорожденных, включенных в исследование, характерно неблагоприятное течение РДСН. Ведущим симптомом являлась дыхательная недостаточность, обусловленная первичным дефицитом сурфактанта. После оказания первичной и реанимационной помощи всех новорожденных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии. Новорожденным всех групп проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Морфологическое исследование легких новорожденных группы «РДСН» выявило наличие гиалиновых мембран различной локализации. Выявили характерные изменения микроциркуляторного русла: просвет артерий и вен расширен, эндотелий набухший, местами «слоистый». Артериальная стенка утолщена. Вокруг сосудов выражен отек тканей. Многочисленные артериоло-венные анастомозы расширены. В широких межальвеолярных перегородках выражено полнокровие капилляров, большое количество анастомозов, лимфатические сосуды имеют расширенный просвет. Под плеврой, вокруг сосудов и респираторных бронхов визуализируются мелкоочаговые скопления эритроцитов. Для новорожденных с ЭНМТ, проживших 49–72 часа, характерно полнокровие кровеносных сосудов, множественные мелкие и крупные кровоизлияния в плевру, септы, вокруг сосудов и бронхов. У некоторых больных визуализируются очаговые кровоизлияния в альвеолы.

У всех новорожденных группы «Куросурф» также выявили гиалиновые мембраны, различной толщины и локализации. Расстройства микроге-

Methods of descriptive and variation statistics, as well as nonparametric methods were applied for the statistical treatment of findings. The difference was considered significant with a confidence level of $P < 0.05$.

Results and Discussion

Unfavorable course of IRDS was typical for all newborns enrolled in the study. Respiratory compromise caused by primary surfactant deficiency was the leading symptom. All newborns were transferred into the intensive care unit after primary care and neonatal resuscitation. Mechanical ventilation (MV) was applied for newborns in all groups.

The morphological examination of IRDS group newborns' lungs demonstrated the presence of hyaline membranes in various locations. Typical changes of the microcirculatory bed were found: the arterial and venous lumens were dilated; the endothelium was swollen and laminated in some areas. The arterial wall was thickened. There was severe perivascular tissue edema. Multiple arteriovenous anastomoses were dilated. There were marked capillary plethora and a great number of anastomoses in wide alveolar septa; lymphatic vessels had dilated lumens. Small-focal deposits of red blood cells were visualized under the pleura and around vessels and respiratory bronchi. Vascular plethora, multiple small and large hemorrhages into pleura and septa and around vessels and bronchi are typical for newborns with ELBW at 49–72 hours of age. Focal hemorrhages into alveoli were visualized in some patients.

Hyaline membranes of various thickness and location were found in all Curosurf group newborns, as well. Disorders of microhemocirculation depend on a number of factors: gestational and postnatal age and the duration of MV. In very preterm infants with ELBW who died within 6–16 hours after delivery, the lumen of blood vessels was dilated, the wall was thickened, the endothelium is loose, and there were red blood cell aggregations in the lumen. The number of arteriovenous anastomoses varied. Hemorrhage of different severity and location were typical for this group of newborns: large hemorrhage were detected around vessels and bronchi, and the small ones were located subpleurally. When the life span expanded to 66 hours, capillary plethora was found in alveolar septa; there was also a great number of empty arteriovenular anastomoses. There were small single hemorrhages under the pleura, into septa, and around vessels and bronchi.

In the Surfactant BL group newborns, circulation disorders depending on the life span were found in addition to hyaline membranes of various degrees of severity. In the event of a lethal outcome within 6–12 hours after the delivery, hemorrhages into the interlobular tissue were found. Multiple RBC aggregations were located around vessels and bronchi and in the interstitial space. All vessels were dilated, the wall was thickened,

моциркуляции зависят от ряда факторов: гестационного и постнатального возраста, длительности ИВЛ. У глубоко недоношенных новорожденных с ЭНМТ, умерших через 6–16 часов после рождения, просвет кровеносных сосудов расширен, стенка утолщена, эндотелий рыхлый, в просвете — сладжи эритроцитов. Количество артерио-венозных анастомозов варьирует. Для новорожденных этой группы характерны кровоизлияния различной степени выраженности и локализации: вокруг сосудов и бронхов находятся крупные кровоизлияния; мелкие — располагаются субплеврально. При увеличении продолжительности жизни до 66 часов в межальвеолярных перегородках выражены капиллярное полнокровие, определяется большое число пустых артериоло-венулярных анастомозов. Выявляются мелкие единичные кровоизлияния под плевру, в септы, вокруг сосудов и бронхов.

Для новорожденных группы «Сурфактант БЛ», в легких наряду с гиалиновыми мембранами различной степени выраженности, выявили нарушения расстройства кровообращения, которые также зависели от продолжительности жизни. При наступлении летального исхода через 6–12 часов после рождения выявляются кровоизлияния в междолевую ткань. Множественные эритроцитарные скопления располагаются вокруг сосудов, перибронхиально, в интерстициальном пространстве. Все сосуды расширены, стенка утолщена, эндотелий набухший; визуализируется большое количество полнокровных анастомозов, сладжи эритроцитов. При увеличении продолжительности жизни до 12–36 часов расстройства кровообращения усугубляются, происходит дальнейшая дилатация кровеносных сосудов, в том числе перибронхиально, в их просветах — сладжи эритроцитов. Стенки артерий и артериол утолщены, эндотелий сосудов набухший, с зернистой цитоплазмой. Полнокровные артериовенозные анастомозы располагаются преимущественно перибронхиально и субплеврально. Прогрессирование заболевания сопровождается нарушениями микроциркуляции, проявляющиеся полнокровием венул и капилляров, просвет сосудов при этом расширен, большое число артерио-венозных анастомозов. Перибронхиально отмечается большое количество сосудов разного калибра со сглаженным, почти плоским эндотелием. Не характерны кровоизлияния в септы вокруг сосудов и бронхов.

Таким образом, независимо от вида применяемого сурфактанта, у недоношенных новорожденных выявили аналогичные изменения микроциркуляции в легких: расширение просвета артерий и вен, утолщение стенки сосудов. Прогрессирование РДСН сопровождается дальнейшей дилатацией кровеносных сосудов легких.

Результаты морфометрического исследования артериального сосудистого русла легких

and the endothelium was swollen; a great number of plethoric anastomoses and RBC sludge were visualized. When the life span was expanded to 12–36 hours, the circulatory disorders worsened, further dilation of blood vessels took place (including those located peribronchially); there was RBC sludge in their lumens. Arterial and arteriolar walls were thickened, the endothelium was swollen, with poliooplasm. Plethoric arteriovenous anastomoses were located mainly peribronchially and subpleurally. The diseases progression was associated with disorders of microhemocirculation in the form of plethoric venules; at that, the vascular lumen is dilated; there were a lot of arteriovenous anastomoses. In the peribronchial space, there was a great number of vessels of various sizes with smoothened, almost flat endothelium. Hemorrhages into septa and around vessels and bronchi were not typical.

Therefore, irrespective of the type of the surfactant applied, preterm infants presented similar changes in the lung microcirculation that included dilation of arterial and venous lumen and vascular wall thickening. The IRDS progression was associated with further dilation of pulmonary blood vessels.

Results of the morphometric examination of the pulmonary arterial bed are presented in Fig. 1. The arterial bed of newborns in the IRDS and Curosurf groups was composed of vessels having up to 50 μm in diameter. Larger arteries (51–100 μm in diameter) and arteries of more than 100 μm in diameter are distributed uniformly and comprise 1/3 of the total number of visualized vessels. The invert correlation of the arterial vascular bed was typical for the infants in the Surfactant BL group: arteries of 50 μm in diameter comprise 30% of all vessels, and arteries of more than 100 μm in diameter prevailed.

The venous bed of newborns consisted mainly of vessels with a diameter less than 50 μm (Fig. 2). For instance, in IRDS group newborns, 86.3% of vessels were small-diameter blood vessels; in infants from other groups, the percentage of venous vessels was about 70%. Veins, diameter of which is 51–100 μm , were significantly more common ($P<0.05$) in infants from the Curosurf group, whereas the venous vessels with a diameter more than 100 μm were typical for newborns from the Surfactant BL group ($P<0.05$).

TC_A and the D_A/TC_A ratio is one of criteria for assessment of the vascular bed (Table 2). In the Surfactant BL group newborns, the DA_1 , TC_{A1} values differed significantly from those in IRDS and Curosurf groups ($P<0.05$). In vessels of a smaller diameter (51–100 μm), the morphometric parameters changed as follows:

DA_2 was significantly higher in the IRDS group infants; at that, TC_{A2} was significantly lower as compared to other groups ($P<0.05$). DA_3 was significantly lower in Curosurf group newborns versus IRDS and Surfactant BL groups ($P<0.05$). Irrespective of the treatment type, the following general regularities

Critical States in Newborns

представлены на рис. 1. У новорожденных групп «РДСН» и «Курорсиф» артериальное русло легких представлено, в основном, сосудами диаметром до 50 мкм. Артерии более крупного диаметра 51–100 мкм и артерии, диаметром более 100 мкм распределяются равномерно и составляют 1/3 от общего количества визуализируемых сосудов. Для детей группы «Сурфактант БЛ» характерно обратное соотношение артериального сосудистого русла: артерии диаметром до 50 мкм составляют 30% от всех сосудов, преобладают артерии диаметром более 100 мкм.

Венозное русло новорожденных всех групп представлено, в основном, сосудами диаметром менее 50 мкм (рис. 2). Так, у новорожденных группы «РДСН» 86,3% сосудов являются венами малого диаметра, у детей остальных групп удельный вес венозных сосудов составляет около 70%. Вены диаметром 51–100 мкм достоверно ($p < 0,05$) чаще встречаются у детей группы «Курорсиф», а венозные сосуды, диаметром более 100 мкм характерны для новорожденных группы «Сурфактант БЛ» ($p < 0,05$).

Одним из критериев оценки сосудистого русла является TC_A и соотношение DA_A/TC_A (табл. 2). У детей группы «Сурфактант БЛ» величины DA_1 , TC_{A1} статистически значимо отличаются от детей групп «РДСН» и «Курорсиф» ($p < 0,05$). При уменьшении диаметра сосуда до 51–100 мкм, морфометрические показатели изменяются: DA_2 достоверно больше у детей группы «РДСН», при этом TC_{A2} достоверно уменьшается по сравнению с детьми других групп ($p < 0,05$). DA_3 достоверно

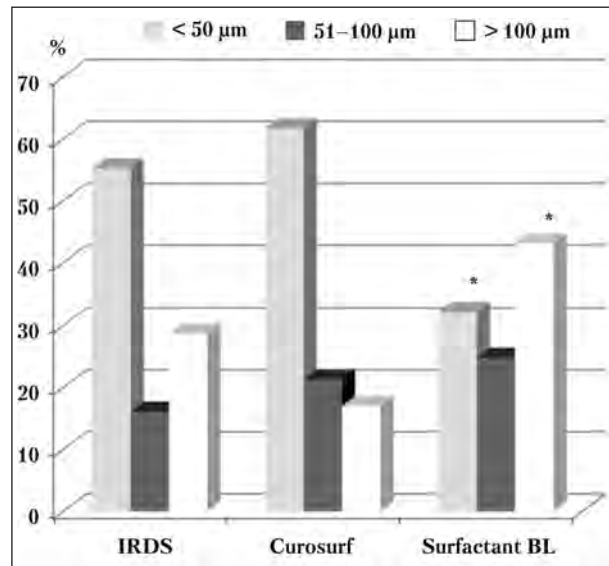


Рис. 1. Диаметры (мкм) сосудов артериального русла в легких новорожденных.

Fig. 1. Diameters (μm) of arterial bed vessels in newborns' lungs.

Note. * – $P < 0.05$ – statistically significant difference in diameters of pulmonary arterial bed vessels in the Surfactant BL as compared to IRDS and Curosurf groups.

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия диаметров сосудов артериального русла легких новорожденных группы «Сурфактант БЛ», по сравнению с группами «РДСН» и «Курорсиф».

were found: despite the decrease in arterial diameter, the DA_1/TC_{A1} and DA_2/TC_{A2} ratios were stable; only in arteries of 50 μm in diameter, the DA_3/TC_{A3} value became lower than DA_1/TC_{A1} . The changes are statistically significant ($P < 0.05$).

Таблица 2. Морфометрическая характеристика сосудов легких у новорожденных с РДСН ($M \pm \sigma$; Me[LQ;UQ]).
Table 2. Morphometric characteristics of pulmonary vessels in newborns with IRDS ($M \pm \sigma$; Me[LQ;UQ]).

Parameters	Values of parameters in groups		
	IRDS (n=25)	Curosurf (n=26)	Surfactant BL (n=19)
$DA_1, \mu m$	91.3 ± 47.3	100 ± 58	$109 [70.2; 340]^*$
$TC_{A1}, \mu m$	74.3 ± 32.8	75.9 ± 35.9	$125 \pm 82.9^*$
DA_1/TC_{A1}	2.3 ± 1.5	1.8 ± 0.7	2 ± 1
$DA_2, \mu m$	$51.5 \pm 22.1^*$	38.4 ± 11.8	39.4 ± 15
$TC_{A2}, \mu m$	$29.9 \pm 11.5^*$	35.9 ± 8	36.4 ± 9.7
DA_2/TC_{A2}	2 ± 1	1.4 ± 0.5	1.9 ± 0.7
$DA_3, \mu m$	19.2 ± 9.8	$13.7 \pm 8.6^*$	16.3 ± 4.8
$TC_{A3}, \mu m$	20.1 ± 6.4	20.7 ± 6.2	21 ± 5.2
DA_3/TC_{A3}	$1.5 \pm 0.9^{\#}$	$1 \pm 0.6^{\#}$	$1.6 \pm 0.3^{\#}$
$DV_1, \mu m$	192.6 ± 99.5	$98.9 \pm 20^*$	$102 [80.6; 183.5]$
$TC_{V1}, \mu m$	42.7 ± 18.2	$18.1 \pm 7.4^*$	49.4 ± 32.5
DV_1/TC_{V1}	5.7 ± 1.6	7.2 ± 3	5.1 ± 3.8
$DV_2, \mu m$	54.6 ± 10.8	46.8 ± 5.4	58.9 ± 14.6
$TC_{V2}, \mu m$	14.9 ± 6.9	11.4 ± 2.6	15.9 ± 6.7
DV_2/TC_{V2}	4.8 ± 2	4.8 ± 1.8	5.4 ± 2.3
$DV_3, \mu m$	23.4 ± 8.2	19.4 ± 7.8	20.7 ± 7.2
$TC_{V3}, \mu m$	8.5 ± 2.3	9.5 ± 3.6	9.8 ± 3.1
DV_3/TC_{V3}	$3.4 \pm 1^{\#}$	$2.8 \pm 1.1^{\#}$	$3.2 \pm 0.9^{\#}$

Note. For explanation of abbreviations see materials and methods. * – $P < 0.05$ – statistically significant difference as compared to other groups. # – $P < 0.05$ – statistically significant difference as compared to DA_1/TC_{A1} and DV_1/TC_{V1} .

Примечание. Расшифровка аббревиатуры в материалах и методах. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия по сравнению с остальными группами. # – $p < 0,05$ – статистически значимые различия по сравнению с DA_1/TC_{A1} и DV_1/TC_{V1} .

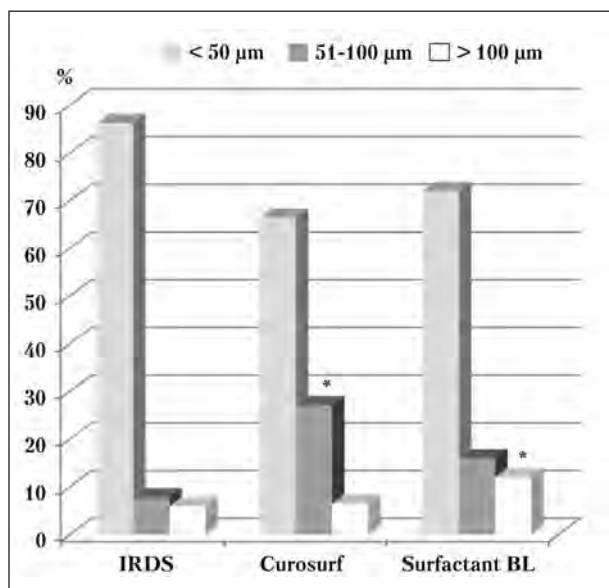


Рис. 2. Диаметры (мкм) сосудов венозного русла в легких новорожденных.

Fig. 2. Diameters (μm) of venous bed vessels in newborns' lungs.

Note. * — $P < 0.05$ — statistically significant difference in diameters of pulmonary venous bed vessels in the Curosurf group as compared to IRDS and Surfactant BL groups. # — $P < 0.05$ — statistically significant difference in diameters of pulmonary venous bed vessels in the Surfactant BL as compared to IRDS and Curosurf groups.

Примечание. * — $p < 0,05$ — статистически значимые различия диаметров сосудов венозного русла легких новорожденных группы «Куросурф», по сравнению с группами «РДСН» и «Сурфактант БЛ». # — $p < 0,05$ — статистически значимые различия диаметров сосудов венозного русла легких новорожденных группы «Сурфактант БЛ», по сравнению с группами «РДСН» и «Куросурф».

меньше у новорожденных группы «Куросурф» по сравнению с новорожденными групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ» ($p < 0,05$). Независимо от вида лечения, в исследовании выявлена общая закономерность: несмотря на уменьшение диаметра артерий, соотношения DA_1/TC_{A1} и DA_2/TC_{A2} остаются стабильными, лишь при диаметре артерий менее 50 мкм, происходит уменьшение величины DA_3/TC_{A3} по сравнению с величиной DA_1/TC_{A1} . Выявленные изменения являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Величина DA_3/TC_{A3} достоверно меньше у детей группы «Куросурф» по сравнению с новорожденными групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ» ($p < 0,05$). Изменение толщины стенки сосудов и диаметра просвета сосудов обусловлено, вероятно, развитием ее отека.

Для венозного русла, которое отражает емкостную функцию отдела легких, характерны следующие изменения: у новорожденных группы «Куросурф» величины DV_1 и TC_{V1} статистически значимо меньше по сравнению с детьми групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ» ($p < 0,05$). При сравнении сосудов диаметром до 51–100 мкм DV_2 и TC_{V2} отличий не выявили. У детей всех групп при

The DA_3/TC_{A3} value was significantly lower in Curosurf group newborns versus IRDS and Surfactant BL groups ($P < 0.05$). Alterations in the vascular wall and lumen diameter could be caused by their swelling.

As for the venous bed reflecting the capacitive function of a lung segment, the following changes were typical: in the Curosurf group newborns, the DV_1 and TC_{V1} values were significantly lower as compared to IRDS and Surfactant BL groups ($P < 0.05$). A comparison of vessels with a diameter of up to 51–100 μm, no differences in DV_2 and TC_{V2} values was found. In all groups, in the event of a decrease in a vein diameter, the DV_3/TC_{V3} ratio was lower than the DV_1/TC_{V1} ratio; in addition, the DV_3/TC_{V3} value was significantly lower in the Curosurf group infants as compared to infants from other groups ($P < 0.05$).

Therefore, certain difference in morphometric parameters of lung vessels was found. The most significant changes in the arterial wall thickness (TC_A) and its swelling were typical for arteries with a total diameter of more than 51 μm, as evidenced from this study. In babies of the IRDS group, the greatest (TC_A) changes were typical for arteries of 51–100 μm in diameter. Changes in walls of large arteries were typical for the Surfactant BL group. In the Curosurf group, no significant changes in the parameters under the test were found ($P > 0.05$). In this group (as compared to IRDS and Surfactant BL groups), there were minimal changes in vein characteristics and the minimal venous wall thickness (TC_V) (>100 μm in diameter). The Kernogan index for veins with small diameter was minimal.

The gas exchange after the delivery depends on the morphological maturity of lungs and biochemical maturity of endogenous surfactant. These processes are controlled by different mechanisms and transcription bonds [16]. Any impairment of the gas-exchange function of lungs in preterm infants is caused by features of structural and topological maturity of the pulmonary microcirculatory bed and depends on the gestational age. Many factors affect the process of morphological and biochemical maturity of lungs and surfactant. Experiments in newborn rats demonstrated that chronic perinatal hypoxia affected the weight of lungs and the number of alveoli at birth; these parameters were significantly lower in rats that underwent hypoxia, than those in normoxia. Chronic hypoxia regulates the expression of genes which are involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension and postnatal lung remodeling [17]. The persisting pulmonary hypertension, which complicates the course of the IRDS, is associated with the increase of total cross-sectional area and the thickness of the external layer of blood vascular walls. Selection of a treatment option based on the disease pathogenesis is essential. MV, non-invasive methods of respiratory support in

уменьшении диаметра вен соотношение DV_3/TC_{V3} уменьшается, по сравнению с соотношением DV_1/TC_{V1} кроме того величина DV_3/TC_{V3} достоверно меньше у детей группы «Курсурф», по сравнению с пациентами других групп ($p < 0,05$).

Таким образом, выявили некоторые отличия в морфометрических показателях сосудов легких. Наибольшие изменения TC_A , ее отек характерны для артерий с общим диаметром более 51 мкм, что подтверждается проведенными исследованиями. У детей группы «РДСН» наибольшие изменения TC_A характерны для артерий с диаметром 51–100 мкм. Изменение стенок крупных артерий характерны для новорожденных группы «Сурфактанта БЛ». В группе «Курсурф» не выявили достоверных изменений исследуемых показателей ($p > 0,05$). В этой же группе, по сравнению с группами «РДСН» и «Сурфактант БЛ», отмечали минимальные изменения показателей венозных сосудов, наименьшая TC_V вен с диаметром более 100 мкм. Индекс Керногана для вен малого диаметра был минимальным.

Газообмен после рождения полностью зависит от морфологической зрелости легких и биохимической зрелости эндогенного сурфактанта. Эти процессы контролируются различными механизмами и транскрипционными связями [16]. Любая форма нарушения газообменной функции легких у недоношенных новорожденных обусловлена особенностями структурного и топологического созревания микроциркуляторного русла легких и зависит от гестационного возраста. На процесс морфологической и биохимической зрелости легких и сурфактанта влияют многие факторы. В эксперименте на новорожденных крысах показано, что хроническая перинатальная гипоксия влияет на массу легких, количество альвеол при рождении, у крыс, подвергшихся гипоксии, эти показатели значительно меньше, чем при нормоксии. Хроническая гипоксия регулирует экспрессию генов, которые участвуют в патогенезе легочной гипертензии и постнатального ремоделирования легких [17]. Персистирующая легочная гипертензия, осложняющая течение РДСН, сопровождается увеличением общей площади поперечного сечения, толщины наружного слоя стенки кровеносных сосудов. Важным является выбор метода лечения, который основан на патогенезе заболевания. Стандартом в лечении РДСН являются проведение ИВЛ, неинвазивные методы респираторной поддержки в сочетании с заместительной терапией сурфактантами. При крайне тяжелом варианте течения РДСН применяется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Применение метода не только восстанавливает оксигенацию, но и влияет на уменьшение толщины стенки кровеносного сосуда, медиальной площади поперечного сечения в артериях с наружным диаметром менее 75 мкм, и снижение толщины стенки кровеносного сосуда и общую стенку площадь поперечного сечения в арте-

combination with the surfactant replacement therapy are standard options for the IRDS treatment. In extremely severe IRDS, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is applied. This technique not only restores oxygenation, but also affects the decrease in the blood vascular wall thickness, the cross-sectional medial area in arteries with an external diameter of less than 75 μm , as well as the decrease in the thickness of a vascular wall and total cross-sectional area of arteries with an external diameter of 75–150 μm ; therefore, the ECMO decreases the severity of morphometric changes in small pulmonary arteries. These results should be taken into consideration in the clinical practice [18].

Chemotaxis activity, cytokines $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-11, VEGF, $\text{TGF-}\alpha$ and $\text{TGF-}\beta$, cause serious impairment of capillary endothelium and alveolar epithelium resulting in formation of hyaline membranes [19]. The lung sonography demonstrated the correlation between sonographic findings and all oxygenation parameters irrespective of the gestational age; and it is the indication for prescription of surfactants for preterm infants with the gestational age of less than 34 weeks and respiratory support in the continuous positive airway pressure mode [20].

Surfactants used for prevention and treatment of IRDS are known to increase the functional residual capacity by improving the blood flow in regions with increased ventilation [21, 22]; they enhance oxygenation [22, 23] and decrease the pulmonary vascular resistance [24, 25]. The normalization of infant's oxygenation status helps to eliminate the tissue hypoxia; the regulation of the vascular tone, including that in pulmonary vessels, is restored thus leading to improved blood supply of lungs. At the same time, the persistent hypoxia sustains decreased pulmonary vascular lumen. It is caused by a cascade of pathological reactions typical for IRDS.

Conclusion

Evaluation of the microcirculatory bed of lungs in IRDS patients is an urgent problem because the pulmonary gas exchange impairment in preterm infants is primarily caused by circulatory and microcirculatory disorders of various degrees of severity that result from anatomic and functional immaturity of the pulmonary microcirculatory bed. In cases of unfavorable outcomes, dilation of arterial and venous lumen and vascular wall thickening might be considered as main signs of microcirculatory disorders. Surfactants affect changes in the diameter of lumen of pulmonary vessels, especially those with a diameter more than 50 μm , presumably improving the blood supply of the lungs. Minimal changes of tested parameters were typical for newborns on Curosurf versus IRDS and Surfactant BL groups of infants. Due to administration of surfactants, the improved tissue oxygenation triggers the mecha-

риях с наружным диаметром 75–150 мкм, тем самым ЭКМО уменьшает степень выраженности морфометрических изменений в мелких легочных артериях. Эти результаты нужно учитывать в клинической работе [18].

Активность хемотаксиса, цитокины TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11, VEGF, TGF- α и TGF- β , вызывают серьезное повреждение эндотелия капилляров и эпителия альвеол, в результате чего происходит формирование гиалиновых мембран [19]. Ультразвуковое исследование легких показало наличие корреляции УЗ — признаков со всеми показателями оксигенации, независимо от гестационного возраста, что является показанием для применения сурфактантов у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 34 недель и респираторной поддержки в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях [20].

Известно, что препараты сурфактантов, применяющиеся для профилактики и лечения РДСН, увеличивают функциональный остаточный объем легких, вызывая улучшение кровотока в регионах увеличенной вентиляции [21, 22]; повышают оксигенацию [22, 23] и снижают легочное сосудистое сопротивление [24, 25]. Нормализация кислородного статуса ребенка способствует ликвидации тканевой гипоксии, восстанавливается регуляция сосудистого тонуса, в том числе, сосудов легких, что направлено на улучшение кровоснабжения в легких. В то же время, сохраняющаяся гипоксия поддерживает уменьшение просвета сосудов в легких обусловлено запуском каскада патологических реакций, характерных для течения РДСН.

nism of regulation of the vascular tone; it also can contribute to the improvement of blood supply of lungs and favorable course of the disease.

Заключение

Исследование микроциркуляторного русла легких при РДСН является актуальной практической задачей, т.к. нарушение газообменной функции легких у недоношенных новорожденных обусловлено, в первую очередь, нарушением кровообращения и микроциркуляции различной степени выраженности на фоне анатомо-функциональной незрелости микроциркуляторного русла легких. При неблагоприятном исходе заболевания основными признаками нарушения микроциркуляции в легких являются расширение просвета артерий и вен, утолщение стенки сосудов. Препараты сурфактантов оказывают влияние на изменение просвета артерий и вен легких, особенно диаметром более 50 мкм, что направлено, вероятно, на улучшение кровоснабжения в легких. Для новорожденных, получивших курс сурф, характерны минимальные значения показателей, по сравнению с новорожденными групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ». На фоне применения сурфактантов улучшение оксигенации тканей запускает механизм регуляции сосудистого тонуса, что также может способствовать улучшению кровоснабжения легких и благоприятному течению заболевания.

Литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Тенденции младенческой смертности в Российской Федерации в 1990–2012 гг. *Вестник РАМН*. 2014; 11–12: 31–38. PMID: 25971124
2. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Halliday H.L.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology*. 2013; 103 (4): 353–368. <http://dx.doi.org/10.1159/000349928>. PMID: 23736015
3. Мороз В.В., Голубев А.М., Перепелица С.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Патогенез, диагностика, клиника, лечение. Саарбрюкен: Palmarium Academic Publishing; 2014: 127.
4. Ковтун О.П., Цыган П.Б. Преждевременное рождение и программирование заболеваний. Вклад интенсивной терапии. *Вопр. совр. педиатрии*. 2014; 13 (5): 26–30. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v13i5.1146>
5. Лебедева О.В., Чикина Т.А. Факторы риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Вопр. совр. педиатрии*. 2014; 13 (6): 35–39. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>
6. Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term of term newborns with acute RDS. *J. Perinatol*. 2006; 26 (Suppl 1): S51–S56. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211474>. PMID: 16625226
7. Fratto V.M., Ananth C.V., Gyamfi-Bannerman C. Late preterm neonatal morbidity in hypertensive versus normotensive women. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35 (2): 241–249. <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2016.1139720>. PMID: 26930156
8. Рыжановский Б.Я., Лебедево О.А. Формирование гиалиновых мембран в легких белых крыс как результат воздействия блеомицина в неонатальном периоде. *Бюл. экпер. биологии и медицины*. 2015; 160 (9): 379–383.

References

1. Baranov A.A., Namazova – Baranova L.S., Albitsky V.Yu., Terletskaia R.N. Tendentsii mladencheskoi smertnosti v Rossiiskoi Federatsii v 1990–2012 g.g. [Trends in infant mortality in the Russian Federation 1990–2012]. *Vestnik RAMN*. 2014; 11–12: 31–38. PMID: 25971124. [In Russ.]
2. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Halliday H.L.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology*. 2013; 103 (4): 353–368. <http://dx.doi.org/10.1159/000349928>. PMID: 23736015
3. Moroz V.V., Golubev A.M., Perepelitsa S.A. Respiratory distress-syndrom novorozhdennykh. Patogeneiz, diagnostika, klinika, lechenie. [Newborn respiratory distress syndrome. Pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2014: 127. [In Russ.]
4. Kovtun O.P., Tsyganyan P.B. Prezhdevremennoe rozhdenie i programmirovaniye zabolevaniy. Vklad intensivnoi terapii. [Premature birth and disease programming. Contribution of neonatal intensive care]. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2014; 13 (5): 26–30. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v13i5.1146>. [In Russ.]
5. Lebedeva O.V., Chikina T.A. Faktory riska rannei neonatalnoi smertnosti u novorozhdennykh s ochen nizkoi i ekstremalno nizkoi massoi tela pri rozhdenii. [Risk factors for the early neonatal mortality in newborns with very low and extremely low birth weight]. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2014; 13 (6): 35–39. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>. [In Russ.]
6. Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term of term newborns with acute RDS. *J. Perinatol*. 2006; 26 (Suppl 1): S51–S56. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211474>. PMID: 16625226
7. Fratto V.M., Ananth C.V., Gyamfi-Bannerman C. Late preterm neonatal morbidity in hypertensive versus normotensive women. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35 (2): 241–249. <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2016.1139720>. PMID: 26930156

Critical States in Newborns

9. Перепелица С.А. Заместительная терапия сурфактантом «Альвео-факт» респираторного дистресс-синдрома у новорожденных (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 44–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-44-50>
10. Перепелица С.А., Лучина А.А. Ингаляционная сурфактанттерапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>
11. Reuter S., Moser C., Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr. Rev.* 2014; 35 (10): 417–428. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.35-10-417>. PMID: 252744969
12. Голубев А.М., Перепелица С.А., Смердова Е.Ф., Мороз В.В. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (3): 49–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-3-49>
13. Hermansen C.L., Mahajan A. Newborn respiratory distress. *Am. Fam. Physician.* 2015; 92 (11): 994–1002. PMID: 26760414
14. Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В., Сиденко А.В., Басаргина Е.Ю., Павлюкова Е.В., Пожарищенская В.К. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания. *Вопр. соед. педиатрии*. 2015; 14 (4): 514–518. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1392>
15. Porzionato A., Guidolin D., Macchi V., Sarasin G., Grisafi D., Tortorella C., Dedja A., Zaramella P., De Caro R. Fractal analysis of alveolarization in hyperoxia-induced rat models of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 310 (7): L680–L688. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00231.2015>. PMID: 26851258
16. Whitsett J.A., Weaver T.E. Alveolar development and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (1): 1–7. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0128PS>. PMID: 25932959
17. Truog W.E., Xu D., Ekekezie I.I., Mabry S., Rezaiekhalegh M., Svojanovsky S., Soares M.J. Chronic hypoxia and rat lung development: analysis by morphometry and directed microarray. *Pediatr. Res.* 2008; 64 (1): 56–62. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31817289f2>. PMID: 18344904
18. van Heijst A., Haasdijk R., Groenman F., van der Staak F., Hulsbergen-van de Kaa C., de Krijger R., Tibboel D. Morphometric analysis of the lung vasculature after extracorporeal membrane oxygenation treatment for pulmonary hypertension in newborns. *Virchows Arch.* 2004; 445 (1): 36–44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-004-1044-y>. PMID: 15175881
19. Iliodromiti Z., Zygouris D., Sifakis S., Pappa K.I., Tsikouras P., Salakos N., Daniilidis A., Siristatidis C., Vrachnis N. Acute lung injury in preterm fetuses and neonates: mechanisms and molecular pathways. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26 (17): 1696–1704. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.798284>. PMID: 23611524
20. Brat R., Yousef N., Klifa R., Reynaud S., Shankar Aguilera S., De Luca D. Lung ultrasound score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 (8): e151797. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1797>. PMID: 26237465
21. Goldsmith L.S., Greenspan J.S., Rubenstein S.D., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant: alveolar recruitment versus increased distention. *J. Pediatr.* 1991; 119 (3): 424–428. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82057-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82057-8). PMID: 1880658
22. Sandberg K.L., Lindstrom D.P., Sjöqvist B.A., Parker R.A., Cotton R.B. Surfactant replacement therapy improves ventilation inhomogeneity in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24 (5): 337–343. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199711\)24:5<337::AID-PPUL6%3E3.3.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199711)24:5<337::AID-PPUL6%3E3.3.CO;2-E). PMID: 9407567
23. Auten R.L., Notter R.H., Kendig J.W., Davis J.M., Shapiro D.L. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics.* 1991; 87 (1): 101–107. PMID: 1984603
24. Clyman R.I., Jobe A., Heymann M., Ikegami M., Roman C., Payne B., Mauray F. Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J. Pediatr.* 1982; 100 (1): 101–107. PMID: 6948942
25. Heldt G.P., Pesonen E., Merritt T.A., Elias W., Sahn D.J. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Pediatr. Res.* 1989; 25 (3): 305–310. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198903000-00020>. PMID: 2649864
8. Ryzhanovsky B.Ya., Lebedko O.A. Formirovanie gialinovykh membran v legkikh belykh kryss kak rezultat vozdeystviya bleomitsina v neonatalnom periode. [Formation of hyaline membranes in the lungs of white rats as a result of exposure to bleomycin in the neonatal period]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2015; 160 (9): 379–383. [In Russ.]
9. Perepelitsa S.A. Zamestitelnaya terapiya surfaktantom "Alveofakt" respiratornogo distress-sindroma u novorozhdennykh (pilotnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Replacement therapy with the surfactant alveofact for neonatal respiratory distress syndrome: a pilot study. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 44–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-44-50>. [In Russ.]
10. Perepelitsa S.A., Luchina A.A. Ingalyatsionnaya surfaktant-terapiya u novorozhdennykh pri iskusstvennoi ventilyatsii legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled surfactant therapy in newborns in artificial lung ventilation. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>. [In Russ.]
11. Reuter S., Moser C., Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr. Rev.* 2014; 35 (10): 417–428. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.35-10-417>. PMID: 252744969
12. Golubev A.M., Perepelitsa S.A., Smerdova E.F., Moroz V.V. Kliniko-morfologicheskie osobennosti dykhatelnykh rasstroystv u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Clinical and morphological features of respiratory disorders in preterm neonates. *General Reanimatology*]. 2008; 4 (3): 49–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-3-49>. [In Russ.]
13. Hermansen C.L., Mahajan A. Newborn respiratory distress. *Am. Fam. Physician.* 2015; 92 (11): 994–1002. PMID: 26760414
14. Davydova I.V., Anikin A.V., Kustova O.V., Sidenko A.V., Basargina E.Yu., Pavlyukova E.V., Pozharishchenskaya V.K. Bronkhologicheskaya displaziya v postsurfaktantnuyu eru: rezultaty obyektivnoi otsenki techeniya zabolevaniya. [Bronchopulmonary dysplasia in post-surfactant era: results of an objective assessment of the disease]. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2015; 14 (4): 514–518. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1392>. [In Russ.]
15. Porzionato A., Guidolin D., Macchi V., Sarasin G., Grisafi D., Tortorella C., Dedja A., Zaramella P., De Caro R. Fractal analysis of alveolarization in hyperoxia-induced rat models of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 310 (7): L680–L688. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00231.2015>. PMID: 26851258
16. Whitsett J.A., Weaver T.E. Alveolar development and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (1): 1–7. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0128PS>. PMID: 25932959
17. Truog W.E., Xu D., Ekekezie I.I., Mabry S., Rezaiekhalegh M., Svojanovsky S., Soares M.J. Chronic hypoxia and rat lung development: analysis by morphometry and directed microarray. *Pediatr. Res.* 2008; 64 (1): 56–62. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31817289f2>. PMID: 18344904
18. van Heijst A., Haasdijk R., Groenman F., van der Staak F., Hulsbergen-van de Kaa C., de Krijger R., Tibboel D. Morphometric analysis of the lung vasculature after extracorporeal membrane oxygenation treatment for pulmonary hypertension in newborns. *Virchows Arch.* 2004; 445 (1): 36–44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-004-1044-y>. PMID: 15175881
19. Iliodromiti Z., Zygouris D., Sifakis S., Pappa K.I., Tsikouras P., Salakos N., Daniilidis A., Siristatidis C., Vrachnis N. Acute lung injury in preterm fetuses and neonates: mechanisms and molecular pathways. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26 (17): 1696–1704. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.798284>. PMID: 23611524
20. Brat R., Yousef N., Klifa R., Reynaud S., Shankar Aguilera S., De Luca D. Lung ultrasound score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 (8): e151797. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1797>. PMID: 26237465
21. Goldsmith L.S., Greenspan J.S., Rubenstein S.D., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant: alveolar recruitment versus increased distention. *J. Pediatr.* 1991; 119 (3): 424–428. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82057-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82057-8). PMID: 1880658
22. Sandberg K.L., Lindstrom D.P., Sjöqvist B.A., Parker R.A., Cotton R.B. Surfactant replacement therapy improves ventilation inhomogeneity in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24 (5): 337–343. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199711\)24:5<337::AID-PPUL6%3E3.3.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199711)24:5<337::AID-PPUL6%3E3.3.CO;2-E). PMID: 9407567
23. Auten R.L., Notter R.H., Kendig J.W., Davis J.M., Shapiro D.L. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics.* 1991; 87 (1): 101–107. PMID: 1984603
24. Clyman R.I., Jobe A., Heymann M., Ikegami M., Roman C., Payne B., Mauray F. Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J. Pediatr.* 1982; 100 (1): 101–107. PMID: 6948942
25. Heldt G.P., Pesonen E., Merritt T.A., Elias W., Sahn D.J. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Pediatr. Res.* 1989; 25 (3): 305–310. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198903000-00020>. PMID: 2649864

Поступила 03.06.16

Received 03.06.16

Оценка качества базовых и расширенных реанимационных мероприятий в многопрофильном стационаре (симуляционный курс)

А. Н. Кузовлев¹, С. Н. Абдусаламов², К. А. Кузьмичев³

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

² Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

³ Московский Клинический Научно-Практический Центр,
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Assessment of the Quality of Basic and Expanded Resuscitative Measures in a Multifield Hospital (Simulation Course)

Artem N. Kuzovlev¹, Sergey N. Abdusalamov², Kirill A. Kuz'michev³

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

² Advanced Training Institute, Federal Medico-Biological Agency of Russia,
91 Volokolamskoye Highway, Moscow 125371, Russia

³ Moscow Clinical Theoretical and Practical Center,
86 Entuziastov Highway, Moscow 111123, Russia

На выживаемость больных при внезапной остановке кровообращения (ВОК) влияет не только немедленное начало реанимационных мероприятий, но и их качество.

Цель исследования. Оценить в рамках симуляционного курса соответствие современным национальным и международным рекомендациям базовых и расширенных реанимационных мероприятий, проводимых медицинскими работниками в стационаре.

Материалы и методы. Исследование проведено в многопрофильном стационаре г. Москвы в 2016 г. и организовано в два этапа. На первом этапе в рамках симуляционного курса проводилась оценка владения медицинскими работниками навыками базовой сердечно-легочной реанимации (СЛР) и качества выполнения компрессий грудной клетки (КГК); на втором — навыками расширенной СЛР и работы в составе реанимационных бригад. Во время выполнения бригадами учебного сценария проводилась аудио- и видеозапись, а также регистрировались параметры КГК с помощью датчика контроля качества КГК (далее — датчик) и аудиовизуальных подсказок прибора. В качестве референсных критериев использовали рекомендации Европейского совета по реанимации 2015 г. Анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения ZOLL RescueNet Code Review®. Статистический анализ данных был выполнен при помощи пакета Statistica 7,0 (тест Манна-Уитни), данные были представлены в виде средней, медианы ± 25 –75 перцентилей (25–75 IQR), минимальных и максимальных значений. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты. При проведении СЛР без использования датчика и аудиовизуальных подсказок у большинства медицинских работников результаты были неудовлетворительными: процент целевых КГК составил не более 10% у 72% медицинских работников ($n=18$). При проведении СЛР с использованием датчика и аудиовизуальными подсказками по качеству КГК процент целевых КГК составил 65,7%, что было достоверно выше, чем при работе без датчика и подсказок ($p=0,0000$). Если без использования датчика и подсказок целевые КГК выполнил только один медицинский работник (4%), то с датчиком — 12 (48%) ($p=0,0000$). Во всех реанимационных бригадах было зарегистрировано несоответствие последовательности действий алгоритму расширенной реанимации ЕСР 2015 г. и неэффективная командная работа. Компрессии грудной клетки не соответствовали рекомендованным параметрам, паузы до и после нанесения разряда дефибрилятора — длительными; в большинстве случаев при проведении искусственной вентиляции легких была гипервентиляция. В одной из реанимационных бригад был нарушен принцип безопасности при проведении дефибриляции.

Закключение. Полученные нами данные свидетельствуют о недостаточном владении медицинскими работниками стационара практическими навыками базовой и расширенной СЛР. В связи с этим актуальным является обучение и регулярный ретренинг медицинских работников в формате симуляционных курсов по базовой и расширенной СЛР (в соответствии с рекомендациями Европейского совета по реанимации).

Адрес для корреспонденции:

Артем Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Artem Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Optimization of ICU

2015 г. и Национального совета по реанимации). На данных курсах и при проведении СЛР в стационаре целесообразно использовать технические средства контроля качества компрессий грудной клетки. Важным является проведение регулярных ретренингов для поддержания практического навыка на должном уровне, а также дебрифинг по качеству СЛР после каждого случая проведения реанимационных мероприятий в стационаре.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация; качество реанимации; реанимационные мероприятия; компрессии грудной клетки; дефибрилляция

The survival of patients after the sudden circulatory arrest (SCA) depends not only on immediate onset of resuscitative measures, but also on their quality.

The purpose of the study. The purpose is to assess the compliance of basic and expanded resuscitative measures carried out by healthcare providers in hospitals with modern national and international guidelines within the frames of a stimulation course.

Materials and Methods. The research was performed in a multifield hospital in Moscow, in 2016. It consisted of two phases. During the first phase, within the frames of a simulation course, providers' skills in the cardiopulmonary resuscitation (CPR) and chest compression (CC) technique mastership were evaluated. During the second stage, their skills in expanded CPR and ability to work as a part of resuscitation teams were assessed. During the simulation, all team activities were recorded (both audio and video); CC parameters were also registered using a CC pressure control sensor (hereinafter referred to as a sensor) and audiovisual tips. The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 were used as reference criteria. The analysis was performed using the ZOLL RescueNet Code Review® software. A statistical analysis was performed using the Statistica 7.0 software (Mann-Whitney *U*-test). The data were presented as a mean, median $\pm$ 25–75 percentiles (25–75 IQR), minimum and maximum values. The difference was considered significant at $P < 0.05$.

Results. Test results of most healthcare providers were unsatisfactory when the CPR was performed without sensors and audiovisual tips: the percentage of target CCs was not more than 10% in 72% of providers ($n=18$). When the CPR was performed with sensors and audiovisual tips regulating the CC quality, the percentage of target CCs was 65.7%. i.e. it was significantly higher than that during the CPR without the sensor and the tips ($P=0.0000$). While only one provider was able to perform the target CC without the sensor and the tips (4%), 12 providers were able to do it with the sensor (48%) ($P=0.0000$). In all resuscitation teams, there was a lack in compliance with the ECR 2015 guidelines for expanded CPR, as well as ineffective team work was revealed. Chest compressions did not comply with recommended parameters; pauses before and after defibrillator discharge were too long. In most cases, there was hyperventilation during the artificial lung ventilation. The safety principle was not followed by one of resuscitation teams during the defibrillation procedure.

Conclusion. The obtained data demonstrate that healthcare providers have poor skills in basic and expanded CPR. Therefore, it is important to train and retrain healthcare providers in basic and expanded CPR within the frames of simulation training courses on a regular basis (in accordance with European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 and National Resuscitation Council). During training, the use of technical means of monitoring of the chest compression quality control in CPR should be warranted. It is important to arrange regular retraining in order to keep the skills up-to-date, as well as regular debriefings on the CPR quality after each case of resuscitation measures in a hospital.

Key words: cardiopulmonary resuscitation; resuscitation quality; resuscitation measures; chest compression; defibrillation

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-27-38

Введение

Внезапная остановка кровообращения (ВОК) в стационаре развивается в 1–5 случаях на 1000 госпитализаций. В качестве первичных ритмов в 18% случаев регистрируется фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия без пульса, и из них до выписки из стационара доживают 44% больных; после электромеханической диссоциации или асистолии — 7% больных [1–2].

Четыре мероприятия сердечно-легочной реанимации (СЛР) при ВОК являются принципиальными, т.е. обеспечивающими повышение процента выживаемости больных до выписки из стационара (рис. 1): немедленная диагностика ос-

Introduction

The sudden circulatory arrest (SCA) in hospitals occurs in 1–5 cases per 1,000 hospitalizations. Primary rhythms included ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia in 18% of cases; of these, 44% of patients survived to the discharge from the hospital, whereas 7% of patients survived after electromechanical dissociation or asystolia [1–2].

Four steps of the cardiopulmonary resuscitation (CPR) are crucial for the SCA, because they improve the survival rates (Fig. 1): immediate diagnosis of the circulatory arrest and call for help; immediate initiation of effective chest compression (CC);

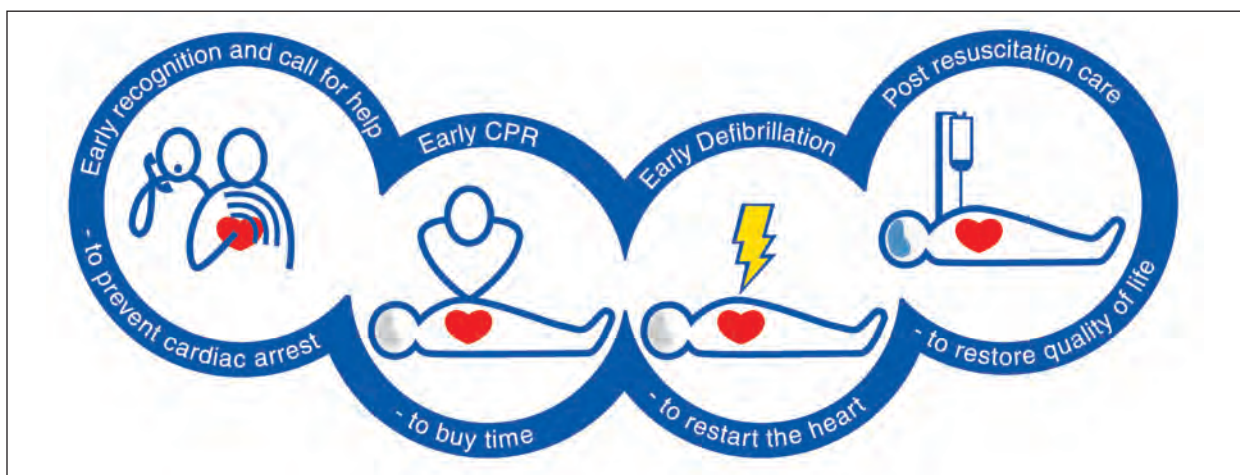


Рис. 1. Цепь выживания (принципиальные элементы реанимационного алгоритма) [1].

Fig. 1. The chain of survival (principal elements of the resuscitation algorithm) [1].

Примечание. Early recognition and call for help — Раннее распознавание и вызов помощи; to prevent cardiac arrest — чтобы предупредить остановку сердца; Early CPR — ранняя СЛР; to buy time — чтобы выиграть время; Early defibrillation — ранняя дефибрилляция; to restart the heart — чтобы запустить работу сердца; Post resuscitation care — мероприятия в постреанимационном периоде; to restore the quality of life — чтобы восстановить качество жизни.

тановки кровообращения и вызов помощи, немедленное начало эффективных компрессий грудной клетки (КГК), немедленная дефибрилляция, совокупность мероприятий в постреанимационном периоде [1–7].

Раннее начало компрессий грудной клетки увеличивает выживаемость при ВОК в 2–3 раза. Компрессии грудной клетки и дефибрилляция, выполненные в первые 3–5 мин. от начала ВОК, обеспечивают выживаемость 49–75%, а каждая минута промедления с дефибрилляцией уменьшает вероятность выживания на 10–15%. Компрессии грудной клетки позволяют поддерживать малый, но достаточно эффективный кровоток в сосудах сердца и головном мозге. Все лица, оказывающие помощь при ВОК, вне зависимости от уровня образования и подготовленности, должны проводить КГК. При проведении СЛР мозговой кровоток должен быть не менее 50% от нормы для восстановления сознания, и не менее 20% от нормы для поддержания жизнедеятельности клеток. Коронарное перфузионное давление при проведении СЛР должно быть не менее 15 мм рт. ст. Проведение непрерывных эффективных компрессий грудной клетки увеличивает вероятность того, что последующая дефибрилляция устранил ФЖ и восстановит гемодинамически эффективный ритм. Непрерывные компрессии грудной клетки особенно важны, когда нет возможности провести дефибрилляцию, и в ранний период после нее, когда сокращения сердца еще медленные и слабые [3–9].

На выживаемость больных при ВОК влияет не только немедленное начало реанимационных мероприятий, но и их качество: выполнение компрессий грудной клетки и дефибрилляции в соот-

immediate defibrillation; and therapeutic measures taken in the post-resuscitation period [1–7].

Early initiation of chest compressions increases the survival rate at SCA by 2–3-fold. Chest compression and defibrillation performed within the first 3–5 minutes after SCA provides a 49–75% survival; for every minute that defibrillation is delayed, survival decreases by 10% to 15%. Chest compressions permit to sustain a minor but quite effective blood flow in cardiac and cerebral vessels. All persons involved in rendering medical aid for SCA should perform CC irrespective of their education and skills. During the CPR, the cerebral blood flow should comprise not less than 50% of the normal one to regain consciousness and not less than 20% of the normal one to sustain the vital functions of cells. Coronary perfusion pressure during the CPR should be not less than 15 mm Hg. Continuous effective chest compressions increase the chances of subsequent defibrillation to eliminate VF and to restore a hemodynamically effective rhythm. Continuous chest compressions are especially vital, when it is impossible to perform defibrillation; they are also important immediately after the defibrillation, because the heart-beat is slow and weak [3–9].

The survival of patients after the SCA depends not only on immediate initiation of resuscitative measures, but also on their quality: chest compression and defibrillation should be performed in accordance with international guidelines, the resuscitation algorithm should be followed, and every member of the resuscitation team should understand his role. In-patient SCA care algorithms are specified by current European (ECR 2015) and National Resuscitation Council guidelines (NCR 2015) [1, 10].

ветствии с международными рекомендациями, соблюдение реанимационного алгоритма, четкое распределение ролей между участниками реанимационной бригады. Алгоритмы оказания помощи при ВОК в стационаре регламентированы современными рекомендациями и Европейского (ЕСР, 2015 г.) и Национального советов по реанимации (НСР, 2015 г.) [1, 10].

Цель исследования — оценить в рамках симуляционного курса соответствие современным национальным и международным рекомендациям базовых и расширенных реанимационных мероприятий, проводимых медицинскими работниками в стационаре.

Материал и методы

Данное одноцентровое исследование провели в многопрофильном стационаре г. Москвы в 2016 г., в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, Национальными стандартами, рекомендациями НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского.

Исследование организовали в 2 этапа. На 1-м этапе провели оценку владения медицинскими работниками навыками базовой СЛР на учебном манекене (оценивали наиболее важный элемент реанимационного алгоритма — качество компрессий грудной клетки), на 2-м этапе — оценку владения навыками расширенной СЛР и работы в составе реанимационных бригад. Все участники были заранее проинформированы о дизайне исследования и дали согласие на участие в нем.

Этап 1. Оценку качества проведения компрессий грудной клетки провели на выборке из 25 медицинских работников стационара (10 мужчин/15 женщин; возраст $36,5 \pm 5,5$ лет, средний стаж работы по специальности $8,7 \pm 4,3$ года). Из них 10 врачей (анестезиологи-реаниматологи, кардиологи отделения неотложной кардиологии, терапевты, неврологи) и 15 медицинских сестер отделений анестезиологии-реаниматологии, экстренной и плановой кардиологии, терапии, неврологии.

Оценку качества компрессий грудной клетки выполнили на учебном манекене Laerdal Resusci Anne по следующему алгоритму:

- 2 минуты компрессий грудной клетки без обратной связи по качеству СЛР (датчик контроля качества КГК и аудиовизуальные подсказки прибора выключены).
- 2 минуты компрессий грудной клетки с обратной связью по качеству СЛР от дефибриллятора ZOLL R Series (датчик контроля качества КГК и аудиовизуальные подсказки прибора включены).
- сохранение и анализ данных с выделением случаев попадания участником в рекомендованные параметры СЛР (с помощью программного обеспечения ZOLL RescueNet Code Review®), статистический анализ.

Этап 2. Оценку качества проведения расширенной сердечно-легочной реанимации (Advanced life support) провели с использованием учебных сценариев остановки кровообращения на роботе-симуляторе Laerdal Kelly. Выполнили 4 учебных сценария в 4-х командах, каждая из которых состояла из 2-х врачей анестезиологов-реа-

нистов. Цель исследования. Цель исследования — оценить соответствие базовых и расширенных реанимационных мероприятий, проводимых медицинскими работниками в стационаре, современным рекомендациям и Европейского (ЕСР, 2015 г.) и Национального советов по реанимации (НСР, 2015 г.) [1, 10].

Materials and Methods

This single-center research was performed in a multi-field hospital in Moscow in 2016. It was carried out in accordance with principles of the Helsinki Declaration, National Standards, and guidelines of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology.

The research consisted of two phases. During the first phase, providers' skills in the cardiopulmonary resuscitation (CPR) technique mastery were evaluated using a training manikin (at that, the most important element of the resuscitation algorithm, namely the quality of chest compression, was assessed). During the second stage, their skills in expanded CPR and ability to work as a part of resuscitation teams were assessed. All participants were informed about the study design beforehand and expressed their consent.

Phase 1. The quality of chest compressions was assessed in a sample of 25 healthcare providers (10 men/15 women; the median age: 36.5 ± 5.5 years; median occupational experience: 8.7 ± 4.3). Of them, 10 subjects were physicians (anesthetists/resuscitation specialists, emergency care cardiologists, general practitioners, neurologists) and 15 ones were nurses from ICUs, emergency and planned cardiology units, medical unit, and neurology unit.

The quality of chest compressions was assessed using a Laerdal Resusci Anne training manikin according to the following algorithm:

- two minutes of chest compression without any feedback on the CPR quality (a CC quality control sensor and device's audiovisual tips were switched off).
- two minutes of chest compression with a feedback on the CPR quality from a ZOLL R Series defibrillator (a CC quality control sensor and device's audiovisual tips were switched on).
- registration and analysis of data and detection of cases when a study subject managed to meet the recommended criteria for CPR (using ZOLL RescueNet Code Review® software), statistical analysis.

Phase 2. The expanded CPR (advanced life support) quality was assessed by means of training scenarios of circulatory arrest using the Laerdal Kelly training manikin. Four training scenarios were performed by 4 teams. Each team consisted of two anesthetists/resuscitation specialists and two ICU nurses (from multifield, cardiosurgical, cardiological and medical hospitals; $n=16$; 9 men/7 women; median age: 39.4 ± 6.5 years; median occupational experience: 9.7 ± 4.5 years).

During the simulation, all team activities were recorded (both audio and video) in order to analyze the quality of the expanded CPR and the effectiveness of the team work; CC parameters were also registered using a CC pressure control sensor placed on the manikin before each simulation.

ECR 2015 guidelines were used as reference criteria [1, 10]. The chest compression parameters were assessed using the following criteria:

ниматологов и 2-х медицинских сестер отделений реаниматологии стационара (общего, кардиохирургического, кардиологического и терапевтического профиля; $n=16$; 9 мужчин/7 женщин; возраст $39,4 \pm 6,5$ лет, средний стаж работы по специальности $9,7 \pm 4,5$ года).

Во время выполнения командой учебного сценария проводили аудио- и видеозапись (с целью анализа качества выполнения алгоритма расширенной СЛР и эффективности командной работы), а также оценку качества КГК с помощью датчика, размещаемого на манекене перед каждой симуляцией.

В качестве референсных критериев использовали рекомендации ЕСР 2015 г. [1, 10]. Параметры компрессий грудной клетки оценивали по следующим критериям:

- частота компрессий грудной клетки — 100–120 в минуту;
- глубина компрессий грудной клетки — не менее 5 см, но не более 6 см;
- отсутствие налегания или полное расправление грудной клетки;
- фракция СЛР — минимум 60% от всего времени реанимационных мероприятий (фракция СЛР — процент времени от общего времени реанимации, затраченного только на компрессии грудной клетки); перерывы в компрессиях грудной клетки — не более 10 сек. для выполнения искусственных вдохов и не более 5 сек. для выполнения дефибрилляции;
- отсутствие гипервентиляции (рекомендованная частота искусственных вдохов — 10–12/мин.) [11–12].

Симуляционный курс проводили на манекенах Laerdal Resusci Anne и Kelly (Laerdal, Норвегия). Анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения ZOLL RescueNet Code Review®. Статистический анализ данных производили при помощи пакета Statistica 7.0. Использовали общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: непараметрические методы статистического анализа (тест Манна-Уитни), данные были представлены в виде средней, медианы ± 25 –75 перцентилей (25–75 IQR), минимальных и максимальных значений. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Этап 1. Анализ эффективности выполнения компрессий грудной клетки (с датчиком контроля качества КГК и аудиовизуальными подсказками прибора и без них).

При выполнении КГК без контроля качества средняя глубина и частота компрессий были в рекомендованных пределах у большинства медицинских работников. Однако процент целевых компрессий грудной клетки (т.е. выполненных с рекомендованной глубиной и частотой) не превышал 10% у 72% медицинских работников. Разброс минимальных и максимальных показателей глубины и частоты КГК был значительным. У двух медицинских работников качество КГК исходно было достаточно высоким (55% и 79%) и

- the rate of chest compressions is 100–120 per min;
- the depth of chest compression is not less than 5 cm, but not more than 6 cm;
- no overlying or complete chest stretching;
- chest compression fraction comprises minimum 60% of time spent for resuscitation measures (chest compression fraction is the percentage of time spent for chest compressions alone); intervals between chest compressions are not more than 10 sec for artificial breathing and not more than 5 sec for defibrillation;
- absence of hyperventilation (the recommended artificial breathing rate is 10–12/min) [11–12].

The simulation course was performed using Laerdal Resusci Anne and Kelly manikins (Laerdal, Norway). The analysis of the obtained data was performed using the ZOLL RescueNet Code Review® software. The statistical analysis of data was performed using the Statistica 7.0 software. Widely-accepted mathematical and statistical methods were used for the analysis of principal characteristics of sampling distribution: nonparametric methods of statistical analysis (Mann-Whitney U-test) were applied. Besides, the data were presented as a mean, median ± 25 –75 percentiles (25–75 IQR), minimal and maximum values. The difference was considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Phase 1. The analysis of chest compression quality (with and without a CC quality control sensor and device's audiovisual tips).

When CC was performed without quality control, the median depth and rate of compressions were within the recommended limits in most providers. However, the percentage of target chest compressions (i.e. those done with the recommended depth and rate) did not exceed 10% in 72% of healthcare providers. The dispersion of minimal and maximum CC depth and rate values was significant. Two providers demonstrated sufficiently high quality of CC skills (55% and 79%) at baseline, and they insignificantly improved them using a controller (65% and 95%, respectively). Most healthcare providers demonstrated poor quality of chest compression skills. Data on the CC quality without a controller are presented in Fig. 2.

When the chest compression was performed with the quality control, the median depth and rate of compressions were within the recommended limits; at that, the dispersion of minimal and maximal values of CC depth and rate was less pronounced. When the CPR was performed with sensors and audiovisual tips regulating the CC quality, the percentage of target CCs was 65.7%, i.e. it was significantly higher than that during the CPR without the sensor and the tips ($P=0.0000$). While only one provider was able to perform the target CC without the sensor and the tips (4%), 12 providers were able to do it with the sensor (48%) ($P=0.0000$).

Optimization of ICU

недостаточно улучшилось при использовании контроллера (65% и 95% соответственно). Качество декомпрессии грудной клетки страдало у большинства медицинских работников. Данные по качеству КГК без контроллера представлены на рис. 2, *a*.

При выполнении компрессий грудной клетки с контролем качества средняя глубина и частота компрессий были в рекомендованных пределах, при этом разброс минимальных и максимальных показателей глубины и частоты компрессий грудной клетки был менее выраженным. При использовании датчика контроля качества КГК и аудиовизуальных подсказок прибора процент целевых КГК составил 65,7%, что было достоверно выше, чем при работе без датчика и подсказок ($p=0,0000$). Если без датчика и подсказок целевые компрессии грудной клетки выполнил только один медицинский работник (4%), то с контроллером — 12 (48%) ($p=0,0000$).

Данные по качеству компрессий грудной клетки с датчиком и подсказками представлены на рис. 2, *b*. Обобщенные данные по всем участникам данного этапа исследования представлены в таблице 1.

Таким образом, при проведении компрессий грудной клетки без датчика контроля качества КГК и аудиовизуальных подсказок у большинства медицинских работников СЛР не соответствовала рекомендованным параметрам: процент целевых КГК составил не более 10% у 72% медицинских работников ($n=18$). При использовании датчика контроля качества КГК и аудиовизуальных подсказок прибора процент целевых

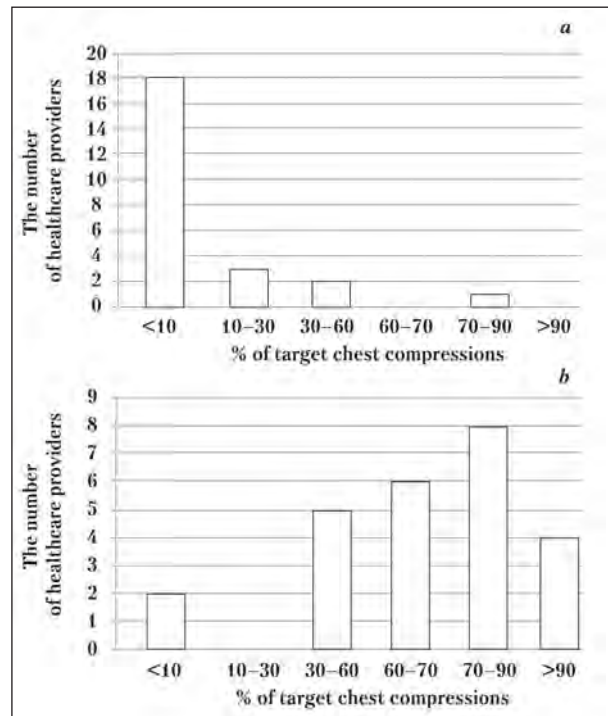


Рис. 2. Распределение медицинских работников по качеству СЛР при выполнении компрессий грудной клетки (КГК).

Fig. 2. Distribution of healthcare providers according to the quality of the CPR while performing the chest compressions (CC).

Note. *a* — without a CC quality control sensor and device's audiovisual tips; *b* — with a CC quality control sensor and device's audiovisual tips.

Примечание. *a* — без датчика контроля качества КГК и аудиовизуальных подсказок прибора; *b* — с датчиком контроля качества КГК и аудиовизуальных подсказок прибора. % of target chest compressions — % целевых компрессий грудной клетки; The number of healthcare providers — число медицинских работников.

Таблица 1. Результаты выполнения алгоритма расширенной реанимации и работы в реанимационных бригадах.
Table 1. Advanced life support algorithm in groups.

Parameters of advanced life algorithm	Controls		Values of parameters in groups				Mean in groups
	ERC	UCSD	1st	2d	3d	4th	
Compression fraction	>80%	91%	83,90%	67,80%	65,59%	57,08%	68,59%
Rate per min	100–120	123	87	124	132	109	113
Depth, cm	5–6	6,6	3,6	4,9	4,4	4,4	4,34
% of compressions in target			0%	7,52%	1,97%	12,97%	6%
Pre-shock pause, sec. (min–max)	<5 (total time)	2,6	4,7 (3–7)	17,0	11,0 (7–15)	12,7 (4–19)	11,3
Post-shock pause, sec. (min–max)	for shock delivery)	3,6	4,0 (3–5)	3,0	2,5 (2–3)	2,7 (2–3)	3,2
Ventilation rate per min	8–10	9,7	55 (mask) 50 (after intubation)	9	10	30	26

Notes. ERC — European resuscitation council. UCSD -San Diego University Clinic (example of effective CPR quality control implementation).

Примечание. ERC — Европейский совет по реанимации. UCSD — Университетская клиника Сан-Диего (пример клиники, где была успешно внедрена программ контроля высокого качества СЛР). Parameters of advanced life algorithm — параметры реанимационного алгоритма; Compression fraction — фракция компрессий; Rate per min — частота в мин; Depth — глубина; of compressions in target — целевых компрессий; Pre-shock pause, sec. (min–max) — пауза до разряда, сек (мин.—макс. значения); Post-shock pause — пауза после разряда; Ventilation rate per min — частота вентиляции легких в мин; Controls — контрольные значения; Values of parameters — значения параметров; in groups — в группах; Mean — средние значения; total time for shock delivery — общее время на нанесение разряда; mask — маска; after intubation — после интубации.

Таблица 2. Обобщенные данные по качеству компрессий грудной клетки на первом этапе исследования.
Table 2. Summarized data on the CC quality during the first phase of the study.

Study subject No	Phases of assesment of the chest compression quality					
	Without CPR Quality Feedback			With CPR quality feedback		
	Chest compression parameters					
	Depth, cm	Rate, 1 per min	CPR Quality, %	Depth, cm	Rate, 1 per min	CPR Quality, %
1.	4.5	81.7	0	5.0	107.5	49.1
2.	5.5	117.9	55.0	5.1	104.4	63.0
3.	4.0	96.6	1.5	5.7	117.3	76.4
4.	5.8	83.4	0.5	6.9	85.9	5.4
5.	4.9	133.3	0.3	5.7	119.8	63.0
6.	3.2	132.3	0	5.2	118.8	64.3
7.	4.3	112.5	0.8	5.2	123.2	34.3
8.	5.8	112.2	79.6	5.6	111.0	95.5
9.	4.5	119.7	15.7	5.6	105.4	76.1
10.	3.7	129.9	0	5.3	108.0	88.0
11.	5.0	127.7	9.2	5.5	117.9	67.0
12.	7.2	94.5	0	7.5	107.3	0.0
13.	5.4	133.5	0.3	5.6	118.8	68.8
14.	6.5	119.5	5.1	5.9	107.1	74.8
15.	4.3	112.5	2.1	5.5	106.6	93.5
16.	4.9	114.9	36.9	5.1	115.0	70.7
17.	6.5	94.9	4.2	5.7	107.8	79.5
18.	6.6	79.9	0	5.6	114.6	88.2
19.	6.3	133.6	1.1	5.9	112.2	60.5
20.	4.6	135.8	0.3	5.3	107.3	90.7
21.	6.3	106.4	11.2	5.4	111.1	93.4
22.	5.1	128.6	3.1	5.3	112.1	74.8
23.	3.7	107.3	2.7	5.0	111.7	44.1
24.	4.4	117.1	10.7	5.2	116.4	56.7
25.	5.9	134.2	0	5.5	120.3	59.2
Mean±σ	5.1±1.0	113.6±17.4	10.0±19.7	5.6±0.5	111.1±7.4	65.7±25.0
(25–75 IQR)	4.9	116.0	1.8	5.4	111.3	69.7
	(4.4–6.0)	(101.5–129.2)	(0.3–10.0)	(5.2–5.6)	(107.3–116.8)	(58.6–83.7)
Min	3.2	79.9	0	4.9	85.9	0
Max	7.2	135.8	79.6	7.4	123.2	95.5

Примечание. Study subject No — № исследуемого; Phases of assesment of the chest compression quality — этапы оценки качества компрессий грудной клетки; Without / with CPR quality feedback — без / с обратной связью по СЛР; Chest compression parameters — параметры компрессий грудной клетки; Depth, cm — глубина, см; Rate, 1 per min — частота, 1/мин; CPR Quality — качество СЛР. Mean — среднее значение; Median — Медиана.

КГК составил 65,7%, что было достоверно выше, чем при работе без контроллера ($p=0,0000$). Если без датчика и аудиовизуальных подсказок целевые КГК выполнил только один медицинский работник (4%), то с датчиком и подсказками — 12 (48%) ($p=0,0000$).

Этап 2. Анализ эффективности выполнения алгоритма расширенной реанимации и работы в реанимационных бригадах.

Анализ количественных показателей проведения расширенной СЛР в реанимационных бригадах свидетельствует об их несоответствии рекомендациям ЕСР 2015 г. и НСР 2015 г.

Глубина КГК была ниже целевых значений во всех бригадах, частота находилась в целевом диапазоне только в бригаде №4. Фракция КГК была достаточно высокой во всех реанимационных бригадах. Во всех реанимационных бригадах КГК прерывались на длительное время для анализа ритма и нанесения разряда: паузы составляли

Data on the CC quality with a sensor and tips are presented in Fig. 2. Summarized data on all participants of this stage are presented in Table 1.

Therefore, test results of most healthcare providers were unsatisfactory when the CPR was performed without sensors and audiovisual tips: the percentage of target CCs was not more than 10% in 72% of providers ($n=18$). When the CPR was performed with sensors and audiovisual tips regulating the CC quality, the percentage of target CCs was 65.7%, i.e. it was significantly higher than that during the CPR without the controller ($P=0.0000$). While only one provider was able to perform the target CC without the sensor and the audiovisual tips (4%), 12 providers were able to do it with the sensor (48%) ($P=0.0000$).

Phase 2. The analysis of the effectiveness of following the expanded resuscitation algorithm and resuscitation teamwork.

The analysis of quantitative parameters of expanded CPR in resuscitation team demonstrated

от 8,7 до 20,0 сек, что не соответствует рекомендациям ECR 2015 г., уменьшает эффективность последующего разряда дефибриллятора и увеличивает летальность [13–17].

В бригадах 1 и 4 была зарегистрирована значительная гипервентиляция, что ассоциировано с повышенной летальностью [1]. В бригадах 2 и 3 вентиляция легких проводилась с рекомендованными ECR параметрами.

Подробный анализ качества расширенной СЛР в каждой реанимационной бригаде представлен в таблице 2.

Таким образом, во всех реанимационных бригадах было зарегистрировано несоответствие последовательности действий алгоритму расширенной реанимации ECR 2015 г. и неэффективная командная работа. Компрессии грудной клетки не соответствовали параметрам, рекомендованным ECR 2015 г., паузы до и после нанесения разряда дефибриллятора — длительными; в большинстве случаев при проведении искусственной вентиляции легких была зарегистрирована гипервентиляция. В одной из реанимационных бригад был нарушен принцип безопасности при проведении дефибрилляции.

Компрессии грудной клетки являются принципиальным элементом реанимационного алгоритма, должны быть начаты в пределах первой минуты от момента развития ВОС и должны соответствовать определенным параметрам (частота 100–120 в минуту; глубина минимум 5 см, максимум 6 см; отсутствие налегания или полное расправление грудной клетки; фракция СЛР — более 60% от всего времени реанимационных мероприятий, минимальные перерывы [1, 10]. Каждый из указанных параметров влияет на исходы реанимационных мероприятий.

Доказано, что глубина КГК ассоциирована с большей частотой оживления при ВОК (в среднем 53,6 мм у выживших против 48,8 мм у умерших; углубление КГК на каждые 5 мм ассоциировано с увеличением частоты оживления) [18–19]. Сходные данные получены в отношении частоты КГК: максимальная частота оживления достигается при частоте компрессий грудной клетки 125/мин.; при больших или меньших значениях частоты КГК частота оживления снижается; частота КГК не ассоциирована с выживаемостью больных [20]. Низкая скорость декомпрессии грудной клетки ухудшает исходы СЛР: отношение шансов для высокой и средней скорости декомпрессии ≥ 400 мм/с и 300–399,9 мм/с составило 4,17 и 3,08 соответственно; скорость декомпрессии грудной клетки ≥ 400 мм/с ассоциирована с более высокой частотой благоприятных неврологических исходов; увеличение скорости декомпрессии грудной клетки на каждые 10 мм/с ассоциировано с увеличением выживаемости при

that they failed to comply with ECR 2015 and NCR 2015 guidelines.

The CC depth was lower than target values in all teams; the rate was within the target range only in team No. 4. The CC fraction was high enough in all resuscitation teams. In all teams, the CC was interrupted for a long period of time for the rhythm analysis and discharge: the intervals were equal to 8.7–20.0 sec, which did not comply with ECR 2015 guidelines and decreased the effectiveness of a subsequent defibrillator discharge and increased the mortality rate [13–17].

In teams 1 and 4, significant hyperventilation was registered, and it was associated with the increased mortality rate [1]. In teams 2 and 3, the lung ventilation was performed in accordance with guidelines recommended by ECR.

A detailed analysis of the expanded CPR in each team is presented in Table 2.

Therefore, in all resuscitation teams, there was a lack in compliance with the ECR 2015 guidelines for expanded CPR, as well as ineffective team work was revealed. Chest compressions did not comply with parameters recommended by ECR 2015; pauses before and after defibrillator discharge were too long. In most cases, there was hyperventilation during the mechanical ventilation. The safety principle was not followed by one of resuscitation teams during the defibrillation procedure.

Chest compression is a crucial element of the resuscitation algorithm; CC should be initiated within the first minute after SCA and should comply with certain parameters (the rate is 100–120 per minute; the minimal depth is 5 cm, the maximum one is 6 cm; there should be no overlying or complete chest stretching; the CC fraction comprises 60% of the total time spent for resuscitation measures; the intervals are minimal) [1, 10]. Each of the above parameters affects the outcomes of resuscitation measures.

It has been demonstrated that the CC depth is associated with higher resuscitation rates at SCA (at the average, 53.6 mm in survived patients vs. 48.8 mm in died patients; increased CC depth by 5 mm was associated with the increased resuscitation rates) [18–19]. Similar data were obtained on the CC rates: the maximum resuscitation rate was achieved at the CC compression rate of 125/min; the resuscitation rate decreased with higher or lower CC rates; the CC rate was not associated with patient's survival [20]. A low rate of chest decompression worsens the CPR outcomes: the odds ratio for high and medium decompression rates of ≥ 400 мм/с and 300–399.9 мм/с was equal to 4.17 and 3.08, respectively; the chest decompression rate of ≥ 400 мм/с was associated with a higher incidence of unfavorable neurological outcomes; an increase of the chest decompression by each 10 мм/с was associated with

ВОК [21–22]. Паузы в КГК должны быть минимизированы, что определяет эффективность последующего разряда дефибриллятора и выживаемость больных [13–19]. Частота искусственной вентиляции легких при проведении СЛР не должна превышать 10/мин, так как гипервентиляция приводит к увеличению внутригрудного давления, снижению коронарного перфузионного давления и повышению летальности при ВОК [23].

Полученные нами данные аналогичны результатам международных исследований, в которых было доказано, что без функции обратной связи по качеству КГК в среднем менее 40% медицинских работников выполняет КГК достаточной глубины и частоты, а большинство попадает в группу, выполняющую лишь 0–20% компрессий в соответствии с рекомендациями ЕСР 2015 г. При проведении обучения навыкам базовой СЛР без датчика качества КГК и аудиовизуальных подсказок прибора большинство медицинских работников переоценивает глубину выполняемых КГК и недооценивает их фракцию. Использование средств обратной связи во время обучения базовой СЛР позволяет улучшить субъективное восприятие глубины КГК [24]. Применение датчиков контроля качества КГК при проведении СЛР вне стационара дает возможность увеличить глубину и снизить частоту КГК, не изменяет их фракцию и увеличивает частоту оживления, без влияния на отдаленные исходы в постреанимационном периоде [25].

Высококачественные КГК необходимо интегрировать в алгоритм расширенной СЛР, который включает в себя дифференцированный подход в зависимости от нарушения сердечного ритма, навыки безопасной дефибрилляции, использования лекарственных препаратов и скоординированной работы в реанимационной бригаде. Освоение данного навыка требует прохождения симуляционного обучения и регулярного ретренинга. По данным исследований внедрение в стационаре образовательных программ по навыкам расширенной СЛР и технических средств контроля эффективности КГК приводит к улучшению качества СЛР (улучшение качества КГК по частоте, глубине и фракции; уменьшение пауз в КГК; снижение частоты искусственной вентиляции легких), выживаемости (общая выживаемость — с 8,7 до 13,9%; выживаемость при ритмах, требующих дефибрилляции, — с 26,3 до 55,6%) и качества функциональных исходов после внебольничной ВОК [26]. Кроме того, в значительной степени на выживаемость при ВОК оказывает влияние проведение дебрифинга после каждого случая СЛР в стационаре [27].

Полученные нами данные свидетельствуют о недостаточном владении медицинскими работниками стационара практическими навыками базовой и расширенной СЛР, соответствующими

increased survival rates at SCA [21–22]. Intervals in CC should be minimized, thus determining the effectiveness of the subsequent defibrillator discharge and patient's survival rate [13–19]. The artificial ventilation rate during the CPR should not exceed 10/min, because hyperventilation leads to the increased intrathoracic pressure, decreased coronary perfusion pressure and increased SCA-associated mortality rate [23].

The obtained data were similar to the results of international studies, which confirmed that, at the average, less than 40% of healthcare providers performed CC with sufficient depth and rate without any feedback on the CC quality, whereas most providers performed only 0–20% of compressions in accordance with ECR 2015 guidelines. Most healthcare providers overestimate the CC depth and underestimate their fraction. Feedback during the CPR training permitted to improve the subjective perception of the CC depth [24]. The use of CC quality control sensors during the CPR outside hospitals permits to increase the CC depth and decrease its rate, but does not affect their fraction and decreases the resuscitation rates, without any effect on delayed outcomes in the post-resuscitation period [25].

CC of high quality should be integrated in the algorithm of the expanded CPR which includes a differentiated approach depending on the impairment of the cardiac rhythm, safe defibrillation, drug therapy, and coordinated resuscitation team work. Mastering of these skills requires simulation training and regular retraining. Based on research data, introduction of training in basic and expanded CPR and the use of CC effectiveness controllers improve the CPR quality (improved CC quality in the rate, depth and fraction; decreased intervals between CC; decreased artificial ventilation rate), the survival rate (overall survival rate was 8.7–13.9%; survival in rhythms requiring defibrillation was 26.3–55.6%), and the quality of functional outcomes after out-of-hospital SCA [26]. In addition, debriefing after each CPR case in the hospital significantly affected the survival rate at SCA [27].

The obtained data demonstrate that healthcare providers have poor skills in basic and expanded CPR specified by corresponding current international and national guidelines. Therefore, it is important to train healthcare providers in basic and expanded CPR within the frames of simulation training courses on a regular basis (in accordance with ECR 2015 and NCR 2015 guidelines). During this training, effective CC, safe and effective defibrillation, expanded CPR algorithm, and team work skills should be mastered. During training, the use of technical means of monitoring of the chest compression quality control in CPR should be warranted. It is important to arrange regular retraining in order to keep the skills up-to-date, as well as regular debrief-

современным международным и национальным рекомендациям. В связи с этим актуальным является обучение медицинских работников в формате симуляционных курсов по базовой и расширенной СЛР (в соответствии с рекомендациями ЕСР 2015 г. и НСР 2015 г.). На данных курсах должны быть отработаны навыки выполнения эффективных КГК, безопасной и эффективной дефибрилляции, алгоритм расширенной СЛР, навыки работы в реанимационной бригаде. На симуляционных курсах и при проведении СЛР в стационаре целесообразно использовать технические средства контроля качества КГК. Кроме того, важным является проведение регулярных ретренингов для поддержания практического навыка на должном уровне, а также дебрифинг по качеству СЛР после каждого случая проведения реанимационных мероприятий в стационаре.

Выводы

При проведении СЛР без использования датчика и аудиовизуальных подсказок у большинства медицинских работников процент целевых КГК составил не более 10% у 72%. При проведении СЛР с использованием датчика и аудиовизуальными подсказками по качеству КГК процент целевых КГК составил 65,7%, что было достоверно выше, чем при работе без датчика и подсказок. Во всех реанимационных бригадах было зарегистрировано несоответствие последовательности действий алгоритму расширенной реанимации ЕСР 2015 г. и неэффективная командная работа. Компрессии грудной клетки не соответствовали рекомендованным параметрам, паузы до и после нанесения разряда дефибрилятора — длительными; в большинстве случаев при проведении искусственной вентиляции легких была гипервентиляция.

Полученные результаты подтверждают актуальность систематизированного обучения медицинских работников стационара навыкам базовой и расширенной СЛР, соответствующим

ings on the CPR quality after each case of resuscitation measures in a hospital.

Conclusion

The percentage of target CCs during CPR without sensors and audiovisual tips in most healthcare providers was not more than 10% in 72% of providers. When the CPR was performed with sensors and audiovisual tips regulating the CC quality, the percentage of target CCs was 65.7%, i.e. it was significantly higher than that during the CPR without the sensor and the tips. In all resuscitation teams, there was a lack in compliance with the ECR 2015 guidelines for expanded CPR, as well as ineffective team work was revealed. Chest compressions did not comply with recommended parameters; pauses before and after defibrillator discharge were too long. In most cases, there was hyperventilation during the mechanical ventilation.

The obtained data confirmed the urgency of regular training of healthcare providers in basic and expanded CPR skills complying with current international guidelines, the use of CC quality control sensors during the training and in clinical practice, regular retraining and debriefing after each case of resuscitation measures in the hospital. Introduction of this comprehensive approach in hospitals will improve the treatment outcomes in patients with sudden cardiac arrest.

современным международным рекомендациям, использования датчиков контроля качества КГК во время обучения и в клинической практике, регулярного ретренинга и дебрифинга по каждому случаю проведения реанимационных мероприятий в стационаре. Внедрение в стационаре подобного комплексного подхода позволит улучшить результаты лечения больных с внезапной остановкой сердца.

Литература

1. Monsieurs K.G., Nolan J.P., Bossaert L.L., Greif R., Maconochie I.K., Nikolaou N.I., Perkins G.D., Soar J., Truhlár A., Wyllie J., Zideman D.A.; ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015; 95: 1–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.038>. PMID: 26477410
2. Лизатюк П.В., Перепелица С.А., Кузовлев А.Н., Лизатюк Д.Д. Симуляционное обучение в медицинском институте – неотъемлемая часть учебного процесса. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 64–71. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-64-71>
3. Wissenberg M., Lippert F., Folke F., Weeke P., Hansen C.M., Christensen E.F., Jans H., Hansen P.A., Lang-Jensen T., Olesen J.B., Lindhardsen J., Fosbol E.L., Nielsen S.L., Gislason G.H., Kober L., Torp-Pedersen C. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013; 310 (13): 1377–1384. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.278483>. PMID: 24084923
4. Hasselqvist-Ax I., Riva G., Herlitz J., Rosenqvist M., Hollenberg J., Nordberg P., Ringh M., Jonsson M., Axelsson C., Lindqvist J., Karlsson T., Svensson L. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital

References

1. Monsieurs K.G., Nolan J.P., Bossaert L.L., Greif R., Maconochie I.K., Nikolaou N.I., Perkins G.D., Soar J., Truhlár A., Wyllie J., Zideman D.A.; ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015; 95: 1–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.038>. PMID: 26477410
2. Ligatyuk P.V., Perepelitsa S.A., Kuzovlev A.N., Ligatyuk D.D. Simulyatsionnoe obuchenie v meditsinskom institute – neot'yemlemaya chast' uchebnogo protsesssa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Simulation training at a medical institute: an integral part of the educational process. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (1): 64–71. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-64-71>. [In Russ.]
3. Wissenberg M., Lippert F., Folke F., Weeke P., Hansen C.M., Christensen E.F., Jans H., Hansen P.A., Lang-Jensen T., Olesen J.B., Lindhardsen J., Fosbol E.L., Nielsen S.L., Gislason G.H., Kober L., Torp-Pedersen C. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013; 310 (13): 1377–1384. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.278483>. PMID: 24084923

- cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (24): 2307–2315. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405796>. PMID: 26061835
5. Hupfl M., Selig H., Nagele P. Chest-compression-only versus standard cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Lancet.* 2010; 376 (9752): 1552–1557. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61454-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61454-7). PMID: 20951422
 6. Blom M., Beesems S., Homma P., Zijlstra J., Hulleman M., van Hoeijen D., Bardai A., Tijssen J., Tan H., Koster R. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation.* 2014; 130 (21): 1868–1875. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010905>. PMID: 25399395
 7. Berdowski J., Blom M., Bardai A., Tan H., Tijssen J., Koster R. Impact of on site or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation.* 2011; 124 (20): 2225–2232. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545>. PMID: 22007075
 8. Ringh M., Rosenqvist M., Hollenberg J., Jonsson M., Fredman D., Nordberg P., Järnbert-Pettersson H., Hasselqvist-Ax I., Riva G., Svensson L. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (24): 2316–2325. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1406038>. PMID: 26061836
 9. Cunningham L., Mattu A., O'Connor R., Brady W. Cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest: the importance of uninterrupted chest compressions in cardiac arrest resuscitation. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30 (8): 1630–1638. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2012.02.015>. PMID: 22633716
 10. Мороз В.В. (ред.). Рекомендации Европейского совета по реанимации по проведению реанимационных мероприятий. М.: Национальный совет по реанимации; 2016: 198.
 11. Eftestøl T., Sunde K., Aase S., Husøy J., Steen P.A. «Probability of successful defibrillation» as a monitor during CPR in out-of-hospital cardiac arrested patients. *Resuscitation.* 2001; 48 (3): 245–254. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572\(00\)00266-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572(00)00266-5). PMID: 11278090
 12. Kolarova J., Ayoub I., Yi Z., Gazmuri R. Optimal timing for electrical defibrillation after prolonged untreated ventricular fibrillation. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (7): 2022–2028. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000070446.84095.F4>. PMID: 12847399
 13. Cheskes S., Schmicker R., Verbeek P., Salcido D., Brown S., Brooks S., Menegazzi J., Vaillancourt C., Powell J., May S., Berg R., Sell R., Idris A., Kampp M., Schmidt T., Christenson J.; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. The impact of peri-shock pause on survival from out-of-hospital shockable cardiac arrest during the Resuscitation Outcomes Consortium PRIMED trial. *Resuscitation.* 2014; 85 (3): 336–342. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.10.014>. PMID: 24513129
 14. Cheskes S., Schmicker R., Christenson J., Salcido D., Rea T., Powell J., Edelson D., Sell R., May S., Menegazzi J., Van Ottingham L., Olsufka M., Pennington S., Simonini J., Berg R., Stiell I., Idris A., Bigham B., Morrison L.; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. Perishock pause: an independent predictor of survival from out-of-hospital shockable cardiac arrest. *Circulation.* 2011; 124 (1): 58–66. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010736>. PMID: 21690495
 15. Vaillancourt C., Everson-Stewart S., Christenson J., Andrusiek D., Powell J., Nichol G., Cheskes S., Aufderheide T.P., Berg R., Stiell I.G.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. The impact of increased chest compression fraction on return of spontaneous circulation for out-of-hospital cardiac arrest patients not in ventricular fibrillation. *Resuscitation.* 2011; 82 (12): 1501–1507. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.07.011>. PMID: 21763252
 16. Sell R., Sarno R., Lawrence B., Castillo E.M., Fisher R., Brainard C., Dunford J.V., Davis D. Minimizing pre- and post-defibrillation pauses increases the likelihood of return of spontaneous circulation (ROSC). *Resuscitation.* 2010; 81 (7): 822–825. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.03.013>. PMID: 20398991
 17. Christenson J., Andrusiek D., Everson-Stewart S., Kudenchuk P., Hostler D., Powell J., Callaway C.W., Bishop D., Vaillancourt C., Davis D., Aufderheide T.P., Idris A., Stouffer J.A., Stiell I., Berg R.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Chest compression fraction determines survival in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation.* 2009; 120 (13): 1241–1247. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852202>. PMID: 19752324
 18. Vadeboncoeur T., Stolz U., Panchal A., Silver A., Venuti M., Tobin J., Smith G., Nunez M., Karamouz M., Spaite D., Bobrow B. Chest compression depth and survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014; 85 (2): 182–188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.10.002>. PMID: 24125742
 19. Stiell I., Brown S., Christenson J., Cheskes S., Nichol G., Powell J., Bigham B., Morrison L., Larsen J., Hess E., Vaillancourt C., Davis D., Callaway C.W.; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. What is the role of chest compression depth during out-of-hospital cardiac arrest resuscitation? *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1192–1198. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823bc8bb>. PMID: 22202708
 4. Hasselqvist-Ax I., Riva G., Herlitz J., Rosenqvist M., Hollenberg J., Nordberg P., Ringh M., Jonsson M., Axelsson C., Lindqvist J., Karlsson T., Svensson L. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (24): 2307–2315. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405796>. PMID: 26061835
 5. Hupfl M., Selig H., Nagele P. Chest-compression-only versus standard cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Lancet.* 2010; 376 (9752): 1552–1557. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61454-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61454-7). PMID: 20951422
 6. Blom M., Beesems S., Homma P., Zijlstra J., Hulleman M., van Hoeijen D., Bardai A., Tijssen J., Tan H., Koster R. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation.* 2014; 130 (21): 1868–1875. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010905>. PMID: 25399395
 7. Berdowski J., Blom M., Bardai A., Tan H., Tijssen J., Koster R. Impact of on site or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation.* 2011; 124 (20): 2225–2232. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545>. PMID: 22007075
 8. Ringh M., Rosenqvist M., Hollenberg J., Jonsson M., Fredman D., Nordberg P., Järnbert-Pettersson H., Hasselqvist-Ax I., Riva G., Svensson L. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (24): 2316–2325. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1406038>. PMID: 26061836
 9. Cunningham L., Mattu A., O'Connor R., Brady W. Cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest: the importance of uninterrupted chest compressions in cardiac arrest resuscitation. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30 (8): 1630–1638. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2012.02.015>. PMID: 22633716
 10. Moroz V.V. (ed.). Rekomendatsii Evropeiskogo soveta po reanimatsii po provedeniyu reanimatsionnykh meropriyatiy. [European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation]. Moscow: National Resuscitation Council; 2016: 198. [In Russ.]
 11. Eftestøl T., Sunde K., Aase S., Husøy J., Steen P.A. «Probability of successful defibrillation» as a monitor during CPR in out-of-hospital cardiac arrested patients. *Resuscitation.* 2001; 48 (3): 245–254. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572\(00\)00266-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9572(00)00266-5). PMID: 11278090
 12. Kolarova J., Ayoub I., Yi Z., Gazmuri R. Optimal timing for electrical defibrillation after prolonged untreated ventricular fibrillation. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (7): 2022–2028. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000070446.84095.F4>. PMID: 12847399
 13. Cheskes S., Schmicker R., Verbeek P., Salcido D., Brown S., Brooks S., Menegazzi J., Vaillancourt C., Powell J., May S., Berg R., Sell R., Idris A., Kampp M., Schmidt T., Christenson J.; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. The impact of peri-shock pause on survival from out-of-hospital shockable cardiac arrest during the Resuscitation Outcomes Consortium PRIMED trial. *Resuscitation.* 2014; 85 (3): 336–342. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.10.014>. PMID: 24513129
 14. Cheskes S., Schmicker R., Christenson J., Salcido D., Rea T., Powell J., Edelson D., Sell R., May S., Menegazzi J., Van Ottingham L., Olsufka M., Pennington S., Simonini J., Berg R., Stiell I., Idris A., Bigham B., Morrison L.; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. Perishock pause: an independent predictor of survival from out-of-hospital shockable cardiac arrest. *Circulation.* 2011; 124 (1): 58–66. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010736>. PMID: 21690495
 15. Vaillancourt C., Everson-Stewart S., Christenson J., Andrusiek D., Powell J., Nichol G., Cheskes S., Aufderheide T.P., Berg R., Stiell I.G.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. The impact of increased chest compression fraction on return of spontaneous circulation for out-of-hospital cardiac arrest patients not in ventricular fibrillation. *Resuscitation.* 2011; 82 (12): 1501–1507. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.07.011>. PMID: 21763252
 16. Sell R., Sarno R., Lawrence B., Castillo E.M., Fisher R., Brainard C., Dunford J.V., Davis D. Minimizing pre- and post-defibrillation pauses increases the likelihood of return of spontaneous circulation (ROSC). *Resuscitation.* 2010; 81 (7): 822–825. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.03.013>. PMID: 20398991
 17. Christenson J., Andrusiek D., Everson-Stewart S., Kudenchuk P., Hostler D., Powell J., Callaway C.W., Bishop D., Vaillancourt C., Davis D., Aufderheide T.P., Idris A., Stouffer J.A., Stiell I., Berg R.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Chest compression fraction determines survival in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation.* 2009; 120 (13): 1241–1247. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852202>. PMID: 19752324
 18. Vadeboncoeur T., Stolz U., Panchal A., Silver A., Venuti M., Tobin J., Smith G., Nunez M., Karamouz M., Spaite D., Bobrow B. Chest compression depth and survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014; 85 (2): 182–188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.10.002>. PMID: 24125742
 19. Stiell I., Brown S., Christenson J., Cheskes S., Nichol G., Powell J., Bigham B., Morrison L., Larsen J., Hess E., Vaillancourt C., Davis D., Callaway C.W.; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. What is the role of chest compression depth during out-of-hospital cardiac arrest resuscitation? *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1192–1198. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823bc8bb>. PMID: 22202708

Optimization of ICU

20. Idris A.H., Guffey D., Aufderheide T.P., Brown S., Morrison L.J., Nichols P., Powell J., Daya M., Bigham B.L., Atkins D.L., Berg R., Davis D., Stiell I., Sopko G., Nichol G.; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. Relationship between chest compression rates and outcomes from cardiac arrest. *Circulation*. 2012; 125 (24): 3004–3012. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059535>. PMID: 22623717
21. Aufderheide T., Pirralo R., Yannopoulos D., Klein J.P., von Briesen C., Sparks C.W., Deja K.A., Kitscha D.J., Provo T.A., Lurie K.G. Incomplete chest wall decompression: a clinical evaluation of CPR performance by trained laypersons and an assessment of alternative manual chest compression-decompression techniques. *Resuscitation*. 2006; 71 (3): 341–351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.03.021>. PMID: 17070644
22. Kovacs A., Vadeboncoeur T., Stolz U., Spaite D., Irisawa T., Silver A., Bobrow B.J. Chest compression release velocity: association with survival and favorable neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015; 92: 107–114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.04.026>. PMID: 25936931
23. Aufderheide T., Sigurdsson G., Pirralo R., Yannopoulos D., McKnite S., von Briesen C., Sparks C., Conrad C.J., Provo T.A., Lurie K.G. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2004; 109 (16): 1960–1965. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000126594.79136.61>. PMID: 15066941
24. Cheng A., Overly F., Kessler D., Nadkarni V., Lin Y., Doan Q., Duff J., Tofil N., Bhanji F., Adler M., Charnovich A., Hunt E., Brown L.; International Network for Simulation-based Pediatric Innovation, Research, Education (INSPIRE) CPR Investigators. Perception of CPR quality: Influence of CPR feedback, Just-in-Time CPR training and provider role. *Resuscitation*. 2015; 87: 44–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.11.015>. PMID: 25433294
25. Kramer-Johansen J., Myklebust H., Wik L., Fellows B., Svensson L., Sørebo H., Steen P.A. Quality of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with real time automated feedback: a prospective interventional study. *Resuscitation*. 2006; 71 (3): 283–292. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.05.011>. PMID: 17070980
26. Bobrow B., Vadeboncoeur T., Stolz U., Silver A., Tobin J., Crawford S., Mason T., Schirmer J., Smith G.A., Spaite D. The influence of scenario-based training and real-time audiovisual feedback on out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation quality and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 2013; 62 (1): 47–56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.02.020>. PMID: 23465553
27. Wolfe H., Zebuhr C., Topjian A., Nishisaki A., Niles D.E., Meaney P.A., Boyle L., Giordano R.T., Davis D., Priestley M., Apkon M., Berg R.A., Nadkarni V.M., Sutton R.M. Interdisciplinary ICU cardiac arrest debriefing improves survival outcome. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (7): 1688–1695. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000327>. PMID: 24717462
20. Idris A.H., Guffey D., Aufderheide T.P., Brown S., Morrison L.J., Nichols P., Powell J., Daya M., Bigham B.L., Atkins D.L., Berg R., Davis D., Stiell I., Sopko G., Nichol G.; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. What is the role of chest compression depth during out-of-hospital cardiac arrest resuscitation? *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1192–1198. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823bc8bb>. PMID: 22202708
20. Idris A.H., Guffey D., Aufderheide T.P., Brown S., Morrison L.J., Nichols P., Powell J., Daya M., Bigham B.L., Atkins D.L., Berg R., Davis D., Stiell I., Sopko G., Nichol G.; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. Relationship between chest compression rates and outcomes from cardiac arrest. *Circulation*. 2012; 125 (24): 3004–3012. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059535>. PMID: 22623717
21. Aufderheide T., Pirralo R., Yannopoulos D., Klein J.P., von Briesen C., Sparks C.W., Deja K.A., Kitscha D.J., Provo T.A., Lurie K.G. Incomplete chest wall decompression: a clinical evaluation of CPR performance by trained laypersons and an assessment of alternative manual chest compression-decompression techniques. *Resuscitation*. 2006; 71 (3): 341–351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.03.021>. PMID: 17070644
22. Kovacs A., Vadeboncoeur T., Stolz U., Spaite D., Irisawa T., Silver A., Bobrow B.J. Chest compression release velocity: association with survival and favorable neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015; 92: 107–114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.04.026>. PMID: 25936931
23. Aufderheide T., Sigurdsson G., Pirralo R., Yannopoulos D., McKnite S., von Briesen C., Sparks C., Conrad C.J., Provo T.A., Lurie K.G. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2004; 109 (16): 1960–1965. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000126594.79136.61>. PMID: 15066941
24. Cheng A., Overly F., Kessler D., Nadkarni V., Lin Y., Doan Q., Duff J., Tofil N., Bhanji F., Adler M., Charnovich A., Hunt E., Brown L.; International Network for Simulation-based Pediatric Innovation, Research, Education (INSPIRE) CPR Investigators. Perception of CPR quality: Influence of CPR feedback, Just-in-Time CPR training and provider role. *Resuscitation*. 2015; 87: 44–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.11.015>. PMID: 25433294
25. Kramer-Johansen J., Myklebust H., Wik L., Fellows B., Svensson L., Sørebo H., Steen P.A. Quality of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with real time automated feedback: a prospective interventional study. *Resuscitation*. 2006; 71 (3): 283–292. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.05.011>. PMID: 17070980
26. Bobrow B., Vadeboncoeur T., Stolz U., Silver A., Tobin J., Crawford S., Mason T., Schirmer J., Smith G.A., Spaite D. The influence of scenario-based training and real-time audiovisual feedback on out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation quality and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 2013; 62 (1): 47–56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.02.020>. PMID: 23465553
27. Wolfe H., Zebuhr C., Topjian A., Nishisaki A., Niles D.E., Meaney P.A., Boyle L., Giordano R.T., Davis D., Priestley M., Apkon M., Berg R.A., Nadkarni V.M., Sutton R.M. Interdisciplinary ICU cardiac arrest debriefing improves survival outcome. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (7): 1688–1695. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000327>. PMID: 24717462

Поступила 08.10.16

Received 08.10.16

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.

Реестр микроорганизмов как инструмент автоматизированного планирования потребления антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности в отделениях реаниматологии и профильных отделениях

О. Э. Карпов, В. Г. Гусаров, Н. Н. Лашенкова, Н. В. Петрова, М. В. Дементьенко, Д. Н. Шилкин, Е. Е. Нестерова, М. Н. Замятин

Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Register of Microorganisms as a Tool for Automated Antibiotics Consumption Planning and Monitoring of Antibiotic Resistance in Intensive Care Units and Specilized Hospital Departments

Oleg E. Karpov, Vitaly G. Gusarov, Natal'ya N. Lashenkova, Natalia V. Petrova, Maria V. Dementienko, Dmitry N. Shilkin, Ekaterina E. Nesterova, Mikhail N. Zamyatin

N. I. Pirogov National Medical&Surgical Center, Ministry of Health of Russia, 70 Nizhnyaya Pervomayskaya Str., Moscow 105203, Russia

Цель исследования — оценить возможность управления уровнем антибиотикорезистентности и потреблением антимикробных препаратов в стационаре на основе анализа индекса лекарственной устойчивости.

Материалы и методы. В многопрофильном хирургическом стационаре на основании единого реестра микроорганизмов, включающего в себя данные о 25581 штамме, полученном от пациентов с инфекцией в отделениях реаниматологии и профильных отделениях, внедрена система планирования потребления антибиотиков, разработаны протоколы эмпирической антимикробной терапии (АМТ). В основу системы положен автоматизированный расчет индекса лекарственной устойчивости нозокомиальных микроорганизмов. Выполнено сравнение данных, полученных в следующие периоды: 2012 год — преинтервенционный период, 2014 и 2015 год — интервенционный период.

Результаты. Достигнуто снижение индекса лекарственной устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* с 0,721 в 2012 году до 0,596 в 2015 году, *Acinetobacter baumannii* с 0,96 в 2012 году до 0,889 в 2015 году, *Klebsiella pneumoniae* с 0,728 в 2012 году до 0,595 в 2015 году за счет уменьшения антибиотикорезистентности, сокращения потребления цефалоспоринов III–IV поколения и антисинегнойных карбапенемов, а также увеличения применения эртапенема для лечения инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*. Произошел рост индекса лекарственной устойчивости *Escherichia coli* с 0,325 в 2012 году до 0,382 в 2015 году, что связано с увеличением потребления защищенных пенициллинов и цефалоспоринов I поколения, применяемых для антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии и урологии, и возрастанием резистентности возбудителя к указанным группам антибиотиков.

Закключение. Формирование единого реестра микроорганизмов лечебного учреждения, а также использование таких инструментов математического моделирования уровня резистентности возбудителей, как индекс лекарственной устойчивости, позволяет своевременно контролировать изменения антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов в отделениях реаниматологии и других профильных отделениях стационара и на основании этих данных управлять процессом назначения антибиотиков.

Ключевые слова: реестр микроорганизмов; индекс лекарственной устойчивости; контроль и планирование антимикробной терапии; антибиотикорезистентность

The purpose of the study is to assess the possibility of managing the antibiotic resistance level and consumption of antimicrobial agents in a hospital based on the analysis of the drug resistance index.

Material and methods. The antibiotic consumption planning system was employed at the multidisciplinary surgical hospital based on the unified Registry of microorganisms (ROM). ROM included data on 25.581 strains obtained from patients with infections admitted to the intensive care units (ICU) and specialized departments. Protocols of empiric antimicrobial therapy and perioperative antibiotic prevention were devel-

Адрес для корреспонденции:

Виталий Гусаров
E-mail: gusarov1974@mail.ru

Correspondence to:

Vitaly Gusarov
E-mail: gusarov1974@mail.ru

Optimization of ICU

oped. The ROM-based system allowed automated calculation of drug resistance indices for nosocomial microorganisms. Data obtained during the pre-intervention period (2012) and intervention period, (2014–2015) were compared.

Results. Decreases in the drug resistance indices for *Pseudomonas aeruginosa* from 0.721 in 2012 to 0.596 in 2015, *Acinetobacter baumannii* from 0.96 in 2012 to 0.889 in 2015, *Klebsiella pneumoniae* from 0.728 in 2012 to 0.595 in 2015 were achieved due to reduction of antimicrobial resistance, reduced consumption of III–IV generation cephalosporins and antipseudomonal carbapenems, and more frequent use of ertapenem for treatment of infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. There was an increase in the drug resistance index of *Escherichia coli* from 0.325 in 2012 to 0.382 in 2015 due to increased consumption of protected penicillins and first generation cephalosporins for prevention in abdominal surgery and urology and increased pathogen resistance to these antibiotics.

Conclusion. A development of a unified hospital ROM and application of the drug resistance index for mathematical modeling of the pathogens resistance level allows to perform timely monitoring of changes in antibiotic resistance of nosocomial microorganisms in ICU setting and other hospital departments and proper managing the antibiotics prescription.

Key words: register of microorganisms; drug resistance index; monitoring and planning of antimicrobial therapy; antimicrobial resistance

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-39-48

Введение

Прогресс информационных, телекоммуникационных и медицинских технологий оказал существенное влияние на развитие современных направлений организации оказания медицинской помощи [1]. Применение новых информационных технологий в медицине связано с улучшением качества медицинской помощи и повышением ее экономической эффективности [2–4]. Одним из вариантов информационного обеспечения в медицине является создание единых баз данных, регулярный анализ которых позволяет эффективно управлять лечебным процессом. Формирование такой базы данных (реестр микроорганизмов) в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (далее — Центр) стало основой для проектирования системы контроля за назначением антибиотиков и создания протоколов эмпирической АМТ (далее — Протоколы). В условиях увеличения частоты инфекционных осложнений [5, 6] и повсеместного роста антибиотикорезистентности эмпирическое назначение антимикробных препаратов (АМП) становится все более сложной задачей для практикующих врачей, поэтому основной целью создания Протоколов было формирование единого алгоритма принятия решения о назначении адекватной стартовой АМТ, так как от эффективности последней зависит исход лечения больных инфекцией [7–14]. Оказалось, что внедрение Протоколов позитивно повлияло на фармакоэкономические показатели и качество лечения больных инфекцией в Центре [15, 16]. Целью данного исследования был анализ индекса лекарственной устойчивости, как критерия эффективности АМТ и инструмента управления антибиотикорезистентностью в стационаре.

Introduction

The progress of information, telecommunication, and medical technologies has had a significant impact on the development of modern trends in medical care [1]. The use of new information technologies in medicine is associated with improved quality of medical care and its increased cost-effectiveness [2–4]. Development of unified databases is one of options of the informational support in medicine, and their regular analysis permits managing the therapeutic process. Generation of a database, the Registry of Microorganisms (ROM), at N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (hereinafter referred to as the Center) became the basis for designing the antibiotics prescription monitoring system and developing protocols for empiric antimicrobial therapy (AMT (hereinafter referred to as the Protocols). Since the frequency of the infectious complications has become increased [5, 6] and the antibiotic resistance has become widespread, empirical prescription of antimicrobial agents is a challenge for practitioners. Therefore, the main purpose of the Protocols was to create a unified algorithm of decision-making on the appointment of an adequate initial AMT, since treatment outcomes of patients with infection significantly depend on AMT effectiveness [7–14]. Implementation of the Protocols proved to improve pharmacoeconomic parameters and the quality of care for patients with infection at the Center [15, 16]. The purpose of this study was to analyze the drug resistance index (DRI) as a criterion of AMT efficacy and antibiotic resistance management tool in a hospital.

Materials and Methods

A single-center observational study was conducted in a 600-bed multidisciplinary surgical hospital. The unified ROM was developed. The ROM included data on 25,581

Материал и методы

Одноцентровое обсервационное исследование провели в 600-коечном многопрофильном хирургическом стационаре. Создали единый реестр микроорганизмов, включающий в себя данные о 25581 штамме, полученные при посевах из различных очагов инфекции у пациентов, проходивших лечение в реаниматологических и профильных отделениях Центра в период с 2011 по 2015 годы.

На основе реестра микроорганизмов после анализа уровня микробной резистентности в Центре создали Протоколы для инфекций различной локализации. Стандартный Протокол включает в себя доминирующую микробиоту при определенной инфекции и степень ее устойчивости к антибиотикам, оценку факторов риска наличия резистентных возбудителей у пациента и, в зависимости от наличия таких факторов риска, дифференцированные схемы эмпирической АМТ. Пример такого Протокола для инфекций респираторного тракта представлен на рис. 1.

При создании реестра микроорганизмов в бактериологической лаборатории Центра использовали методы автоматической видовой идентификации и определения чувствительности к антибиотикам с помощью бактериологических анализаторов «WalkAway 40» и «Vitek 2» с применением международных критериев EUCAST.

Для оценки трендов антибиотикорезистентности после внедрения Протоколов и автоматизированного проектирования процессов потребления антибиотиков использовали индекс лекарственной устойчивости (ИЛУ), который объединяет в себе информацию о частоте резистентности микроорганизма и потреблении АМП, потенциально эффективных в отношении данного возбудителя [17]. По своей сути ИЛУ отражает насколько рационально применяются АМП при лечении инфекции определенной этиологии. При индексе равном 0 микроорганизм считается чувствительным ко всем потенциально эффективным АМП, если индекс равен 1, возбудитель устойчив ко всем имеющимся в арсенале антибиотикам. ИЛУ рассчитывали в двух вариантах:

- адаптированный ИЛУ = антибиотикорезистентность анализируемого периода × потребление АМП анализируемого периода;
- фиксированный ИЛУ = антибиотикорезистентность анализируемого периода × потребление АМП сравняемого периода.

Разница между фиксированным и адаптированным индексом показывает, какой вклад внесло изменение потребления АМП в анализируемом периоде в уровень антибиотикорезистентности конкретного микроорганизма.

Сравниваемые периоды:

ИЛУ рассчитан для следующих периодов:

- 2012 год (4303 штамма) — преинтервенционный период,
- 2014 год (3613 штаммов) и 2015 год (4190 штаммов) — интервенционный период.

При определении достоверности различий ИЛУ в исследуемые периоды применяли точный критерий Фишера для первичных данных, используемых при расчете индекса. Достоверными приняли отличия при уровне $p < 0,05$.

strains obtained from patients with infections admitted to the intensive care units (ICU) and specialized departments over the period from 2011 to 2015. Protocols of empiric antimicrobial therapy were developed in the Center based on the ROM after the analysis of microbial resistance. A standard Protocol includes dominant microbiota in a certain infection and a degree of its antibiotic resistance; evaluation of risk factors of resistant pathogens, and differentiated regimens of empirical AMT depending on presence of the risk factors. An example of this Protocol for respiratory tract infections is presented in Figure 1.

Methods of automatic species identification and antibiotic susceptibility testing using bacteriological analyzers WalkAway 40 and Vitek 2 according to EUCAST international criteria for antimicrobial susceptibility testing were applied while developing the ROM in the bacteriological laboratory of the Center.

The DRI was used to evaluate trends of antibiotic resistance after implementation of the Protocols and automated management of antibiotics consumption processes. The DRI combines information on the incidence of microbial resistance and AMAs consumption which are potentially effective against this pathogen [17]. The DRI demonstrates how efficiently the AMAs are applied to treat an infection of a certain etiology. If the index is 0, a microorganism is considered sensitive to all potentially effective AMAs; if the index is 1, the pathogen is resistant to all available antibiotics. The DRI was calculated in two variants:

- Adapted DRI = antibiotic resistance during the analyzed period × AMA consumption during the analyzed period;
- Fixed DRI = antibiotic resistance during the analyzed period × AMA consumption during the comparison period.

The difference between the fixed index and the adapted one indicates the contribution of AMA consumption changes to the antibiotic resistance degree of a particular microorganism during the analyzed period.

Comparison periods:

The DRI was calculated for the following periods:

- 2012 (4,303 strains) — pre-intervention period,
- 2014 (3,613 strains) and 2015 (4,190 strains) — intervention period.

The significance of differences in the DRIs during the analyzed period was determined by means of Fisher's exact test for the raw data used in the calculation of the index. The difference was considered significant at the $P < 0.05$.

Results and Discussion

Special attention was paid to ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter species*) Gram-negative pathogens in the study of the antibiotic resistance degree and calculating the DRI [18], since infections caused by these microorganisms present the greatest difficulties in choosing empiric and targeted AMT:

Klebsiella pneumoniae CP+ — *K. pneumoniae* producing carbapenemases;

Протокол эмпирической АМТ при инфекциях дыхательных путей		
Общая структура возбудителей инфекций респираторного тракта (n=204)		
Наиболее распространенные возбудители	Частота, %	% штаммов, чувствительных к антибиотикам
<i>Streptococcus</i> spp. (n = 48)	23,5	Линезолид=Ванкомицин=Амоксициллин/клавуланат=Ампициллин=ЦС I-IV 100%; Фторхинолоны (Ципро, Лево) 80%; Эритромицин 37,5%
MSSA (n = 40)	19,6	Амоксициллин/клавуланат=Пиперацillin/тазобактам=Тигециклин=Ампициллин/сульбактам=Азитромицин=Гентамицин=Имипенем/циластатин=Фторхинолоны=Клиндамицин=ЦС I-IV 100%; Ампициллин 0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 31) ESBL+ 64,5%	15,2	Колистин 100%; Дорипенем=Имипенем/циластатин=Меропенем 96,8; Эртапенем 87,1%; Тигециклин 78,5%; Цефоперазон/сульбактам 58,6%; Фторхинолоны (Ципро, Лево, Мокси) 51,6%; Тикарциллин/клавуланат=Тобрамицин 50%; Амоксициллин/клавуланат=Ампициллин/сульбактам=ЦС I-IV 35,5%; Пиперацillin/тазобактам 34,6%; Азтреонам 33,3%; Ампициллин 0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 17)	8,3	Колистин 100%; Амикацин=Тобрамицин 64,7%; Гентамицин 62,5%; Цефоперазон/сульбактам 52,9%; Дорипенем=Фторхинолоны (Ципро, Лево) 47,1%; Цефепим=Меропенем 37,5%; Имипенем/циластатин 32,5%; ЦС III=Пиперацillin/тазобактам 0%
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i> (n = 15)	7,3	Колистин=Тигециклин 100%; Цефоперазон/сульбактам 37,5%; Имипенем/циластатин=Меропенем=Дорипенем 18,7%; Тикарциллин/клавуланат 15,3%; Фторхинолоны (Ципро, Лево) 11,7%; Амикацин=ЦС III-IV 0%
I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей		
I тип	II тип	III тип
II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования		
III. Эмпирическая терапия		
Выбор: Амоксициллин/клавуланат ¹	Выбор: Эртапенем + Колистин ²	Выбор: Меропенем ³ + Тигециклин ⁴ + Колистин ⁵
Альтернативный: Левофлоксацин ¹	Альтернативный: Левофлоксацин ¹ + Колистин ²	Альтернативный: Ципрофлоксацин + Амикацин ⁶ + Колистин ⁵
¹ – у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата. ² – ингаляционно 1-2 млн МЕ x 2 р/сут. ³ – препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата вводится нагрузочная доза 2 гр. в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия меропенема 2 гр. в течение 3-4 часов x 3 р/сут. ⁴ – NBI нагрузочная доза 100 мг, далее 50 мг каждые 12 часов. ⁵ – ингаляционно 1-3 млн МЕ x 2 р/сут. ⁶ – амикацин вводится 1 р/сут из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек).		

Рис. 1. Стандартный протокол эмпирической АМТ инфекций дыхательных путей.

Fig. 1. A standard Protocol of empirical AMT for respiratory tract infections.

Note. Protocol of empirical AMT in respiratory tract infections

General structure of respiratory tract infection pathogens		
Most common pathogens	Incidence, %	% of strains sensitive to antibiotics
<i>Streptococcus</i> spp. (n=48)	23.5	Linezolid=Vancomycin=Amoxicillin/clavulanate=Ampicillin=I–IV CS 100%; Fluoroquinolones (Cypro, Levo) 80%; Erythromycin 37.5%
MSSA (n=40)	19.6	Amoxicillin/clavulanate=Piperacillin/tazobactam=Tigecycline=Ampicillin/sulbactam=Azithromycin=Gentamycin=Imipenem/cilastatin=Fluoroquinolones=Clindamycin=I–IV CS 100%; Ampicillin 0%
<i>Klebsiella pneumonia</i> (n=31) ESBL + 64.5%	15.2	Colistin 100%; Doripenem=Imipenem/cilastatin=Meropenem 96.8; Ertapenem 87.1%; Tigecycline 78.5%; Cefoperazone/ sulbactam 58.6%; Fluoroquinolones (Cypro, Levo, Moxi) 51.6%; Ticarcillin/clavulanate=Tobramycin 50%; Amoxicillin/clavulanate=Ampicillin/sulbactam= I–IV CS 35.5%; Piperacillin/tazobactam 34.6%; Aztreonam 33.3%; Ampicillin 0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=17)	8.3	Colistin 100%; Amikacin=Tobramycin 64.7%; Gentamycin 62.5%; Cefoperazone/ sulbactam 52.9%; Doripenem=Fluoroquinolones (Cypro, Levo) 47.1%; Cefepim=Meropenem 37.5%; Imipenem/cilastatin 32.5%; III CS=Piperacillin/tazobactam 0%
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i> (n=15)	7.3	Colistin=Tigecycline 100%; Cefoperazone/ sulbactam 37.5%; Imipenem/cilastatin=Meropenem=Doripenem 18.7%; Ticarcillin/clavulanate 15.3%; Fluoroquinolones (Cypro, Levo) 11.7%; Amikacin=III–IV CS 0%
I. Stratification of patients according to the risk of resistant pathogens		
Type I	Type II	Type III
II. Sampling of biological materials for a bacteriological test		
III. Empirical therapy		
Choice: Amoxicillin/clavulanate ¹	Choice: Ertapenem+Colistin ²	Choice: Meropenem ³ +Tigecycline ⁴ +Colistin ⁵
Alternative: Levofloxacin ¹	Alternative: Levofloxacin ¹ +Colistin ²	Alternative: Ciprofloxacin+Amikacin ⁶ +Colistin ⁵

¹ – oral administration should be preferred for patients in a satisfactory and moderately severe state; ² – inhalation, 1–2 million IU bid; ³ – the drug should be introduced in the form of a prolonged infusion. Loading dose (2 g) is introduced via an iv bolus injection before the first infusion of the drug. Prolonged infusion of 2 g of meropenem over 3–4 hours follows the loading dose tid; ⁴ – NB! The loading dose is 100 mg, then 50 mg is introduced once every 12 hours; ⁵ – inhalation, 1–3 million IU bid; ⁶ – amikacin is introduced once daily at a dose 15 mg/kg bw (with normal renal function).

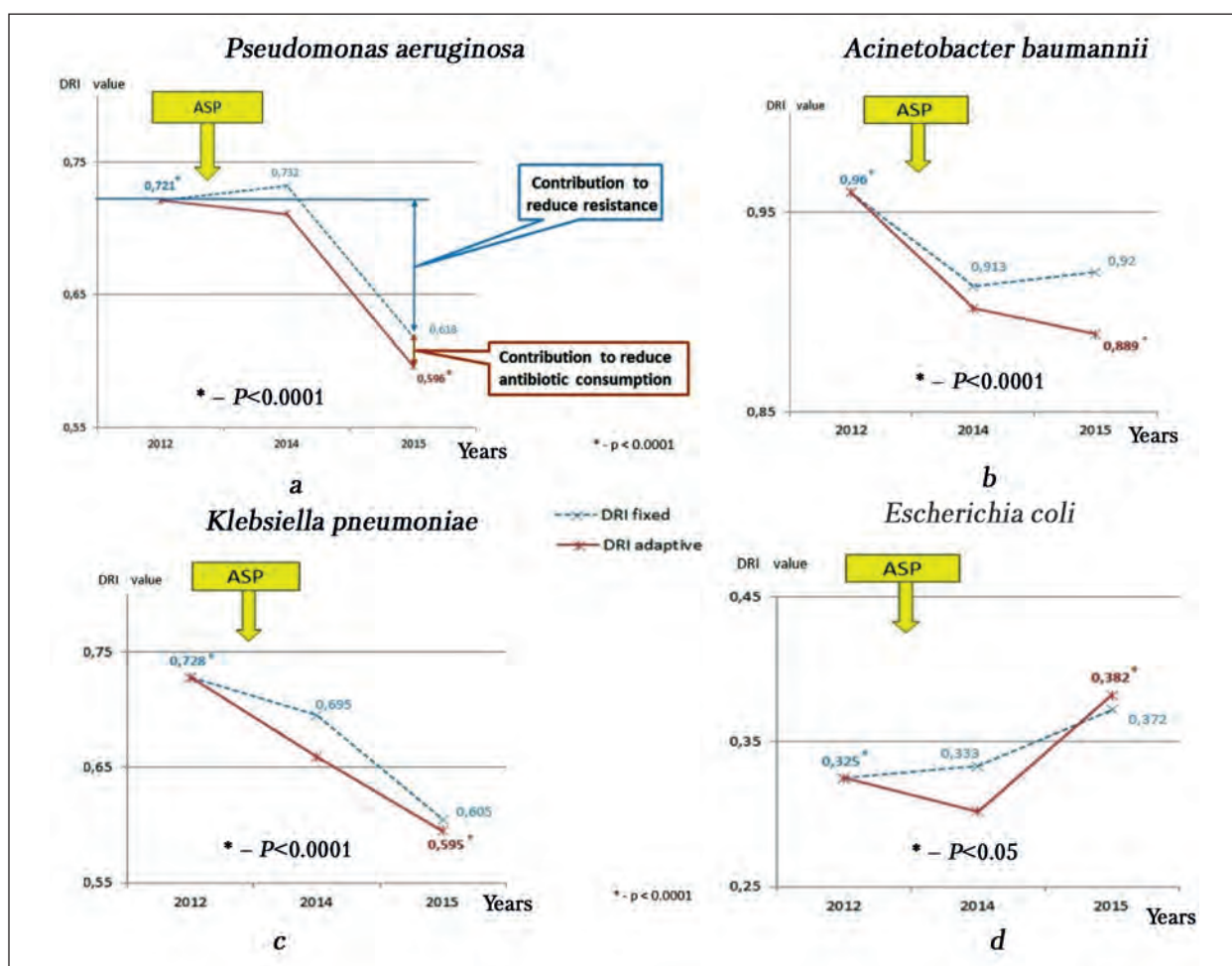


Рис. 2. Изменения индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ).

Fig. 2. Drug resistance index (DRI) changing.

Note. ASP – Antibiotic Stewardship Program.

Примечание. ASP – стратегия контроля антимикробной терапии; value – значение; years – годы; fixed – фиксированный; adaptive – адаптированный; Contribution to reduce – вклад снижения; resistance – устойчивости; antibiotic consumption – потребления антибиотиков.

Результаты и обсуждение

При изучении уровня антибиотикорезистентности и расчете ИЛУ основное внимание уделили грамотрицательным возбудителям ESKAPE [16], так как инфекции, вызванные данными микроорганизмами, вызывают наибольшие трудности при выборе эмпирической и целенаправленной АМТ:

Klebsiella pneumoniae CP+ – *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы;

Acinetobacter baumannii MDR – *A. baumannii*, обладающий полирезистентностью;

Pseudomonas aeruginosa MDR – *P. aeruginosa*, обладающая полирезистентностью;

Enterobacteriaceae ESBL⁺ – энтеробактерии (в данном случае *Escherichia coli*), продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия.

Динамика изменений ИЛУ представлена на рис. 2 и в табл. 1–4.

Acinetobacter baumannii MDR – multidrug-resistant *A. baumannii*;

Pseudomonas aeruginosa MDR – multidrug-resistant *P. aeruginosa*;

Enterobacteriaceae ESBL⁺ – Enterobacteriaceae (in this case, *Escherichia coli*) producing wide-spectrum beta-lactamases.

The dynamics of DRI changes is presented in Fig. 2 and in Tables 1–4.

The *P. aeruginosa* DRI decreased from 0.721 in 2012 to 0.596 in 2015. Figure 2 a shows that the decrease in DRI of *P. aeruginosa* was mainly caused by reduction of antibiotic resistance and, to a small extent, by reduction of AMA consumption. These changes were achieved due to the reduced resistance to all AMA groups in 2015, as well as to reduced consumption of ineffective III–IV generation cephalosporins, including the inhibitor-protected cephalosporins. In 2015, increased consumption of fluoroquinolones, protected penicillins with

Optimization of ICU

Таблица 1. Расчет индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) *P. aeruginosa*.
Table 1. The calculation of drug resistance index (DRI) *P. aeruginosa*.

Period	Microorganism	Antibiotics	The frequency of resistant isolates	The frequency of antibiotic use	Drug resistance	DRI
2012	<i>P. aeruginosa</i>	Aminoglycosides	0,55	0,05	0,026	0,721
		Fluoroquinolones	0,61	0,42	0,256	
		Piperacillin / tazobactam	0,97	0	0	
		Cephalosporins III	0,97	0,31	0,304	
		Cefoperazone / sulbactam	0,58	0,07	0,041	
		Cephalosporins IV	0,71	0,04	0,027	
		Carbapenem group 2	0,61	0,11	0,067	
		Colistin	0,00	0,00	0,000	
2015	<i>P. aeruginosa</i>	Aminoglycosides	0,51↓	0,0	0,012	0,596
		Fluoroquinolones	0,57↓	0,50↑	0,287	
		Piperacillin / tazobactam	0,83↓	0,01↑	0,005	
		Cephalosporins III	0,76↓	0,25↓	0,191	
		Cefoperazone / sulbactam	0,49↓	0,02↓	0,008	
		Cephalosporins IV	0,60↓	0,00↓	0,002	
		Carbapenem group 2	0,54↓	0,17↑	0,091	
		Colistin	0,00	0,03↑	0,000	

Примечание. Period — период; Microorganism — микроорганизм; Antibiotics — антимикробные препараты (АМП); The frequency of resistant isolates — частота резистентных изолятов; The frequency of antibiotic use — частота потребления АМП; Drug resistance — лекарственная резистентность; DRI — ИЛУ; Aminoglycosides — аминогликозиды; Fluoroquinolones — фторхинолоны; Piperacillin/tazobactam — пиперацillin/тазобактам; Cephalosporins — цефалоспорины; Cefoperazone/sulbactam — цефоперазон/сульбактам; Carbapenem group — карбапенемы группы; Colistin — колистин (то же для табл. 2–4).

Таблица 2. Расчет индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) *A. baumannii*.
Table 2. The calculation of drug resistance index (DRI) *A. baumannii*.

Period	Microorganism	Antibiotics	The frequency of resistant isolates	The frequency of antibiotic use	Drug resistance	DRI
2012	<i>A. baumannii</i>	Aminoglycosides	0,87	0,05	0,040	0,96
		Fluoroquinolones	0,99	0,41	0,411	
		Piperacillin / tazobactam	1,0	0,0	0,0	
		Cephalosporins III	0,99	0,31	0,307	
		Cefoperazone / sulbactam	0,77	0,07	0,054	
		Cephalosporins IV	0,99	0,04	0,037	
		Carbapenem group 2	0,97	0,108	0,105	
		Tigecycline	0,55	0,01	0,006	
2015	<i>A. baumannii</i>	Aminoglycosides	0,94	0,0222↑	0,021	0,889
		Fluoroquinolones	0,94↓	0,49↑	0,462	
		Piperacillin / tazobactam	0,91↓	0,01	0,005	
		Cephalosporins III	0,97↓	0,25↓	0,238	
		Cefoperazone / sulbactam	0,75↓	0,02↓	0,012	
		Cephalosporins IV	0,95↓	0,00↓	0,003	
		Carbapenem group 2	0,90↓	0,16↑	0,147	
		Tigecycline	0,02↓	0,025↑	0,001	
		Colistin	0,00	0,026↑	0,000	

Примечание. Tigecycline — тигециклин (то же для табл. 3, 4).

ИЛУ *P. aeruginosa* снизился с 0,721 в 2012 году до 0,596 в 2015 году. Из рисунка 2 а видно, что основной вклад в уменьшение ИЛУ для *P. aeruginosa* внесло именно снижение антибиотикорезистентности и в незначительной степени сокращение потребления АМП.

Данные изменения достигнуты благодаря уменьшению уровня резистентности ко всем группам АМП в 2015 году, а также за счет снижения потребления малоэффективных цефалоспоринов III–IV поколения, в том числе ингибитор-защищенных цефалоспоринов. В 2015 году

antipseudomonal activity, "big" carbapenems and colistin was registered, but it did not cause an increase in the resistance of *P. aeruginosa* to these groups of drugs (Table 1).

Similar changes in the DRI were achieved for *A. baumannii*. Introduction of ATCS also contributed to the DRI decrease from 0.96 in 2012 to 0.889 in 2015 (see Fig. 2 b). It is apparent that the index decrease was due to both the decreased antibiotic resistance of *A. baumannii* and the decreased consumption of inefficient antibiotics. Analysis of the structure of these changes (see Table 2) shows

Таблица 3. Расчет индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) *K. pneumoniae*.Table 3. The calculation of drug resistance index (DRI) *K. pneumoniae*.

Period	Microorganism	Antibiotics	The frequency of resistant isolates	The frequency of antibiotic use	Drug resistance	DRI
2012	<i>K. pneumoniae</i>	Aminoglycosides	0,510	0,033	0,017	0,728
		Fluoroquinolones	0,770	0,294	0,226	
		Aminopenicillins	0,980	0,034	0,034	
		Inhibitor-protected Penicillins	0,780	0,160	0,125	
		Cephalosporins I	0,880	0,093	0,082	
		Cephalosporins III	0,800	0,220	0,176	
		Cefoperazone / sulbactam	0,720	0,049	0,035	
		Cephalosporins IV	0,800	0,027	0,021	
		Carbapenem group 1	0,260	0,004	0,001	
		Carbapenem group 2	0,120	0,076	0,009	
		Tigecycline	0,170	0,008	0,001	
		Colistin	0,000	0,001	0,000	
2015	<i>K. pneumoniae</i>	Aminoglycosides	0,35↓	0,01↓	0,004	0,595
		Fluoroquinolones	0,61↓	0,27↓	0,165	
		Aminopenicillins	1,00	0,01↓	0,015	
		Inhibitor-protected Penicillins	0,68↓	0,28↑	0,193	
		Cephalosporins I	0,79↓	0,14↑	0,108	
		Cephalosporins III	0,66↓	0,14↓	0,089	
		Cefoperazone / sulbactam	0,52↓	0,01↓	0,005	
		Cephalosporins IV	0,66↓	0,00↓	0,001	
		Carbapenem group 1	0,24↓	0,007↑	0,002	
		Carbapenem group 2	0,09↓	0,017↓	0,004	
		Tigecycline	0,13↓	0,09↑	0,008	
		Colistin	0,01	0,014↑	0,002	

Примечание. Aminopenicillins — аминопенициллины; Inhibitor-protected Penicillins — защищенные пенициллины (то же для табл. 4).

произошел рост потребления фторхинолонов, защищенных пенициллинов с антисинегнойной активностью, «больших» карбапенемов и колистина, однако это не вызвало роста устойчивости *P. aeruginosa* к указанным группам препаратов (табл. 1).

Похожие изменения ИЛУ получили для *A. baumannii*. В результате внедрения СКАТ также достигнуто его снижение с 0,96 в 2012 году до 0,889 в 2015 году (см. рис. 2 б). При этом видно, что уменьшение индекса произошло в равной степени за счет уменьшения антибиотикорезистентности *A. baumannii* и сокращения использования малоэффективных антибиотиков. Анализ структуры данных изменений (см. табл. 2) показал, что снижение резистентности *A. baumannii* коснулось всех групп АМП за исключением аминогликозидов.

Снижение потребления цефалоспоринов III–IV поколения и аминогликозидов внесло основной вклад в уменьшение ИЛУ в 2015 году. При этом повышение потребления тигециклина и колистина, антибиотиков, наиболее эффективных в отношении *A. baumannii*, закономерно не привело к увеличению резистентности данного микроорганизма.

Внедрение СКАТ наиболее эффективно отразилось на снижении ИЛУ *K. pneumoniae*, индекс снизился с 0,728 в 2012 году до 0,595 в 2015 году (см. рис. 2 с). Основной вклад в достигнутые изменения внесло сокращение антибиотикорезистентности,

that decreased resistance of *A. baumannii* has occurred in relation to all groups of AMA, except aminoglycosides. Reduced consumption of III–IV generation cephalosporins and aminoglycosides had the greatest contribution in the DRI decrease in 2015. At the same time, increased consumption of tigecycline and colistin, the most effective antibiotics against *A. baumannii*, as it had been expected, did not increase the resistance of this microorganism.

Introduction of ATCS had the greatest effect on the DRI reduction for *K. pneumoniae*, the index dropped from 0.728 in 2012 to 0.595 in 2015 (Fig. 2 c). The achieved changes were rather due to the decrease in antibiotic resistance than the reduced consumption of AMA potentially effective against this bacterium. There was a significant decrease in resistance of *K. pneumoniae* to all AMA groups except aminopenicillins. As for the types of AMA, there was a significant decrease in the use of III–IV generation cephalosporins and group 2 carbapenems, whereas the use of aminoglycosides, fluoroquinolones and aminopenicillins decreased insignificantly. On the contrary, the consumption of protected penicillins and generation I cephalosporins (mainly because they were included in many regimens of perioperative antibiotic prophylaxis), as well as ertapenem, tigecycline and colistin, highly active drugs against *K. pneumoniae* with low potential for antibiotic resistance, increased (see Table 3). Of course, the reduced consumption of antipseudomon-

Optimization of ICU

Таблица 4. Расчет индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) *E. coli*.
Table 4. The calculation of drug resistance index (DRI) *E. coli*.

Period	Microorganism	Antibiotics	The frequency of resistant isolates	The frequency of antibiotic use	Drug resistance	DRI
2012	<i>E. coli</i>	Aminoglycosides	0,180	0,033	0,006	0,325
		Fluoroquinolones	0,350	0,294	0,103	
		Aminopenicillins	0,700	0,034	0,024	
		Inhibitor-protected Penicillins	0,330	0,160	0,053	
		Cephalosporins I	0,490	0,093	0,046	
		Cephalosporins III	0,350	0,220	0,077	
		Cefoperazone / sulbactam	0,120	0,049	0,006	
		Cephalosporins IV	0,350	0,027	0,009	
		Carbapenem group 1	0,000	0,004	0,000	
		Carbapenem group 2	0,000	0,076	0,000	
		Tigecycline	0,250	0,008	0,002	
		Colistin	0,000	0,001	0,000	
2015	<i>E. coli</i>	Aminoglycosides	0,2	0,01↓	0,0024	0,382
		Fluoroquinolones	0,37↑	0,27↓	0,1002	
		Aminopenicillins	0,67	0,01	0,0098	
		Inhibitor-protected Penicillins	0,46↑	0,28↑	0,1305	
		Cephalosporins I	0,61↑	0,14↑	0,0837	
		Cephalosporins III	0,39↑	0,14↓	0,0527	
		Cefoperazone / sulbactam	0,14↑	0,01↓	0,0013	
		Cephalosporins IV	0,39↑	0,00↓	0,0008	
		Carbapenem group 1	0,01	0,017	0,0002	
		Carbapenem group 2	0,00	0,09	0,0000	
		Tigecycline	0,01	0,014	0,0001	
		Colistin	0,01	0,015	0,0001	

нежели уменьшение потребления АМП, потенциально эффективных в отношении данной бактерии. Отмечено значительно снижение устойчивости *K. pneumoniae* ко всем группам АМП за исключением аминопенициллинов, в структуре потребления АМП существенно сократилось использование цефалоспоринов III–IV генерации и карбапенемов 2 группы, потребление аминогликозидов, фторхинолонов и аминопенициллинов уменьшилось несущественно. Напротив, повысилась частота использования защищенных пенициллинов и цефалоспоринов I поколения (в основном за счет включения их во многие схемы периоперационной антибиотикопрофилактики), а также эртапенема, тигециклина и колистина — препаратов, обладающих высокой активностью в отношении *K. pneumoniae* и имеющих низкий потенциал роста антибиотикорезистентности (см. табл. 3).

Безусловно, сокращение потребления антисинегнойных карбапенемов для лечения инфекции, вызванной Enterobacteriaceae, и увеличение использования для этих целей эртапенема позитивно отразилось на снижении резистентности неферментирующих грамотрицательных бактерий (см. рис. 2 *a, b*).

Единственным микроорганизмом, для которого отметили повышение ИЛУ, как фиксированного, так и адаптированного, оказалась *E. coli*. Адаптированный ИЛУ возрос с 0,325 в 2012 году до 0,382 в 2015 году, фиксированный индекс оказался несколько ниже адаптированного и составил 0,372 (см. рис. 2 *d*). Рост лекарственной ус-

al carbapenems for the treatment of infections caused by Enterobacteriaceae, and an increase in the use of erapenem for this purpose positively affected the decrease of resistance of non-fermenting Gram-negative bacteria (see Fig. 2 *a, b*).

E. coli was the only microorganism, whose fixed and adapted DRI increased. The adapted DRI increased from 0.325 in 2012 to 0.382 in 2015, the fixed index was slightly lower than the adapted one and was equal to 0.372 (see Fig. 2, *d*). The growth of drug resistance of *E. coli* is associated primarily with the growth of resistance to the protected penicillins and generation I cephalosporins, as well as with an increase in the consumption of these AMA groups (see Table 4), which were mainly used for perioperative antibiotic prophylaxis in abdominal interventions in general surgery, gynecology and in the urinary tract operations. Analysis of the ROM demonstrated that approximately 50% of the strains of *E. coli* were identified in patients in general surgery and urology units. Thus, a revision of perioperative antibiotic prophylaxis regimens in the mentioned units may be one way to constrain the growth of antibiotic resistance of *E. coli* at this stage, with the replacement of protected penicillins and cefazolin by antibiotics less affecting the resistance of *E. coli*, perhaps, by aminoglycosides, fluoroquinolones and generation II cephalosporins.

Conclusion

A development of a unified hospital ROM and application of the drug resistance index for mathe-

тойчивости *E. coli* связан, в первую очередь, с ростом резистентности к защищенным пенициллинам и цефалоспорином I поколения, а также с увеличением потребления указанных групп АМП (см. табл. 4), которые применялись в основном для периоперационной антибиотикопрофилактики при абдоминальных вмешательствах в общей хирургии, гинекологии и при операциях на мочевыводящих путях. При анализе реестра микроорганизмов Центра выявлено, что около 50% штаммов *E. coli* были выделены у пациентов отделений общей хирургии и урологии. Таким образом, одним из путей сдерживания роста антибиотикорезистентности *E. coli* на данном этапе может быть пересмотр схем периоперационной антибиотикопрофилактики в указанных отделениях с заменой защищенных пенициллинов и цефазолина на антибиотики, обладающие меньшим влиянием на устойчивость *E. coli*, возможно, это могут быть аминогликозиды, фторхинолоны и цефалоспорины II поколения.

Литература

1. Сердюков А.Г., Набережная И.Б., Захаров Д.А. Социологическое обоснование внедрения телемедицинских технологий в практику. *Зам. главн. врача*. 2008; 2: 12–20.
2. Васильков В.Г., Сафронов А.И. Телекоммуникационные технологии и развитие службы медицины критических состояний. *Информ. технологии*. 2000; 6: 48–50.
3. Васильков В.Г., Щукин В.С. Возможности использования телекоммуникационных технологий в медицине критических состояний (обзор литературы, часть 1). *Вестн. интенс. терапии*. 1998; 1: 3–6.
4. Фоменко А.Г. Удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи и их ожидания относительно перспектив развития здравоохранения. *Медицинские новости*. 2011; 11: 31–38.
5. Шабанов А.К., Булава Г.В., Андросова М.В., Кузовлев А.Н., Кислукхина Е.В., Хубутия М.Ш. Роль ранней иммунозаместительной терапии в снижении частоты развития нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 15–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-15-23>
6. Кецо Ю.Л., Лунина А.В., Петровская Е.В., Лямин А.В. Оценка эффективности антибактериальной терапии у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией в 2009/2011 годах. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 33–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-33-40>
7. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G., Osborn T.M., Townsend S., Dellinger R.P., Artigas A., Schorr C., Levy M.M. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (8): 1749–1755. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>. PMID: 24717459
8. Blot S.I., Rodriguez A., Solé-Violán J., Blanquer J., Almirall J., Rello J.; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (11): 2509–2514. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000287587.43801.9C>. PMID: 17901833
9. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1589–1596. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>. PMID: 16625125
10. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: Боргес; 2009: 90.
11. Савельев В.С. (ред.). Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации для врачей. М.: Боргес; 2009: 89.
12. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.). Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. 2-е изд. М.: МИА; 2011: 351.

mathematical modeling of the pathogens resistance level allows to perform timely monitoring of changes in antibiotic resistance of nosocomial microorganisms in ICU setting and other hospital departments and proper managing of the antibiotics prescription.

Заключение

Формирование единого реестра микроорганизмов лечебного учреждения, а также использование таких инструментов математического моделирования уровня резистентности возбудителей, как ИЛУ, позволяет своевременно контролировать изменения антибиотикорезистентности нозокомиальных микроорганизмов в стационаре и на основании этих данных управлять процессом назначения антибиотиков.

References

1. Serdyukov A.G., Naberezhnaya I.B., Zakharov D.A. Sociological rationale introduction of telemedicine technologies in practice. *Zamestitel Glavnogo Vracha*. 2008; 2: 12–20. [In Russ.]
2. Vasilkov V.G., Safronov A.I. Telekommunikatsionnye tekhnologii i razvitiye sluzhby meditsiny kriticheskikh sostoyanii. [Telecommunication technologies and the development of critical care medicine service]. *Informatsionnye Tekhnologii*. 2000; 6: 48–50. [In Russ.]
3. Vasilkov V.G., Shchukin V.S. Vozmozhnosti ispolzovaniya telekommunikatsionnykh tekhnologii v meditsine kriticheskikh sostoyanii (obzor literatury, chast 1). [Possibilities of use of telecommunication technologies in medicine of critical states (literature review, part 1)]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 1998; 1: 3–6. [In Russ.]
4. Fomenko A.G. Udovletvorennost patsientov kachestvom meditsinskoi pomoshchi i ikh ozhidaniya otnositelno perspektiv razvitiya zdavookhraneniya. [Patient satisfaction with the quality of care and their expectations about the prospects for the development of public health]. *Meditsinskie Novosti*. 2011; 11: 31–38. [In Russ.]
5. Shabanov A.K., Bulava G.V., Androsova M.V., Kuzovlev A.N., Kislukhina E.V., Khubutiya M.S. Rol rannei immuno-zamestitelnoi terapii v snizhenii chastoty razvitiya nozokomialnoi pnevmonii u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoi. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Role of early immune replacement therapy in reducing the rate of nosocomial pneumonia in severe polytrauma. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 15–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-15-23>. [In Russ.]
6. Ketsko Yu.L., Lunina A.V., Petrovskaya E.V., Lyamin A.V. Otsenka effektivnosti antibakterialnoi terapii u patsientov s virusno-bakterialnoi pnevmonii v 2009/2011 godakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Evaluation of the efficiency of antibiotic therapy in patients with viral and bacterial pneumonia in 2009/2011. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (4): 33–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-33-40>. [In Russ.]
7. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G., Osborn T.M., Townsend S., Dellinger R.P., Artigas A., Schorr C., Levy M.M. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (8): 1749–1755. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>. PMID: 24717459
8. Blot S.I., Rodriguez A., Solé-Violán J., Blanquer J., Almirall J., Rello J.; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (11): 2509–2514. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000287587.43801.9C>. PMID: 17901833
9. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1589–1596. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>. PMID: 16625125

Optimization of ICU

13. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.). Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации. М.: Боргес; 2011: 98.
14. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165–228. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>. PMID: 23361625
15. Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Оприщенко И.В., Петрова Н.В., Замытин М.Н. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. *Вестн. Нац. мед.-хир. Центра им. Н.И. Пирогова.* 2015; 10 (4): 100–103.
16. Гусаров В.Г., Оприщенко И.В., Нестерова Е.Е., Прохорова Е.С., Лашенкова Н.Н., Замытин М.Н. Антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий: возможности позитивных изменений в повседневной клинической практике. *Клин. патофизиология.* 2014; 3: 40–46.
17. Laxminarayan R., Klugman K.P. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *BMJ Open.* 2011; 1 (2): e000135. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000135>. PMID: 22102636
18. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (1): 1–12. <http://dx.doi.org/10.1086/595011>. PMID: 19035777
10. Chuchalin A.G., Gelfand B.R. (red.). Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Rossiiskie natsionalnye rekomendatsii. [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines]. Moscow: BORGES; 2009: 90. [In Russ.]
11. Savelyev V.S. (red.). Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkanei. Rossiiskie natsionalnye rekomendatsii. [Surgical infections of skin and soft tissues. Russian national guidelines]. Moscow: BORGES; 2009: 89. [In Russ.]
12. Savelyev V.S., Gelfand B.R. (red.). Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Prakticheskoe rukovodstvo. 2-e izd. [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Practical guide. 2nd ed.]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2011: 351. [In Russ.]
13. Savelyev V.S., Gelfand B.R. (red.). Abdominalnaya khirurgicheskaya infektsiya. Rossiiskie natsionalnye rekomendatsii. [Abdominal surgical infection. Russian national guidelines]. Moscow: BORGES; 2011: 98. [In Russ.]
14. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165–228. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>. PMID: 23361625
15. Gusarov V.G., Nesterova E.E., Oprishchenko I.V., Petrova N.V., Zamyatin M.N. Klinicheskie i farmakoeconomicheskie rezultaty ispolzovaniya protokola empiricheskoi antimikrobnoi terapii v mnogoprofilnom statSIONARE. [Clinical and pharmacoeconomic results of the use of the protocol empiric antimicrobial therapy in a multidisciplinary hospital]. *Vestnik Natsionalnogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra Imeni N.I. Pirogova.* 2015; 10 (4): 100–103. [In Russ.]
16. Gusarov V.G., Oprishchenko I.V., Nesterova E.E., Prokhorova E.S., Lashenkova N.N., Zamyatin M.N. Antibiotikorezistentnost gramotritsatelnykh bakterii: vozmozhnosti pozitivnykh izmenenii v povsednevnoi klinicheskoi praktike. [Antibiotic resistance of Gram-negative bacteria: the possibility of positive changes in everyday clinical practice]. *Klinicheskaya Patofiziologiya.* 2014; 3: 40–46. [In Russ.]
17. Laxminarayan R., Klugman K.P. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *BMJ Open.* 2011; 1 (2): e000135. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000135>. PMID: 22102636
18. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (1): 1–12. <http://dx.doi.org/10.1086/595011>. PMID: 19035777

Поступила 19.08.16

Received 19.08.16



Курсы Европейского совета по реанимации

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

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

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

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2
Сайт Национального Совета по реанимации
www.rusnrc.com

Гемоглобин: модификации, кристаллизация, полимеризация (обзор)В. А. Сергунова¹, Е. А. Манченко^{1,2}, О. Е. Гудкова¹¹ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2² Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова
Россия, 119234, г. Москва, Университетская пл., д. 1**Hemoglobin: Modification, Crystallization, Polymerization (Review)**Viktoria A. Sergunova¹, Ekaterina A. Manchenko^{1,2}, Olga Ye. Gudkova¹¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia² M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Universitetskaya Plaza, Moscow 119234, Russia

Цель обзора: привести наиболее значимые модификации и превращения молекулы гемоглобина, которые могут быть использованы для выработки стратегии реанимационных мероприятий и лечения жизненно опасных видов анемий.

Гемоглобин — один из наиболее хорошо изученных белков. В обзоре показана история исследования гемоглобина, начиная с 1839 г. по настоящее время. Приведены методы исследования гемоглобина: электрофорез, спектрофотометрический метод, метод рентгеноструктурного анализа, атомно-силовая микроскопия. Описаны основные формы гемоглобина: оксигемоглобин, дезоксигемоглобин, метгемоглобин, а также процессы кристаллизации и полимеризации этого белка. Многие формы гемоглобина обладают способностью к образованию кристаллов или полимеров *in vitro*, некоторые патологические формы могут модифицироваться *in vivo*. Исследование механизмов структурирования различных форм гемоглобина является актуальной и важной задачей фундаментальной науки.

Ключевые слова: оксигемоглобин; дезоксигемоглобин; метгемоглобин; гемоглобин S

The purpose of this review is to present the most significant modifications and transformations of a hemoglobin molecule potentially related to developing a strategy of resuscitation and treatment of life-threatening forms of anemia.

Hemoglobin is one of the well-studied proteins. The paper reviews the history of hemoglobin studies from 1839 until present. Methodically, the hemoglobin studies included electrophoresis, spectrophotometric method, X-ray diffraction method, atomic-force microscopy. The basic forms of hemoglobin include oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin and methemoglobin. Data on protein crystallization and polymerization are discussed. Many forms of hemoglobin have the ability to form crystals or polymers *in vitro*, some pathological forms can be modified *in vivo*. The studies of structural features of various hemoglobin forms represent a contemporary task for fundamental researches.

Key words: oxyhemoglobin; deoxyhemoglobin; methemoglobin; hemoglobin S

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-49-63

Введение

Гемоглобин — белок эритроцитов, красных кровяных клеток, переносящий молекулярный кислород от легких к тканям в организмах позвоночных животных [1, 2]. Структура, свойства и функции гемоглобина на протяжении последних 150 лет наиболее полно изучены по сравнению с

Introduction

Hemoglobin is a protein in erythrocytes, red blood cells, which carries molecular oxygen from lungs to tissues in the organisms of vertebrates [1, 2]. The structure, properties and functions of hemoglobin have been thoroughly studied over the last 150 years as compared to other proteins [3]. Linus

Адрес для корреспонденции:

Виктория Сергунова
E-mail: orbf@mail.ru

Correspondence to:

Victoria Sergunova
E-mail: orbf@mail.ru

другими белками [3]. Пионерами исследований гемоглобина являются Лайнус Полинг, Макс Перуц, Вернон Инграм, Карл Сингер и их последователи [4].

Нарушение структуры, модификации и свойств гемоглобина может приводить к осложнениям при кровопотере в постреанимационном периоде. Возникновение различных тяжелых форм анемии, например таких, как серповидноклеточная, гемолитическая анемии и другие, может приводить к летальному исходу [5]. Поэтому изучение структуры и свойств гемоглобина имеет важное значение в практической медицине и в реаниматологии.

Цель обзора — привести наиболее значимые модификации и превращения молекулы гемоглобина, которые могут быть использованы для выработки стратегии реанимационных мероприятий и лечения жизненно опасных видов анемий.

История исследования гемоглобина

Впервые гемоглобин был обнаружен в 1839 году немецким исследователем Р. Хюнефельдом в крови обыкновенного дождевого червя [3]. Спустя 12 лет другой немецкий ученый О. Функ опубликовал серию статей, в которых он предложил метод получения устойчивых кристаллов гемоглобина или, как их тогда называли, кристаллов крови. Он исследовал кровь из селезенки лошади, собаки и разных рыб. В 1864 году известный немецкий физиолог Ф. Хоппе-Зайлер предложил название «гемоглобин». Клод Бернар показал, что гемоглобин в красных кровяных тельцах переносит кислород, и что O_2 в гемоглобине может замещаться на монооксид углерода [6].

В 1909 году А. Хиллом была предложена первая модель связывания O_2 с гемоглобином, описывающая экспериментальные данные. Согласно этой модели центры связывания O_2 на молекулах гемоглобина не являются независимыми. А именно, присоединение одной молекулы O_2 к одному из центров увеличивает сродство к O_2 других центров, а связывание двух молекул O_2 еще более облегчает связывание с третьей. Уравнение, описывающее процесс связывания O_2 гемоглобином, называют уравнением Хилла [7].

В 1910 г. Херрик обнаружил серповидную форму эритроцитов [3, 8]. Решающую роль в биохимическом и генетическом анализе серповидноклеточной анемии сыграла работа выдающегося химика Л. Полинга [3, 8, 9]. В 1949 г. Лайнус Полинг выявил, что красные кровяные клетки больных этой болезнью становятся серповидными только в венозной крови, где низок уровень содержания кислорода. На основе знания химии гемоглобина Л. Полинг выдвинул предположение, что серповидная форма красных клеток вы-

Pauling, Max Perutz, Vernon Ingram, Karl Singer, and their followers were the first to study hemoglobin [4].

Impairment of hemoglobin structure, modification and properties can lead to complications of blood loss in the post-resuscitation period during resuscitation activities. Development of different forms of anemia, for example, sickle cell anemia, hemolytic anemia and others can lead to a lethal outcome [5]. Therefore, studies of hemoglobin structure and properties are important for practical medicine and reanimatology.

The purpose of this review is to discuss significant modifications and transformations of a hemoglobin molecule potentially related to developing a strategy of resuscitation and treatment of life-threatening forms of anemia.

History of hemoglobin studies.

Hemoglobin was first discovered by a German researcher R. Hünefeld in the blood of ordinary earthworm in 1839 [3]. 12 years later, another German scientist O. Funk published a series of articles, where he proposed a method of production of stable crystals of hemoglobin, or blood crystals as they were called back then. He studied the blood from spleens of a horse, a dog, and different fishes. In 1864, a famous German physiologist F. Hoppe-Seyler supposed the term "hemoglobin". Claude Bernard showed, that hemoglobin in red blood cells carries oxygen, and that O_2 in hemoglobin is replaced by carbon monoxide [6].

In 1909, the first model of O_2 binding to hemoglobin was proposed by A. Hill; this model described the experimental data. According to this model, the sites of O_2 binding on hemoglobin molecules are not independent. In particular, binding of one molecule of O_2 to one of the sites increases the affinity to O_2 of other sites, and binding of two O_2 molecules further facilitates binding to the third. The equation describing the process of O_2 binding to hemoglobin is called Hill equation [7].

In 1910, Herrick discovered the sickle shape of red blood cells [3, 8]. The work of a famous chemist Linus Pauling played a decisive role in the biochemical and genetic analysis of this illness [3, 8, 9]. In 1949, Linus Pauling learned that red blood cells of patients with sickle-cell anemia become sickle-shaped only in venous blood, where the level of oxygen is low. Based on his knowledge of hemoglobin chemistry, L. Pauling supposed that the sickle shape of red blood cells is caused by a genetic defect in the depth of cell hemoglobin. In 1952 he proved that normal hemoglobin and hemoglobin taken from patients with sickle-cell anemia can be separated by electrophoresis, a method used for division of different proteins in a mixture. The discovery confirmed

зывается генетическим дефектом клеточного гемоглобина. В 1952 г. он доказал, что нормальный гемоглобин и гемоглобин, взятый у больных серповидноклеточной анемией, можно различить с помощью электрофореза, метода разделения различных белков в смеси. Сделанное открытие подтвердило убеждение Л. Полинга в том, что причина аномалии кроется в белковой части молекулы гемоглобина [6, 8].

Точная структура гемоглобина стала известна главным образом благодаря работам английского биофизика Макса Перуца. Он впервые провел рентгеноструктурный анализ молекулы гемоглобина в конце 40-х годов XX века. За эти исследования в 1962 году он был удостоен Нобелевской премии [2, 3, 6, 7, 9].

Структура гемоглобина и его модификации

Молекула гемоглобина состоит из четырех субъединиц и включает 574 аминокислоты. Каждая субъединица гемоглобина содержит одну небелковую группу — гем. Гем представляет собой протопорфирин, содержащий центрально расположенный ион двухвалентного железа (Fe^{2+}) (рис. 1) [1, 2].

Существует несколько видов генов, кодирующих глобин — белковую часть гемоглобина. В самом деле, последовательность аминокислот гемоглобина немного отличается от одного человека к другому. Разные комбинации глобиновых цепочек формируют разные структуры гемоглобина.

Существуют физиологические и патологические виды гемоглобина. К физиологическим относят три основных типа гемоглобина: примитивный — HbP, фетальный — HbF, взрослый — HbA [6].

Помимо физиологических, выделяют более 200 форм патологических гемоглобинов, отличающихся друг от друга физико-химическими свойствами, в частности различной электрофоретической подвижностью и разным отношением к щелочам. Причиной возникновения патологических форм гемоглобина является повреждение генов, отвечающих за синтез той или иной цепи гемоглобина [6, 7].

Среди гемоглобинопатий наиболее известна серповидноклеточная анемия, связанная с таким нарушением строения белка гемоглобина, при котором он приобретает особое кристаллическое строение — так называемый гемоглобин S (HbS) [10–12]. Серповидноклеточная анемия является наследственным заболеванием, которое наиболее часто выявляется у людей африканского происхождения. HbS отличается от обычного HbA по своей электрофоретической подвижности и по аминокислотному составу, причем изменение

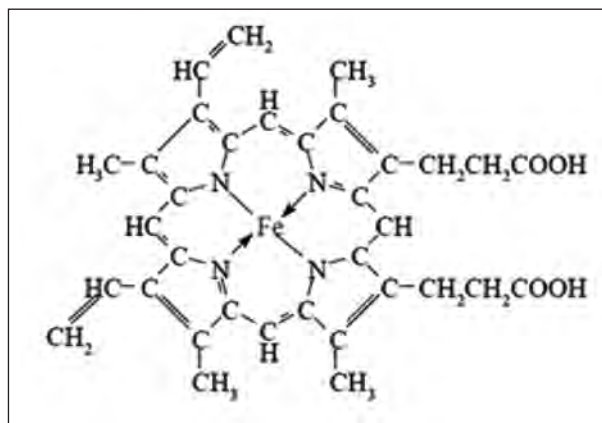


Рис. 1. Молекула гемоглобина.

Fig. 1. A hemoglobin molecule.

L. Pauling's belief that the cause of the abnormality is in the protein part of the hemoglobin molecule [6, 8].

The exact structure of hemoglobin has become known mainly due to works of an English biophysicist Max Perutz. He was the first to perform an X-ray diffraction analysis of a hemoglobin molecule in late 1940s. In 1962, he was awarded the Nobel Prize for these studies [2, 3, 6, 7, 9].

The structure of hemoglobin and its modifications

A hemoglobin molecule comprises of four subunits and includes 574 amino acids. Each subunit of hemoglobin contains one non-protein group called "heme". The heme is a protoporphyrin containing centrally located ion of ferrous iron Fe^{2+} [1, 2] (Fig. 1).

There are several types of genes encoding the globin, i.e. a protein part of hemoglobin. In fact, the amino acid sequence in hemoglobin slightly varies in different persons. Different combinations of the globin chains form different structures.

There are physiological and pathological forms of hemoglobin. Physiological ones include three main types of hemoglobin: a primitive (HbP), fetal (HbF), and adult (HbA) [6].

In addition to the physiological forms, there are more than 200 pathological forms of hemoglobin, which have different physical and chemical properties, in particular, different electrophoretic mobility and different relationship with alkalis. The pathological forms of hemoglobin are caused by damage of the genes responsible for the synthesis of a particular hemoglobin chain [6, 7].

The sickle-cell anemia is the most well-known hemoglobinopathy. It is associated with impairment of hemoglobin protein structure: it acquires a specific crystalline structure, a so-called hemoglobin S (HbS) [10–12]. The sickle-cell anemia is a hereditary disease, which is diagnosed most often in people of African descent. HbS differs from conventional HbA

аминокислотного состава касается только двух остатков глютаминовой кислоты примерно из 600 аминокислот, входящих в состав молекулы гемоглобина. У гемоглобина S на шестом месте вместо остатка глютаминовой кислоты находится электрически нейтральный валин. Такая замена повышает склонность молекул гемоглобина к полимеризации или кристаллизации [10, 13–15].

Для патологических форм гемоглобина характерно изменение структуры полипептидной цепи глобина, когда одна или несколько аминокислот заменены другими или отсутствуют.

У гемоглобина C на шестом месте вместо отрицательно заряженной глютаминовой кислоты находится положительно заряженный лизин [16]. Этот вариант гемоглобина назван «C» по названию города, у жителя которого была впервые обнаружена мутация — *Christchurch* (Новая Зеландия), хотя встречается преимущественно в Западной Африке. Эта мутантная форма снижает пластичность эритроцитов организма. HbC образует кристаллы внутри красных кровяных клеток. Образование кристаллов может привести к увеличению вязкости крови, к увеличению жесткости клеток, сокращению срока жизни эритроцитов. Присутствие гемоглобина C в крови человека может спровоцировать такое заболевание, как хроническая гемолитическая анемия [17–21].

Гемоглобин E (HbE) возникает, когда на 26 месте глютаминовая кислота заменена на лизин. Этот мутационный тип гемоглобина наиболее часто встречается у коренного населения Юго-Восточной Азии.

В тех случаях, когда присутствует комбинация гемоглобинов C и S, у человека могут возникнуть более тяжелые формы анемии.

Методы исследования

Одним из широко распространенных методов, позволяющих выявить патологические формы гемоглобинов, является электрофоретический метод [16].

Электрофорез — электрокинетическое явление перемещения частиц дисперсной фазы (например, белковых растворов) в жидкой среде под действием внешнего электрического поля. При определенном значении pH и ионной силы раствора белки движутся в электрическом поле со скоростью, зависящей от молекулярной массы и суммарного заряда. Белки, имеющие суммарный отрицательный заряд, движутся к аноду, а положительно заряженные белки — к катоду [7].

Электрофоретическая подвижность U определяется формулой:

$$U = \nu / E,$$

где ν — скорость движения молекулы [см/с]; E — напряженность электрического поля [В/см].

гемоглобин в его электрофоретической подвижности и аминокислотном составе; при этом, изменения в аминокислотном составе связаны только с двумя остатками глютаминовой кислоты в молекуле гемоглобина. В гемоглобине S, электрически нейтральный валин находится на шестом месте вместо остатка глютаминовой кислоты. Эта замена увеличивает предрасположенность молекул гемоглобина к полимеризации или кристаллизации [10, 13–15].

Изменения в структуре глобинной полипептидной цепи являются типичными для патологических форм гемоглобина; при этом, одна или несколько аминокислот заменяются другими или отсутствуют.

В гемоглобине C, на шестом месте вместо отрицательно заряженной глютаминовой кислоты находится положительно заряженный лизин [16]. Этот вариант гемоглобина назван «C» по названию города, у жителя которого была впервые обнаружена мутация, *Christchurch* (Новая Зеландия), но этот вариант встречается преимущественно в Западной Африке. Эта мутантная форма снижает пластичность эритроцитов организма. HbC образует кристаллы внутри красных кровяных клеток. Образование кристаллов может привести к увеличению вязкости крови, к увеличению жесткости клеток, сокращению срока жизни эритроцитов. Присутствие гемоглобина C в крови человека может спровоцировать такое заболевание, как хроническая гемолитическая анемия. [17–21].

Гемоглобин E (HbE) возникает, когда на 26 месте глютаминовая кислота заменена на лизин. Этот мутационный тип гемоглобина наиболее часто встречается у коренного населения Юго-Восточной Азии.

В тех случаях, когда присутствует комбинация гемоглобинов C и S, у человека могут возникнуть более тяжелые формы анемии.

Методы

Электрофорез — один из наиболее распространенных методов, позволяющих выявить патологические формы гемоглобинов [16].

Электрофорез — электрокинетическое явление перемещения частиц дисперсной фазы (например, белковых растворов) в жидкой среде под действием внешнего электрического поля. При определенном значении pH и ионной силы раствора белки движутся в электрическом поле со скоростью, зависящей от молекулярной массы и суммарного заряда. Белки, имеющие суммарный отрицательный заряд, движутся к аноду, а положительно заряженные белки — к катоду [7].

Электрофоретическая подвижность U определяется по следующей формуле:

$$U = \nu / E, \text{ где}$$

ν — скорость движения молекулы [см/с]; E — напряженность электрического поля [В/см].

Существует много вариантов и модификаций этого метода, которые проводятся на различных средах: бумага, крахмальный гель, полиакриламидный гель (ПАГ), и др. Каждый из этих методов характеризуется различной разрешающей способностью. Например, при электрофорезе белков человека на бумаге, только 5 основных фракций являются детектируемыми.

Существует множество разновидностей и модификаций данного метода, которые проводят на различных носителях: бумаге, крахмальном геле, полиакриламидном геле (ПААГ) и др. Каждый из методов характеризуется различной разрешающей способностью. Например, при электрофорезе белков сыворотки крови человека на бумаге обнаруживают только 5 главных фракций, а для тех же белков в ПААГ возможно разрешить до 18 различных фракций. Для обнаружения белковых фракций полоски бумаги или столбики геля обрабатывают красителем. Окрашенный комплекс белков с красителем выявляет расположение различных фракций на носителе.

Электрофоретический метод применяется в молекулярной биологии для разделения макромолекул, а также их фрагментов, используется в клинической диагностике, популяционной биологии (для изучения генетической изменчивости) и др.

Для изучения состава различных соединений применяют спектрофотометрический метод, который заключается в изучении спектров поглощения в ультрафиолетовой (200–400 нм), видимой (400–760 нм) и инфракрасной (>760 нм) областях спектра. Он основан на измерении ослабления света и расчете концентрации поглощающего материала по найденной оптической плотности раствора в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера:

$$I = I_0 e^{-k_\lambda C x}, \quad (1)$$

где x — слой, который прошла частица в веществе в направлении оси X ; k_λ — удельный показатель поглощения, зависящий от природы вещества и длины волны излучения; C — концентрация вещества [16]. Зарегистрировав I_0 на входе и I на выходе, можно определить коэффициент пропускания τ и оптическую плотность D , которые связаны соотношением:

$$\tau = I/I_0, \quad D = \lg(1/\tau) = \mathcal{E} C x, \quad (2)$$

где $\mathcal{E}(\tau)$ — молярный показатель поглощения, то есть оптическая плотность вещества слоем 1 см при $C = 1$ ммоль/л, зависит от вида вещества и длины волны.

На рисунке 2 представлен стандартный спектр оксигемоглобина. Оптическая плотность раствора гемоглобина представлена на длинах волн 500–650 нм [22], где λ — это длина волны, D — оптическая плотность раствора.

Наиболее информативным методом в исследовании белков и гемоглобина, в частности, является метод рентгеноструктурного анализа [23]. Целью данного метода является установление пространственной структуры белка, т. е. опреде-

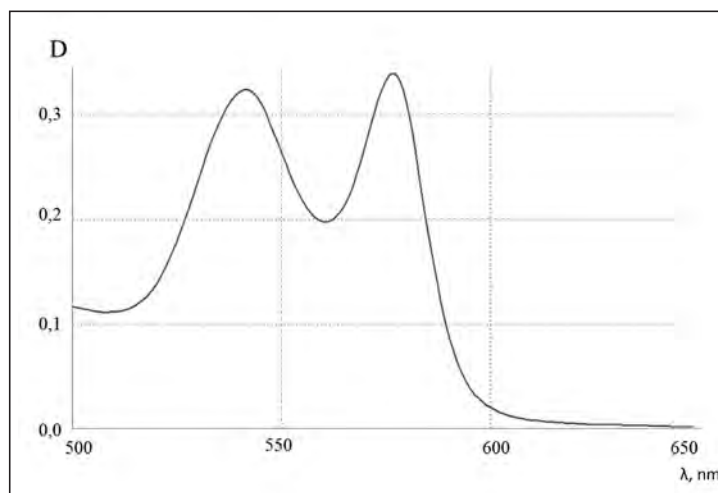


Рис. 2. Спектр поглощения гемоглобина.
Fig. 2. Hemoglobin absorption spectrum.

минировать; и в том же белке в PAGE, до 18 различных фракций может быть найдено. Бумажные полоски или гелевые столбики обрабатывают красителем для обнаружения белковых фракций. Окрашенный белок+краситель комплекс демонстрирует местоположение различных фракций на носителе.

Электрофоретический метод используется в молекулярной биологии для разделения макромолекул и их фрагментов; он также используется в клинической диагностике, популяционной биологии (для оценки генетической изменчивости), и др.

Для изучения структуры различных соединений, а спектрофотометрический метод используется. Он изучает спектры поглощения в ультрафиолетовой (200–400 нм), видимой (400–760 нм) и инфракрасной (>760 нм) областях спектра. Он основан на измерениях ослабления света и расчетах концентрации поглощающего материала на основе полученной оптической плотности раствора в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бугера:

$$I = I_0 e^{-k_\lambda C x}, \quad (1)$$

где x — слой, пройденный частицей в направлении оси X , k_λ — удельный коэффициент поглощения, который зависит от природы вещества и длины волны излучения, C — концентрация вещества [16]. После регистрации I_0 на входе и I на выходе, можно определить коэффициент пропускания τ и оптическую плотность D , которые выражены следующими уравнениями:

$$\tau = I/I_0, \quad D = \lg(1/\tau) = \mathcal{E} C x, \quad (2)$$

где $\mathcal{E}(\tau)$ — молярный коэффициент поглощения, т. е. оптическая плотность 1 см слоя вещества с $C = 1$ ммоль/л, зависит от типа вещества и длины волны.

Рисунок 2 показывает стандартный спектр оксигемоглобина. Оптическая плотность раствора гемоглобина показана на длинах волн 500–650 нм [22], где λ — это длина волны, а D — оптическая плотность раствора.

ление расположения атомов в трехмерном пространстве молекулы. Это достигается использованием дифракции рентгеновских лучей на кристаллической структуре белка. Дифракционная карта позволяет получить распределение электронной плотности $\rho(\mathbf{r})$ в кристалле и вычислить программными методами пространственную структуру гемоглобина [24].

Рассеяние на кристаллической структуре описывает формула Вульфа-Бреггов:

$$2d \sin \Theta = k\lambda \quad (3)$$

где λ — длина волны излучения, d — период кристаллической решетки, Θ — угол скольжения, k — порядок максимума. Этот метод позволяет получить дифракционные рефлексы различных белков, в том числе гемоглобина. Затем по виду n -го количества дифракционных картин восстанавливается объемная структура изучаемой молекулы. Именно таким методом были получены структура гемоглобина и его модификаций [28, 29].

Наряду с рентгеновской кристаллографией для исследования строения белковых молекул использовался метод электронной микроскопии, который реализуется с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ).

В нем реализуются квантово-волновые свойства электронов:

$$\lambda_B = h/mv \quad (4),$$

где λ_B — длина волны Де Бройля, h — постоянная планка, m и v — масса и скорость электрона.

В СЭМ поверхность образца сканируется пучком электронов с первичной энергией около 10 кэВ. Облучаемая при таком сканировании поверхность начинает излучать либо так называемые вторичные электроны, либо кванты света, которые регистрируются, усиливаются, преобразуются по интенсивности, после чего подаются на экран электронно-лучевой трубки, создавая видимое изображение поверхности [14].

В настоящее время наноструктуру и свойства гемоглобина изучают с помощью сканирующей зондовой микроскопии, в частности, атомной силовой микроскопии [30].

Основной принцип работы атомно-силового микроскопа (АСМ) заключается в силовом взаимодействии тонкой сканирующей иглы (зонда) с поверхностью образца (рис. 3) [31, 32]. Энергия взаимодействия U молекул (атомов) образца с иглой зонда определяется потенциалом Ленарда-Джонса:

$$U(r) = U_0 [(R_0/r)^{12} - (R_0/r)^6] \quad (5),$$

где r — расстояние между иглой и образцом, R_0 — характерное расстояние между иглой и образцом, при котором $U(r)=0$.

Сила Ван-дер-Ваальса, действующая на зонд со стороны поверхности, приводит к изгибу консоли. Зарегистрировав величину изгиба, можно сделать вывод о трехмерном рельефе исследуе-

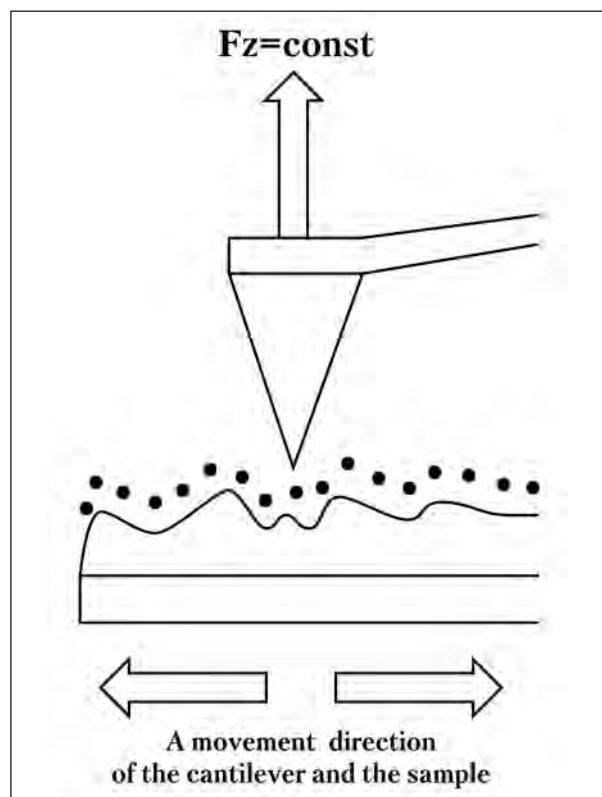


Рис. 3. Принцип работы атомного силового микроскопа АСМ NTEGRA Prima [33–38].

Fig. 3. The operating principle of the atomic force microscope AFM NTEGRA Prima [33–38].

Note. F_z — the force acting on the sample when is piezoscanning.

Примечание. F_z — сила, действующая на образец при пьезосканировании. A movement direction of the cantilever and the sample — направление движения кантилевера и образца.

X-ray diffraction analysis is the most informative method for testing of proteins and hemoglobin, in particular [23]. The aim of this method is to establish the spatial structure of the protein, i.e. to determine the location of atoms in a three-dimensional space of the molecule. It is achieved by using X-ray diffraction on the crystal structure of the protein. Diffraction map allows to obtain the electron density distribution $\rho(\mathbf{r})$ in a crystal and to compute the spatial structure of hemoglobin [24].

Scattering in the crystal structure is described by the Bragg's law:

$$2d \sin \Theta = k\lambda \quad (3)$$

where λ is the wavelength, d is the crystal lattice period, Θ is the slip angle, k is the grating order. This method allows to obtain diffraction reflexes of different proteins, including hemoglobin. Then, based on n diffraction pattern, a three-dimensional structure of the molecule is restored.

The structure of hemoglobin and its modifications have been obtained using this method [28, 29].

In addition to the X-ray crystallography, a method of electron microscopy is used for studies of

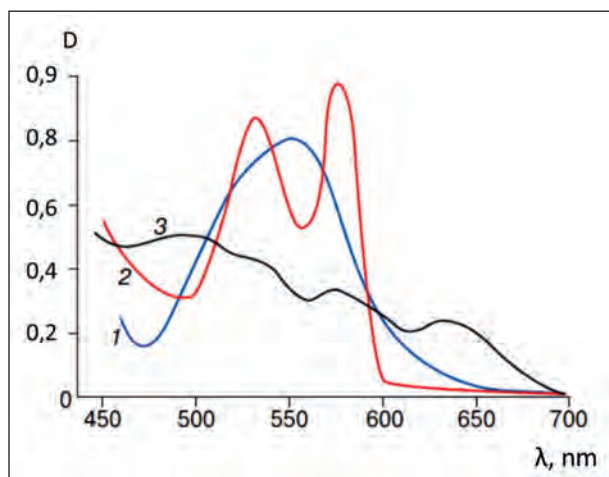


Рис. 4 Спектры поглощения дезоксигемоглобина (1), оксигемоглобина (2) и метгемоглобина (3) [2].

Fig. 4. Absorption spectra of deoxyhemoglobin (1), oxyhemoglobin (2) and methemoglobin (3) [2].

мой поверхности. Кроме этого АСМ позволяет производить измерения в воздушной атмосфере, в жидкости, в вакууме, что открывает широкие возможности для изучения биомолекул.

Основные формы гемоглобина

Гемоглобин при нормальном функционировании организма может находиться в одной из 3-х форм: дезоксигемоглобин, оксигемоглобин и метгемоглобин. В дезоксигемоглобине железо находится в закисной форме — Fe(II), в которой глобин предохраняет железо гема от окисления. Оксигемоглобин — это результат соединения гемоглобина с молекулярным кислородом, при котором перенос электрона на кислород происходит не от железа, а от имидазольного кольца проксимального гистидина. Взаимодействие молекулярного кислорода со свободным гемом приводит к необратимому окислению атома железа гема, при котором Fe(II) переходит в Fe(III), то есть образуется метгемоглобин. На рисунке 4 показаны спектры поглощения основных форм гемоглобина.

Действие различных токсинов приводит к модификации гемоглобина. Например, под воздействием NaNO_2 оксигемоглобин переходит в форму метгемоглобина [22]. Изменение спектра поглощения гемоглобина отражает это воздействие (рис. 5).

На рисунке 6 схематически показаны электронная структура железа гема, положение атома железа относительно полосы порфиринового

protein molecule structure. For this purpose, a scanning electron microscope (SEM) is used.

It realized the quantum-wave properties of electrons:

$$\lambda_B = h/mv \quad (4),$$

where λ_B is the de Broglie wavelength, h is the Planck constant, m и v are the weight and velocity of an electron, respectively.

In SEM, the sample surface is scanned by a beam of electrons with a primary energy of about 10 keV. The radiated surface begins to radiate either so-called secondary electrons, or light quanta which are registered, amplified, converted in intensity, and then sent to a cathode ray tube screen, creating a visible image of the surface [14].

At present, the nanostructure and properties of hemoglobin are studied using a scanning probe microscopy, in particular, atomic force microscopy [30].

The basic principle of action of atomic force microscope (AFM) is the force interaction between a fine scanning needle (probe) and the surface of the sample (Fig. 3) [31, 32]. The energy of interaction U molecules (atoms) of the sample with the probe needle is determined by the Lennard-Jones potential:

$$U(r) = U_0 [(R_0/r)^{12} - (R_0/r)^6] \quad (5),$$

where r is the distance between the needle and the sample, R_0 is a typical distance between the needle and the sample at which $U(r)=0$.

Van der Waals forces acting on the probe from the surface results in bending of the console. Registration of the degree of bending permits to conclude on a three-dimensional pattern of the surface investigated. In addition, AFM allows to perform measurements in atmospheric air, in a liquid, and in vacuum, and it opens great opportunities for studies of biomolecules.

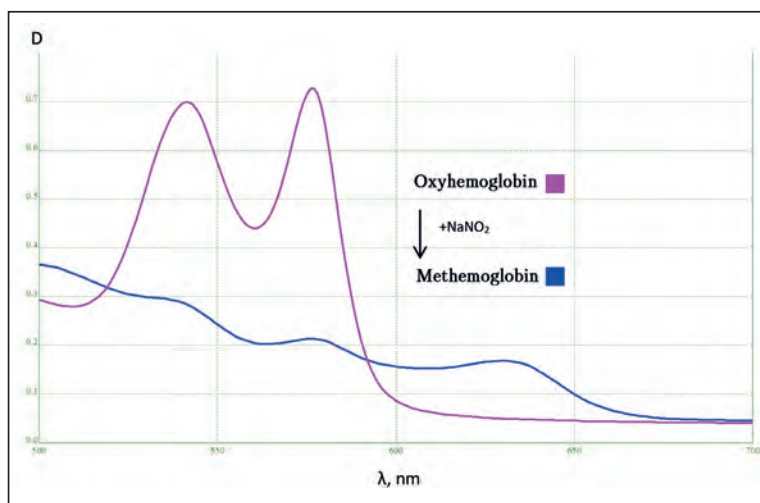


Рис. 5. Изменение спектра поглощения оксигемоглобина после воздействия NaNO_2 .

Fig. 5. The change of oxyhemoglobin absorption spectrum after exposure of NaNO_2 .

кольца гема, спектральные и магнитные характеристики молекул в различных состояниях молекулы гемоглобина: дезоксигемоглобин, оксигемоглобин и метгемоглобин. Переход из одного состояния в другое требует значительного времени, в течение которого система проходит через несколько неравновесных состояний, заметно отличающихся по своим физическим и химическим свойствам от равновесных состояний.

В молекуле дезоксигемоглобина железо не находится в плоскости порфиринового кольца. Из шести 3d-электронов железа Fe(II) два электрона спарены на одной из низших d-орбиталей, их спиновые моменты $S=2$. Магнитный момент гема в этом состоянии равен $\sim 5,5$ боровского магнетона (БМ), а спектр поглощения в зеленой области имеет характерную полосу с $\lambda_{\max} \sim 556$ нм. Присоединение кислорода ведет к значительным изменениям. Атом железа в оксигемоглобине лежит практически в плоскости порфиринового кольца. Все шесть d-электронов спарены на трех низших уровнях d-орбиталей, $S=0$, оксигемоглобин диамагнитен. В зеленой области спектра имеются две характерные полосы поглощения: а ($\lambda_{\max} \sim 576 \text{ \AA}$) и б ($\lambda_{\max} \sim 542 \text{ \AA}$).

В метгемоглобине при нейтральных значениях pH место кислорода занимает молекула воды, железо находится значительно ближе к плоскости гема, чем в дезоксигемоглобине, все 5 d-электронов не спарены и занимают пять d-орбиталей. $S=5/2$ и магнитный момент равен 5,91 БМ [2].

Структурные изменения в активном центре приводят к значительным изменениям пространственной структуры всего белка. При оксигенации смещения отдельных аминокислотных остатков достигает $7 \text{ \AA}$. Четвертичная структура гемоглобина характеризуется наличием четырех полипептидных цепей, образующих две α и две β -субъединицы. Переход от Т к R форме сопровождается поворотом одного димера относительно другого на $12\text{--}15^\circ$ и в конечном счете приводит к увеличению «карманов», в которых находятся гемы. Эти структурные изменения инициируются присоединением первой молекулы O_2 к одному из свободных гемов и распространяется на всю глобулу. Именно поэтому в равновесной смеси всегда присутствуют только Т и R формы [2].

Кристаллизация и полимеризация белков

Многие формы гемоглобина обладают способностью к образованию кристаллов или полимеров *in vitro*, некоторые патологические формы могут модифицироваться *in vivo* [39].

Однако в ряде статей отсутствуют четкие разграничения между кристаллизацией и полимеризацией гемоглобина [40]. Необходимо различать эти понятия.

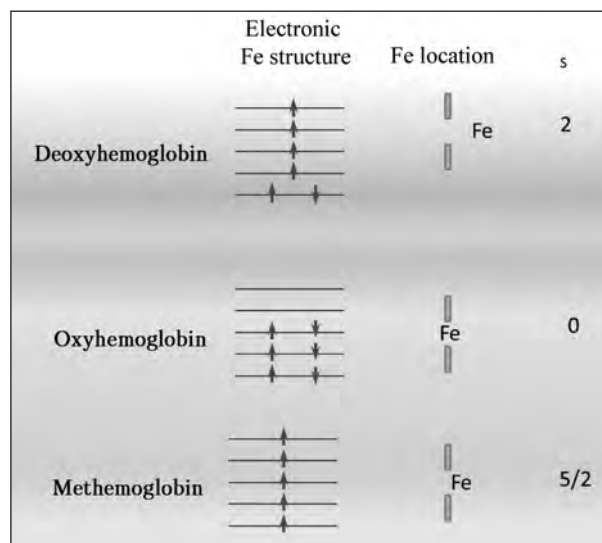


Рис. 6. Основные характеристики гемоглобина в различных состояниях.

Fig. 6. Basic characteristics of hemoglobin at various states.

The main forms of hemoglobin.

Hemoglobin with normal functions can exist in one of following three forms: deoxyhemoglobin, oxyhemoglobin and methemoglobin. In deoxyhemoglobin, iron exists in the form of iron protoxide Fe (II), and globin protects the heme iron from oxidation. Oxyhemoglobin is a compound of hemoglobin with molecular oxygen, in which electron transfer to oxygen occurs not from iron, but from the imidazole ring of proximal histidine. Interaction of molecular oxygen with free heme leads to irreversible oxidation of a Fe (II) iron atom in heme to Fe (III), i.e. methemoglobin is formed. Figure 4 demonstrates their spectra.

The effect of different toxins, such as NaNO_2 modifies the hemoglobin spectrum [22]. This is shown in Figure 5.

Figure 6 shows a schematic depiction of an electronic structure of heme iron, the iron atom position in relation to the strips of the porphyrin ring of heme, spectral and magnetic characteristics of molecules at different states of hemoglobin molecules: deoxyhemoglobin, oxyhemoglobin and methemoglobin. To transition from one state to another requires a significant amount of time during which the system goes through several nonequilibrium states which physical and chemical properties differed from those of the equilibrium states.

In a molecule of deoxyhemoglobin, iron is located outside the plane of the porphyrin ring. Of six 3d electrons of Fe (II) iron, two electrons are coupled on one of lowest d orbitals, and their spin moments are $S=2$. The magnetic moment of heme at this state is ~ 5.5 Bohr magneton (μ_B), and the absorption spectrum in the green area has a typical band with $\lambda_{\max} \sim 556$ nm. Addition of oxygen leads

Кристаллизация — это фазовый переход вещества из жидкого состояния в твердое кристаллическое с образованием кристаллов.

Полимеризация — это процесс образования высокомолекулярного соединения путем многократного присоединения молекул низкомолекулярного вещества (мономера, олигомера) к активным центрам в растущей молекуле полимера.

Чтобы началась кристаллизация, необходимо создать такие условия, в которых белковый раствор становится перенасыщенным, что приводит к белок-белковой агрегации. Для этой цели используют осадители (вещества, уменьшающие растворимость): сульфат аммония, полиэтиленгликоль (ПЭГ), органические растворители. Обычно требуется тщательное изучение условий кристаллизации конкретного белка: pH, концентрации буфера и осадителя, ионов металлов [41–43].

Белки принципиально отличаются от хорошо изученных легко растворимых, низкомолекулярных кристаллов. Во-первых, белки имеют большой размер молекул (следовательно, большой размер строительных единиц). Во-вторых, их молекулы гидратированы, то есть имеют водную оболочку, препятствующую их сближению в растворе, поэтому кристаллизация возможна только в присутствии низкомолекулярных солей, разрывающих оболочку. В-третьих, форма белковых молекул весьма сложна, им нужно дополнительное время для изменения конформации, чтобы выстроиться в кристаллическую решетку [43].

Скорость роста кристаллов зависит от растворимости белка, т. е. от концентрации растворителя. Иногда чтобы вырастить большие кристаллы, в раствор белка вносят затравку — мелкие кристаллы этого белка. Кристалл белка может храниться полгода в специальном растворе, который не содержит белка. Подбирается такая концентрация осадителя, при которой кристалл не растворялся бы и не трескался [41].

Гемоглобин человека кристаллизуется с трудом, так как он очень хорошо растворим и обычно не осаждается при удалении соли, как это удается сделать в случае гемоглобина лошади [24]. Поэтому для кристаллизации гемоглобина в качестве осадителя чаще всего используют соли с добавлением ПЭГ. В результате получают плоские кристаллы различной формы в зависимости от вида гемоглобина.

В настоящее время для кристаллизации гемоглобина человека из концентрированных растворов фосфатов или сульфата аммония различными исследователями предложен ряд методов, сходных между собой в том отношении, что все они основаны на использовании явления высаливания [42]. Гемоглобин быка, так же как и гемоглобин человека, очень хорошо растворим и может быть выделен в кристаллическом состоянии,

to significant changes. The iron atom in oxyhemoglobin lies almost in the plane of the porphyrin ring. All six d-electrons are coupled at three lowest levels of d-orbitals, $S=0$; the oxyhemoglobin is diamagnetic. Two typical absorption bands are seen in the green part of the spectrum: a ($\lambda_{\max} \sim 576\text{\AA}$) and b ($\lambda_{\max} \sim 542\text{\AA}$).

In methemoglobin, a water molecule replaces oxygen at neutral pH values; iron is much closer to the plane of the heme, than in deoxyhemoglobin, all 5 d-electrons are not coupled and occupy five d-orbitals. $S = 5/2$ and the magnetic moment is $5.91 \mu\text{B}$ [2].

Structural changes at the active site lead to significant changes in the spatial structure of the whole protein. Displacement of individual amino acid residues reaches $7\text{\AA}$ during oxygenation. The quaternary structure of hemoglobin is characterized by the presence of four polypeptide chains forming two α and two β -subunits. Transition from T to R form is associated with rotation of one dimer relative to the other by $12\text{--}150$ and ultimately leads to an increase in the pockets, where hemes are located. These structural changes are initiated by attachment of the first O_2 molecule to one of the free hemes and spreads to the whole globule. That is why only T and R forms are present at the equilibrium state [2].

Crystallization and polymerization of proteins

Many forms of hemoglobin have the ability to form crystals or polymers *in vitro*, some pathological forms can be modified *in vivo* [39].

However, a number of articles do not differentiate between crystallization and polymerization of hemoglobin [40]. However, these terms should be differentiated.

Crystallization is a phase transition from liquid to solid crystalline with the formation of crystals.

Polymerization is a process of formation of high molecular weight compounds by repeated attachment of molecules of low molecular weight substances (monomers, oligomers) to active sites in a growing polymer molecule.

To begin the crystallization, there should be conditions under which the protein solution becomes supersaturated, thus leading to protein-protein aggregation. For this purpose, precipitators are used (substances that reduce the solubility): ammonium sulfate, polyethylene glycol (PEG), organic solvents. A thorough study of the crystallization conditions for a specific protein is usually required: pH, buffer and precipitant concentrations, metal ion concentrations [41–43].

Proteins are fundamentally different from well-studied, easily soluble, low-molecular crystals. First, the proteins have large molecules (and therefore large construction units). Second, their molecules



Рис. 7. Эритроцит серповидной формы [45].
Fig. 7. Red blood cells: sickle-shaped cell [45].

как этими методами, так и осаждением из водного раствора этиловым спиртом [24, 41]. Раствор гемоглобина обрабатывают небольшим количеством спирта для понижения растворимости и оставляют на 2–3 недели при 0°C.

Считается, что серповидноклеточная анемия — это результат кристаллизации гемоглобина. Серповидноклеточная анемия — наследственное заболевание системы крови, характеризующееся генетическим дефектом, в результате которого нарушается образование нормальных цепей гемоглобина в эритроцитах. Образующийся при этом аномальный гемоглобин отличается по своим электрофизиологическим свойствам от гемоглобина здорового человека, в результате чего изменяются и сами эритроциты, приобретая удлиненную форму, под микроскопом напоминающую серп (рис. 7). Серповидные эритроциты быстро разрушаются в организме, а также закупоривают множество сосудов по всему организму, что может стать причиной тяжелых осложнений и даже смерти.

Проницаемость мембраны серповидных клеток для различных ионов повышена, что приводит к необратимым изменениям формы эритроцитов.

Пластические способности серповидного эритроцита значительно снижены, он не способен обратимо деформироваться при прохождении через капилляры, и может закупоривать их. Мембрана серповидных эритроцитов отличается повышенной ломкостью, в результате чего продолжительность их

are hydrated, i.e. have an aquatic shell which prevents their approaching in a solution, therefore, the crystallization is possible only in the presence of low-molecular salts, which can disrupt the shell. Third, the shape of protein molecules is very complicated; they need additional time to change the conformation, in order to line up in the crystal lattice [43].

Crystal growth rate depends on the solubility of the protein, i.e. on the solvent concentration. Sometimes, seed is introduced in the protein solution (i.e. small crystals of this protein) in order to form large crystals. A protein crystal can be stored for six months in a special protein-free solution. The precipitant concentration is selected so that the crystal would not be dissolved or cracked [41].

Human hemoglobin crystallizes with difficulty, because it is very soluble and is not usually precipitated after salt removal, as it is possible to do with horse hemoglobin [24]. Therefore, salts with PEG are usually used as precipitants for crystallization of hemoglobin. As a result, flat crystals of various shapes are formed, depending on the type of hemoglobin.

At present, different researchers proposed a number of similar methods to crystallization of human hemoglobin from concentrated solutions of phosphates or ammonium sulfate; all of them are based on the salting out phenomenon [42]. Bovine hemoglobin, as well as human hemoglobin, is very soluble and may be isolated in the crystalline state both by these methods and precipitation from an aqueous using ethanol [24, 41]. A hemoglobin solution is treated with small amounts of alcohol in order to reduce the solubility and is allowed to stand for 2–3 weeks at 0°C.

It is believed that sickle cell anemia is the result of crystallization of hemoglobin. Sickle cell anemia is an inherited disease of the blood system, characterized by a genetic defect, which resulted in impaired formation of normal chains of hemoglobin in RBCs. Properties of abnormal hemoglobin formed as a result of this process differ from those of healthy person's hemoglobin. As a result, red blood cells also change getting an oblong shape resembling a sickle under a microscope (Fig. 7). Sickle-shaped red blood cells break down quickly in the body and occlude many blood vessels throughout the body, and it may cause severe complications and even death.

The membrane permeability for different ions is increased in sickle cells, thus leading to irreversible changes in the shape of red blood cells.

Plastic properties of a sickle cell are significantly reduced; it is not capable of deforming reversibly when passing through capillaries and can occlude them. The sickle cell membrane is very fragile, therefore its life span is shortened considerably. The decrease in the total RBC count stimulates the production of erythropoietin in the kidneys. It enhances erythropoiesis in the red bone marrow and may par-

жизни значительно укорачивается. Уменьшение общего количества эритроцитов в крови, стимулирует образование эритропоэтина в почках. Это усиливает эритропоэз в красном костном мозге и может частично или полностью компенсировать проявления анемии. На сегодняшний день серповидноклеточная анемия неизлечима [4, 5].

Полимеризацию гемоглобина используют в производстве кровезаменителей. Полимеризация гемоглобина *in vitro* происходит с помощью различных агентов: глутарового альдегида, полиэтиленгликоля, декстрана, гидроксиэтилкрахмала [14–16]. Полимеризация гемоглобина (рис. 8) происходит одинаково в растворах и в клетках. Формирование волокон из молекул гемоглобина возможно только для дезоксигемоглобина. Формирование волокна проходит 2 основных этапа. На 1-м этапе примерно семь молекул гемоглобина должны собраться вместе, чтобы сформировать ядро, которое будет точкой отсчета для будущего волокна.

Патологические формы гемоглобина могут полимеризоваться в эритроците, то есть молекулы гемоглобина слипаются и образуют длинные волокна или стержни [15, 39]. Например, цепь β_2 соединяется с β_1 и этот процесс относительно медленно повторяется, формируя основу для будущей нити (на рис. 8 показано стрелкой). После того, как образуется ядро, начинается 2-й этап процесса. На этой 2-й стадии волокна формируются относительно быстро, потому что молекулы присоединяются к уже существующей структуре.

Коагуляция гемоглобина или гемоглобиновая дегенерация Эрлиха — это неравномерное распределение в эритроцитах гемоглобина как результат процессов, ведущий к коагуляции гемоглобина. При выраженной коагуляции гемоглобина внутри клетки фон эритроцита становится более светлым. Коагуляцию гемоглобина может вызвать высокая концентрация ионов тяжелых металлов, например цинка. На рисунке 9 показаны изображения фрагментов коагуляции гемоглобина, которые были получены с помощью атомно-силовой микроскопии. Фрагменты гемоглобиновых коагулянтов включают в себя отдельные зерна (рис. 9, а), чьи размеры варьируют от 20 до 70 нм. После 30 минут воздействия раствором цинка (рис. 9, б) зерна объединились и их размер увеличился [46].

Значительный вклад в изучение кристаллических особенностей гемоглобинов внес Г. Драбкин [47]. Изучив кристаллографические свойства оксигемоглобинов человека, лошади, собаки, автор пришел к выводу, что форма кристаллов значи-

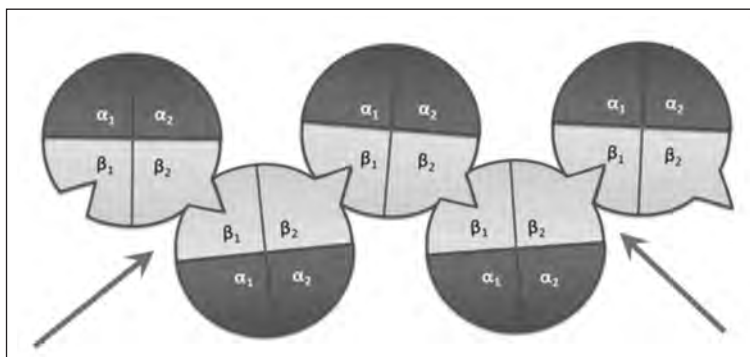


Рис. 8. Полимеризация гемоглобина.

Fig. 8. Hemoglobin polymerization.

Note. Arrows show the connection of β_2 and β_1 chains in hemoglobin molecules.

Примечание. Стрелки показывают соединение β_2 и β_1 цепей молекул гемоглобина.

tially or completely compensate manifestations of anemia. To date, sickle cell anemia is incurable [4, 5].

Polymerization of hemoglobin is used in the manufacture of blood substitutes. Hemoglobin *in vitro* polymerization occurs via various agents: glutaraldehyde, polyethylene glycol, dextran, hydroxyethyl starch [14–16]. Polymerization of hemoglobin (Fig. 8) does not differ in solutions and in cells. Formation of fibers from hemoglobin is possible for deoxyhemoglobin alone. Fiber formation occurs in two main phases. At the first stage, about seven hemoglobin molecules should be gathered together to form a nucleus, which is the starting point for the future fiber.

Pathological hemoglobin forms can polymerize in a RBC, i.e. hemoglobin molecules stick together and form long fibers or rods [15, 39]. For example, β_2 chain connects with β_1 , and this process is repeated to form a fiber. An arrow in Fig. 6 points to this process. It occurs relatively slowly. Once the nucleus is formed, the second phase of the process begins. At this second stage, fibers are formed relatively quickly because the molecules are attached to the existing structure.

Coagulation of hemoglobin or Erlich hemoglobin degeneration is a heterogeneous distribution of hemoglobin in RBCs as a result of processes leading to the hemoglobin coagulation. Red blood cell background becomes lighter in case of marked hemoglobin coagulation inside a cell. The hemoglobin coagulation can be caused by a high concentration of ions of heavy metals, such as zinc. Figure 9 shows images of fragments of the hemoglobin coagulation, which were obtained using the atomic force microscopy. Fragments of hemoglobin coagulants include individual grain (Fig. 9, a), whose sizes range from 20 to 70 nm. The grains merged and their size increased within 30 minutes of exposure to zinc solution (Fig. 9, b) [46].

G. Drabkin made a significant contribution to the study of the crystalline characteristics of hemoglo-

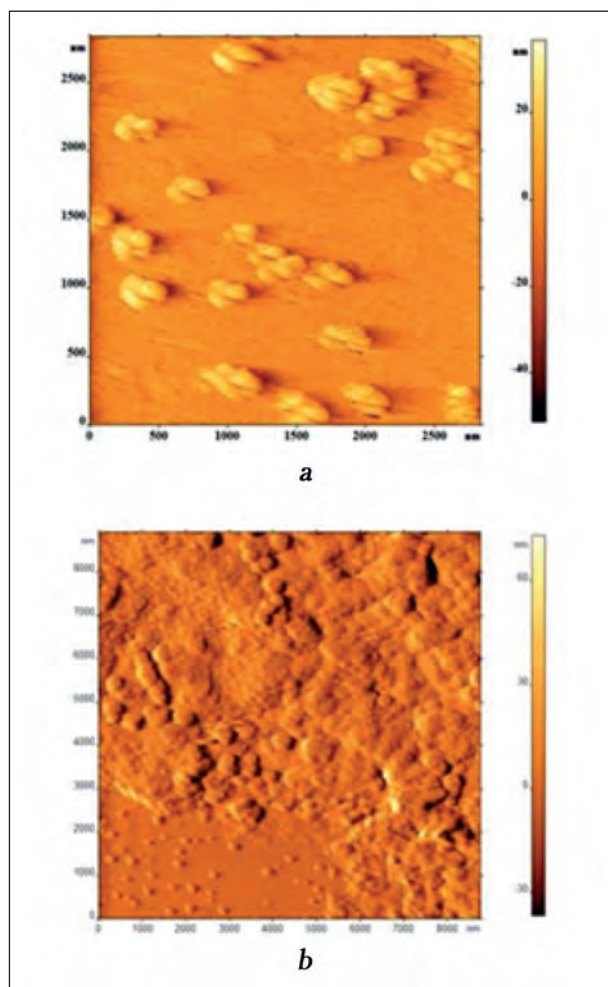


Рис. 9. АСМ-изображения коагуляции гемоглобина.

Fig. 9. AFM images of the hemoglobin coagulation.

Note. *a* – 30 min; *b* – 90 min after addition of Zn ($C = 6$ mM) to the hemoglobin solution.

Примечание. *a* – 30 мин; *b* – 90 мин после добавления Zn ($C=6$ мм) в раствор гемоглобина.

тельно варьирует от вида к виду [44]. Им же было показано, что гемоглобин кристаллизуется в трех формах: моноклинной, ромбической и гексагональной. Видовая специфичность кристаллических форм гемоглобинов подтверждается работами Б. Сухомлинова, Д. Дворниковой и другими [48].

Ряд авторов отмечают, что кристаллы окси- и дезоксигемоглобина отличаются своей формой. Например, Р. Хирш в своей статье показывает, что оксигемоглобин С может образовывать тетрагональные кристаллы, а дезоксигемоглобин С – плоские [40]. Р. Наджел отмечает, что тетрагональные кристаллы оксигемоглобина С могут образовываться как *in vitro*, так и *in vivo* [39].

По мнению Кендрию большое влияние на форму кристаллов имеют боковые цепи молекул, в частности, производные имидазола.

Коржуев в своей монографии «Гемоглобин» суммирует литературный материал по кристаллизации гемоглобинов, начиная с 1839 года. Он

bins [47]. He studied the crystallographic properties of human, horse, and dog oxyhemoglobins and concluded that the shape crystals varies greatly between species [44]. He also demonstrated that hemoglobin is crystallized in three forms: rhombic, monoclinic and hexagonal. The species specificity of the hemoglobin crystalline shapes were confirmed by works of B. Sukhomlinov, D. Dvornikova and others [48].

Some authors point out that shapes of crystals of oxy- and deoxyhemoglobin differ. For example, in his article R. Hirsch shows that oxyhemoglobin C can form tetragonal crystals and deoxyhemoglobin C forms flat ones [40]. R. Nagel reports that tetragonal crystals of oxyhemoglobin C may be formed *in vitro* and *in vivo* [39].

According to Kendrew, side chains of molecules, in particular, imidazole derivatives, have a great influence on the shape of the crystals.

In his monograph "Hemoglobin", Korzhuev summarizes the literary data on crystallization of hemoglobins, starting from 1839. He noted species differences of the chromoprotein crystals in different animal species.

Such researchers as French and Perutz [14] investigated individual polymer fibers of deoxyhemoglobin S using electron microscopy.

They showed that the fiber diameter is 200 Å [14, 15]. In their research, D. Pumphrey and J. Steinhardt found that deoxyhemoglobin S may grow up to 1 mm in length, and it may be dissolved completely when the temperature drops to 0°C [49].

Conclusion

Hemoglobin is one of the most well-studied proteins. Decades of researches of hemoglobin in many laboratories worldwide contributed to a significant progress in the description and understanding of the mechanisms of its crystallization and polymerization. Currently, evaluating the mechanisms of various forms of hemoglobin structure formation represents an important task for fundamental studies and practical medicine. The growth process of individual crystals for X-ray diffraction analysis is of a great scientific interest, and it is being studied worldwide. Fibrous structures, microtubules, and tiny crystals of various shapes may be formed at various stages of growth before the final crystal is formed.

These data are needed to understand the mechanism of origin of fibers, microtubules or crystals in RBCs containing pathological forms of hemoglobin (HbS, HbC). The formation of such structures can contribute to lysis of cells, thus leading to impairment of the rheological properties of blood, as well as metabolic processes in the body. The formation of crystals inside the RBC may lead to severe forms of hemolytic and sickle cell anemia. Such types of anemia can cause lethal outcomes. Therefore, gathering

отмечает видовые различия кристаллов этого хромопротеида у различных видов животных.

Френч, Перуц [14] показали с помощью электронной микроскопии отдельные полимерные волокна дезоксигемоглобина-S. Авторы определили, что диаметр волокна равен 200Å [14, 15]. Д. Памфри и Д. Steinhardt в своих исследованиях установили, что дезоксигемоглобин S может вырасти до 1 мм в длину и полностью растворяется при падении температуры до 0°C [49].

Заключение

Гемоглобин — один из наиболее хорошо изученных белков. Десятки лет исследований гемоглобина во многих лабораториях мира привели к значительному прогрессу в описании и понимании механизмов его кристаллизации и полимеризации. Сейчас исследование механизмов структурирования различных форм гемоглобина является актуальной и важной задачей для фундаментальных исследований и практической медицины. Процесс роста отдельных кристаллов для рентгеноструктурного анализа представляет большой научный интерес и исследуется во всем мире, поскольку на различных стадиях выращивания до того, как об-

knowledge of the mechanisms and properties of crystalline and polymeric forms of hemoglobin might impact choosing a correct resuscitation strategy and treatment options.

разуется конечный кристалл, могут формироваться и волокнистые структуры, и микротрубочки, и мелкие кристаллы различной формы.

Эти знания необходимы для понимания механизма зарождения волокон, микротрубочек или кристаллов в эритроцитах, содержащих патологические формы гемоглобина (HbS, HbC). Образование таких структур может способствовать лизису клеток, что приводит к нарушению реологических свойств крови, а также метаболических процессов в организме. Возникновение кристаллов внутри эритроцита может приводить к тяжелым видам гемолитической и серповидноклеточной анемии. Такие виды анемии могут вызывать летальный исход. Поэтому знание механизмов образования и свойств кристаллических и полимеризованных форм гемоглобина может способствовать правильному выбору стратегии реанимационных мероприятий и лечению больных.

Литература

1. Антонов В.Ф., Черныш А.М., Козлова Е.К. Физика и биофизика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 472.
2. Блюменфельд Л.А. Гемоглобин. Соросовский образовательный журнал. 1998; 4: 33–38.
3. Giege R. A historical perspective on protein crystallization from 1840 to the present day. *FEBS J.* 2013; 280 (24): 6456–6497. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.12580>. PMID: 24165393
4. Schechter A.N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood.* 2008; 112 (10): 3927–3938. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-078188>. PMID: 18988877
5. Thoreson C.K., O'Connor M.Y., Ricks M., Chung S.T., Sumner A.E. Sickle cell trait from a metabolic, renal, and vascular perspective: linking history, knowledge, and health. *J. Racial. Ethn. Health Disparities.* 2015; 2 (3): 330–335. <http://dx.doi.org/10.1007/s40615-014-0077-4>. PMID: 26322267
6. Hardison R.C. Evolution of hemoglobin and its genes. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2 (12): a011627. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a011627>. PMID: 23209182
7. Волкешштейн М.В. Молекулярная биофизика. М.: Наука; 1975: 616.
8. Winter W.P. A brief history of sickle cell disease. <http://www.sickle-cell.howard.edu/ABriefHistoryofSickleCellDisease.htm>
9. Gormley M. It's in the blood: the varieties of Linus Pauling's work on hemoglobin and sickle cell anemia. <http://scarc.library.oregonstate.edu/>
10. Frenette P.S., Atweh G.F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (4): 850–858. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI30920>. PMID: 17404610
11. Bender M.A., Douthitt Seibel G. Sickle cell disease. *Gene Reviews.* 2003; 1993–2016. PMID: 20301551
12. Ralstrom E., da Fonseca M.A., Rhodes M., Amini H. The impact of sickle cell disease on oral health-related quality of life. *Pediatr. Dent.* 2014; 36 (1): 24–28. PMID: 24717705
13. Bookchin R.M., Balazs T., Wang Z., Josephs R., Lew V.L. Polymer structure and solubility of deoxyhemoglobin S in the presence of high concentrations of volume-excluding 70-kDa dextran. Effects of non-s hemoglobins and inhibitors. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (10): 6689–6697. PMID: 10037766
14. Wilson S., Makinen M. Electron microscope study of the kinetics of the fiber-to-crystal transition of sickle cell hemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1980; 77 (2): 944–948. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.77.2.944>. PMID: 6928690

References

1. Antonov V.F., Chernysh A.M., Kozlova E.K. Fizika i biofizika. [Physics and biophysics]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 472. [In Russ.]
2. Blyumenfeld L.A. Gemoglobin. [Hemoglobin]. *Sorosovskiy Obrazovatelnyi Zhurnal.* 1998; 4: 33–38. [In Russ.]
3. Giege R. A historical perspective on protein crystallization from 1840 to the present day. *FEBS J.* 2013; 280 (24): 6456–6497. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.12580>. PMID: 24165393
4. Schechter A.N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood.* 2008; 112 (10): 3927–3938. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-078188>. PMID: 18988877
5. Thoreson C.K., O'Connor M.Y., Ricks M., Chung S.T., Sumner A.E. Sickle cell trait from a metabolic, renal, and vascular perspective: linking history, knowledge, and health. *J. Racial. Ethn. Health Disparities.* 2015; 2 (3): 330–335. <http://dx.doi.org/10.1007/s40615-014-0077-4>. PMID: 26322267
6. Hardison R.C. Evolution of hemoglobin and its genes. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2 (12): a011627. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a011627>. PMID: 23209182
7. Volkenshtein M.V. Molekulyarnaya biofizika. [Molecular biophysics]. Moscow: Nauka; 1975: 616. [In Russ.]
8. Winter W.P. A brief history of sickle cell disease. <http://www.sickle-cell.howard.edu/ABriefHistoryofSickleCellDisease.htm>
9. Gormley M. It's in the blood: the varieties of Linus Pauling's work on hemoglobin and sickle cell anemia. <http://scarc.library.oregonstate.edu/>
10. Frenette P.S., Atweh G.F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (4): 850–858. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI30920>. PMID: 17404610
11. Bender M.A., Douthitt Seibel G. Sickle cell disease. *Gene Reviews.* 2003; 1993–2016. PMID: 20301551
12. Ralstrom E., da Fonseca M.A., Rhodes M., Amini H. The impact of sickle cell disease on oral health-related quality of life. *Pediatr. Dent.* 2014; 36 (1): 24–28. PMID: 24717705
13. Bookchin R.M., Balazs T., Wang Z., Josephs R., Lew V.L. Polymer structure and solubility of deoxyhemoglobin S in the presence of high concentrations of volume-excluding 70-kDa dextran. Effects of non-s hemoglobins and inhibitors. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (10): 6689–6697. PMID: 10037766
14. Wilson S., Makinen M. Electron microscope study of the kinetics of the fiber-to-crystal transition of sickle cell hemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1980; 77 (2): 944–948. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.77.2.944>. PMID: 6928690

Reviews

15. *Fabry M.E.* Detection of hemoglobin S polymerization in intact red cells by P-31 NMR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1980; 97 (4): 1399–1406. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(80\)80022-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(80)80022-2). PMID: 7213366
16. *Fabry M.E., Kaul D.K., Raventos C., Baez S., Rieder R., Nagel R.L.* Some aspects of the pathophysiology of homozygous HbCC erythrocytes. *J. Clin. Invest.* 1981; 67 (5): 1284–1291. PMID: 7229029
17. *Feeling-Taylor A.R., Yau S.T., Petsev D.N., Nagel R.L., Hirsch R.E., Vekilov P.G.* Crystallization mechanisms of hemoglobin C in the R state. *Biophys. J.* 2004; 87 (4): 2621–2629. <http://dx.doi.org/10.1529/biophysj.104.039743>. PMID: 15454456
18. *Baptista L.C., Costa M.L., Ferreira R., Albuquerque D.M., Lanaro C., Fertrin K.Y., Surita F.G., Parpinelli M.A., Costa F.F., Melo M.B.* Abnormal expression of inflammatory genes in placentas of women with sickle cell anemia and sickle hemoglobin C disease. *Ann. Hematol.* 2016; 95 (11): 1859–1867. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2780-1>. PMID: 27546026
19. *Bain B.J.* Hemoglobin C disease. *Am. J. Hematol.* 2015; 90 (2): 174. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23915>. PMID: 25488433
20. *Steinberg M.H., Chui D.H.* HbC disorders. *Blood.* 2013; 122 (22): 3698. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-526764>. PMID: 24263962
21. *Dalia S., Zhang L.* Homozygous hemoglobin C disease. *Blood.* 2013; 122 (10): 1694. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-04-498188>. PMID: 24137818
22. *Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Zavialova A., Kuzovlev A.* Nanoparticles of perfluorocarbon emulsion contribute to the reduction of methemoglobin to oxyhemoglobin. *Int. J. Pharm.* 2016; 497 (1–2): 88–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.035>. PMID: 26626224
23. *Safo M.K., Abraham D.J.* X-ray crystallography of hemoglobins. Hemoglobin disorders. *Methods Mol. Biol.* 2003; 82: 1–19. <http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-373-9:001>
24. *Perutz M.F.* Preparation of haemoglobin crystals. *J. Cryst. Growth.* 1968; 2 (1): 54–56. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-0248\(68\)90071-7](http://dx.doi.org/10.1016/0022-0248(68)90071-7)
25. *Parashar V., Jeffrey P.D., Neiditch M.B.* Conformational change-induced repeat domain expansion regulates rap phosphatase quorum-sensing signal receptors. *PLoS Biol.* 2013; 11 (3): e1001512. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1001512>. PMID: 23526881
26. *Shultis D., Dodge G., Zhang Y.* Crystal structure of designed PX domain from cytokine-independent survival kinase and implications on evolution-based protein engineering. *J. Struct. Biol.* 2015; 191 (2): 197–206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsb.2015.06.009>. PMID: 26073968
27. *Martiny V.Y., Carbonell P., Lagorce D., Villoutreix B.O., Moroy G., Miteva M.A.* In silico mechanistic profiling to probe small molecule binding to sulfotransferases. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73587. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073587>. PMID: 24039991
28. *Moroz V.V., Kozlova E.K., Chernysh A.M., Gudkova O.E., Bushueva A.V.* Изменение структуры мембран эритроцитов при действии гемина. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6>
29. *Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Kuzovlev A.* Transformation of membrane nanosurface of red blood cells under hemin action. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6033. <http://dx.doi.org/10.1038/srep06033>. PMID: 25112597
30. *Wood B.R., Asghari-Khiavi M., Bailo E., McNaughton D., Deckert V.* Detection of nano-oxidation sites on the surface of hemoglobin crystals using tip-enhanced raman scattering. *Nano Lett.* 2012; 12 (3): 1555–1556. <http://dx.doi.org/10.1021/nl2044106>. PMID: 22324311
31. *Голубев А.М., Мороз В.В., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Голубев М.А., Калинин В.Н., Черныш А.М.* Наноструктура интимы аорты человека при развитии атеросклероза (поисково-экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2016; 12 (5): 8–15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-5-8-18>
32. *Сергунова В.А., Козлова Е.К., Мягкова Е.А., Черныш А.М.* Измерение упруго-эластичных свойств мембран нативных эритроцитов *in vitro*. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (3): 39–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3>
33. *Черныш А.М., Белопахов Д.С., Беляевская А.А., Закарян А.В., Куприянова М.С., Постников М.А., Сергеев Е.В., Шогенов И.М.* Научный практикум для студентов по специальности «медицинская физика». *Общая реаниматология.* 2016; 12 (4): 79–88. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-4>
34. *Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Федорова М.С., Кирсанова А.К., Новодержкина И.С.* Нарушение наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (2): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2>
35. *Козлова Е.К., Черныш А.М., Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Сергунова В.А.* Действие ионов цинка на мембраны красных клеток крови *in vitro*. *Мед. физика.* 2011; 4: 43–49.
36. *Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Алексеева С.В.* Особенности мембран эритроцитов недоношенных новорожденных
15. *Fabry M.E.* Detection of hemoglobin S polymerization in intact red cells by P-31 NMR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1980; 97 (4): 1399–1406. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(80\)80022-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(80)80022-2). PMID: 7213366
16. *Fabry M.E., Kaul D.K., Raventos C., Baez S., Rieder R., Nagel R.L.* Some aspects of the pathophysiology of homozygous HbCC erythrocytes. *J. Clin. Invest.* 1981; 67 (5): 1284–1291. PMID: 7229029
17. *Feeling-Taylor A.R., Yau S.T., Petsev D.N., Nagel R.L., Hirsch R.E., Vekilov P.G.* Crystallization mechanisms of hemoglobin C in the R state. *Biophys. J.* 2004; 87 (4): 2621–2629. <http://dx.doi.org/10.1529/biophysj.104.039743>. PMID: 15454456
18. *Baptista L.C., Costa M.L., Ferreira R., Albuquerque D.M., Lanaro C., Fertrin K.Y., Surita F.G., Parpinelli M.A., Costa F.F., Melo M.B.* Abnormal expression of inflammatory genes in placentas of women with sickle cell anemia and sickle hemoglobin C disease. *Ann. Hematol.* 2016; 95 (11): 1859–1867. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2780-1>. PMID: 27546026
19. *Bain B.J.* Hemoglobin C disease. *Am. J. Hematol.* 2015; 90 (2): 174. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23915>. PMID: 25488433
20. *Steinberg M.H., Chui D.H.* HbC disorders. *Blood.* 2013; 122 (22): 3698. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-526764>. PMID: 24263962
21. *Dalia S., Zhang L.* Homozygous hemoglobin C disease. *Blood.* 2013; 122 (10): 1694. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-04-498188>. PMID: 24137818
22. *Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Zavialova A., Kuzovlev A.* Nanoparticles of perfluorocarbon emulsion contribute to the reduction of methemoglobin to oxyhemoglobin. *Int. J. Pharm.* 2016; 497 (1–2): 88–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.035>. PMID: 26626224
23. *Safo M.K., Abraham D.J.* X-ray crystallography of hemoglobins. Hemoglobin disorders. *Methods Mol. Biol.* 2003; 82: 1–19. <http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-373-9:001>
24. *Perutz M.F.* Preparation of haemoglobin crystals. *J. Cryst. Growth.* 1968; 2 (1): 54–56. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-0248\(68\)90071-7](http://dx.doi.org/10.1016/0022-0248(68)90071-7)
25. *Parashar V., Jeffrey P.D., Neiditch M.B.* Conformational change-induced repeat domain expansion regulates rap phosphatase quorum-sensing signal receptors. *PLoS Biol.* 2013; 11 (3): e1001512. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1001512>. PMID: 23526881
26. *Shultis D., Dodge G., Zhang Y.* Crystal structure of designed PX domain from cytokine-independent survival kinase and implications on evolution-based protein engineering. *J. Struct. Biol.* 2015; 191 (2): 197–206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsb.2015.06.009>. PMID: 26073968
27. *Martiny V.Y., Carbonell P., Lagorce D., Villoutreix B.O., Moroy G., Miteva M.A.* In silico mechanistic profiling to probe small molecule binding to sulfotransferases. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73587. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073587>. PMID: 24039991
28. *Moroz V.V., Kozlova E.K., Chernysh A.M., Gudkova O.E., Bushueva A.V.* Изменение структуры мембран эритроцитов при действии гемина. *Общая реаниматология.* [Hemin-induced changes in the red blood cell membrane structure. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (6): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6>. [In Russ.]
29. *Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Kuzovlev A.* Transformation of membrane nanosurface of red blood cells under hemin action. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6033. <http://dx.doi.org/10.1038/srep06033>. PMID: 25112597
30. *Wood B.R., Asghari-Khiavi M., Bailo E., McNaughton D., Deckert V.* Detection of nano-oxidation sites on the surface of hemoglobin crystals using tip-enhanced raman scattering. *Nano Lett.* 2012; 12 (3): 1555–1556. <http://dx.doi.org/10.1021/nl2044106>. PMID: 22324311
31. *Golubev A.M., Moroz V.V., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Golubev M.A., Kalinichenko V.N., Chernysh A.M.* Наноструктура интимы аорты человека при развитии атеросклероза (поисково-экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* [Nanostructure of human aortic intima in atherosclerosis (a pilot study). *General Reanimatology*]. 2016; 12 (5): 8–15. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-5-8-18>. [In Russ.]
32. *Sergunova V.A., Kozlova E.K., Myagkova E.A., Chernysh A.M.* Измерение упруго-эластичных свойств мембран нативных эритроцитов *in vitro*. *Общая реаниматология.* [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>. [In Russ.]
33. *Chernysh A.M., Belopakhov D.S., Belyaevskaya A.A., Zakaryan A.V., Kupriyanova M.S., Postnikov M.A., Sergeyenko E.V., Shogenov I.M.* Научный практикум для студентов по специальности «медицинская физика». *Общая реаниматология.* [Scientific practicum for students of the specialty «Medical biophysics». *General Reanimatology*]. 2016; 12 (4): 79–88. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-4>. [In Russ.]
34. *Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Fedorova M.S., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S.* Narushenie nanostuktury membran eritrotsitov pri ostroy krovopote i ikh korektsiya perftoruglerodnoy emulsiyei. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (2): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2>

- при многоплодной беременности. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 12–18. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1>
37. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Хорошилов С.Е., Онуфриевич А.Д., Костин А.И. Нарушения морфологии и наноструктуры мембран эритроцитов при длительном хранении эритроцитарной взвеси (исследование при помощи атомной силовой микроскопии). *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2015; 159 (3): 390–394. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-015-2975-9>. PMID: 26212816
 38. Перепелица С.А., Сергунова В.А., Алексеева С.В., Гудкова О.Е. Морфология эритроцитов при изоиммунизации новорожденных по резус-фактору и аво-системе. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 25–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-25-34>
 39. Nagel R.L., Fabry M.E., Steinberg M.H. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* 2003; 17 (3): 167–178. [http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X\(03\)00003-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X(03)00003-1). PMID: 12818227
 40. Hirsch R.E., Samuel R.E., Fataliev N.A., Pollack M.J., Galkin O., Vekilov P.G., Nagel R.L. Differential pathways in oxy and deoxy HbC aggregation/crystallization. *Proteins*. 2001; 42 (1): 99–107. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0134\(20010101\)42:1%3C99::AID-PROT100%3E3.0.CO;2-R](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0134(20010101)42:1%3C99::AID-PROT100%3E3.0.CO;2-R). PMID: 11093264
 41. Leunissen M.E. Protein crystallization. Nijmegen University; 2001: 44.
 42. Ketchum M.A., Olafson K.N., Petrova E.V., Rimer J.D., Vekilov P.G. Hematin crystallization from aqueous and organic solvents. *J. Chem. Phys.* 2013; 139 (12): 121911. <http://dx.doi.org/10.1063/1.4816106>. PMID: 24089723
 43. Hekmat D. Large-scale crystallization of proteins for purification and formulation. *Bioprocess. Biosyst. Eng.* 2015; 38 (7): 1209–1231. <http://dx.doi.org/10.1007/s00449-015-1374-y>. PMID: 25700885
 44. Boor A.K. A crystallographic study of pure carbonmonoxide hemoglobin. *J. Gen. Physiol.* 1930; 13 (3): 307–316. PMID: 19872525
 45. Bessie M., Weed R.I., Leblond P.F. (eds.). Red blood cell shapes: physiology, pathology, ultrastructure. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1973: 147.
 46. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Fedorova M., Kuzovlev A. Opposite effects of electroporation of red blood cell membranes under the influence of zinc ions. *Acta Bioeng. Biomech.* 2012; 14 (1): 3–13. PMID: 22741531
 47. Strasser B.J. Collecting, comparing, and computing sequences: the making of Margaret O. Dayhoff's Atlas of Protein Sequence and Structure, 1954–1965. *J. Hist. Biol.* 2010; 43 (4): 623–660. <http://dx.doi.org/10.1007/s10739-009-9221-0>. PMID: 20665074
 48. Arie T., Fairhurst R.M., Brittain N.J., Wellems T.E., Dvorak J.A. Hemoglobin C modulates the surface topography of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *J. Struct. Biol.* 2005; 150 (2): 163–169. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsb.2005.02.008>. PMID: 15866739
 49. Pumphrey J.G., Steinhardt J. Crystallization of sickle hemoglobin from gently agitated solutions an alternative to gelation. *J. Mol. Biol.* 1977; 112 (3): 359–375. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2836\(77\)80187-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2836(77)80187-3). PMID: 875023
 50. nanostrukturny membran eritrotsitov pri ostroi krovopotere i ikh korektsiya perforuglerodnoi emulsiei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impairments in the nanostructure of red blood cell membranes in acute blood loss and their correction with perfluorocarbon emulsion. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (2): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2>. [In Russ.]
 51. Kozlova E.K., Chernysh A.M., Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Sergunova V.A. Deistvie ionov tsinka na membrany krasnykh kletok krovi *in vitro*. [Influence of zinc ions on the membranes of red blood cells *in vitro*]. *Meditsinskaya Fizika*. 2011; 4: 43–49. [In Russ.]
 52. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Alekseyeva S.V. Osobennosti membran eritrotsitov nedonoshennykh novorozhdennykh pri mnogoplodnoi beremennosti. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The specific features of red blood cell membranes in premature neonates due to multiple pregnancy. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 12–18. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1>. [In Russ.]
 53. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Khoroshilov S.E., Onufrievich A.D., Kostin A.I. Narusheniya morfologii i nanostrukturny membran eritrotsitov pri dlitelnom khranении eritrotsitarnoi vzvesi (issledovanie pri pomoshchi atomnoi silovoi mikroskopii). [Disorders in the morphology and nanostructure of erythrocyte membranes after long-term storage of erythrocyte suspension (atomic force microscopy study)]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2015; 159 (3): 406–410. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-015-2975-9>. PMID: 26212816. [In Russ.]
 54. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Alekseyeva S.V., Gudkova O.E. Morfologiya eritrotsitov pri izoimmunizatsii novorozhdennykh po rezus-faktoru I avo-sisteme. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Erythrocyte morphology in neonatal rhesus factor and ABO isoimmunization. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (2): 25–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-25-34>. [In Russ.]
 55. Nagel R.L., Fabry M.E., Steinberg M.H. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* 2003; 17 (3): 167–178. [http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X\(03\)00003-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X(03)00003-1). PMID: 12818227
 56. Hirsch R.E., Samuel R.E., Fataliev N.A., Pollack M.J., Galkin O., Vekilov P.G., Nagel R.L. Differential pathways in oxy and deoxy HbC aggregation/crystallization. *Proteins*. 2001; 42 (1): 99–107. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0134\(20010101\)42:1%3C99::AID-PROT100%3E3.0.CO;2-R](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0134(20010101)42:1%3C99::AID-PROT100%3E3.0.CO;2-R). PMID: 11093264
 57. Leunissen M.E. Protein crystallization. Nijmegen University; 2001: 44.
 58. Ketchum M.A., Olafson K.N., Petrova E.V., Rimer J.D., Vekilov P.G. Hematin crystallization from aqueous and organic solvents. *J. Chem. Phys.* 2013; 139 (12): 121911. <http://dx.doi.org/10.1063/1.4816106>. PMID: 24089723
 59. Hekmat D. Large-scale crystallization of proteins for purification and formulation. *Bioprocess. Biosyst. Eng.* 2015; 38 (7): 1209–1231. <http://dx.doi.org/10.1007/s00449-015-1374-y>. PMID: 25700885
 60. Boor A.K. A crystallographic study of pure carbonmonoxide hemoglobin. *J. Gen. Physiol.* 1930; 13 (3): 307–316. PMID: 19872525
 61. Bessie M., Weed R.I., Leblond P.F. (eds.). Red blood cell shapes: physiology, pathology, ultrastructure. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1973: 147.
 62. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Fedorova M., Kuzovlev A. Opposite effects of electroporation of red blood cell membranes under the influence of zinc ions. *Acta Bioeng. Biomech.* 2012; 14 (1): 3–13. PMID: 22741531
 63. Strasser B.J. Collecting, comparing, and computing sequences: the making of Margaret O. Dayhoff's Atlas of Protein Sequence and Structure, 1954–1965. *J. Hist. Biol.* 2010; 43 (4): 623–660. <http://dx.doi.org/10.1007/s10739-009-9221-0>. PMID: 20665074
 64. Arie T., Fairhurst R.M., Brittain N.J., Wellems T.E., Dvorak J.A. Hemoglobin C modulates the surface topography of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *J. Struct. Biol.* 2005; 150 (2): 163–169. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsb.2005.02.008>. PMID: 15866739
 65. Pumphrey J.G., Steinhardt J. Crystallization of sickle hemoglobin from gently agitated solutions an alternative to gelation. *J. Mol. Biol.* 1977; 112 (3): 359–375. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2836\(77\)80187-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2836(77)80187-3). PMID: 875023

Поступила 10.10.16

Received 10.10.16

Острые отравления диацетилморфином (героином) (обзор)

А. Т. Лоладзе¹, Г. А. Ливанов¹, Б. В. Батоцыренов¹, А. Л. Коваленко², А. Н. Лодягин^{1,3},
С. И. Глушков¹, Д. В. Баранов¹, А. М. Антонова¹, Т. В. Харитонов¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

² Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Acute Diacetylmorphine (Heroin) Intoxication (Review)

Alexander T. Loladze, Georgy A. Livanov, Bair V. Batotsyrenov,
Alexey L. Kovalenko, Alexey N. Lodyagin, Sergey I. Glushkov,
Dmitry V. Baranov, Anna M. Antonova, Tatiana V. Kharitonova

¹ I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine,
3 Budapeshtskaya Str., Saint-Petersburg 192242, Russia

² Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of Russia,
1 Bechtereva Str., Saint-Petersburg 192242, Russia

³ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
47 Piskarevskij prospect, St. Petersburg 95067, Russia

В обзоре представлены современные данные о механизме действия, избирательной токсичности, токсикокинетике и токсикодинамике диацетилморфина (героина). Острые отравления диацетилморфином рассмотрены в аспекте формирования критического состояния, при котором тяжесть отравления обусловлена развитием выраженных метаболических расстройств, связанных с прогрессированием гипоксии. Описаны основные жизнеопасные осложнения, которые возникают вследствие острых отравлений диацетилморфином со стороны ЦНС, системы дыхания, кровообращения, мочевыделительной системы. Учитывая, что основным фактором поражения является гипоксия, рассмотрены механизмы нарушений транспорта кислорода, а также патогенез активации свободнорадикального окисления при острых отравлениях диацетилморфином. Дано обоснование направлений совершенствования интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений диацетилморфином путем использования, помимо общереаниматологических мероприятий, субстратного антигипоксанта реамберина.

Ключевые слова: острые отравления; диацетилморфин; героин; гипоксия; налоксон; субстратные антигипоксанта; реамберин

This review presents current data on the mechanism of action, selective toxicity, toxicokinetics and toxicodynamics of diacetylmorphine (heroin). Acute diacetylmorphine poisoning is considered under taking into account the developing a critical state, in which the poisoning severity is determined by severe metabolic disorders associated with the progression of hypoxia. The main life-threatening complications of acute diacetylmorphine poisoning are described including those associated with the nervous system, respiratory, circulatory and urinary systems. Since hypoxia is the principal damaging factor, the mechanisms of oxygen transport disorders and the pathogenesis of activation of free radical oxidation in acute diacetylmorphine poisoning are discussed. The improvement of intensive care strategy for severe forms of acute diacetylmorphine poisoning by the inclusion of a substrate antihypoxant Reamberin into the list of routine critical care prescriptions is emphasized.

Key words: acute poisoning; diacetylmorphine; heroin; hypoxia; naloxone; substrate antihypoxants; Reamberin

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-64-81

Адрес для корреспонденции:

Баир Батоцыренов
E-mail: bbair@mail.ru

Correspondence to:

Bair Batotsyrenov
E-mail: bbair@mail.ru

Введение

Острые отравления наркотическими веществами в настоящее время являются одной из наиболее актуальных проблем современной клинической токсикологии, вопросам решения которой посвящено значительное количество исследований [1–10]. По литературным данным, в мире приблизительно 69 000 человек ежегодно умирают от передозировки опиоидами [11]. Высокая актуальность проблемы острых отравлений наркотическими веществами отражена и в проводимой в Российской Федерации стратегии государственной антинаркотической политики, основанной на Указе Президента Российской Федерации №690 от 9 июня 2010 года «Об утверждении Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 года».

Особое место в потоке поступающих с острыми отравлениями наркотическими веществами занимают острые отравления диацилморфином (героином) [12–16]. По нашим данным (отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе»), больные с острыми отравлениями наркотическими веществами составляют более 50% от всех госпитализированных в токсикологические центры, при этом более 30% из них находится в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. В последние годы (с 2013 по 2015 годы) сохранялась высокая частота поступления больных с острыми отравлениями наркотиками опиатной группы. Так, в 2013 году число поступивших с отравлениями опиатами составило 516 больных (умерло 8). В 2014 году из 690 поступивших с отравлениями опиатами умерло 4 больных. В 2015 году с отравлениями опиатами поступило 233 больных (умерло 2).

Эти данные свидетельствуют о том, что отравления наркотическими средствами из группы опиатов являются серьезной социальной, клинико-экономической и медицинской проблемой.

Терминология

Термин «опиоиды» используется для химических соединений, которые воздействуют на опиатные рецепторы.

Под «опиатами» понимаются алкалоиды, выделяемые из опиумного мака (морфин, кодеин, тебаин). Полусинтетические опиоиды (героин, оксикодон) были созданы путем химической модификации опиатов. Синтетические опиоиды — это химические соединения, не имеющие отношения к опиатам, но способные связываться с опиатными рецепторами и оказывать сходное действие [7, 10].

Производные опиума или опиаты относятся к группе наркотических анальгетиков и включают

Introduction

Acute drug poisoning is one of the most urgent problems of current clinical toxicology. Considerable number of research teams have been intended to solve it [1–10]. According to the published data, approximately 69,000 people die worldwide each year from opioid overdose [11]. The topicality of the problem of acute drug poisoning is reflected in the Russian Federation State anti-drug policy strategy based on Presidential Decree No.690 as of June 9, 2010 "On Approval of the Russian State Anti-Drug Policy Strategy till 2020".

Patients with acute diacetylmorphine poisoning (heroin) are a special group among other patients with acute drug poisoning [12–16]. According to our data (Department of clinical toxicology, I.I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine), patients with acute drug poisoning constitute more than 50% of all patients admitted to toxicology centers, more than 30% of them are in a critical state and extremely critical state. Over the last years (from 2013 to 2015), the admission rate of patients with acute opiate poisonings remained high. For instance, in 2013, 516 patients were hospitalized with opiate poisoning (8 patients died). In 2014, 4 of 690 patients admitted with opiate poisoning died. In 2015, 233 patients were admitted with opiate poisoning (2 patients died).

These data suggest that the opiate poisoning is a serious social, clinical, economical, and medical problem.

Definitions

The term "opioids" stands for chemical compounds affecting opiate receptors.

The term "opiate" refers to alkaloids, isolated from the opium poppy (morphine, codeine, thebaine). Semisynthetic opioids (heroin, oxycodone) were created by a chemical modification of opiates. Synthetic opioids are chemical compounds that are not related to opiates, but capable of binding to opiate receptors and produce a similar effect [7, 10].

Opium derivatives or opiates belong to the pharmacological group of narcotic analgesics and include a large list of pharmaceutical products that are produced from various species of opium poppy or synthetically. The word "opium" comes from a Greek word *οπιον*, which means "juice". Opium has been known to the humankind since ancient times. Products of poppy processing have been used as analgesics, sedatives, and antidiarrheals for several millennia.

In the XIX century, a chemical analysis of opium demonstrated that most of its effects can be attributed to two alkaloids: morphine and codeine.

обширную группу фармакологических препаратов, получаемых из разных сортов снотворного мака, а также синтетическим путем. Название «опий» происходит от греческого слова *οριο*, которое в переводе означает растительный сок. Опиум известен человечеству с глубокой древности. Продукты переработки мака на протяжении нескольких тысячелетий использовались как болеутоляющие, успокаивающие и противодиарейные средства.

В XIX веке проведенный химический анализ опиума выявил, что большую часть его эффектов можно отнести к двум алкалоидам — кодеину и морфину.

Диацетилморфин (героин) был впервые синтезирован в 1874 году в Англии, где была произведена более сильная, ацелированная форма морфина, названная диацетилморфином или морфина диацетатом. Широкое распространение диацетилморфин получил спустя 23 года после его синтеза Ф. Хоффманном, который занимался ацелированием морфина с целью получения кодеина. Вследствие ацелирования была получена более мощная форма морфина, превышающая силу наркотического действия исходного вещества в полтора-два раза. Название препарата «героин» происходит от немецкого «heroisch», что означает «героический, сильный» (от древнегреческого слова «ἥρωξ»).

Диацетилморфин (героин) использовался в медицинской промышленности как противокашлевое средство, не вызывающее привыкания, как замена морфию (морфину). Однако позже было обнаружено, что героин метаболизируется в морфин в печени. В связи с широким распространением злоупотребления героином в течение 1913 и 1914 года в Западной Европе и Северной Америке были приняты законы, которые разрешали использование диацетилморфина только в медицинских целях. В 1924 году Конгресс США запретил его продажу, импорт и производство. Комитетом здравоохранения Лиги Наций диацетилморфин был запрещен в 1925 году, хотя потребовалось более трех лет для внедрения запрета. В настоящее время диацетилморфин является незаконным для использования в немедицинских целях в странах, подписавших Единую конвенцию — договор о наркотических средствах. В мире с 1925 по 1930 годы было продано 34 тонны препарата. С 1920 по 1930 годы героин в ряде стран применялся в заместительной терапии для больных, страдающих морфиновой и кокаиновой наркоманиями. В немецких (ФРГ) аптеках героин можно было купить до 1971 года [17]. В настоящее время ни одна фирма мира не производит героин как лекарственное средство. Легально он в очень небольших количествах производится и продается только для исследовательских целей

Diacetylmorphine (heroin) was first synthesized by Alfred Wright in England in 1874. Wright produced a stronger, acetylated form of morphine called diacetylmorphine and morphine diacetate. However, diacetylmorphine became popular 23 years after its synthesis by another researcher, F. Hoffmann, who was studying acetylation of morphine to produce codeine.

Due to the acetylation, a more potent form of morphine was developed with a narcotic effect exceeded the effect of the original substance by 1.5-2-fold. The name of the drug, "heroin" comes from a German word "heroisch", which means "heroic, strong" (from the Greek word "ἥρωξ").

Diacetylmorphine (heroin) was used in medical industry as an antitussive agent to substitute morphine, and it was considered non-addictive. However, later heroin was found to be metabolized in the liver to produce morphine. Due to the widespread heroin abuse, in 1913 and 1914, new laws were adopted in the Western Europe and North America allowing the use of diacetylmorphine for medical purposes only. In 1924, the US Congress banned its distribution, import and production. The League of Nations Health Committee banned diacetylmorphine in 1925, although it took more than three years for the implementation of the ban. Currently, diacetylmorphine is illegal for non-medical purposes in the countries which have ratified the Single Convention on Narcotic Drugs. Over the period from 1925 and 1930, 34 tons of heroin were sold worldwide. From 1920 to 1930, heroin was used in some countries as a replacement therapy for patients with morphine and cocaine addiction. In the German pharmacies heroin could be bought until 1971 [17]. At present, no company in the world produces heroin as a medication. It is produced and sold legally in very small quantities for research purposes only or for the use in the palliative care (to relieve suffering of patients in fatal cases) [18, 19].

Semisynthetic opiate diacetylmorphine (heroin) is a morphine derivative. Its synonyms are acetomorfin; 3,6-diacetylmorphine; (5 α ,6 α)-7,8-dihydro-4,5-epoxy-17-methylmorphin-3,6-dioldiacetate; heroin; morphine diacetate; heroin hydrochloride. According to its physico-chemical properties, it is a solid crystalline or solid powder-like substance. The chemically pure substance is a white crystalline powder. The crude product is a bitter, gray-brown powder which consists of small crystals with an unpleasant smell [20–22]. Acetylation is associated with the replacement of hydrophilic hydroxyl groups by more hydrophobic acetyl groups; it makes heroin less soluble in water than morphine, but better soluble in lipophilic solvents.

Toxicokinetics and toxicity

From the clinical point of view, diacetylmorphine is a morphine precursor, but with different

или для его использования в паллиативном лечении (для облегчения страданий безнадежно больных) [18, 19].

Полусинтетический опиат диацетилморфин (героин) является производным морфина. Синонимы: ацетоморфин; 3,6-диацетилморфин; (5 α ,6 α)-7,8-дидегидро-4,5-эпокси-17-метилморфин-3,6-диолдиацетат; героин; морфин диацетат; гидрохлорид героина. По физико-химическим свойствам это твердо-кристаллическое или твердо-порошкообразное вещество. Чистое вещество — белый кристаллический порошок. Неочищенный продукт — горьковатый, серовато-коричневый порошок в виде мелких кристалликов с неприятным запахом [20–22]. Ацетилирование, связанное с замещением гидрофильных гидроксильных групп на более гидрофобные ацетильные группы, приводит к тому, что героин хуже морфина растворяется в воде, но лучше в липофильных растворителях.

Токсикокинетика и токсичность

С лечебной точки зрения диацетилморфин является прекурсором морфина, но с отличиями по фармакокинетике и клинической картине. В головном мозге героин после деацетилирования превращается в 6-моноацетилморфин и морфин. Диацетилморфин гидрохлорид в некоторых странах (но не в Российской Федерации) используется как анальгетик и имеет более сильный эффект, чем у морфина, но с более коротким периодом действия. В ряде стран диацетилморфин используется для лечения хронической боли в терминальных состояниях, в акушерстве и для лечения боли при инфарктах. Терапевтические дозы у взрослых составляют 5–10 мг при внутримышечных, подкожных и внутривенных инъекциях. Например, при операции кесарева сечения используется в среднем 5 мг диацетилморфина. Однако у лиц, злоупотребляющих наркотическими средствами, эффективная терапевтическая доза может составлять до 200 мг в день. У детей *per os* доза составляет 0,6 мг/кг в сутки, при внутривенном введении доза составляет 0,01 мг/кг в сутки [10].

Существуют различные пути поступления диацетилморфина в организм [23]. Пероральный путь используется относительно редко вследствие уменьшения наркотических эффектов. Ингаляционный — путем курения или вдыхания порошка. Парентеральный (инъекционный) путь введения является наиболее распространенным, однако этот путь связан с наибольшим количеством осложнений. Более редкие пути введения — ректальный или вагинальный [7]. По данным литературы, и по опыту нашей работы, встречаются отравления вследствие разгерметизации контей-

pharmacokinetics and clinical effects. In the brain, heroin is converted to 6-monoacetylmorphine and morphine after deacetylation. Diacetylmorphine hydrochloride is used as an analgesic drug in some countries (but not in Russian Federation); it possesses more potent effect than morphine, but with a shorter period of action. In some countries, diacetylmorphine is used to treat chronic pain in terminal conditions, in obstetrics, and for the treatment of pain in myocardial infarctions. Therapeutic doses in adults are equal to 5–10 mg in intramuscular, subcutaneous and intravenous injections. For example, an average of 5 mg diacetylmorphine is used during cesarean section. However, in patients with drug abuse, the effective therapeutic dose may be as much as 200 mg/day. A pediatric oral dose is 0.6 mg / kg/day; an intravenous dose is 0.01 mg / kg/day [10].

There are several routes of administration of diacetylmorphine [23]. The oral route is relatively rare due to attenuation of the narcotic effects. Inhalation is done by smoking or inhalation of the heroin powder. Parenteral (injectable) administration route is the most common one, but this way is associated with the largest number of complications. Rare routes include the vaginal or rectal administration [7]. According to literary sources and own clinical experience, sometimes poisonings are caused by opening of a container in drug smugglers' stomach [7].

The main effects of diacetylmorphine are determined by its agonist metabolites: 6 monoacetylmorphine (6-MAM), morphine (MOR) and morphine-6-glucuronide (of M6G), therefore the studies of toxicokinetics and toxicodynamics should take into account their mechanisms of action [10, 18, 24].

Speed and effector mechanisms of diacetylmorphine depend on ways of its administration [25]. After an oral administration, diacetylmorphine undergoes rapid biotransformation (deacetylation) and may be detected 3–7 minutes after administration, whereas following an intravenous administration, diacetylmorphine does not pass the first stage (acetyl groups make the drug more lipophilic than morphine) and immediately enters the brain by crossing the blood-brain barrier. In the brain, diacetylmorphine is deacetylated to inactive 3-monoacetylmorphine and active 6-monoacetylmorphine (6-MAM), and then to morphine. Morphine and 6-monoacetylmorphine are opioid agonists that bind to opioid receptors located in all structures of the brain, and are also present in the spinal cord and the intestine. The morphine-3-glucuronide metabolite has no effect on the opioid receptors; however, after a long-term abuse, it can produce a neurotoxic effect [26].

After an intravenous injection, a rapid increase of diamorphine blood concentration is followed by its precipitous decrease, and the drug cannot be detect-

неров внутри организмов лиц, занимающихся контрабандой наркотических средств [7].

Основные эффекты действия диацетилморфина определяют его метаболиты-агонисты: 6-моноацетилморфин (6-МAM), морфин (МОР) и морфин-6-глюкуронид (М6G), поэтому при изучении токсикокинетики и токсикодинамики важно изучение механизмов их действия [10, 18, 24].

Скорость, эффекторные механизмы диацетилморфина зависят от путей его введения [25]. При пероральном введении диацетилморфин подвергается быстрой биотрансформации (деацетилированию) и обнаруживается через 3–7 минут после введения, тогда как при внутривенном использовании диацетилморфин не проходит первого этапа (ацетильные группы делают его более липофильным нежели морфин) и сразу попадает в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. В головном мозге диацетилморфин деацетилируется в неактивный 3-моноацетилморфин и активный 6-моноацетилморфин (6-МAM), а затем в морфин. И морфин и 6-моноацетилморфин являются опиоидными агонистами, которые связываются с рецепторами, расположенными практически во всех отделах головного мозга, а также присутствуют в спинном мозге и в кишечнике. Образующийся метаболит морфин-3-глюкуронид не действует на опиоидные рецепторы, однако при длительном злоупотреблении может оказывать нейротоксическое действие [26].

При внутривенном введении после резкого повышения концентрации диацетилморфина в крови в дальнейшем отмечается глубокое снижение, и уже через 45 мин наркотик может быть не обнаружен. Снижение концентрации диацетилморфина в плазме имеет двухфазную динамику: начальная фаза сверхбыстрого распределения, а затем фаза быстрого выведения [25]. В течение 24 часов после введения около 80% диацетилморфина выводится из организма с мочой в виде морфин-3-глюкуронида, морфина и 6-моноацетилморфина [23].

Токсикодинамика

Существует несколько основных типов опиатных рецепторов, каждый из которых включает в себя несколько подтипов [10]. Каждый состоит из семи трансмембранных сегментов с амино- и карбоксигруппами [27].

Отмечается сходство между трансмембранными участками рецепторов и различие между внутри- и внеклеточными частями рецептора. Эти непохожие части рецепторов отвечают за соединение с лигандом и передачей сигнала и, таким образом, определяют разницу между разными рецепторами.

Классификация опиатных рецепторов неоднократно менялись. Предыдущая номенклатура осно-

ед в 45 мин. The reduction of plasma concentrations of diacetylmorphine has a two-phase dynamics: the initial phase of ultrafast distribution followed by a rapid elimination phase [25]. Within 24 hours after administration, about 80% of diacetylmorphine is excreted with the urine as morphine-3-glucuronide and morphine-6 monoacetylmorphine [23].

Toxicodynamics

There are several main types of opioid receptors, each of them include several subtypes [10]. Each receptor contains seven transmembrane segments with amino and carboxyl groups [27].

There is a similarity between the transmembrane segments of the receptors and a difference between the inner and outer parts of the receptor. These different parts of receptors are responsible for binding to ligand and signaling, and thus determine the difference between the different receptors.

Classifications of opioid receptors has been changed many times. The previous nomenclature was based on the name of the ligands (KOR — cletocinlazocin, MOR — morphine) or product name (DOR — prepared from the mice), which were used to identify the receptor [28]. The current classification is based on the chronology of the discovery of the receptor and the endogenous ligands bound to opioid receptors (OP) [27]. It was adopted by the International Union of Pharmacology. This was done in order to synchronize receptor names with the name of neurotransmitters.

Morphine type mu-receptors (μ -receptors) (MOR receptors, OP₃ receptors). Almost all endogenous opioids bind to μ -receptors, but they also affect other receptors. There are two subtypes of μ -receptor (μ_1 and μ_2), but this fact has no clinical significance. μ -opioid receptors are located in the brain, in the spinal cord, and in the intestine. In the brain, they are concentrated in the gray matter of the midbrain around the aqueduct of Sylvius, in the olfactory bulb, in the nucleus accumbens, in some layers of the anterior cerebral cortex, and in some nuclei of the amygdala and neurons of the solitary tract. They are mainly located presynaptically. They are GPCR-metabotropic receptors, i.e. the receptors coupled to G-proteins that normally activate endorphins. Endorphins are the part of the body intrinsic analgesic system which is intended to control the level of pain.

Diacetylmorphine metabolites bind to opioid receptors. They can cause changes in the excitability of neurons by stimulating the presynaptic release of gamma-aminobutyric acid (GABA). Although GABA is an inhibiting mediator, its final effect depends on the part of the nervous system where its receptors are located, and on the state of the postsynaptic neurons. In addition, with regard to μ -opioid receptors, the effect depends on the specific agonist [29].

ывалась на названии лигандов (KOR — кетоциклолазацин, MOR — морфин) или на названии препарата (DOR — препарирование из мышей), которые использовались для идентификации рецепторов [28]. Современная классификация основана на хронологии открытия рецептора и на эндогенных лигандах связанных с опиоидными рецепторами (OP) [27] и была принята Международным союзом фармакологов. Это сделано с целью синхронизации названия с названием нейротрансмитеров.

μ (мю)-рецепторы морфинового типа (MOR-рецепторы, OP₃-рецепторы) — почти все эндогенные опиоиды, которые связываются с μ -рецепторами, но при этом действуют и на другие рецепторы. Известны 2 подтипа μ -рецепторов (μ_1 и μ_2), однако этот факт не имеет клинического значения. μ -опиоидные рецепторы расположены в головном и в спинном мозге, а также в кишечнике. В головном мозге они сосредоточены в сером веществе среднего мозга вокруг сильвиева водопровода, в обонятельных луковицах, прилежащем ядре, некоторых слоях коры переднего мозга, а также в некоторых ядрах миндалины и нейронах солитарного тракта. В основном они расположены пресинаптически. Они представляют собой метаботропные GPCR-рецепторы — рецепторы, сопряженные с G-белками, которые в норме активируются эндорфинами. Эндорфины являются частью противоболевой системы, призванной контролировать уровень болевых ощущений.

Метаболиты диацетилморфина связываются с опиоидными рецепторами. Они могут вызывать изменения в возбудимости нейронов, стимулируя пресинаптическое выделение гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Хотя ГАМК тормозной медиатор, конечный эффект зависит от отдела нервной системы и состояния постсинаптических нейронов. Кроме того, в случае μ -опиоидных рецепторов он зависит от конкретного агониста [29].

κ (каппа)-рецепторы кетоциклолазинового типа (KOR-рецепторы, OP₂-рецепторы) — находятся, главным образом, в спинном мозге, антиноцицептивных центрах головного мозга и черной субстанции. При их стимуляции развивается обезболивание на уровне спинного мозга, миоз и полиурия. В отличие от стимуляции μ -рецепторов для κ -рецепторов не характерны угнетение дыхания и запоры [10].

δ (дельта)-рецепторы (DOR-рецепторы, OP₁-рецепторы) — об этих рецепторах известно мало. Их эндогенными лигандами являются энкефалины.

NOR-рецепторы (ORL₁-рецепторы, OP₄-рецепторы) — участвуют в анксиолитическом и обезболивающих эффектах, однако клиническая значимость этих рецепторов не определена [10].

σ (сигма)-SKF10047 рецепторы аллилметазоцинового типа не получили обозначения Коми-

Ketocyclazocine type kappa-receptors (κ -receptors) (KOR receptors, OP₂ receptors) are located mainly in the spinal cord, brain antinociceptive centers, and substantia nigra. Their stimulation causes analgesia at the spinal cord level, myosis, and polyuria. Unlike μ -receptors, respiratory depression and constipation are not typical for stimulation of κ -receptors [10].

Delta-receptors (δ -receptors) (DOR-receptors, OP₁-receptors). Little is known about these receptors. Enkephalins are their endogenous ligands.

The NOP receptors (ORL₁ receptors, OR₄-receptors) are involved in the anxiolytic and analgesic effects, but the clinical significance of these receptors is not clear [10].

Allilmetazotsin type σ (sigma)-SKF10047 were not classified by Committee on Nomenclature of the International Union of Pharmacology [10].

Toxicometry

The toxic and lethal doses of diacetylmorphine depend on the individual tolerance. 20 mg of diacetylmorphine are considered to be an absolutely lethal dose. Deaths after administration of 10 mg were reported. Morphine plasma concentration after lethal poisoning varied from 0.01 to 0.09 mg/l. In experimental studies, the diacetylmorphine lethal dose for mice was the following: LD₅₀ subcutaneously — 261.6 mg / kg, LD₅₀ intravenous — 21.8 mg / kg. In experiments on dogs, the LD_{min} subcutaneously was 25 mg / kg; in pigs, the LD_{min} subcutaneously was 400 mg / kg; in cats, the oral LD_{min} was 20 mg / kg; in rabbits, the LD_{min} subcutaneously was 150 mg / kg and LD_{min} intravenously was 9 mg / kg [7].

Chemico-toxicological identification

In order to diagnose acute diamorphine poisoning, a toxico-chemical analysis should be performed. Major metabolites of diamorphine, 6-monoacetylmorphine, morphine, morphine-3-glucuronide, morphine-6-glucuronide can be quantified in the blood, urine and plasma. Most of the tests available may demonstrate the cross-affinity to these metabolites, as well as to 6-acetylcodeine and codeine. In the interpretation of these tests it is very important to know patient's history of drug abuse. In long-term abusers, high levels of metabolites are usually detected. In methods based on hydrolysis, the results can be higher than with methods that allow to check each metabolite individually [10].

Mechanism of action

The mechanism of action of diacetylmorphine is determined by the effect of morphine as a typical (reference) opioid, which has a high affinity to μ_1 - and μ_2 -opiate receptors [30]. Diacetylmorphine itself has relatively low affinity to the μ -opioid receptor. However, when

тета по номенклатуре Международного союза фармакологов [10].

Токсикометрия

Токсические и летальные дозы зависят от индивидуальной толерантности к диацетилморфину. 20 мг диацетилморфина считается абсолютно смертельной дозой. Известны случаи смерти после приема 10 мг. Плазменная концентрация морфина после смертельной интоксикации варьировалась от 0,01 до 0,09 мг/л. В экспериментальных исследованиях летальные дозы диацетилморфина на мышах: LD₅₀ подкожно — 261,6 мг/кг, LD₅₀ внутривенно — 21,8 мг/кг. В опытах на собаках: LD_{min} подкожно — 25 мг/кг; на свиньях LD_{min} подкожно — 400 мг/кг; на кошках LD_{min} перорально — 20 мг/кг; на кроликах LD_{min} подкожно — 150 мг/кг, LD_{min} внутривенно — 9 мг/кг [7].

Химико-токсикологическая диагностика

С целью диагностики острых отравлений диацетилморфином используется проведение токсико-химического анализа. Основные метаболиты диаморфина: 6-моноацетилморфин, морфин, морфин-3-глюкуронид, морфин-6-глюкуронид могут быть определены количественно в крови, в моче и в плазме. У большинства тестов имеется перекрестный аффинитет к этим метаболитам, а также к 6-ацетилкодеину и кодеину. При интерпретации этих тестов очень важно знание анамнеза употребления наркотиков. У длительно употребляющих лиц обычно высокое содержание метаболитов. При методах, основанных на гидролизе, показатели могут быть выше, чем при методах, которые позволяют проверить каждый метаболит по отдельности [10].

Механизм действия

Механизм действия диацетилморфина во многом определяется действием морфина как типичного (эталонного) опиата, обладающего высоким сродством [30] к μ_1 - и μ_2 -опиатным рецепторам. Сам диацетилморфин обладает сравнительно низким сродством к μ -опиатным рецепторам. Однако при внутривенном введении, в отличие от гидроморфина и оксиморфина, диацетилморфин вызывает более сильный выброс гистамина, приводя к более выраженному чувству «подъема», а некоторых случаях также к зуду [31].

Все опиаты, в том числе и диацетилморфин, имеют определенное структурное сходство с эндорфинами. У эндогенных, то есть произведенных самим организмом опиатов, структура молекулы позволяет точно взаимодействовать с

administered intravenously, unlike hydromorphone and oxymorphone, diacetylmorphine produces a more pronounced release of histamine, resulting in greater euphoria sensations and in itching (in some cases) [31].

All opioids including diacetylmorphine have certain structural similarities with endorphins. Endogenous, i.e. produced by the body, opiates has a structure of the molecule that allows interacting precisely with the desired receptor. The affinity of exogenous opiates molecule with receptor is relatively low, and this fact affects the efficacy and selectivity of their action greatly. Depending on their type, endorphins affect a strictly predetermined group of receptors, but opiates affect all of them at once. In comparison with endorphins, higher doses of opiates are needed to achieve the same effect [25].

Morphine also binds to the δ - and κ -opioid receptors. There is evidence that 6-monoacetylmorphine is associated with a subtype of μ -opioid receptor, which binds to a metabolite of morphine, morphine-6- β -glucuronide, but not morphine itself [10].

Opioid receptors belong to the family of receptors associated with G-protein. Activation of opioid receptors results in the activation of G_i protein. Activation of opioid receptors inhibits adenylate cyclase, thus decreasing the concentration of cell cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Electrophysiologically voltage-gated Ca²⁺ channels are blocked, and K⁺ channels are activated by internal rectification [32]. As a result, the activation of opioid receptors reduces neuronal excitability. Additionally, opioids contribute to the growth of arachidonic acid concentration using the protein kinase mechanism that leads to the activation of free radical processes in the cell.

In a toxico-dynamic aspect, the effect of diacetylmorphine is similar to that of morphine and is determined by the route of administration of a toxic agent, dose, and patient tolerance. Diacetylmorphine, being highly lipophilic analog of morphine, has more rapid and intense effects on the central nervous system.

Diacetylmorphine and 6-monoacetylmorphine (6-MAM) have a low affinity for opioid receptors in the brain [7]. Absorption of diacetylmorphine is 1.5 times as fast as that of morphine and it is 2.5 times as strong and 200 times as soluble as morphine. The effect occurs faster, has a shorter duration, causes nausea and vomiting less frequently, but produces a more pronounced sedation [10]. For example, 3 mg of diacetylmorphine administered subcutaneously, intramuscularly or intravenously, produce an effect similar to that of morphine at a dose of 10 mg as an intravenous injection or 60 mg administered orally [7].

Heroin addiction

Diacetylmorphine became very popular among drug addicts, as compared to other opioids, due to

нужным рецептором. У экзогенных совпадение молекулы и рецептора относительно невелико, что значительно сказывается на селективности и эффективности их действия. Эндорфины, в зависимости от типа, действуют на строго заданную группу рецепторов, а опиаты на все сразу. По сравнению с эндорфинами для достижения одинакового эффекта необходимы более высокие дозы опиатов [25].

Морфин также связывается с δ - и κ -опиоидными рецепторами. Есть данные, что 6-моноацетилморфин связывается с подтипом μ -опиоидных рецепторов, с которыми связывается метаболит морфина морфин-6- β -глюкуронид, но не сам морфин [10].

Опиоидные рецепторы принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком. Активация опиоидных рецепторов приводит к активации белка G_i . Активация опиоидных рецепторов ингибирует аденилатциклазу, как следствие снижается содержание клеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Электрофизиологически потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы блокируются, а K^+ -каналы внутреннего выпрямления активируются [32]. Как следствие, при активации опиоидных рецепторов возбудимость нейронов снижается. Кроме того, опиоиды способствуют росту концентрации арахидоновой кислоты по протеинкиназному механизму, что ведет к активации свободнорадикальных процессов в клетке.

В токсикодинамическом аспекте действие диацетилморфина похоже на действие морфина и обусловлено путем поступления токсического агента, дозой и толерантностью больного. Диацетилморфин, являясь высоко липофильным аналогом морфина, вызывает более быстрое и интенсивное воздействие на ЦНС.

Диацетилморфин и 6-моноацетилморфин (6-МAM) имеют низкое сродство к опиоидным рецепторам мозга [7]. Абсорбция диацетилморфина в 1,5 раза быстрее, чем у морфина, в 2,5 раза сильнее и он в 200 раз более растворим, нежели морфин. Эффект возникает быстрее, имеет меньшую продолжительность, метаболит меньше вызывает тошноту и рвоту, но более сильную седацию [10]. Например, 3 мг диацетилморфина, введенного подкожно, внутримышечно или внутривенно, вызывает эффект аналогичный морфину в дозе 10 мг при внутривенном введении или 60 мг введенного перорально [7].

Героиновая зависимость

Значительную популярность в среде наркоманов, по сравнению с другими опиатами, диацетилморфин получил благодаря более выраженному наркотическому действию, чем у морфина [33]. В клинической картине основные эффекты диаце-

more apparent narcotic effects than that of morphine [33]. The main clinical effect of diacetylmorphine on the CNS is mediated by its action on the opioid μ -receptor, and, to a lesser extent, on opioid δ - and κ -receptors. The use of diacetylmorphine is associated with the relief of anxiety, a feeling of well-being, and mood changes with euphoria caused by the release of dopamine in the mesolimbic system after acting on the μ - and δ -receptors. Diacetylmorphine has a more pronounced euphoric effect unlike morphine, which has analgesic, anxiolytic and sedative effects due to its high lipophilicity; besides, these substances have different abilities to cross the blood-brain barrier [10].

Prolonged abuse leads to addiction, which is manifested by increased tolerance, physical and psychological dependence [34], which are more pronounced in the abuse of diacetylmorphine, as compared to morphine [26, 35]. It should be noted that the endogenous opioid system participates in regulation of important and complex forms of social behavior, which is involved in the formation of stable, emotionally committed social relationship [36].

The logical consequence of the heroin intake is the formation of physical addiction of the drug [37]. The withdrawal syndrome develops, if a drug addict is unable to take the next dose in time. This feature is directly related to the mechanism of action of diacetylmorphine. By interacting with opioid receptors, it inhibits the synthesis of endorphins and, thus, reduces the sensitivity of receptors. In case of drug withdrawal, a full or partial shutdown of the own analgesic system occurs. After a period of decompensation, the intrinsic analgesic system restores its function. Duration of decompensation depends on the state of the body, the history of drug addiction, and the drug dose. Physical dependence decreases or in some cases completely disappears. Severity of psychological addiction remains the same or increases [38].

When patient's state is normalized, a gradual reduction of clinical manifestations and subjective discomfort takes place. In fact, all clinical manifestations of addiction could be observed, but in reverse order. The duration of withdrawal syndrome may range from 3 to 15 days and depends on the treatment; in the absence of treatment this duration can significantly increase. The longer the abuse, the more severe and prolonged is the withdrawal syndrome [39].

A period of withdrawal is followed by the period of recovery, a strong psychological dependence retains, and there is growing fear of a repetition of this condition in the future [40].

Despite the severe symptoms and subjective extreme discomfort of the abstinence for the addict, this syndrome itself is not actually life threatening. Violent actions, which a drug addict suffering withdrawal symptoms may perform against himself or against the others, are dangerous, as well as possible deterioration of health in the event of comorbidities

тилморфина на ЦНС обусловлены действием на опиоидные μ -рецепторы, а также в меньшей степени опиоидных δ - и κ -рецепторов. Употребление диацетилморфина сопровождается снятием чувства тревоги, ощущением благополучия и изменениями настроения с эйфорией за счет высвобождения дофамина в мезолимбической системе путем воздействия на μ - и δ -рецепторы. У диацетилморфина более выраженный эйфорический эффект в отличие от морфина, обладающего обезболивающим, анксиолитическим и седативным действием, что обусловлено его высокой липофильностью и разной способностью этих веществ проникать через гематоэнцефалический барьер [10].

При длительном злоупотреблении развивается зависимость, которая проявляется повышением толерантности, физической и психологической зависимостями [34], которые более выражены при злоупотреблении диацетилморфином, по сравнению с морфином [26, 35]. Следует отметить, что эндогенная опиоидная система считается важной и сложной формой в социальном поведении, которая участвует в формировании устойчивых, эмоционально совершенных отношений [36].

Закономерным следствием приема героина является формирование физической зависимости от приема средства [37]. При невозможности своевременного получения дозы начинает развиваться абстинентный синдром. Эта особенность напрямую связана с механизмом действия диацетилморфина. Взаимодействуя с опиоидными рецепторами, он угнетает синтез эндорфинов и, тем самым, снижает чувствительность рецепторов. В случае прекращения приема препарата происходит полное или частичное отключение противоболевой системы. После некоторого периода декомпенсации собственная противоболевая система начинает восстанавливать свою функцию. Длительность декомпенсации определяется состоянием организма, стажем наркомании и дозой наркотика. Происходит уменьшение или в некоторых случаях полное устранение физической зависимости. Выраженность психологической зависимости остается на прежнем уровне или усиливается [38].

В процессе нормализации состояния происходит постепенное уменьшение клинических проявлений и субъективно неприятных ощущений. По сути, наблюдаются все те же клинические проявления, что и при его развитии, только в обратном порядке. Длительность абстинентного синдрома может быть различной: при лечении от 3 до 15 дней, при его отсутствии длительность может существенно возрастать. Чем больше стаж приема и доза, тем тяжелее и длительнее абстинентный синдром [39].

После перенесенной абстиненции наступает период восстановления, сохраняется сильная психологическая зависимость, нарастает страх повторения подобного в дальнейшем [40].

(cardiovascular, neurological, infectious and other diseases). The main medical intervention at this stage is sedation of a drug addict [39].

The clinical signs of poisoning and their intensive care

Despite some variability, the clinical picture of acute opioid poisoning is known as an opioid syndrome, which includes mental confusion, disorders of respiratory function and hypoventilation, myosis and intestinal motility disorders [3, 4, 6, 7, 10].

The CNS depression is one of the most typical and common features of the acute diacetylmorphine poisoning [41–43]. Most common, it is clinically manifested as a toxico-hypoxic encephalopathy, resulting in loss of consciousness from mild torpor to atonic coma [7, 10, 44]. Sometimes the development of coma may be associated with hypothermia. Cerebral edema is the most severe form of the CNS injury; as a result, hypoxic injury is added to the direct toxic damage. Other lifethreatening CNS complications include seizures, which frequently may be caused by impurities (strychnine, cocaine, dextropropoxyphene). The late CNS complications in long-term abusers include infectious complications, such as bacterial meningitis, mycotic aneurysm, cerebral, subdural or epidural abscesses, ventriculitis. They can be caused by opportunistic infectious agents in patients with HIV infection [30].

After the central nervous system, respiratory system is the second most commonly affected vital organ. Clinically its injury is manifested as acute respiratory failure, one of the major life threatening complications of acute diacetylmorphine poisoning [45].

In the initial stage, it is neurogenic and manifests itself as a decrease in the depth and frequency of breathing, which is caused by a decrease in the sensitivity of the respiratory center to carbon dioxide [29]. Blood gas analysis of arterial blood and acid-base status in these patients demonstrates hypoxemia, hypercapnia, respiratory and metabolic acidosis.

Development of pulmonary hypertension contributes significantly to gas exchange disorders, which results in worsening of hypoxia, development of cardiac arrhythmias (atrial fibrillation), functional respiratory failure and lung damage. During prolonged exposure of poison in some cases pneumonia may develop, which has either aspiration or hypostatic origin. After that, the central mechanisms of acute respiratory failure become accompanied by pulmonary lesions and development of noncardiogenic pulmonary edema. Its pathogenesis involves several mechanisms: anaphylactic reaction, bronchospasm, arterial hypoxemia, increased capillary permeability and interstitial edema. The existence of a direct toxic impact of diacetylmorphine and its impurities on the lung tissue cannot be excluded.

Несмотря на сильно выраженную симптоматику и субъективно крайне тягостное для наркомана абстинентное состояние, оно само по себе фактически не угрожает его жизни. Опасны лишь действия, которые может совершить страдающий абстиненцией наркоман по отношению к себе или к окружающим, и возможные последствия для здоровья при наличии сопутствующей патологии (сердечно-сосудистых, неврологических, инфекционных и других заболеваний). Главным лечебным мероприятием на данном этапе является седация наркозависимого [39].

Клиническая картина и интенсивная терапия

Несмотря на некоторые отличия, клиническая картина острых отравлений опиоидами характеризуется как опиоидный синдром, который включает в себя угнетение сознания, нарушения функции внешнего дыхания в виде гиповентиляции, миоз и нарушения моторики кишечника [3, 4, 6, 7, 10].

Угнетение ЦНС является одной из характерных и обязательных особенностей острых отравлений диацетилморфином [41–43]. Как правило, клинически это проявляется развитием токсико-гипоксической энцефалопатии с развитием дефицитарных нарушений сознания от легкого оглушения до атонической комы [7, 10, 44]. Иногда развитие коматозного состояния может сопровождаться гипотермией. Наиболее тяжелой формой поражения ЦНС является развитие отека-набухания головного мозга, как следствие присоединения к токсическим механизмам гипоксических поражений. Из других наиболее жизненно опасных осложнений со стороны головного мозга можно отметить развитие судорожного синдрома, зачастую развивающегося вследствие наличия примесей (стрихнин, кокаин, декстропропоксифен). Из поздних осложнений со стороны ЦНС у лиц, длительно злоупотребляющих наркотическими веществами, выявляются инфекционные осложнения, которые включают в себя бактериальный менингит, грибковую аневризму, церебральный, субдуральный или эпидуральный абсцессы, вентрикулит. Они могут быть вызваны условно-патогенной инфекцией у больных с ВИЧ-инфекцией [30].

После ЦНС, наиболее часто поражаемой из систем жизнеобеспечения является дыхательная система. Клинически это проявляется в виде развития острой дыхательной недостаточности — одним из основных жизнеопасных осложнений острых отравлений диацетилморфином [45].

В начальной стадии она носит неврогенный характер и проявляется уменьшением глубины и частоты дыхания, что обусловлено уменьшением

Acute diacetylmorphine poisoning also impair the cardiovascular system [46, 47] in the form of arterial hypotension. Cardiac arrest usually is secondary and occurs due to hypoxia or due to hyperkalemia. According to ECG, patients may have bradycardia, tachycardia, atrial fibrillation, the QT interval prolongation, QRS widening, T-wave elevation. In addition, venous dilatation, reduced peripheral resistance (associated with the release of histamine), inhibition of baroreceptor reflexes, and vasoconstriction decrease in response to the increase in carbon dioxide partial pressure may occur. These effects lead to a drop of blood pressure.

Persons with a long-term drug abuse can also have infectious complications such as infective endocarditis, cerebral embolism, or heart embolism. Bacterial endocarditis may be complicated by septic embolism [7, 10]. Splenomegaly, bacterial peritonitis, visceral abscesses may complicate angio-genic sepsis [48].

Gastrointestinal signs are associated with exposure of μ - and σ -receptors to diacetylmorphine. The signs may include decreased motility of the gastrointestinal tract, gastrointestinal reflux, reduced secretion of bile, pancreatic and intestinal secretions. Gastric stasis may last up to 12 hours. Increased Oddi sphincter tone leads to increased pressure in the biliary tract, which becomes equal to that in the intestine. The most common symptoms are nausea and vomiting, which can lead to aspiration complications. In patients with the history of chronic drug abuse constipation sometimes leads to intestinal obstruction.

Liver damage develops, as a rule, as a result of long-term intravenous administration of drugs. It is known that most of the persons abusing drugs have viral hepatitis [7, 10, 48].

Lesions of the urinary system are caused by the direct ability of diacetylmorphine to increase the tone and contraction amplitude. In renal impairment, there are acute episodes in the form of oliguria to anuria [49, 50]. The most common and severe form of renal damage in acute diacetylmorphine poisoning results from positional compression during coma followed by toxic nephropathy. The severity of the patient's state can be considerably aggravated by the development of metabolic acidosis, hypovolemia, and hypoxia [50]. Rhabdomyolysis with myoglobinuria in the early stages is manifested by urine color turning black; lab tests show increased CPK activity and hyperkalemia; clinical signs include acute renal failure of various degrees of severity up to anuria [10, 50]. In addition to acute renal impairment in drug abusers, a chronic impairment in the form of glomerulonephritis (mostly due to the immunological conflict), glomerulosclerosis, segmental hyalinosis, nephrotic syndrome and renal amyloidosis may be observed [48, 51].

чувствительности дыхательного центра к углекислому газу [29]. При исследовании газового состава артериальной крови и кислотно-основного состояния у таких больных отмечаются гипоксемия, гиперкапния, респираторный и метаболический ацидоз.

Существенный вклад в нарушения газообмена вносит развитие легочной гипертензии, что ведет к усугублению гипоксии, развитию сердечной аритмии (фибрилляция предсердий), функциональной дыхательной недостаточности и повреждению легких. При длительной экспозиции яда в ряде случаев развивается пневмония, имеющая либо аспирационный, либо гипостатический характер. В дальнейшем к центральным механизмам развития острой дыхательной недостаточности могут присоединиться легочные поражения в виде развития некардиогенного отека легких. В его патогенезе принимает участие несколько механизмов: анафилактическая реакция, бронхоспазм, артериальная гипоксемия, увеличение проницаемости капилляров и интерстициальный отек. Нельзя исключить наличие прямого токсического действия диацетилморфина и его примесей на легочную ткань.

К другим формам поражений систем жизнеобеспечения при острых отравлениях диацетилморфином относятся нарушения сердечно-сосудистой системы [46, 47], клинически проявляющиеся в развитии артериальной гипотензии. Остановка сердца, как правило, носит вторичный характер и наступает вследствие прогрессирования гипоксии или вследствие гиперкалиемии. По данным ЭКГ-исследования у больных отмечается брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, продленный интервал QT, расширение QRS, элевация зубца Т. Кроме того, наблюдаются венозная дилатация, уменьшение периферического сопротивления (связанные с высвобождением гистамина), ингибирование рефлексов барорецепторов, уменьшение ответной вазоконстрикции на увеличение парциального напряжения углекислого газа. Эти эффекты приводят к снижению артериального давления.

У лиц с длительным наркотическим стажем острые отравления диацетилморфином могут сопровождаться развитием таких осложнений, как инфекционный эндокардит, эмболии сосудов головного мозга или сердца. Бактериальный эндокардит может быть осложнен септическими эмболиями [7, 10]. Спленомегалия, бактериальный перитонит, висцеральные абсцессы у больных развиваются вследствие наличия ангиогенного сепсиса [48].

Гастроинтестинальные эффекты связаны с воздействием диацетилморфина на μ -и σ -рецепторы. Отмечаются уменьшение перистальтики ЖКТ, ухудшение пищеварительного рефлюкса,

An analysis of the mortality rate in patients with acute opioid poisoning admitted for treatment to a specialized toxicological department in 2009–2014 identified the following features: 28–37% of deaths due to severe acute opioid poisoning were observed within the first 24 hours as a result of the direct toxic effect of high doses of narcotic substances and impurities of surrogate components. The second peak in mortality (32–46%) was observed on days 5–9 and was associated with the development of sepsis. Patients with fatal outcome demonstrated signs of systemic inflammation as early as on day 1; these mechanisms along with multiple organ failure and the presence of bacterial infection led to the development of severe sepsis [5].

Impairment of the oxygen homeostasis has essential pathogenetic significance for acute diacetylmorphine poisoning. The leading factor in triggering the development of hypoxia in acute opiates poisoning is neurogenic respiratory failure. In the early stage of acute poisoning, the immediate cause of death is a failure of the oxygen-transporting systems [13].

In most cases of severe acute opiate poisoning, hypoxia has a systemic effect and involves almost all chains of oxygen transport. According to leading toxicologists, in acute opiate poisoning, hypoxia is one of the leading causes of irreversible changes [4, 5, 6]. There are reports describing impairment of different parts of the oxygen transport in the body following acute drugs poisoning [55, 56]. Disorders of oxygen-transporting systems include neurogenic, obstructive, aspiration, pulmonary and combined types [4, 6, 57].

Thus, the most frequent and severe manifestation of acute opiates poisoning is the development of a combined hypoxia due to hypoxic hypoxia, which results from disorders of external respiration, circulatory hypoxia as a result of disorders of general and regional circulation and microcirculation, hemic and secondary tissue hypoxia [58].

Ultimately, hypoxia is the leading factor for various metabolic disorders that have their effect at the cellular, sub-cellular and molecular levels.

The leading role in the therapeutic interventions in acute opiate poisoning belongs to restoration of oxygen delivery to the cells. However, it should be noted that the recovery of oxygen delivery during hypoxia may have a positive effect only under the condition of normal function of the respiratory chain. At the same time with the development of hypoxia, other pathological processes related to the energy deficiency and disorders of intracellular homeostasis develop. Taking into account the fact that impairment of free radical metabolism is an important mechanism in the formation of critical states [59], as well as recognizing the importance of depression of the systems of antioxidant and anti-

уменьшение выделения желчи, панкреатического и кишечного секрета. Желудочный застой может продолжаться до 12 часов. Повышение тонуса сфинктера Одди приводит к повышению давления в желчевыводящих путях до уровня давления в кишечнике. Наиболее типичными симптомами является тошнота и рвота, которые могут привести к аспирационным осложнениям. У лиц с хроническим употреблением наркотика описываются запоры, иногда приводящие к непроходимости.

Поражения печени развиваются, как правило, в результате длительного внутривенного введения наркотических веществ. Известно, что у большинства лиц, злоупотребляющих наркотическими средствами, имеет место вирусный гепатит [7, 10, 48].

Поражения мочевыделительной системы обусловлены непосредственным влиянием диацилморфина на повышение тонуса и амплитуды сжатия. В поражении почек отмечаются острые эффекты, клинически проявляющиеся олигоурией (до анурии) [49, 50]. Наиболее частая и тяжелая форма поражения почек при острых отравлениях диацилморфином развивается вследствие длительно перенесенного коматозного состояния и развития синдрома позиционного сдавления с токсической нефропатией. Тяжесть состояния больного может быть значительно усугублена развитием метаболического ацидоза, гиповолемией и гипоксией [50]. Рабдомиолиз с миоглобинурией на ранних стадиях выявляется изменениями цвета мочи до черного, при лабораторных исследованиях в виде увеличения активности КФК, гиперкалемии, и клинически в виде острой почечной недостаточности различной степени тяжести вплоть до анурии [10, 50]. Помимо острых поражений почек у лиц, злоупотребляющих диацилморфином, отмечаются и хронические поражения в виде гломерулонефрита (чаще всего вследствие иммунологического конфликта), гломерулосклероза, сегментарного гиалиноза, нефротического синдрома и почечного амилоидоза [48, 51].

В ходе проведенного анализа летальных исходов у больных с острыми отравлениями веществами наркотического действия опийной природы, поступивших на лечение в специализированное токсикологическое отделение за период 2009–2014 гг. выявлены следующие особенности: от 28 до 37% летальных исходов при острых отравлениях веществами наркотического действия опийной природы тяжелой степени наблюдались в первые 24 часа в результате токсического действия высокой дозы наркотического вещества и примесей суррогатных компонентов. Второй пик летальности (32–46%) наблюдался на 5–9-е сутки и ассоциировался с развитием сепсиса. У пациентов с летальным исходом уже через 1 сутки были выявлены признаки системного воспаления, что в сочетании с развитием полиорганной недостаточ-

radical protection and activation of free radical processes in the accumulation of toxic intermediates, such as malondialdehyde, we can assume that the activation of lipid peroxidation, along with other mechanisms, plays a significant role in the development of metabolic disorders in acute severe opiates poisoning [60]. It should be noted that at present the importance of free radical (FR) processes in the functioning of cell membranes, their role in the adaptation to hypoxia, in deadaptation, and in direct destruction of the body cells of the patient is generally accepted [58].

Treatment of acute drug poisoning traditionally includes measures to prevent further accumulation and accelerate the elimination of the poison, the use of antidotes, and a set of measures for the maintenance of vital functions and the body homeostasis, and prevention and treatment of complications [6, 56, 61].

According to the literary sources, the most common care of acute diacetylmorphine poisoning includes the use of antidote therapy, i.e. opioid receptor antagonist naloxone administration [7, 10, 62–67]. According to its pharmaceutical properties, naloxone is an opioid receptor antagonist. It acts using the competitive antagonism mechanism by blocking the diacetylmorphine binding to the receptor or by washing the receptor off it. It has the greatest affinity to μ -receptors.

Naloxone has been introduced into clinical practice in late 1960s. There were reports about its side effects (increased heart rate and blood pressure) and more serious complications (pulmonary edema). It is known that the removal of opioids effects by naloxone is accompanied by hemodynamic shifts, mediated by mechanisms such as pain, or a rapid awakening and activation of the sympathetic nervous system, which is not always associated with pain. It was also found that patients treated with naloxone for blocking of opioid effects experienced hypothermia due to intraoperative heat loss, accompanied by rapid (two- to three-fold) increase of oxygen consumption and minute tidal volume [68]. The increase in metabolic demands leads to overload of the cardiovascular system due to increased cardiac output. Because of a short half-life of naloxone the central respiratory depression may relapse. The rebound effect occurs more frequently after the use of naloxone for removing the effects of long-acting opioids [69, 70]. It is reported, that administration of opioid receptor blockers may aggravate withdrawal symptoms. Sometimes administration of naloxone may trigger acute lung injury syndrome, hypertension and arrhythmias [10]. We think, that the data on the effectiveness of naloxone in intensive therapy of acute diacetylmorphine poisoning in critical states and severe hypoxia is uncertain. The intensive therapy of severe acute diacetylmorphine poisoning in cases of complications in the form of acute respiratory failure, hemodynamic disorders, impairment of the

ности и наличием очагов бактериальной инфекции приводило к развитию тяжелого сепсиса [5].

Существенную патогенетическую значимость в клинике острых отравлений диацилморфином имеют нарушения кислородного гомеостаза. Ведущим пусковым фактором развития гипоксии при острых отравлениях опиатами является неврогенные нарушения дыхания. В ранней стадии острого отравления непосредственной причиной смерти является несостоятельность кислородотранспортных систем [13].

Чаще всего при острых тяжелых отравлениях опиатами гипоксия носит комплексный характер с поражением практически всех звеньев транспорта кислорода [60]. По мнению ведущих специалистов-токсикологов, при острых отравлениях опиатами гипоксия является одной из ведущих причин развития необратимых изменений [4–6]. В литературе имеются сообщения, касающиеся нарушений звеньев системы обеспечения организма кислородом при острых отравлениях наркотическими средствами [55, 56]. Выявлены нарушения кислородотранспортных систем: нарушения функции внешнего дыхания, в структуре которых отмечают неврогенный, обтурационно-аспирационный, легочный и смешанный типы [4, 6, 57].

Таким образом, наиболее частым и тяжелым проявлением острых отравлений опиатами является развитие смешанной гипоксии, обусловленной гипоксической гипоксией вследствие нарушения внешнего дыхания, циркуляторной гипоксией в результате расстройств общего и регионарного кровообращения и микроциркуляции, гемической и вторичной тканевой гипоксией [58].

В конечном счете, гипоксия является ведущим фактором при различных нарушениях обмена веществ, проявляющихся на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях.

Ведущим фактором в лечебных мероприятиях при острых отравлениях опиатами является восстановление доставки кислорода к клетке. Однако следует отметить, что восстановление доставки кислорода при гипоксии может иметь положительное действие только в условиях сохранности дыхательной цепи. Параллельно с развитием гипоксии развиваются процессы, связанные с энергодефицитом и нарушениями внутриклеточного гомеостаза. Принимая во внимание положение о нарушении процессов свободнорадикальных процессов как важного механизма в формировании критических состояний [59], а также признавая значимость угнетения систем антиоксидантной и антирадикальной защиты и активации свободнорадикальных процессов в развитии накопления токсичных интермедиатов, в частности малонового диальдегида, можно предположить, что активация процессов ПОЛ, наряду с другими механизмами, играет существенную

роль в развитии критических состояний. Поэтому восстановление функции мочевыделительной системы должно следовать за восстановлением функции сердечно-сосудистой системы. Необходимо использовать методы для раннего устранения токсиканта из организма [3, 6].

It should be noted that in the majority of the patients admitted to the intensive care unit, the severity of the metabolic derangements is related to the duration and severity of hypoxic lesions determining the outcome of poisoning in addition to the specific mechanisms of action of diacetylmorphine. Therefore, therapy of the severe complicated forms of acute diacetylmorphine poisonings should include elimination of universal pathogenetic mechanisms. The importance of such approach to the treatment of critical states in acute poisoning is emphasized by leading Russian experts [1–3, 6].

The most promising approach of intensive care of acute drug poisoning is represented by a complex pathogenetic treatment, which combines rapid and effective reduction of exogenous toxicosis, restoration of efficiency of oxygen delivery systems, reduction of the impact of existing hypoxia, relief of endotoxemia manifestations, improvement of microcirculation and rheological properties of blood, and the use of immunomodulators.

One of the leading trends of intensive care of acute diacetylmorphine poisoning is the most rapid and effective correction of metabolic disorders associated with hypoxia. Substrate succinate-containing antihypoxants are used in modern clinical practice [6, 56, 70, 71]. It should be noted that succinate oxidase-mediated oxidation is the most rapid alternative in correction of hypoxia, which is achieved by increasing the activity of succinate dehydrogenase and improvement of exogenous succinate penetration into mitochondria [71–74].

Modern conception of biochemical mechanisms of cellular death describes a very important role of the acute energy deficiency. Therefore, studies of the succinate effect in acute narcotic poisoning are of a great interest.

Reamberin is the most widely used succinate-containing medication in critical care medicine, which is a balanced infusion solution containing the active ingredient, mixed sodium N-methyl glutamine salt of succinic acid, magnesium chloride, potassium chloride, sodium chloride. According to its pharmacological properties, sodium succinate belongs to the substrate (metabolic) antihypoxants [6, 70, 73, 74]. The clinical practice of critical care has demonstrated anti-hypoxic, antitoxic, antioxidant properties of the drug.

Conclusion

In conclusion, it should be noted that the urgency of acute diacetylmorphine poisoning remains high. Deep understanding of the mecha-

венную роль в развитии метаболических расстройств при острых тяжелых отравлениях опиатами [60]. Следует отметить, что в настоящее время общепризнано значение свободнорадикальных (СР) процессов в функционировании клеточных мембран, их роль в адаптации организма к гипоксии, в дезадаптации и прямом разрушении клеток больного организма [58].

Лечение острых отравлений наркотическими средствами традиционно включает в себя мероприятия по прекращению дальнейшего поступления и ускоренному выведению яда, применение антидотов, а также комплекса мер по поддержанию витальных функций и постоянства внутренней среды организма, профилактику и терапию осложнений [6, 56, 61].

По данным литературы, при острых отравлениях диацетилморфином наиболее широкое распространение получило использование антидотной терапии путем использования антагониста опиоидных рецепторов налоксона [7, 10, 62–67]. Фармакологически налоксон является чистым антагонистом опиоидных рецепторов. Он действует по механизму конкурентного антагонизма, блокируя связывание диацетилморфина с рецептором или отмывая от него рецептор. Наибольшим средством налоксон обладает к μ -рецепторам.

Налоксон был введен в клиническую практику в конце 1960-х гг., имелись сообщения о его побочных эффектах (увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления) и более серьезных осложнениях (отек легких). Известно, что снятие действия опиоидов налоксоном сопровождается гемодинамическими сдвигами, путем опосредованных механизмов, таких как боль, быстрое пробуждение и активация симпатoadренальной системы, которое не всегда связано с болью. Также установлено, что у больных, получавших налоксон для купирования действия опиоидов, отмечалась гипотермия из-за интраоперационных потерь тепла, при этом резко (в два-три раза) возрастало потребление кислорода и минутная вентиляция легких [68]. Такие метаболические потребности также приводят к напряжению сердечно-сосудистой системы за счет увеличения сердечного выброса. В связи с коротким периодом полувыведения налоксона возможно повторное центральное угнетение дыхания. «Ренаркотизация» возникает чаще после использования налоксона для снятия эффектов опиоидов длительного действия [69, 70]. Описано, что введение блокаторов опиатных рецепторов может привести к обострению развития абстинентного синдрома. Иногда после введения налоксона может развиваться синдром острого повреждения легких, артериальная гипертензия и аритмии [10]. На наш взгляд, данные об эффективности налоксона в интенсивной терапии острых отравлений диацетилморфином в случаях развития критического

состояния и гипоксии вызывают сомнения. При интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений диацетилморфином в случаях развития осложнений в виде ОДН, гемодинамических нарушений, нарушений со стороны мочевыделительной систем необходимо придерживаться общереаниматологической тактики ведения больных. При этом необходимо использовать методы по скорейшему выведению токсиканта из организма [3, 6].

Следует отметить, что у большинства поступающих в реанимационные отделения больных, помимо специфических механизмов действия диацетилморфина, тяжесть состояния определяют глубина метаболических расстройств, связанных с длительностью и тяжестью гипоксических поражений, определяющих исход отравления. Поэтому терапия тяжелых осложненных форм острых отравлений диацетилморфином должна быть направлена, в том числе, на купирование универсальных механизмов поражений. О важности синдромного подхода к терапии критических состояний при острых отравлениях пишут в своих работах ведущие специалисты РФ [1–3, 6].

Наиболее перспективным направлением в лечебных программах критических состояний при острых отравлениях наркотическими средствами становится комплексное патогенетическое воздействие, включающее в себя максимально быстрое и эффективное снижение уровня экзотоксикоза, повышение эффективности кислородотранспортных систем и снижения последствий уже имеющейся гипоксии, уменьшение проявлений эндотоксикоза, воздействие на микроциркуляцию и реологические свойства крови, использование иммуномодуляторов.

Одним из ведущих направлений интенсивной терапии острых отравлений диацетилморфином является максимально быстрая и эффективная коррекция метаболических расстройств, связанных с перенесенной и продолжающейся гипоксией. В настоящее время в клинической практике применяют субстратные антигипоксанта, содержащие сукцинат [6, 56, 70, 71]. Следует отметить, что в коррекции гипоксии наиболее быстрым альтернативным путем коррекции является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшения проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [71–74].

Современные представления о биохимических механизмах клеточной гибели отводят острому энергетическому дефициту очень важное место. Поэтому большой интерес представляет изучение модифицирующей активности сукцината при острых отравлениях наркотическими веществами.

Наиболее широко в медицине критических состояний используется реамберин, который представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, содержащий активное вещество — смешанная натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты, магния хлорид, калия хлорид, натрия хлорид. Сукцинат натрия по фармакологическим свойствам относится к субстратным (метаболическим) антигипоксантам [6, 70, 73, 74]. В клинике критических состояний выявлены антигипоксантами, анти-токсические, антиоксидантные свойства препарата.

Литература

1. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 434.
2. Сенцов В.Г., Богданов С.И., Кошкина Е.А., Ружников Ю.Н. Острые отравления суррогатами опиоидов и героина: опыт Екатеринбург. *Вопросы наркологии*. 2001; 6: 38–47.
3. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. М.: МИА; 2008: 576.
4. Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т. Коррекция неспецифических поражений при острых отравлениях наркотическими веществами из группы опиатных наркотиков у больных в критическом состоянии. *Воен.-мед. журнал*. 2011; 332 (11): 36–39. PMID: 22329170
5. Шилов В.В., Пивоварова Л.П., Лукин В.А., Малышев М.Е., Осипова И.В., Арикина О.Б., Попенко Л.Н. Диагностика и прогнозирование тяжелого сепсиса у пациентов с острыми отравлениями опиатами. *Вопросы наркологии*. 2012; 6: 28–34.
6. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Глушков С.И., Коваленко А.Л. Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений. *Клин. медицина*. 2016; 94 (5): 339–346.
7. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier; 1988: 1512.
8. Coffin P.O., Galea S., Ahern J., Leon A.C., Vlahov D., Tardiff K. Opioids, cocaine and alcohol in accidental drug overdose death in New York City, 1990–1998. *Addiction*. 2003; 98 (6): 739–747. PMID: 12780362
9. Bird S.M., Robertson J.R. Toxicology of Scotland's drugs-related deaths in 2000–2007: presence of heroin, methadone, diazepam and alcohol by sex, age-group and era. *Addict. Res. Theory*. 2011; 19 (2): 170–178.
10. Hoffman R.S., Howland M.A., Lewin N.A., Nelson L.S., Goldfrank L.R. (eds.). Goldfrank's toxicologic emergencies. 10-th ed. 2015: 1904.
11. Европейский центр мониторинга наркотиков и наркомании. Годовой доклад 2011 год: Состояние проблемы наркотиков в Европе. Люксембург: Бюро публикаций Европейского союза; 2011. www.emcdda.europa.eu/online/annual-report/2011.
12. Darke S., Zador D. Fatal heroin 'overdose': a review. *Addiction*. 1996; 91 (12): 1765–1772. PMID: 8997759
13. Zador D., Sunjic S., Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales, 1992: toxicological findings and circumstances. *Med. J. Aust.* 1996; 164 (4): 204–207. PMID: 8604187
14. Darke S., Ross J. Heroin-related deaths in South Western Sydney, Australia, 1992–1996. *Drug Alcohol Rev.* 1999; 18: 39–45. <http://dx.doi.org/10.1080/09595239996743>
15. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по фармакологическому лечению опиоидной зависимости с психосоциальным сопровождением. Женева; 2010: 122.
16. Всемирная организация здравоохранения. Профилактика смертности от острых состояний, связанных с употреблением наркотиков, среди лиц, только что освободившихся из мест заключения. Копенгаген: Региональное бюро ВОЗ для Европы; 2010: 30.
17. Запороженко В.Г. Героин: исторический обзор. *Профилактическая медицина*. 2000; 3 (6): 31–36.
18. Rentsch K.M., Kullak-Ublick G.A., Reichel C., Meier P.J., Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in sub-

Заключение

В заключение необходимо отметить, что актуальность острых отравлений диацетилморфином в настоящее время остается высокой. Глубокие знания механизмов токсического действия этого наркотического средства позволяют четко сформулировать направления интенсивной терапии: общереаниматологические меры (поддержание систем жизнеобеспечения), рациональная антидотная терапия (антагонисты морфиновых рецепторов), борьба с гипоксией и ее последствиями (обеспечение эффективной доставки кислорода и применение субстратных антигипоксантов).

References

1. Luzhnikov E.A., Kostomarov L.G. Ostrye otravleniya. Rukovodstvo dlya vrachei. [Acute poisonings. Manual]. Moscow: Meditsina Publishers; 2000: 434. [In Russ.]
2. Sentsov V.G., Bogdanov S.I., Koshkina E.A., Ruzhnikov Yu.N. Ostrye otravleniya surrogatami opiya i geroinom: opyt Ekaterinburga. [Acute poisoning with substitutes of opium and heroin: Yekaterinburg experience]. *Voprosy Narkologii*. 2001; 6: 38–47. [In Russ.]
3. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Klinicheskaya toksikologiya. [Clinical toxicology]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2008: 576. [In Russ.]
4. Shilov V.V., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Shikalova I.A., Loladze A.T. Korrektsiya nespetsificheskikh porazhenii pri ostrykh otravleniyakh narkoticheskimi veshchestvami iz gruppy opiatnykh narkotikov u bolnykh v kriticheskom sostoyanii. [Correction of nonspecific damages in acute poisoning of substance from the group of opiate drug in patients in critical condition]. *Voenna-Meditsinsky Zhurnal*. 2011; 332 (11): 36–39. PMID: 22329170. [In Russ.]
5. Shilov V.V., Pivovarov L.P., Lukin V.A., Malyshev M.E., Osipova I.V., Ariskina O.B., Popenko L.N. Diagnostika i prognozirovanie tyazhelego sepsisa u patsientov s ostrymi otravleniyami opiatami. [Diagnostics and prognosis of the severe sepsis in patients with acute opiate intoxications]. *Voprosy Narkologii*. 2012; 6: 28–34. [In Russ.]
6. Livanov G.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Loladze A.T., Glushkov S.I., Kovalenko A.L. Ispolzovanie reamberina v komplekse intensivnoi terapii ostrykh otravlenii. [The use of reamberin in combined intensive care of acute poisoning]. *Klinicheskaya Meditsina*. 2016; 94 (5): 339–346. [In Russ.]
7. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. Elsevier; 1988: 1512.
8. Coffin P.O., Galea S., Ahern J., Leon A.C., Vlahov D., Tardiff K. Opioids, cocaine and alcohol in accidental drug overdose death in New York City, 1990–1998. *Addiction*. 2003; 98 (6): 739–747. PMID: 12780362
9. Bird S.M., Robertson J.R. Toxicology of Scotland's drugs-related deaths in 2000–2007: presence of heroin, methadone, diazepam and alcohol by sex, age-group and era. *Addict. Res. Theory*. 2011; 19 (2): 170–178.
10. Hoffman R.S., Howland M.A., Lewin N.A., Nelson L.S., Goldfrank L.R. (eds.). Goldfrank's toxicologic emergencies. 10-th ed. 2015: 1904.
11. Evropeisky tsentr monitoringa narkotikov i narkomanii. Godovoi doklad 2011 goda: Sostoyanie problemy narkotikov v Evrope. Lyuksemburg: Byuro publikatsii Evropeiskogo soyuza; [European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Annual report 2012: the state of the drugs problem in Europe Luxembourg: Publications Office of the European Union;] 2011. www.emcdda.europa.eu/online/annual-report/2011. [In Russ.]
12. Darke S., Zador D. Fatal heroin 'overdose': a review. *Addiction*. 1996; 91 (12): 1765–1772. PMID: 8997759
13. Zador D., Sunjic S., Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales, 1992: toxicological findings and circumstances. *Med. J. Aust.* 1996; 164 (4): 204–207. PMID: 8604187
14. Darke S., Ross J. Heroin-related deaths in South Western Sydney, Australia, 1992–1996. *Drug Alcohol Rev.* 1999; 18: 39–45. <http://dx.doi.org/10.1080/09595239996743>
15. Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya. Rukovodstvo po farmakologicheskomu lecheniyu opioidnoi zavisimosti s psikhosotsialnym

- jects who are addicted to narcotics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70 (3): 237–246. <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.117981>. PMID: 11557911
19. Fischer B., Rehm J., Kirst M., Casas M., Hall W., Krausz M., Metrebian N., Reggers J., Uchtenhagen A., van den Brink W., van Ree J.M. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *Eur. J. Public Health.* 2002; 12 (3): 228–234. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/12.3.228>. PMID: 12232964
 20. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. М.: Триада-X; 2000: 196.
 21. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е., Паназов И.П. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. М.: Нарконет; 2002: 232.
 22. Brenneisen R., Hasler F.J. GC/MS determination of pyrolysis products from diacetylmorphine and adulterants of street heroin samples. *J. Forensic. Sci.* 2002; 47 (4): 885–888. <http://dx.doi.org/10.1520/JFS15456J>. PMID: 12137001
 23. Zandvliet A.S., Huitema A.D.H., de Jonge M.E., den Hoed R., Sparidans R.W., Hendriks V.M., van den Brink W., van Ree J.M., Beijnen J.H. Population pharmacokinetics of caffeine and its metabolites theobromine, paraxanthine and theophylline after inhalation in combination with diacetylmorphine. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96 (1): 71–79. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto960111.x>. PMID: 15667599
 24. Rook E.J., Hillebrand M.J.X., Rosing H., van Ree J.M., Beijnen J.H. The quantitative analysis of heroin, methadone and their metabolites and the simultaneous detection of cocaine, acetylcodeine and their metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2005; 824 (1–2): 213–221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.05.048>. PMID: 16103023
 25. Girardin F., Rentsch K.M., Schwab M.A., Maggiorini M., Pauli-Magnus C., Kullak-Ublick J.A., Meier P.J., Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74 (4): 341–352. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00199-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00199-1). PMID: 14534521
 26. Baca C.T., Grant K.J. What heroin users tell us about overdose. *J. Addict. Dis.* 2007; 26 (4): 63–68. http://dx.doi.org/10.1300/J069v26n04_08. PMID: 18032233
 27. Al-Hasani R., Bruchas M.R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology.* 2011; 115 (6): 1363–1381. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>. PMID: 22020140
 28. Burford N.T., Wang D., Sadée W. G-protein coupling of l-opioid receptors (OP3): elevated basal signalling activity. *Biochem. J.* 2000; 348 (Pt 3): 531–537. <http://dx.doi.org/10.1042/0264-6021:3480531>. PMID: 10839983
 29. Lalley P.M. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 164 (1–2): 160–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2008.02.004>. PMID: 18394974
 30. Warner-Smith M., Darke S., Lynskey M., Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction.* 2001; 96 (8): 1113–1125. <http://dx.doi.org/10.1080/09652140120060716>. PMID: 11487418
 31. Hendriks V.M., van den Brink W., Blanken P., Bosman I.J., van Ree J.M. Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001; 11 (3): 241–252. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X\(01\)00091-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(01)00091-8). PMID: 11418285
 32. Minami M., Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci. Res.* 1995; 23 (2): 121–145. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102\(95\)00933-K](http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102(95)00933-K). PMID: 8532211
 33. van den Brink W., Hendriks V.M., Blanken P., Koeter M.W.J., van Zwieten B.J., van Ree J.M. Medical prescription of heroin to chronic, treatment-resistant heroin dependent patients; two randomized controlled trials. *Brit. Med. J.* 2003; 327 (7410): 310–315. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7410.310>. PMID: 12907482
 34. Кардашян Р.А. Клиника аффективных нарушений при синдроме отмены, вызванной злоупотреблением героином, и их корреляция с показателями обмена дофамина и серотонина. *Вопросы наркологии.* 2003; 5: 43–54.
 35. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2008: 640.
 36. Culpepper-Morgan J.A., Holt P.R., LaRoche D., Kreek M.J. Orally administered opioid antagonists reverse both mu and kappa opioid agonist delay of gastrointestinal transit in the guinea pig. *Life Sci.* 1995; 56 (14): 1187–1192. [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00057-D](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(95)00057-D). PMID: 7475895
 37. Шейдер П. Опиоидная зависимость. Зарубежные практические руководства по медицине. М.; 1998: 485.
 38. Фридман Л.С. Наркомания. СПб.; 1998: 317.
 - soprovozhdeniem. [World Health Organization. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence]. Zheneva; 2010: 122. [In Russ.]
 16. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Profilaktika smertnosti ot ostryykh sostoyaniy, svyazannykh s upotrebleniyem narkotikov, sredi lits, tolko chto osvobodivshikhsya iz mest zaklyucheniya. [World Health Organization. Prevention of mortality from acute conditions associated with drug use among released prisoners]. Kopenhagen: Regionalnoe Byuro VOZ dlya Evropy; 2010: 30. [In Russ.]
 17. Zaporozhenko V.G. Heroin: istorichesky obzor. [Heroin: an outline of history]. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2000; 3 (6): 31–36. [In Russ.]
 18. Rentsch K.M., Kullak-Ublick G.A., Reichel C., Meier P.J., Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70 (3): 237–246. <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.117981>. PMID: 11557911
 19. Fischer B., Rehm J., Kirst M., Casas M., Hall W., Krausz M., Metrebian N., Reggers J., Uchtenhagen A., van den Brink W., van Ree J.M. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *Eur. J. Public Health.* 2002; 12 (3): 228–234. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/12.3.228>. PMID: 12232964
 20. Veselovskaya N.V., Kovalenko A.E. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. [Drugs. Properties, actions, pharmacokinetics, metabolism]. Moscow: Triada-X; 2000: 196. [In Russ.]
 21. Veselovskaya N.V., Kovalenko A.E., Panazov I.P. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. [Drugs: properties, actions, pharmacokinetics, metabolism]. Moscow: Narkonet; 2002: 232. [In Russ.]
 22. Brenneisen R., Hasler F.J. GC/MS determination of pyrolysis products from diacetylmorphine and adulterants of street heroin samples. *J. Forensic. Sci.* 2002; 47 (4): 885–888. <http://dx.doi.org/10.1520/JFS15456J>. PMID: 12137001
 23. Zandvliet A.S., Huitema A.D.H., de Jonge M.E., den Hoed R., Sparidans R.W., Hendriks V.M., van den Brink W., van Ree J.M., Beijnen J.H. Population pharmacokinetics of caffeine and its metabolites theobromine, paraxanthine and theophylline after inhalation in combination with diacetylmorphine. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96 (1): 71–79. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto960111.x>. PMID: 15667599
 24. Rook E.J., Hillebrand M.J.X., Rosing H., van Ree J.M., Beijnen J.H. The quantitative analysis of heroin, methadone and their metabolites and the simultaneous detection of cocaine, acetylcodeine and their metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2005; 824 (1–2): 213–221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.05.048>. PMID: 16103023
 25. Girardin F., Rentsch K.M., Schwab M.A., Maggiorini M., Pauli-Magnus C., Kullak-Ublick J.A., Meier P.J., Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74 (4): 341–352. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00199-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00199-1). PMID: 14534521
 26. Baca C.T., Grant K.J. What heroin users tell us about overdose. *J. Addict. Dis.* 2007; 26 (4): 63–68. http://dx.doi.org/10.1300/J069v26n04_08. PMID: 18032233
 27. Al-Hasani R., Bruchas M.R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology.* 2011; 115 (6): 1363–1381. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>. PMID: 22020140
 28. Burford N.T., Wang D., Sadée W. G-protein coupling of l-opioid receptors (OP3): elevated basal signalling activity. *Biochem. J.* 2000; 348 (Pt 3): 531–537. <http://dx.doi.org/10.1042/0264-6021:3480531>. PMID: 10839983
 29. Lalley P.M. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 164 (1–2): 160–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2008.02.004>. PMID: 18394974
 30. Warner-Smith M., Darke S., Lynskey M., Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction.* 2001; 96 (8): 1113–1125. <http://dx.doi.org/10.1080/09652140120060716>. PMID: 11487418
 31. Hendriks V.M., van den Brink W., Blanken P., Bosman I.J., van Ree J.M. Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001; 11 (3): 241–252. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X\(01\)00091-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(01)00091-8). PMID: 11418285
 32. Minami M., Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci. Res.* 1995; 23 (2): 121–145. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102\(95\)00933-K](http://dx.doi.org/10.1016/0168-0102(95)00933-K). PMID: 8532211
 33. van den Brink W., Hendriks V.M., Blanken P., Koeter M.W.J., van Zwieten B.J., van Ree J.M. Medical prescription of heroin to chronic, treatment-resistant heroin dependent patients; two randomized controlled trials. *Brit. Med. J.* 2003; 327 (7410): 310–315. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7410.310>. PMID: 12907482
 34. Kardashyan R.A. Клиника аффективных нарушений при синдроме отмены, вызванной злоупотреблением героином, и их коррекция с показа-

Reviews

39. *Рохлина М.И.* Наркомании. Токсикомании: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. М.: Литтерра; 2010: 255.
40. *Pollini R.A., Banta-Green C.J., Cuevas-Mota J., Metzner M., Teshale E., Garfein R.S.* Problematic use of prescription-type opioids prior to heroin use among young heroin injectors. *Subst. Abuse Rehabil.* 2011; 2 (1): 173–180. <http://dx.doi.org/10.2147/SAR.S24800>. PMID: 23293547
41. *Карпец А.В., Соловьев В.В., Изаак А.Г., Поницалов С.Н.* Клиника и лечение передозировки героина и ее осложнений: опыт Екатеринбургa. *Вопросы наркологии.* 2002; 6: 26–32.
42. *Карпец А.В.* Клиника и диагностика передозировки героина и ее осложнений. *Вопросы наркологии.* 2003; 3: 66–71.
43. *Gutiérrez-Cebollada J., Torre R., Ortuño J., Garcés J., Camí J.* Psychotropic drug consumption and other factors associated with heroin overdose. *Drug Alcohol Depend.* 1994; 35 (2): 169–174. [http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716\(94\)90124-4](http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716(94)90124-4). PMID: 7914483
44. *Tagliaro T.X., Battisti Z.* Heroin overdose is often the truer description. *Addiction.* 1999; 94 (7): 973–974. <http://dx.doi.org/> PMID: 10707431
45. UNODC, WHO. Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Vienna: United Nations Office of Drugs and Crime, World Health Organization; 2013.
46. *Сенцов В.Г., Богданов С.И., Бенехис Е.А., Новикова О.В.* Состояние центральной гемодинамики у больных с острыми отравлениями опиатами. *Уральский мед. журнал.* 2007; 4: 65–69.
47. *Богданов С.И., Сенцов В.Г., Новикова О.В., Бенехис Е.А.* Острые отравления опиатами и состояние центральной гемодинамики. *Психическое здоровье.* 2008; 6 (2): 54–58.
48. *Vassal T., Pezzano M.* Medical complications of heroin addiction. *Rev. Prat.* 1987; 37 (29): 1729–1734. PMID: 3589440
49. *Dettmeyer R., Wessling B., Madea B.* Heroin associated nephropathy – a post-mortem study. *Forensic. Sci. Int.* 1998; 95 (2): 109–116. [http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738\(98\)00082-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738(98)00082-6). PMID: 9722975
50. *Михальчук М.А., Шилов В.В., Калмансон М.Л., Великова В.Д.* Синдром позиционного сдавления. Этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение. СПб.: изд-во Политехнического Университета; 2009: 127.
51. *Сорокина В.В., Галютин С.Г.* Героинозные нефропатии. *Наркология.* 2007; 6 (10): 41–43.
52. *White J.M., Irvine R.J.* Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction.* 1999; 94 (7): 961–972. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9479612.x>. PMID: 10707430
53. *Darke S., Kaye S., Duflou J.* Systemic disease among cases of fatal opioid toxicity. *Addiction.* 2006; 101 (9): 1299–1305. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01495.x>. PMID: 16911729
54. *Slemmer J.E., Shacka J.J., Sweeney M.I., Weber J.T.* Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (4): 404–414. PMID: 18288995
55. *Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>. PMID: 16978905
56. *Александров М.В., Васильев С.А., Кузнецов О.А., Андрианов А.Ю., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В.* Использование цитофлавина в комплексе нейрометаболической терапии острой церебральной недостаточности при острых отравлениях нейротропными ядами. *Клин. медицина.* 2010; 88 (2): 58–61. PMID: 21105475
57. *Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E., Offen D.* Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54 (2): 271–284. <http://dx.doi.org/> PMID: 12037143
58. *Crimi E., Sica V., Williams-Ignarro S., Zhang H., Slutsky A.S., Ignarro L.J., Napoli C.* The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40 (3): 398–406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.054>. PMID: 16443154
59. *Hatwalne M.S.* Free radical scavengers in anaesthesiology and critical care. *Indian J. Anaesth.* 2012; 56 (3): 227–233. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.98760>. PMID: 22923819
60. *Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Надеждин А.В., Баронец В.Ю.* Перекисное окисление липидов, система антипероксидальной защиты плазмы крови и патология печени и сердца у подростков, злоупотребляющих героином. *Вопросы мед. химии.* 1999; 45 (6): 501–506. PMID: 10761216
61. *Dietze P., Cantwell K., Burgess S.* Bystander resuscitation attempts at heroin overdose: does it improve outcomes? *Drug Alcohol Depend.* 2002; 67 (2): 213–218. [http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00063-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00063-7). PMID: 12095671
62. *Burris S., Norland J., Edlin B.R.* Legal aspects of providing naloxone to heroin users in the United States. *Int. J. Drug Policy.* 2001; 12 (3): 237–248. [http://dx.doi.org/10.1016/S0955-3959\(01\)00080-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0955-3959(01)00080-9)
- telyami obmena dofamina i serotoninina. [Clinic affective disorders with withdrawal syndrome, caused by heroin abuse, and their correlation with the performance of dopamine and serotonin metabolism]. *Voprosy Narkologii.* 2003; 5: 43–54. [In Russ.]
35. *Pyatnitskaya I.N.* Obshchaya i chastnaya narkologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. [General and special narcology. Manual]. Moscow: Meditsina Publishers; 2008: 640. [In Russ.]
36. *Culpepper-Morgan J.A., Holt P.R., LaRoche D., Kreek M.J.* Orally administered opioid antagonists reverse both mu and kappa opioid agonist delay of gastrointestinal transit in the guinea pig. *Life Sci.* 1995; 56 (14): 1187–1192. [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00057-D](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(95)00057-D). PMID: 7475895
37. *Sheider R.* Opioidnaya zavisimost. Zarubezhnye prakticheskie rukovodstva po meditsine. [Opioid dependence. Foreign medical manuals]. Moscow; 1998: 485. [In Russ.]
38. *Fridman L.S.* Narkomaniya. [Addiction]. Sankt-Peterburg; 1998: 317. [In Russ.]
39. *Rokhlina M.L.* Narkomanii. Toksikomanii: psikhicheskie rasstroistva i rasstroistva povedeniya, svyazannye s upotrebleniem psikoaktivnykh veshchestv. [Drug addiction. Substance abuse: mental and behavioral disorders due to psychoactive substance use]. Moscow: Litterra; 2010: 255. [In Russ.]
40. *Pollini R.A., Banta-Green C.J., Cuevas-Mota J., Metzner M., Teshale E., Garfein R.S.* Problematic use of prescription-type opioids prior to heroin use among young heroin injectors. *Subst. Abuse Rehabil.* 2011; 2 (1): 173–180. <http://dx.doi.org/10.2147/SAR.S24800>. PMID: 23293547
41. *Karpets A.V., Solovykh V.V., Izaak A.G., Poniyalov S.N.* Klinika i lechenie peredozirovki heroina i ee oslozhnenii: opyt Ekaterinburga. [Clinic and treatment of a heroin overdose and its complications: Yekaterinburg experience]. *Voprosy Narkologii.* 2002; 6: 26–32. [In Russ.]
42. *Karpets A.V.* Klinika i diagnostika peredozirovki heroina i ee oslozhnenii. [Clinic and diagnosis of a heroin overdose and its complications]. *Voprosy Narkologii.* 2003; 3: 66–71. [In Russ.]
43. *Gutiérrez-Cebollada J., Torre R., Ortuño J., Garcés J., Camí J.* Psychotropic drug consumption and other factors associated with heroin overdose. *Drug Alcohol Depend.* 1994; 35 (2): 169–174. [http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716\(94\)90124-4](http://dx.doi.org/10.1016/0376-8716(94)90124-4). PMID: 7914483
44. *Tagliaro T.X., Battisti Z.* Heroin overdose is often the truer description. *Addiction.* 1999; 94 (7): 973–974. <http://dx.doi.org/> PMID: 10707431
45. UNODC, WHO. Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Vienna: United Nations Office of Drugs and Crime, World Health Organization; 2013.
46. *Sentsov V.G., Bogdanov S.I., Benekhis E.A., Novikova O.V.* Sostoyanie tsentralnoi gemodinamiki u bolnykh s ostrymi otravleniyami opiatami. [Condition of the central hemodynamics in patients with acute poisoning by opiates]. *Uralsky Meditsinsky Zhurnal.* 2007; 4: 65–69. [In Russ.]
47. *Bogdanov S.I., Sentsov V.G., Novikova O.V., Benekhis E.A.* Ostrye otravleniya opiatami i sostoyanie tsentralnoi gemodinamiki. [Acute opiate poisoning and hemodynamic system state]. *Psikhicheskoe Zdorovye.* 2008; 6 (2): 54–58. [In Russ.]
48. *Vassal T., Pezzano M.* Medical complications of heroin addiction. *Rev. Prat.* 1987; 37 (29): 1729–1734. PMID: 3589440
49. *Dettmeyer R., Wessling B., Madea B.* Heroin associated nephropathy – a post-mortem study. *Forensic. Sci. Int.* 1998; 95 (2): 109–116. [http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738\(98\)00082-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0379-0738(98)00082-6). PMID: 9722975
50. *Mikhalchuk M.A., Shilov V.V., Kalmanson M.L., Velikova V.D.* Sindrom pozitsionnogo sdavleniya. Etiologiya, patogenez, diagnostika, klinika, lechenie. [Compartment syndrome position. Etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment]. Sankt-Peterburg: izdatelstvo Politehnicheskogo Universiteta; 2009: 127. [In Russ.]
51. *Sorokina V.V., Galyutin S.G.* Geroinovye nefropatii. [Heroin-associated nephropathy]. *Narkologiya.* 2007; 6 (10): 41–43. [In Russ.]
52. *White J.M., Irvine R.J.* Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction.* 1999; 94 (7): 961–972. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9479612.x>. PMID: 10707430
53. *Darke S., Kaye S., Duflou J.* Systemic disease among cases of fatal opioid toxicity. *Addiction.* 2006; 101 (9): 1299–1305. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01495.x>. PMID: 16911729
54. *Slemmer J.E., Shacka J.J., Sweeney M.I., Weber J.T.* Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (4): 404–414. PMID: 18288995
55. *Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>. PMID: 16978905
56. *Aleksandrov M.V., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A., Andrianov A.Yu., Shikalova I.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V.* Ispolzovanie tsitoflavina v komplekse neirometabolicheskoi terapii ostroi tserebralnoi nedostatochnosti pri ostryykh otravleniyakh neirotroponnymi yadami. [The use of cytoflavin in combined neurometabolic therapy of acute cerebral insufficiency associated with acute poisoning with neurotropic poisons]. *Klinicheskaya Meditsina.* 2010; 88 (2): 58–61. PMID: 21105475. [In Russ.]

63. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (1): 1–9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00003>. PMID: 23277895
64. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal in Russian cities. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (8): 1051–1060. <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.811080>. PMID: 23730942
65. Kerr D., Kelly A.M., Dietze P., Jolley D., Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction.* 2009; 104 (12): 2067–2074. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02724.x>. PMID: 19922572
66. Sporer K.A., Firestone J., Isaacs S.M. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad. Emerg. Med.* 1996; 3 (7): 660–667. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03487.x>. PMID: 8816181
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community-based opioid overdose prevention programmes providing naloxone – United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61 (6): 101–105. PMID: 22337174
68. Just B., Delva E., Camus Y., Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology.* 1992; 76 (1): 60–64. PMID: 1729937
69. Kim H.K., Nelson L.S. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (7): 1137–1146. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1037274>. PMID: 25865597
70. Алехнович А.В., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С. Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксанта у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>
71. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (6): 65–82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>
72. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. 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>
73. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырмышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (1): 33–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>
74. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>
57. Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E., Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54 (2): 271–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.054>. PMID: 12037143
58. Crimi E., Sica V., Williams-Ignarro S., Zhang H., Slutsky A.S., Ignarro L.J., Napoli C. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40 (3): 398–406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.054>. PMID: 16443154
59. Hatwalne M.S. Free radical scavengers in anaesthesiology and critical care. *Indian J. Anaesth.* 2012; 56 (3): 227–233. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.98760>. PMID: 22923819
60. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Nadezhdin A.V., Baronets V.Yu., Usmanova N.N. Peroxisomal oxidation of lipids, system of antioxidant defense of plasma and liver and heart pathology in adolescence heroin users. *Voprosy Meditsinskoj Khimii.* 1999; 45 (6): 501–506. PMID: 10761216. [In Russ.]
61. Dietze P., Cantwell K., Burgess S. Bystander resuscitation attempts at heroin overdose: does it improve outcomes? *Drug Alcohol Depend.* 2002; 67 (2): 213–218. [http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00063-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00063-7). PMID: 12095671
62. Burris S., Norland J., Edlin B.R. Legal aspects of providing naloxone to heroin users in the United States. *Int. J. Drug Policy.* 2001; 12 (3): 237–248. [http://dx.doi.org/10.1016/S0955-3959\(01\)00080-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0955-3959(01)00080-9)
63. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (1): 1–9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00003>. PMID: 23277895
64. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal in Russian cities. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (8): 1051–1060. <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.811080>. PMID: 23730942
65. Kerr D., Kelly A.M., Dietze P., Jolley D., Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction.* 2009; 104 (12): 2067–2074. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02724.x>. PMID: 19922572
66. Sporer K.A., Firestone J., Isaacs S.M. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad. Emerg. Med.* 1996; 3 (7): 660–667. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03487.x>. PMID: 8816181
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community-based opioid overdose prevention programmes providing naloxone – United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61 (6): 101–105. PMID: 22337174
68. Just B., Delva E., Camus Y., Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology.* 1992; 76 (1): 60–64. PMID: 1729937
69. Kim H.K., Nelson L.S. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (7): 1137–1146. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1037274>. PMID: 25865597
70. Alekhovich A.V., Ilyashenko K.K., Elkov A.N., Lezhenina N.F., Livanov A.S. Sravnitel'naya otsenka klinicheskoi effektivnosti antigipoksantov u bolnykh s ostrymi otravleniyami psikhotropnymi preparatami. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Comparative assessment of the clinical efficacy of antihypoxants in patients with acute poisoning by psychotropic agents. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>. [In Russ.]
71. Orlov Yu.P., Govorova N.V. Rol suksinatov pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Role of succinates in critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 65–82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>. [In Russ.]
72. 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): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ.]
73. Shakh B.N., Lapshin V.N., Kyrmyshev A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolicheskie efekty substratnogo antigipoksanta na osnove yantarnoi kisloty. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Metabolic effects of a succinic acid-based substrate antihypoxant. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 33–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>. [In Russ.]
74. Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya i korrektsiya metabolicheskikh rasstroystv u bolnykh s tyazhelymi otravleniyami metadonom. *Obshchaya Reanimatologiya.* [The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>. [In Russ.]

Поступила 13.09.16

Received 13.09.16

Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор)

А. С. Морозов¹, И. В. Бессонов¹, А. В. Нуждина², В. М. Писарев³

¹ АО Перспективные медицинские технологии,
Россия, 107045, г. Москва, Луков пер., д. 4, оф. 8

² Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана,
Россия, 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1

³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Sorbents for Extracorporeal Removal of Toxic Substances and Molecules with Adverse Biological Activity (Review)

Alexey S. Morozov¹, Ivan V. Bessonov¹, Anastasia V. Nuzhdina², Vladimir M. Pisarev³

¹ JSC "Advanced Medical Technologies",
4 Lukov Side Str., Of. 8, Moscow 107045, Russia

² Bauman Moscow State Technical University,
5 Baumanskaya 2nd Str., Build. 1, Moscow 105005, Russia

³ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

В обзоре рассмотрены сорбенты и медицинские изделия на их основе, применяемые в клинической практике для экстракорпоральной детоксикации с помощью процедуры гемосорбции. Представлены данные исследователей, свидетельствующие об эффективности такого подхода с целью удаления бактериальных эндотоксинов, липопротеинов низкой плотности, билирубина, а также при лечении аутоиммунных заболеваний. Основное внимание уделено применению гемосорбции при лечении тяжелого сепсиса и септического шока. Обосновывается необходимость разработки и применения новых «мультимодальных» сорбентов, сочетающих свойства как «селективных», так и «неселективных» сорбентов. В обзоре приведены сведения о клинической эффективности гемосорбции и молекулярном взаимодействии сорбента с циркулирующими молекулами, патогенетически значимыми для развития критических состояний и тяжелых заболеваний. Библиография — 137 ссылок.

Ключевые слова: гемосорбент; плазмасорбент; сорбирующий полимерный материал; сепсис; экстракорпоральная терапия

The review devoted to sorbents and sorbent-based medical devices used in clinical practice for extracorporeal detoxification using a hemoperfusion technique. Clinical data have confirmed the effectiveness of this approach for removal of bacterial endotoxins, low-density lipoproteins, and bilirubin. Other studies demonstrated successful application of sorbents to treat autoimmune diseases. Special attention is paid to hemoperfusion in as a possible treatment for severe sepsis and septic shock. The review justifies importance of development and application of novel multimodal sorbents, which combine both properties of selective and nonselective sorbents. The review discusses clinical efficacy of hemoperfusion and key molecular interactions between the sorbent and circulating molecules pathogenetically relevant to developing critical illness and severe diseases. The reference list: 137.

Key words: sorbent; plasmasorbent; hemoperfusion; absorbing polymer material; sepsis; extracorporeal therapy

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-82-107

Список сокращений:

IgG — иммуноглобулин G; IgM — иммуноглобулин M; АД — артериальное давление; АлАТ — аланин-аминотрансфераза; БЭ — бактериальный эндотоксин; ЕЭ — единица эндотоксина (соответствует 100 пг БЭ); ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИТШ —

List of Abbreviations:

IgG — immunoglobulin G; IgM — immunoglobulin M; BP — blood pressure; ALT — alanine aminotransferase; BE — bacterial endotoxin; EU — endotoxin unit (equal to 100 pg of BE); MV — mechanical ventilation; TSS — toxic shock syndrome; LDL — low-density lipoproteins; LPS —

Адрес для корреспонденции:

Алексей Морозов
E-mail: morozovas84@gmail.com

Correspondence to:

Alexey Morozov
E-mail: morozovas84@gmail.com

инфекционно-токсический шок; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПС — липополисахарид; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭТОК — экстракорпоральная технология очистки крови.

Введение

Гемосорбция является современным методом удаления токсичных для клеток организма веществ из крови пациента. Осуществляется процедура вне организма путем прокачивания потока крови через патрон, заполненный сорбентом (процедура гемоперфузии). Как правило, весь объем циркулирующей крови пропускается через сорбционный патрон. Критичными параметрами для лечебной эффективности являются тип сорбента, его объем, количество повторных процедур; они индивидуализируются в зависимости от выявленных патологических нарушений и состояния больного, оцениваемого в лечебном учреждении [1].

Для извлечения из крови низкомолекулярных гидрофильных веществ, таких как креатинин или мочевины, с успехом применяется техника диализа. Ее принцип основан на применении полупроницаемой мембраны с порами определенного диаметра, способными пропускать только малые молекулы и не пропускающие молекулы с большим гидродинамическим радиусом: белки, полисахариды, и другие высокомолекулярные растворимые компоненты крови. Однако метод диализа плохо пригоден для удаления из крови гидрофобных молекул, прочно связывающихся с альбумином плазмы крови, а также токсинов белковой природы и других высокомолекулярных токсичных веществ. Для удаления из кровеносной системы веществ подобного строения были разработаны адсорбционные методы. Первыми сорбентами в ранние годы были материалы на основе активированного угля, способные удалять разнообразные токсичные молекулы — экзотоксины (яды), цитокины, провоспалительные медиаторы, продукты бактериальной природы, а также, возникающие при распаде клеток. Эффективность и специфичность их была невелика, хотя они и позволяли удалять достаточно широкий круг токсичных веществ. В последующие годы начал возрастать интерес к разработке более селективных сорбентов, призванных избирательно удалять молекулы определенного строения, включая токсичные метаболиты, существенно не затрагивая при этом жизненно необходимые компоненты крови. Основной принцип создания подобных материалов заключается в ковалентной иммобилизации на поверхности инертного носителя органических молекул-лигандов, обладающих высокой аффинностью к токсическим молекулам и поэтому образующих с ними прочные комплексы.

lipopolysaccharide; HR — heart rate; EBPP — extracorporeal blood purification procedure.

Introduction

Hemoperfusion is a modern procedure for removal of toxic substances from patient's blood. The procedure is performed outside the body by pumping blood through a cartridge filled with sorbents (hemoperfusion procedure). As a rule, the whole circulating blood volume passes through the sorption cartridge. The type of the sorbent, its volume and the number of repeated procedures are crucial for the therapeutic efficacy; they are selected on an individual basis depending on diagnosed abnormalities and patient's state evaluated in the hospital setting [1].

Dialysis is successfully applied for removal of low-molecular-weight hydrophilic substances from blood, such as creatinine or urea. Its principle is based on the use of a semipermeable membrane with pores of a certain diameter, which lets small molecules and does not let molecules with a large hydrodynamic radius (proteins, polysaccharides, and other high-molecular weight soluble blood components) pass the membrane. However, the dialysis is not effective enough in removal of hydrophobic molecules, which are strongly bound to plasma albumin, as well as toxins of protein origin and other high-molecular toxic substances. Adsorption techniques were developed for removal of such substances from the circulatory system. In those early days, there were activated charcoal-based sorbents, which were capable of removing various toxic molecules: exotoxins (poisons), cytokines, proinflammatory mediators, bacterial products, and cell disintegration products. Their efficacy and specificity were low, although they permitted to remove a relatively wide spectrum of toxic substances. Next years much attention was attracted to developing more selective sorbents, which were to remove molecules of a certain structure selectively, including toxic metabolites; at that, vital blood components were not affected. The basic principle of development of such materials consists in covalent immobilization on the surface of an inert carrier of organic ligand molecules with high affinity to toxic molecules, which, therefore, form strong complexes with them.

At present, two principal types of sorbents are used as media for hemoperfusion columns. Nonselective sorbents represent the first type, and activated charcoal is its classical representative. It can absorb many organic compounds simultaneously. Depending on the pore characteristics, such materials produce their sorption activities to "medium molecules" (peptides with a molecular weight of 500–5.000 Da) and larger protein molecules whose molecular weight may reach 10.000–50.000 Da). This class of

В настоящее время в качестве основы для разработки сорбентов медицинского назначения используются сорбенты двух основных типов. К первому принадлежат неселективные сорбенты, классическим представителем которых является активированный уголь. Он способен сорбировать одновременно многие органические соединения. В зависимости от особенностей пор, подобные материалы проявляют сорбционную активность по отношению и к «средним молекулам» (пептиды молекулярной массы от 500 до 5000 Да), и к более крупным белковым молекулам, молекулярные массы которых могут достигать 10000–50000 Да. К этому же типу относят и целый ряд полимерных сорбентов [2–4]. Ко второму типу относятся селективные сорбенты. Они представляют собой синтетические материалы с иммобилизованными на их поверхности лигандами, обладающими высокой аффинностью против удаляемого соединения или сложной молекулы, в т. ч. бактериального эндотоксина — липополисахарида [5–6]. Использование в качестве сорбента органических полимеров открывает широчайшие возможности по их химической модификации с целью придания селективности и других требуемых свойств.

Сорбенты, используемые для экстракорпоральной очистки крови, должны удовлетворять двум основным требованиям. Во-первых, они должны эффективно извлекать целевые вещества из цельной крови или плазмы, а во-вторых, они должны быть гемосовместимыми. Термин «гемосовместимость» означает, что контактирующий с кровотоком сорбент не вызывает существенного изменения содержания форменных элементов крови, не активирует комплемент, не вызывает тромбообразования и не нарушает состав крови (например, не извлекает недопустимо большие количества альбумина, ионов K^+ , Ca^{2+} и пр.). Достаточно часто используется и более широкий термин «биосовместимость». Он означает способность материала встраиваться в организм пациента, не вызывая побочных клинических проявлений, но выполняя в организме необходимую функцию. Сорбенты должны также выдерживать тот или иной метод стерилизации без потери основных свойств, лишены примеси мелких частиц или способности продуцировать их в процессе эксплуатации.

1. «Неспецифические» гемосорбенты

В таблице 1 приведены различные «неселективные» адсорбенты, используемые в настоящее время для лечения широкого спектра заболеваний.

По своему химическому составу адсорбенты медицинского назначения подразделяют на три группы [12]:

сорбенты также включает ряд полимерных сорбентов [2–4]. Второй класс включает селективные сорбенты. Это синтетические материалы с лигандами, иммобилизованными на их поверхности, которые имеют высокую аффинность к соединению или сложной молекуле (включая бактериальный эндотоксин, липополисахарид) для удаления [5–6]. Использование органических полимеров в качестве сорбентов открывает широкие перспективы для их химической модификации с целью придания селективности и других требуемых свойств.

Сорбенты, используемые для экстракорпоральной очистки крови, должны удовлетворять двум основным критериям. Во-первых, они должны эффективно извлекать целевые вещества из цельной крови или плазмы, а во-вторых, они должны быть гемосовместимыми. Термин «гемосовместимость» означает, что контактирующий с кровотоком сорбент не вызывает существенного изменения содержания форменных элементов крови, не активирует комплемент, не вызывает тромбообразования и не нарушает состав крови (например, не извлекает недопустимо большие количества альбумина, ионов K^+ , Ca^{2+} и пр.). Достаточно часто используется и более широкий термин «биосовместимость». Он означает способность материала встраиваться в организм пациента, не вызывая побочных клинических проявлений, но выполняя в организме необходимую функцию. Сорбенты должны также выдерживать тот или иной метод стерилизации без потери основных свойств, лишены примеси мелких частиц или способности продуцировать их в процессе эксплуатации.

1. Неспецифические Сорбенты

Таблица 1 представляет различные неспецифические адсорбенты, используемые для лечения широкого спектра заболеваний.

Медицинские адсорбенты можно разделить на три группы в зависимости от их химического состава [12]:

- активированные угли;
- синтетические и натуральные органические полимеры;
- неорганические адсорбенты.

Активированный уголь — это мощный адсорбент с площадью поверхности до 2000 м²/г. Термин «активированный уголь» охватывает большое количество различных материалов с разной формой и размером гранул или волокон, пористой структурой, химическими свойствами поверхности, механическими свойствами, химическим составом и природой исходного материала. Структура поверхности угля зависит от типа полярных или ионных функциональных групп, расположенных на ней. В целом, механизм адсорбции этого материала связан с ионным обменом, связыванием водорода, образованием поверхностных комплексов, молекулярной адсорбцией и гидрофобными взаимодействиями [19]. В результате, этот адсорбент является универсальным и пригодным для решения большого количества сорбционных проблем; однако, его относительно низкая селективность является его основным недостатком, что ограничивает его применение.

Синтетические органические полимеры, используемые для экстракорпоральной очистки крови, создаются в основном на основе

Таблица 1. Неспецифические гемосорбенты.
Table 1. Nonspecific hemosorbents.

Name of the application system	Manufacturer	Composition	References
<i>Liver dialysis unit</i>	Hemocleanse,	Charcoal + Cation-exchange resin	[7]
BioLogic-DT, BioLogic DTPF	HemoTherapies, USA		
<i>Albumin dialysis unit</i> MARS	Teraklin, Germany	Ino-exchange resin, Activated charcoal	[8]
BetaSorb	RenalTech International, USA	Hydrophilic styrene-divinyl benzene copolymer	[9]
Plasorba BR-350	Asahi Medical, Japan	Anion-exchange resin	[10]
<i>Hemodialysis system:</i>			
SHD, system REDY	RenalSolutions, USA	Charcoal, non-organic ion-exchange resins	[12, 13]
<i>Hemoperfusion system:</i>			
Hemosorba CH-350	Asahi Medical, Japan	Charcoal	[11]
Adsorba 150C, Adsorba 300C	Gambro, Sweden		[14]
YTS	Aier, China		[18]
Biocompatible hemoperfusion system Clark	Clark R&D, Inc., USA		[15]
Selecta	Bellco SpA, Italy	Charcoal + polystyrene	[16]
<i>Detoxification systems based on MDS microspheres</i>	University of Krems, Austria	Ion-exchange resin, activated charcoal, cellulose anion-exchange resin	[17]

Примечание. Для таблиц 1–4: Name – наименование; Manufacturer – производитель; References – примеры публикаций; Japan – Япония. Composition – состав; of the application system – системы применения; Liver dialysis unit – блок печеночного диализа; Albumin dialysis unit – аппарат альбуминового диализа; Hemodialysis system – система гемодиализа; Hemoperfusion system – система гемоперфузии; Biocompatible hemoperfusion system – биосовместимая система гемоперфузии; Detoxification systems based on MDS microspheres – системы детоксикации на микросферах MDS. Germany – Германия (то же для табл. 2, 3); USA – США, Sweden – Швеция (то же для табл. 3); Italy – Италия; Austria – Австрия; China – Китай. Charcoal – древесный уголь; Activated charcoal – активированный уголь; Ino-, Cation-, Anion-exchange resin(s) – ионо-, катионо-, анионо-обменная(ые) смола(ы); Hydrophilic styrene-divinyl benzene copolymer – гидрофилизированный стирол-дивинилбензолный сополимер; non-organic – неорганические; polystyrene – полистирол; cellulose – целлюлозная.

- активированные угли;
- синтетические и натуральные органические полимеры;
- неорганические адсорбенты.

Активированный уголь является мощным адсорбентом с площадью поверхности до 2000 м²/г. Термин «активированный уголь» охватывает большое количество разнообразных материалов, различающихся формой и размером гранул или волокон, структурой пор, химическими свойствами поверхности, механическими свойствами, химической структурой и природой исходного материала. Структура поверхности активированного угля зависит от вида полярных или ионогенных функциональных групп, находящихся на ней. В целом, механизм адсорбции данного материала связан с ионным обменом, водородным связыванием, образованием поверхностных комплексов, молекулярной адсорбцией и гидрофобными взаимодействиями [19]. Как следствие, этот адсорбент представляется практически универсальным и пригодным для решения множества сорбционных задач, однако его существенным недостатком является сравнительно низкая селективность, что, в свою очередь, налагает ряд ограничений на его применение.

Синтетические органические полимерные материалы, используемые для экстракорпоральных методов лечения, главным образом создаются на основе сшитого полистирола с функциональными группами или без них [20]. Нефункциона-

cross-linked polystyrene with or without functional groups [20]. Non-functionalized polymers are nonpolar; they adsorb mainly hydrophobic, organic, dissolved components. At the same time, functionalized polymers act as cation- and anion-exchange resins and adsorb mainly ionized molecules and ions. Agarous and cellulose sorbents are also used as matrices for biospecific and immune adsorbents [12].

The ability of non-organic adsorbents to bind different ions is important when they are used for medical purposes. However, non-organic matrices are significantly inferior to other adsorbents in biocompatibility, and they are not used for direct contact with blood [13].

2. Selective Sorbents

Selective sorbents, i.e. those which can remove certain toxicant from the circulation, include sorbents with confirmed ability to remove certain adverse biologically active molecules. At that, the removal of certain molecules may be based on the following principles:

(a) highly specific affine interactions between a specific ligand (e.g., an antibody) and a molecule to be removed (selective sorption); and

(b) various less specific, but sufficiently affine physico-chemical interactions ("semi-selective sorption").

2.1. Sorbents for removal of low-density lipoproteins. Increased concentrations of cholest-

лизированные полимеры неполярны и адсорбируют преимущественно гидрофобные органические растворенные компоненты, в то время как функционализированные полимеры действуют как катионо- или анионообменные смолы и адсорбируют в основном ионизированные молекулы и ионы. Также применение находят агарозные и целлюлозные сорбенты в качестве матриц для биоспецифичных и иммуноадсорбентов [12].

Способность неорганических адсорбентов связывать различные ионы представляет интерес при использовании их в медицинских целях. Однако неорганические матрицы значительно уступают другим адсорбентам в плане биосовместимости и не применяются для прямого контакта с кровью [13].

2. Селективные гемосорбенты

К селективным, т.е. способным удалять конкретные токсиканты из тока крови, могут быть отнесены сорбенты с доказанной способностью удалять определенные нежелательные биологически активные молекулы. При этом удаление конкретных молекул может быть основано на:

(а) высокоспецифичных аффинных взаимодействиях между специфическим лигандом (например, антителом) и удаляемой молекулой (селективная сорбция), и

(б) менее специфичных, но достаточно аффинных, разнообразных физико-химических взаимодействий («полуселективная сорбция»).

2.1. Сорбенты для удаления липопротеинов низкой плотности. Известно, что повышение концентрации холестерина в атерогенных аполипопротеин В100-содержащих липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Похожие виды гиперлипидемии, вызванные наличием дефекта в гене, кодирующем рецептор ЛПНП, являются еще одной формой нарушения липидного обмена. Блокирование рецептора, опосредующего эндоцитоз ЛПНП, приводит к накоплению ЛПНП в крови и развитию гиперлипидемии типа IIa, которая способствует развитию тяжелых форм атеросклероза и последующей ранней летальности. Клинический опыт показывает, что для таких больных даже введение максимальных доз гиполипидемических препаратов оказывается неэффективным, причем нередко случаи, когда введение препарата недопустимо по медицинским показаниям. В таких ситуациях привести общий холестерин и ЛПНП к нормальным значениям возможно только посредством экстракорпоральной терапии [21].

Как показывают исследования, способность сорбентов связывать атерогенные ЛПНП различается в зависимости от типа очищаемой физио-

терол in atherogenic apolipoprotein B100-containing low-density lipoproteins (LDL) are known to increase the risk of cardiovascular diseases. Similar types of hyperlipidemia caused by a defect in the gene encoding the LDL receptor represent another form of lipid metabolic disorders. The blocking of a receptor mediating LDL endocytosis leads to accumulation of LDL in blood and development of type IIa hyperlipidemia, which, in turn, contributes to development of severe forms of atherosclerosis and subsequent early mortality. The clinical experience demonstrates that administration of high doses of hypolipidemic products is ineffective in such patients. At that, there cases when administration of the drug is impossible because of medical contraindications. In such cases, the extracorporeal therapy is the only option to restore normal cholesterol and LDL levels [21].

Studies demonstrated that the ability of sorbents to bind atherogenic LDL differed depending on the type of the physiological fluid to be purified. For instance, they demonstrated that LDL sorption from plasma was more effective using Liposorber L, Liposorber D, LDL Lipopak, and LDL TheraSorb systems (Table 2) than sorption from the whole blood using DALI, LDL 300 and LNP 45 systems [21].

Besides, plasmasorbents can regenerate during the apheresis procedure; therefore, they have virtually limitless LDL capacity (the capacity is limited only by the duration procedure). At the same time, sorbents may be used in one cycle only. For this reason, despite the simplicity and cost-effectiveness of the hemoperfusion procedure, its effectiveness is insufficient when used in patients with very high LDL levels (more than 300 mg/dl) [25].

In general, the comparison of different plasmasorbents and sorbents intended for removal of LDL permits to conclude that the use of antibodies as ligands is the most appropriate option because it increases the selectivity, biocompatibility, and stability of the sorption system [21, 25].

2.2. Sorbents for treatment of autoimmune diseases. Autoimmune antibodies or antibody-containing immune complexes play a pathogenetic role in development of different autoimmune diseases related to primary impairment of the nervous system, bone, muscular, and connective tissue [26–31]. Therefore, removal of autoantibodies from the circulation is an effective way to treat patients with such diseases and myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and others. Immunoabsorption column systems for selective plasma perfusion or hemoperfusion available for the clinical use are presented in Table 3 [32–39].

A Japanese company Asahi Medical produces two types of plasmapheresis: Immusorba TR and Immusorba PH. Extraction of immunoglobulins takes place due to hydrophobic and electrostatic

Таблица 2. Гемо- и плазмасорбенты для удаления ЛПНП.
Table 2. Hemosorbents and plasmasorbents for removal of LDL.

Name of a hemosorbent	Manufacturer	Matrix	Ligand	References
Liposorber L Liposorber D LDL 300	Kaneka, Japan State Scientific Research Institute of Very Pure Biological Products, Federal Medico-Biological Agency, Russia Cardiological Scientific and Industrial Complex, Ministry of Health of Russia	Cellulose	Dextran sulfate — Polyclonal antibodies against LDL	[22] [21]
LDL Lipopak	POKARD, Russia	Agarose	Polyclonal antibodies against LDL	
LDL TheraSorb	Miltenyi, Germany	Agarose		[23]
DALI	Fresenius, Germany	Polyacrylimide	Polyacrylates	[24]

Примечание. Для таблиц 2–4: Matrix — матрица; Ligand — лиганд, of a hemosorbent — гемосорбента; LDL — ЛПНП; Lipopak — Липопак; Russia — Россия; State Scientific Research Institute of Very Pure Biological Products — Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов, Federal Medico-Biological Agency — Федеральное медико-биологическое агентство; Cardiological Scientific and Industrial Complex — кардиологический научно-производственный комплекс, Ministry of Health — Минздрав; POKARD — ПОКАРД; Cellulose — целлюлоза, Agarose — агароза (то же для табл. 3); Polyacrylimide — полиакриламид; Dextran sulfate — сульфат декстрана (то же для табл. 3); Polyclonal antibodies against LDL — поликлональные антитела к ЛПНП; Polyacrylates — полиакрилаты.

логической жидкости. Так, показано, что сорбция ЛПНП из плазмы с помощью систем Liposorber L, Liposorber D, ЛНП Липопак и LDL TheraSorb (табл. 2) была эффективнее, чем сорбция из цельной крови, проводимая с использованием систем DALI, ЛНП 300 и LNP 45 [21].

Кроме того, плазмасорбенты способны регенерировать в течение процедуры афереза, таким образом, они обладают практически неограниченной емкостью по ЛПНП (емкость ограничивается лишь продолжительностью процедуры). В свою очередь, гемосорбенты могут быть использованы лишь в одном цикле. По этой причине, несмотря на простоту и экономичность процедуры гемосорбции, ее эффективность является недостаточной при использовании у больных с очень высоким уровнем ЛПНП (более 300 мг/дл) [25].

В целом, сравнение различных плазмо- и гемосорбентов, предназначенных для удаления ЛПНП, позволяет сделать вывод о том, что использование в качестве лигандов антител является наиболее целесообразным поскольку способствует увеличению селективности, биосовместимости и стабильности сорбционной системы [21, 25].

2.2. Сорбенты для лечения аутоиммунных заболеваний. Аутоиммунные антитела или содержащие их иммунные комплексы играют патогенетическую роль в развитии различных аутоиммунных заболеваний, связанных с первичным поражением нервной системы, костной, мышечной и соединительной ткани [26–31]. Поэтому удаление аутоантител из циркуляции является эффективным способом лечения больных с такими заболеваниями, как миастения гравис, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие. Иммуноадсорбционные колоночные сис-

binding between the adsorbent and autoantibodies. Columns where tryptophan and phenylalanine amino acids immobilized on the hydrogel basis were used as ligands were effective in treatment of myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome, and Fischer syndrome [32].

The Kaneka (Japan) produces a plasmadsorption system Selesorb for treatment of the systemic lupus erythematosus [33]. Dextran sulfate used as a ligand may be selectively bound to anti-DNA and anti-cardiolipin antibodies due to electrostatic interactions [40].

The Cypress Bioscience (USA) Company manufactures a plasma perfusion system called Prosorba. Protein A from *S.aureus* bacteria is used as a ligand. Highly-affine interactions between a ligand and a IgG fragment permit to extract IgG and circulating immune complexes selectively. This system underwent clinical testing for treatment of rheumatoid arthritis [34, 35].

Protein A is also present as a ligand in a plasma perfusion system Immunosorba manufactured by a Swedish Company Excorim. The system is used for treatment of patients with myasthenia and other immunopathological disorders [36].

The principle of action of a Japanese column Medisorba MG with a synthetic protein is based on the antibody-antibody interaction. The column is intended for patients with myasthenia [37, 38].

Ig-Therasorb, a column with a similar mechanism of action, manufactured by a German Company Therasorb Medical Systems contains sheep polyclonal antibodies and is a universal treatment option for patients with different autoimmune diseases [32, 39].

Ig Adsopak, a column produced by a Russian Company Pokard, should also be mentioned. The column is based on a plasmasorbent containing poly-

Таблица 3. Гемо- и плазмасорбенты для лечения аутоиммунных заболеваний.
Table 3. Hemosorbents and plasmasorbents for treatment of autoimmune diseases.

Name	Manufacturer	Matrix	Ligand	References
Immusorba PH	Asahi Medical, Japan	Hydrogel PVOH	Phenylalanine	[32]
Immusorba TR			Tryptophan	
Selesorb	Kaneka, Japan	Cellulose	Dextran sulfate	[33]
Medisorba MG	Kuraray, Japan	Cellulose	Cholinergic receptor	[37, 38]
Ig-Therasorb	Therasorb Medical Systems, Germany	Cellulose	Sheep polyclonal antibodies	[39]
Prosorba	Cypress Bioscience, USA	Silicagel	Protein A	[34, 35]
Immunosorba	Excorim, Sweden	Agarose		[36]

Примечание. Hydrogel PVOH — гидрогель ПВС; Silicagel — силикагель; Phenylalanine — фенилаланин; Tryptophan — триптофан; Cholinergic receptor — холинорецептор; Sheep polyclonal antibodies — поликлональные антитела овец; Protein — белок.

темы для селективной плазмо- или гемоперфузии, доступные для клинического использования представлены в табл. 3 [32–39].

Японская компания Asahi Medical предлагает два типа колонок для плазмоперфузии — Immusorba TR и Immusorba PH. Извлечение иммуноглобулинов происходит за счет гидрофобного и электростатического связывания между адсорбентом и аутоантителами. Колонки, в которых в качестве лигандов на гидрогелевой основе иммобилизованы аминокислоты триптофан и фенилаланин, успешно использовались для лечения миастении гравис, синдрома Гийена-Барре и синдрома Фишера [32].

Компания Канека (Япония) выпускает плазмосорбционную систему Selesorb для лечения системной красной волчанки [33]. Используемый в качестве лиганда сульфат декстрана селективно связывается с антителами к ДНК и кардиолипину благодаря электростатическим взаимодействиям [40].

Фирма Cypress Bioscience (США) располагает системой плазмоперфузии под названием Prosorba. В качестве лиганда используется белок А (Protein A) бактерий *S.aureus*. Высокоаффинное взаимодействие между лигандом и фрагментом IgG позволяют селективно извлекать IgG и циркулирующие иммунные комплексы. Данная система была успешно клинически апробирована при лечении ревматоидного артрита [34, 35].

Белок А также присутствует в виде лиганда в системе плазмоперфузии Immunosorba шведской компании Excorim, используемой для лечения больных с миастенией и другими иммунопатологическими заболеваниями [36].

В основе действия японской колонки Medisorba MG с синтетическим белком в качестве лиганда лежит взаимодействие антиген-антитело. Колонка предназначена для больных, страдающих миастенией [37, 38].

Колонка с аналогичным принципом действия Ig-Therasorb немецкой компании Therasorb Medical Systems содержит лиганд — поликлональные антитела овец и является универсаль-

clonal antibodies against human IgG. Spherical granules of the matrix containing antibodies have an ability to pass human plasma and bind immunoglobulins G (IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4), immunoglobulin M (IgM), and immune complexes. All other plasma components return to patient's circulation. The labeled capacity of the Ig Adsopak® 200 column is equal to 3.6–4.0 g of immunoglobulins. The use of these columns permits to remove up to 30 g of immunoglobulins per procedure; at that, the concentration of all other plasma components is not affected [41]. Technical characteristics of the column demonstrate its good therapeutic potential, which should be confirmed in clinical trials.

2.3. Sorbents for removal of bilirubin.

Bilirubin is a product of gem-containing protein catabolism. It is toxic for mitochondria at high concentrations, thus leading to disorders in the central nervous system [42]. It has been demonstrated that the endoplasmic reticulum stress (ER stress) led to inflammatory reactions and apoptotic death of neurons under the effect of excessive bilirubin concentrations [43]. Recent studies demonstrate high neurotoxicity of high bilirubin concentrations, at least, for nervous system cells including brain cells [44–45]. Numerous studies evaluating the relevance of excessive bilirubin concentrations for impairment of nervous system functions in newborns (especially, in the event of preterm delivery) keep drawing attention of many clinicians worldwide [46–49]. There are some reports on the relevance of hyperbilirubinemia in the postnatal period for hearing impairment in countries with insufficient economic resources [50]. These findings confirm the toxic effect of high bilirubin concentrations, at least, on the most sensitive sphere: immature nervous system of newborns. There is not enough evidence confirming hypersensitivity of other patient populations with an increased risk of antioxidant protection failure (the elderly, critical states, post-septic patients) to the neurotoxic effect of bilirubin.

Different liver diseases, such as biliary cirrhosis, liver cirrhosis, fulminant hepatitis, toxic hepati-

ным средством лечения больных с различными аутоиммунными заболеваниями [32, 39].

Следует отметить отечественную разработку компании НПФ Покард — колонку Ig Adsopak (Россия). Основу колонки составляет плазмсорбент, содержащий поликлональные антитела против IgG плазмы крови человека. Сферические гранулы матрицы, содержащие антитела, обладают способностью пропускать плазму крови человека, связывая все иммуноглобулины G (IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4), а также иммуноглобулин M (IgM) и иммунные комплексы. Все остальные компоненты плазмы возвращаются в кровоток пациента. Заявленная емкость колонки Ig Адсопак® 200 составляет 3,6–4,0 грамм иммуноглобулинов. Применение данных колонок позволяет удалять до 30 г иммуноглобулинов за процедуру, при этом концентрация всех остальных компонентов плазмы не меняется [41]. Технические данные колонки свидетельствуют о хорошем терапевтическом потенциале, который должен быть верифицирован в клинических исследованиях.

2.3. Сорбенты для удаления билирубина.

Билирубин — продукт катаболизма гем-содержащих белков. В очень высоких концентрациях он токсичен для митохондрий, что, в первую очередь, приводит к нарушениям на уровне ЦНС [42]. Показано, что возникающий под воздействием избыточных концентраций билирубина стресс эндоплазматической сети (ER стресс) приводит к провоспалительным реакциям и апоптотической гибели нейронов [43]. Недавние исследования свидетельствуют в пользу высокой нейротоксичности высокого содержания билирубина, по крайней мере, для клеток нервной системы, включая клетки мозга [44–45]. Многочисленные исследования, посвященные значению избыточных концентраций билирубина для нарушения функционирования нервной системы у новорожденных (в особенности — при преждевременном родоразрешении), сегодня снова привлекают внимание многих клиницистов в мире [46–49]. Появляются отдельные сообщения и о значении гипербилирубинемии в постнатальном периоде при развитии расстройств слуха в странах с недостаточностью экономических ресурсов [50]. Все это свидетельствует в пользу токсического действия высоких концентраций билирубина, по крайней мере, на наиболее чувствительную сферу — незрелую нервную систему новорожденных. Пока нет достаточной доказательной базы, свидетельствующей о повышенной чувствительности к нейротоксическому действию билирубина других групп больных с повышенным риском недостаточности антиоксидантной защиты (старческий возраст, критические состояния, постсептические больные).

Различные заболевания печени, такие как первичный билиарный цирроз, цирроз печени,

tis, viral hepatitis, postoperative hepatitis and other diseases are associated with hyperbilirubinemia. Being a biomarker of liver impairment severity, its pathogenetic relevance for these diseases is still unclear. Besides, a medium increase in the bilirubin concentration is considered a part of a protective response in diseases associated with the oxidizing stress; it is also linked to its ability to suppress the immune system, inhibit protein phosphorylation and modulate signal cascades, first of all, in vascular endothelium [51]. However, too high bilirubin concentrations are obviously toxic for body cells, and removal of bilirubin using specific sorbents might improve the course of different diseases associated with extra amount of bilirubin in circulation. However, removal of both bilirubin and unidentified toxic substances associated with bilirubin increase in blood could be the actual reason of improvement of clinical parameters after the sorption.

The excess of bilirubin is known to bound to albumin easily thus contributing to bilirubin elimination. Therefore, plasma or albumin transfusion is a widely applied method of treatment of conditions associated with hyperbilirubinemia. However, in this case, there is a risk of viral infections and hypersensitivity. Dialysis against albumin solution is another high-tech detoxification technique. MARS [52], SPAD [53], and Prometheus [54] are examples of such systems. However, this technique has its shortcomings, and its wide application is limited, first of all, by its high price.

Japanese adsorption columns Plasorba BR-350 (Asahi Medical) [55] and Medisorba BL-300 (Kuraray) [56] were proposed as a perspective alternative. Positively charged quaternary ammonium salt serves as a ligand in these systems which permits to capture bilirubin which has a negative charge on carboxylic groups. However, this ligand has a relatively low selectivity. Hydroxyethyl methacrylate coating improving the selectivity was applied onto the Medisorba BL-300 adsorbent in order to decrease the non-specific sorption. Characteristics of plasmasorbents decreasing bilirubin blood levels are presented in Table 4 [55, 56].

The effectiveness of sorption for decreasing bilirubin blood levels has been confirmed in clinical trials [55]. However, it should be noted, that these columns extract not more than 30–50% of bilirubin per procedure; at that, their volume is quite great: 300–350 ml.

2.4. Sorbents for treatment of sepsis. A number of studies demonstrated that hemoperfusion through special adsorbents stabilized the state of patients with sepsis [57–60]. Clinical trials demonstrated the potential of sorption columns for removal/decrease in blood of bacterial endotoxins (BE) — lipopolysaccharides (LPS), cytokines involved in the pathogenesis of sepsis, microorganisms, and WBCs from blood [58–60].

фульминантный гепатит, токсический гепатит, вирусный гепатит, послеоперационный гепатит и другие ассоциируются с гипербилирубинемией. Билирубин является биомаркером тяжести поражения функции печени, но его патогенетическое значение для перечисленных заболеваний остается под вопросом до сих пор. Более того, средние значения повышения уровня билирубина рассматриваются как часть протективного ответа при заболеваниях, ассоциированных с окислительным стрессом, и связываются с его способностью подавлять иммунную систему, ингибировать фосфорилирование белков и модулировать сигнальные каскады, в первую очередь в эндотелии сосудов [51]. Однако слишком высокие значения билирубина, видимо, действительно токсичны для клеток организма, потому что удаление билирубина специфическими сорбентами приводило к улучшению течения разных заболеваний. Впрочем, удаление вместе с билирубином неизвестных токсических веществ на самом деле могло быть истинной причиной улучшения клинических показателей после такой сорбции.

Известно, что избыток билирубина легко связывается альбумином, что способствует выведению билирубина из организма. Поэтому распространенным методом лечения больных с заболеваниями, сопровождающимися гипербилирубинемией, является переливание плазмы либо раствора альбумина. Однако в этом случае возникает риск вирусной инфекции или развития гиперчувствительности. Другим, высокотехнологичным способом детоксикации организма, является диализ против раствора альбумина. Примерами подобных систем являются MARS [52], SPAD [53] и Prometheus [54]. Однако данный метод не лишен недостатков, но в первую очередь его широкое применение ограничено высокой ценой.

В качестве перспективной альтернативы были предложены японские адсорбционные колонки Plasorba BR-350 (Asahi Medical) [55] и Medisorba BL-300 (Kuraray) [56]. Лиганд в данных системах представляет собой положительно заряженную четвертичную соль аммония, которая позволяет эффективно захватывать билирубин, имеющий отрицательный заряд на карбоксильных группах. Однако этот лиганд обладает сравнительно низкой селективностью. С целью снижения неспецифической сорбции на адсорбент Medisorba BL-300 нанесено покрытие из гидроксипропилметакрилата, способствующее повышению селективности. Характеристики плазмсорбентов, снижающих уровни билирубина в крови, представлены в таблице 4 [55, 56].

Эффективность сорбции для снижения уровня билирубина в крови показана в клинических исследованиях [55]. Однако следует признать, что данные колонки извлекают не более

2.4.1 Toraymyxin. At present, several hemoperfusion columns are used in clinical practice worldwide. Historically, the Toraymyxin™ column (Toray Medical Co., Ltd Japan) was the first column for extracorporeal therapy of sepsis. It had been used in Japan for treatment of sepsis since 1994 [61]. In 2014, these columns were used for treatment of more than 100,000 patients with sepsis with low incidence of adverse effects (less than 1%) [63]. The cartridge is constructed as follows: polymyxin B is covalently immobilized in threads from polystyrene/polyethylene, thus permitting to remove BE selectively avoiding elution of ligand. Immobilization is carried out due to a reaction with the amino group of a diaminobutyric acid fragment [64]; at that, polymyxin B concentration is 5 mg per 1 g of polystyrene [5, 65]. The company web-site specifies the column parameters: the volume is 135 ml, and the sorbent weight is 56 g; it is sterilized by pressurized superheated vapor; the flow rate is 80–120 ml/min (optimal flow rate: 100 ml/min); the run time is 2 h [66].

The mechanism of action of the device includes the removal of BE [67–71]; at that, proinflammatory cytokine/factors (IL-6, HMGB1, sRAGE) blood levels also decrease [72–74]. The column permitted to remove up to 64,000 ng (64,000 EU) of BE from bovine plasma per hemoperfusion procedure [68, 69]. In a clinical setting, the IL-6 level was reduced by 2.5-fold in patients within 24 hours after stating the procedure [75].

The effectiveness of the column was tested *in vivo* in dogs for treatment of *E.coli*-induced sepsis. It has been demonstrated that the survival of animals after hemoperfusion increased from 12.5% to 83% [76]. There were reports on phase II clinical trials with Toraymyxin™ (70 patients in the study group vs. 33 patients receiving standard therapy in the reference group). It was noted that a two-week survival rate in the Toraymyxin™ was equal to 54.1% vs. 36.4% in the reference group ($P<0.05$) [77]. The subsequent phase III of the clinical trial has no purpose to evaluate the survival rate of patients; attention was paid to evaluation of BE and cytokine concentrations changes [78, 79]. 1 425 patients participated in 28 trials; 978 patients underwent extracorporeal therapy using Toraymyxin™ cartridges, 447 patients received conventional therapy [79]. Most studies were performed in Japan. Principal parameters of treatment effectiveness using Toraymyxin™ are presented in Table 5 (according to [77, 80–102]).

A multicenter randomized trial of the extracorporeal treatment of sepsis using Toraymyxin™ in European countries started only in 2005. First trials were performed in 35 patients with severe abdominal infections (17 subjects in the Toraymyxin™ group and 18 subjects in the reference group). It was demonstrated that hemodynamic and cardiac function parameters improved in

Таблица 4. Плазмасорбенты для удаления билирубина.
Table 4. Plasmasorbents for removal of bilirubin.

Name	Manufacturer	Matrix	Ligand	References
Plasorba BR-350	Asahi Medical, Japan	Styrene/divinyl benzene copolymer	Quaternary salt of ammonium	[55]
Medisorba BL-300	Kuraray, Japan	Styrene/divinyl benzene copolymer	Quaternary salt of ammonium and hydroxyethyl methacrylate coating	[56]

Примечание. Hydrogel PVOH — гидрогель ПВС; Silicagel — силикагель; Phenylalanine — фенилаланин; Tryptophan — триптофан; Cholinergic receptor — холинорецептор; Sheep polyclonal antibodies — поликлональные антитела овец; Protein — белок.

30–50% билирубина за одну процедуру, при этом их объем достаточно велик: 300–350 мл.

2.4. Сорбенты для лечения сепсиса. В ряде исследований показано, что использование детоксикационной гемосорбции стабилизировало состояние больных при сепсисе [57–60]. Клинические исследования выявили потенциал сорбционных колонок для удаления из крови больного бактериальных эндотоксинов (БЭ) — липополисахаридов (ЛПС), участвующих в патогенезе сепсиса цитокинов, микроорганизмов, лейкоцитов [58–60].

2.4.1 Toraymyxin. На настоящий момент в клинической практике используется несколько колонок для гемосорбции как отечественного, так и импортного производства. Исторически первой колонкой для экстракорпоральной терапии сепсиса является Toraymyxin™ (Toray Medical Co., Ltd Япония), которая применяется в Японии для лечения сепсиса с 1994 года [61]. К 2014 г. в мире эти колонки были использованы при лечении более 100 000 больных с сепсисом с низкой частотой неблагоприятных эффектов (менее 1%) [63]. Картридж построен следующим образом: полимиксин-В ковалентно иммобилизован на нитях из полистирола/полиэтилена, что позволяет селективно удалять БЭ и при этом не происходит вымывания лиганда. Иммобилизация осуществляется благодаря реакции между аминогруппой фрагмента диаминамасляной кислоты [64]; при этом содержание полимиксина-В составляет 5 мг на 1 г полистирола [5, 65]. На сайте компании указаны параметры колонки: объем — 135 мл, вес сорбента — 56 г, стерилизация — перегретым паром под давлением, скорость тока — 80–120 мл/мин (оптимально — 100 мл/мин), время процедуры гемосорбции — 2 ч [66].

Механизм действия устройства заключается в удалении БЭ [67–71], при этом наблюдается снижение содержания в крови и провоспалительных цитокинов: IL-6, HMGB1, sRAGE [72–74]. Колонка позволяла удалять путем гемоперфузии до 64000 нг (640000 ЕЭ) БЭ из бычьей плазмы [68, 69]. При этом через сутки после применения колонки у больных содержание IL-6 снижалось в 2,5 раза [75].

Эффективность использования колонки была исследована также и *in vivo* на собаках для лечения *E.coli*-индуцированного сепсиса. Было по-

the Toraymyxin™ group, however, the survival rate did not differ significantly in both groups on Day 28. There was also no visible decrease in LPS concentration in the Toraymyxin™ group [94]. Then, there was a multicenter trial in Italy in patients with septic shock caused by abdominal infections after surgical interventions (64 subjects: 34 — Toraymyxin™ group, 30 — reference group) [107]. This study demonstrated a greater effectiveness of treatment with Toraymyxin™ as compared to the standard therapy according to the following criteria: increased BP, decreased vasopressor support, relieved multiple organ failure (according to the SOFA scale), and increased overall survival on Day 28. However, a number of authors criticized the study design [108, 109]. It should be noted, that the trial was discontinued prematurely for ethical reasons because of the difference in the mortality rate between the two groups.

A number of studies specifying the mechanism of operation of the Toraymyxin™ column was performed, however, the results were to a considerable extent inconsistent [94, 110–113]. Nevertheless, clinical results demonstrated that the most significant effect of Toraymyxin™ was evident in septic shock patients accompanied by systemic inflammatory reaction [114]. However, the insufficient sample did not provide clear evidence for precise recommendations.

It should be noted, that no advantages of Toraymyxin™ over the standard treatment could be found in several studies. In a study [115] performed in Japan in one hospital in 2006–2012, 10 lethal outcomes were registered in a group of 16 patients with septic shock caused by Gram-negative bacteria and hematological disorders; this mortality rate was considered as unusually high. Therefore, the authors concluded that the hematological disorders represented contraindications for the use of Toraymyxin™. Another clinical study [116] seems quite promising. Despite a decrease in the BE concentration on the average by 74.4% after the treatment with Toraymyxin™, the mortality rate was relatively high (47%). At that, even removal of 98.8% of LPS did not result in patient's recovery in one case.

Therefore, researches anticipate results of new expanded clinical trials, which are intended to specify the actual effectiveness of treatment of severe sepsis and septic shock using polymyxin-containing columns

Reviews

Таблица 5. Исследование эффективности терапии Toraymyxin™.
Table 5. Studies of the effectiveness of treatment using Toraymyxin™.

Test parameter	The number of studies (the number of subjects)	Mean values during the extracorporeal therapy using Toraymyxin™ (or standard therapy)
Mortality ¹	15 (920)	33.5% (61.5%)
LPS concentration	17 (455)	decrease by 21.2 pg/ml
Median BP	12 (275)	increase by 19 mmHg
Required dose of vasopressors ²	4 (96)	decrease by 1.8 µg/kg/min
PaO ₂ /FiO ₂	7 (151)	increase by 32

Note. ¹ — The mortality rate was assessed on Days 14 [76], 28 [80, 82, 87, 91–93], 30 [79, 83–84], and 60 [86]. In a number of cases, the day when this parameter has been assessed remains unspecified [81, 85, 88, 90]. ² — Dopamine/dobutamine.

Примечание. ¹ — Смертность оценивали на 14-й [76], 28-й [80, 82, 87, 91–93], 30-й [79, 83–84] и 60-й день [86]. В ряде случаев не ясно, в какой период времени оценен данный параметр [81, 85, 88, 90]. ² — Дофамин/добутамин. Test parameter — исследуемый параметр; The number of studies (the number of subjects) — количество исследований (число пациентов); Mean values during the extracorporeal therapy using Toraymyxin™ (or standard therapy) — среднее значение параметра при проведении экстракорпоральной терапии с использованием Toraymyxin™ (или стандартного лечения); Mortality — смертность; LPS concentration — содержание ЛПС; Median BP — среднее АД; Required dose of vasopressors — требуемая доза вазопрессора; decrease by — уменьшение на; increase by — увеличение на.

казано, что выживаемость животных после проведении процедуры гемосорбции повысилась с 12,5 до 83% [76]. Сообщалось о проведении фазы II клинических испытаний с использованием Toraymyxin™ (70 больных против группы сравнения — 33 больных, получавших стандартное лечение). Отмечено, что двухнедельная выживаемость в группе Toraymyxin™ составила 54,1% против 36,4% в контрольной группе ($p < 0,05$) [77]. В последующей фазе III клинических испытаний не ставилась задача оценить выживаемость пациентов, внимание уделялось оценке изменения концентрации БЭ и цитокинов [78, 79]. В 28 исследованиях приняло участие 1425 человек, 978 получили экстракорпоральную терапию с использованием картриджей Toraymyxin™, 447 — конвенциональную терапию [79]. Большинство исследований проведено в Японии. Основные показатели эффективности терапии с помощью Toraymyxin™ приведены в таблице 5 (по данным [77, 80–102]).

Мультицентровое рандомизированное исследование экстракорпоральной терапии сепсиса с помощью Toraymyxin™ в европейских странах началось лишь в 2005 г. Первые исследования проводили на 35 пациентах с тяжелыми инфекциями брюшной полости (17 человек в группе Toraymyxin™ и 18 — в контрольной группе). Было показано, что в группе Toraymyxin™ у больных улучшаются функции гемодинамики и сердечной деятельности, однако выживаемость на 28-й день в обеих группах статистически значимо не отличалась. Также не отмечено заметного снижения концентрации ЛПС в группе больных с Toraymyxin™ [94]. Затем было проведено мультицентровое исследование в Италии на пациентах с септическим шоком, вызванным инфекциями брюшной полости после хирургического вмешательства (64 человека: 34 — группа Toraymyxin™,

for extracorporeal application. One of these studies initiated in 2010 will be completed in the USA in July, 2017 (Safety and Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion (PMX) for Septic Shock — EUPHRATES) [117]. The first results of another study performed in Europe (EUPHAS 2) in 57 centers with participation of 357 patients (305 of them had septic shock) will be published in December, 2016 [118]. The analysis of patient's register hospitalized with sepsis or septic shock over the period of 5 years (2010–2014) demonstrated that despite prescription of extracorporeal hemoperfusion using the PMX-HP column (1 or 2 cycles), the 28-day survival rate was low and equal to 54.5% (47.5% in lung infection and 60.4% in abdominal infection). Only in patients with significant improvement of cardiovascular symptoms after extracorporeal hemoperfusion, the survival rate was relatively high (75% vs. 39% in patients without improvement of cardiovascular symptoms after the procedure). No serious life-threatening complications were registered. As for the mortality rate, the results complied with the studies demonstrated a 48.7% hospital mortality rate due to septic shock in France and a 44% mortality rate in Asian countries over the same period of time [119, 120]. The 28-day mortality rate in patients with septic shock in abdominal infections estimated in the EUPHAS 2 study (64.5%) complied with that in earlier EUPHAS (68%) studies. Therefore, the trial did not demonstrate any difference in the survival rate as compared to other patient cohorts with diagnosed severe infectious complications. As a matter of fact, the study design was not intended to perform a comprehensive analysis of the effect of hemoperfusion using polymyxin-containing columns on the patient's survival rate. This analysis is expected within the frames of the EUPHRATES study, whose results are to be published during the second half of 2017.

Since clinical data on the use of this column in severe sepsis and septic shock are contradictory, atten-

30 — контрольная группа) [107]. Данное исследование выявило большую эффективность лечения с использованием Toraymyxin™ по сравнению со стандартной терапией по следующим признакам: повышение АД, снижение вазопрессорной поддержки, уменьшение полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) и увеличение общей выживаемости на 28-е сутки. Однако у ряда авторов данное исследование вызвало критические замечания к организации проведения исследований [108, 109]. Следует отметить, что исследование было остановлено раньше намеченного срока по этическим соображениям из-за разницы в смертности в двух группах.

Был проведен ряд исследований, направленных на уточнение механизма действия колонки Toraymyxin™, однако результаты, в значительной мере оказались противоречивыми [94, 110–113]. Впрочем, клинические результаты позволяли полагать, что наибольший эффект при применении Toraymyxin™ может быть достигнут, если применяется с целью предотвращения развития наиболее опасного осложнения — септического шока у больных с системной воспалительной реакцией [114], однако явная недостаточность размера выборки не позволила давать четкие рекомендации.

Следует отметить, что в нескольких исследованиях не удалось обнаружить преимущества применения Toraymyxin™ перед стандартным лечением. В исследовании [115], проведенном в Японии в рамках одного стационара в 2006–2012 гг., из 16 пациентов с септическим шоком, вызванным грамотрицательными бактериями, и гематологическими нарушениями, наблюдалось 10 летальных исходов, что явилось необычно высоким показателем. Поэтому авторами был сделан вывод, что проблемы гематологического характера являются противопоказанием к терапии Toraymyxin™. Умеренно обнадеживающим следует признать исследование [116]. Несмотря на снижение концентрации БЭ в среднем на 74,4% после проведения терапии Toraymyxin™, смертность оказалась довольно высокой — 47%. При этом даже удаление 98,8% ЛПС не привело к выздоровлению больного в одном случае.

Поэтому столь ожидаемы результаты проводящихся новых расширенных клинических исследований, призванных прояснить подлинную эффективность лечения тяжелого сепсиса и септического шока с помощью полимиксин-содержащих колонок для экстракорпорального использования. Одно из таких мультицентровых клинических исследований, начатое в 2010 г, будет закончено в июле 2017 г. в США (Safety and Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion (PMX) for Septic Shock — EUPHRATES [117]. Первые результаты другого исследования, проводимого в Европе (EUPHAS 2) с участием 57 центров и ох-

tion should be paid to the time of column application. As a rule, they were used relatively early, within the first 24 hours after admission of patients in the ICU. In particular, this was done in the EUPHAS 2 study. Only in one study published less than 6 months ago, even more early timeframes for the onset of extracorporeal hemoperfusion using polymyxin-containing columns were specified. For instance, in a limited study in Japan (47 patients) demonstrated that the mortality rate in the group of patients who underwent hemoperfusion within the first 8 hours after prescription of vasopressors (catecholamines) was nearly thrice as low as that in the group of patients who underwent hemoperfusion later (15.4% vs. 42.8%, $P=0.03$, $n=23$ и $n=24$, respectively) [121]. At that, the groups did not differ in subjects' age, sex, APACHE II and SOFA scores, infection location (lungs, abdomen, urogenital system, mediastinum, blood), and isolated microorganisms (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *Enterobacter* spp.). The two patient groups who underwent hemoperfusion (early procedure or later procedure) differed significantly in the time passed from administration of catecholamines to admission in the ICU (1.8 h vs. 9.9 h, $P=0.0004$), and the time from admission to the ICU to the beginning of hemoperfusion (4 h vs. 13.1 h, $P=0.0001$) [121]. Therefore, the time factor (decision making — beginning of the procedure) is crucial for determining the clinical efficacy of column hemoperfusion. Of course, a limited sample deteriorate the value of the conclusions of this small, simple, but promising study; it seems reasonable to continue it in other centers, including those in Russia.

2.4.2 LPS Adsorber. At present, there are other hemoperfusion columns in addition to Toraymyxin™, which are adapted for treatment of septic patients. First, LPS Adsorber column should be mentioned (Alteco Medical AB, Sweden). Its basic principle is removal of LPS, therefore LPS Adsorber, as well as Toraymyxin™ is suitable for treatment of sepsis caused by Gram-negative bacteria. The device consists of a frame filled with polyethylene plates on which an LOS-specific protein was immobilized. There are insufficient data on its clinical application, but there is a number of reports on its successful use [122, 123].

2.4.3 oXiris. The Gambro Lundia AB Company presented another interesting solution for treatment of sepsis: an oXiris™ hemofilter, which is intended for removal of highly molecular compounds, in particular, BE. Membranes oXiris™ are constructed as follows. A well-known dialysis membrane AN69 was used as a basis; it consists of poly(acrylonitrile-co-sodium methallyl sulfonate) [124], therefore, it contains no negatively charged sulfonate groups on its surface. A polyethyleneimine layer was applied onto the AN69 membrane; the layer firmly attached to the membrane due to electrostatic interactions. Heparin serves as an external layer, which provides membrane

вавшего 357 больных (из них 305 больных с септическим шоком), опубликованы в декабре 2016 г. [118]. Анализ регистра пациентов, госпитализированных в течение 5 лет (2010–2014 гг.) и у которых было выявлено состояние тяжелого сепсиса или септического шока, выявил, что, несмотря на назначение экстракорпоральной гемосорбции с использованием колонки РМХ-НР (1 или 2 цикла), 28-дневная выживаемость оставалась низкой — 54,5% (47,5% при инфекции легких и 60,4% при абдоминальной инфекции). Только выживаемость больных, у которых было выявлено значительное улучшение показателей со стороны сердечно-сосудистой системы после экстракорпоральной гемосорбции, была достаточно высокой — 75% (по сравнению с 39-процентной выживаемостью больных без улучшения функции сердечно-сосудистой системы после проведения процедуры). Никаких серьезных осложнений, угрожающих жизни больного, выявлено не было. По показателю летальности результаты соответствовали исследованиям, выявивших 48,7-процентную госпитальную летальность от септического шока во Франции и 44-процентную летальность в азиатских странах в тот же период времени [119, 120]. Уровень 28-дневной летальности пациентов с септическим шоком при абдоминальных инфекциях, выявленный в исследовании EUPHAS 2 (64,5%), соответствовал таковому при более ранних исследованиях EUPHAS (68%). Таким образом, проводимое исследование не выявило разницы по выживаемости пациентов при сравнении с другими когортами пациентов с выявленными тяжелыми инфекционными осложнениями. Правда, сам характер исследования изначально не был предназначен для полноценного анализа влияния гемосорбции с использованием колонки с полимиксином на выживаемость пациентов. Такого анализа ждут от исследования EUPHRATES, результаты которого будут доступны во второй половине 2017 г.

В связи с противоречивостью клинических данных в отношении использования данной колонки при тяжелом сепсисе и септическом шоке, следует обратить внимание на время использование колонок. Как правило, их старались использовать достаточно рано — в течение первых суток после поступления пациентов в отделения интенсивного лечения. В частности, так было в исследовании EUPHAS 2. Только в одном исследовании, опубликованном менее полугода назад, использовали еще более четкие ранние временные критерии при назначении экстракорпоральной гемосорбции с использованием полимиксин-содержащих колонок. Так, в ограниченном исследовании в Японии (47 пациентов) было показано, что показатель летальности в группе

hemocompatibility [125]. Polyethyleneimine participates in the BE adsorption due to positively charged amino groups and can interact with LPS phosphates. Polyethyleneimine can extract BE from plasma almost as effectively as polymyxin B [126]. According to manufacturer's data, the capacity of one cartridge is more than 13,000 EU for the bovine blood contaminated with BE, which is significantly less than for the Toraymyxin™ (640,000 EU). The dynamics of adsorption of BE and clinically relevant cytokines are presented on the company website figures [66, 125].

Clinical trials with the oXiris™ hemofilter were carried out (25 patients). No significant adverse events were registered; however, there were no data on the treatment efficacy. In vivo sepsis model testing was performed in pigs having 35 kg in weight and infected with *P. aeruginosa*. Hemofiltration using a AN69 membrane was performed as a reference therapy. In general, hemodynamic parameters improved and BE blood level decreased. However, no significant changes in the cytokine levels were observed, except IL-1 β , whose level decreased during the use of oXiris™ [125]. A clinical trial of oXiris™ was performed in Hong Kong recently. Sixty-two patients with acute renal insufficiency and clinically confirmed sepsis (a complication of an infectious disease caused by Gram-negative bacteria) were enrolled in the study. It demonstrated that hemofiltration lowered median SOFA scoring significantly as compared to the reference group. The mortality rate was the same in both groups [127]. Further clinical trials will permit to verify the effectiveness of oXiris™ in treatment of sepsis and to determine patient groups and hemofiltration conditions which will allow to determine all clinical criteria for sepsis therapy to the greatest extent.

2.4.4 Diethylaminoethyl cellulose-based sorbents. Diethylaminoethyl cellulose (DEAE-cellulose) is another sorbent used for removal of BE from plasma of patients with sepsis (15 patients) [128]. Decreased LPS, cytokine (IL-6), C-reactive protein, and fibrinogen plasma levels were registered. At that, no significant adverse events were observed; however, there were no improvement in patients' state according to the state assessment scale (APACHE II), HR, BP, and body temperature. The mortality rate was 26.7% on Day 28. The authors consider their findings moderately encouraging; however, there are not enough data to conclude on the effectiveness of the proposed treatment option for sepsis.

2.4.5 Liposorb. Novel sorbents are developing in Russia and CIS for treatment of sepsis by hemoperfusion. First, a Byelorussian invention Liposorb should be mentioned. Liposorb was made based on hemocompatible polyacrylamide hydrogel with covalently cross-linked polymyxin B/colistin included in the original mass-exchange unit. No decreases in blood corpuscle counts and hemoglobin level, as well as sig-

больных, которым проводили гемосорбцию в течение первых 8 часов после назначения вазопрессоров (катехоламины), был почти в 3 раза ниже, чем в группе пациентов, которым проводили гемосорбцию позже (15.4% против 42.8%, $p=0,03$, $n=23$ и $n=24$, соответственно) [121]. При этом группы не различались по возрасту, полу, показателям APACHE II и SOFA, локализации инфекции (легкие, абдоминальная область, моче-половая система, средостение, кровь), выделенным микроорганизмам (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *Enterobacter* spp.). Данные две группы пациентов, которым проводили гемосорбцию (ранняя процедура или более поздняя процедура), значительно отличались только по времени, прошедшему от введения катехоламинов до поступления в палату интенсивного лечения (1,8 часа против 9,9 часов, $p=0,0004$), а также времени, прошедшем от поступления в палату интенсивного лечения до начала процедуры гемосорбции (4 часа против 13,1 часа, $p=0,0001$) [121]. Таким образом, фактор времени: принятие решения-начало процедуры — явился самым существенным фактором для выявления столь значимого эффекта колоночной гемосорбции. Естественно, ограниченность выборки снижают ценность выводов, но не умаляют достоинств этого небольшого, несложного и столь перспективного исследования, которое представляется целесообразным продолжать в других центрах, в том числе в России.

2.4.2 LPS Adsorber. Помимо Toraymyxin™ на сегодняшний день существуют и другие колонки для гемосорбции, адаптированные для лечения септических больных. В первую очередь, следует упомянуть LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Швеция). Основной принцип работы — удаление ЛПС, поэтому LPS Adsorber так же, как и Toraymyxin™ пригоден для лечения сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями. Устройство состоит из корпуса, заполненного пластинами из полиэтилена, на которые иммобилизован ЛПС-специфический белок. Данных по клиническому использованию на настоящий момент накопилось пока недостаточно, но есть ряд сообщений об успешном применении [122, 123].

2.4.3 oXiris. Компания Gambro Lundia AB представила на рынок еще одно интересное решение для лечения сепсиса — гемофильтр oXiris™, который предназначен для удаления высокомолекулярных соединений, в частности, БЭ. Мембраны oXiris™ построены следующим образом. В качестве основы использована известная диализная мембрана AN69 представляющая собой поли(акрилонитрил-со-натрия металил сульфонат) [124], поэтому она содержит отрицательно заряженные сульфонатные группы на поверхности. На мембрану AN69 нанесен слой полиэтиленимина, который прочно удерживается на мембране за

значительные изменения в липид пероксидации параметров, blood coagulation system, and aggregating properties of RBC and platelets were observed during its use [129]. In addition, in vivo studies demonstrated that Liposorb had a satisfactory sorption capacity in relation to *E. coli*, which became apparent in relieving endotoxin shock symptoms and severe hemodynamic disorders after introduction of sorbent-pretreated BE test dose to rabbits [130].

A clinical trial of the sorbent was performed to determine the effectiveness of treatment of patients diagnosed with a septic shock [131]. Hemoperfusion significantly improved the patient's condition and course of the infection. An increase of overall peripheral vascular resistance in the form of increased maximum and minimal BP was a relevant sign of positive effects of the hemoperfusion. Positive hemodynamic changes led to reduction of doses of drugs providing the increase of the peripheral vascular tone and stroke volume. Along with these changes, almost all patients in this group experienced gradual relief of tachycardia during hemoperfusion. Repeated hemoperfusion permitted to switch patients to the auxiliary ventilation mode with further discontinuation of MV (83% of cases). The clinical effect of hemoperfusion using anti-lipopolysaccharide sorbent Liposorb was observed in the form of a significant increase of hourly urine output from 25 ± 10 ml/h to 45 ± 10 ml/h. In 22 patients, severe hemodynamic disorder persisted despite the reduction of doses of drugs providing the increase of the peripheral vascular tone; therefore, this procedure was to be repeated several times (6-8 procedures). In 4 patients, the complex therapy according to the proposed scheme proved to be ineffective, and they died as clinical manifestations of the multiple organ failure worsened [131]. Therefore, the mortality rate related to this sorption method was only 13.8. A small size of the main patient group does not permit drawing conclusions. However, the obtained results demonstrate that Liposorb is a promising sorbent to be further tested as an adjuvant in clinical setting in patients with severe sepsis/septic shock.

2.4.6 Sferocell S80. Sferocell S80 belongs to the other group of sorbents. It was developed in the State Scientific Research Institute of Especially Purified Biological Products (Saint Petersburg). According to its chemical characteristics, Sferocell S80 is cellulose-based macroporous microspheres with hydrophobic ligands attached to the surface, i.e. unlike most well-known products (Toraymyxin™, oXiris, Liposorb), in this case, interactions between lipid-A fragment is determined mainly by hydrophobic interactions, but not by electrostatic force [132]. Only results of an in vitro trials of the sorbent have been known to date. The maximum sorbent capacity in relation to LPS against albumin solution is more than 37,000 ng/ml of sorbent; protein loss does not exceed 5%; hyper-

счет электростатических взаимодействий. Наружным слоем является гепарин, который обеспечивает гемосовместимость мембраны [125]. В адсорбции БЭ участвует полиэтиленмин, который за счет положительно заряженных аминогрупп способен взаимодействовать с фосфатами ЛПС. Полиэтиленмин способен извлекать БЭ из плазмы практически также эффективно, как и полимиксин В [126]. По данным производителя, емкость одного картриджа составляет более 13000 ЕЭ для бычьей крови, загрязненной БЭ, что заметно меньше, чем для колонки Тогаутухин™ (640000 ЕЭ). Динамика адсорбции БЭ и клинически значимых цитокинов представлены на рисунках сайта компании [66, 125].

Для гемофильтра оXiris™ были проведены клинические исследования (25 пациентов). Не было отмечено значимых побочных эффектов, однако данные по эффективности терапии отсутствовали. Испытания *in vivo* на модели сепсиса были проведены для свиней массы 35 кг, зараженных синегнойной палочкой (*P. aeruginosa*). В качестве терапии сравнения проводилась гемофильтрация на мембране AN69. В целом наблюдалось улучшение параметров гемодинамики, снижение уровня БЭ в крови. Однако не наблюдалось значимого изменения уровня цитокинов, за исключением IL-1 β , уровень которого снижался при проведении терапии оXiris™ [125]. Недавнее клиническое исследование оXiris™ проводилось в Гонг-Конге. В исследование включили 62 пациента с острой почечной недостаточностью и клинически доказанным сепсисом (осложнение инфекционного заболевания, вызванного грамотрицательными бактериями). Было показано, что гемофильтрация достоверно снизила среднее значение показателя SOFA по сравнению с группой сравнения. Летальность в обеих группах была одинаковой [127]. Дополнительные клинические исследования позволят верифицировать эффективность оXiris™ для лечения сепсиса, а также установить группы пациентов и условия применения гемофильтрации, которые в наибольшей степени позволят выявить все клинические критерии терапии сепсиса.

2.4.4 Сорбент на основе диэтиламиноэтилцеллюлозы. Другой сорбент — диэтиламиноэтилцеллюлоза (DEAE-cellulose) — был использован для удаления БЭ из плазмы больных сепсисом (15 пациентов) [128]. Отмечали снижение уровня ЛПС, цитокинов (IL-6), С-реактивного белка и фибриногена в плазме. При этом не наблюдалось значимых побочных эффектов терапии, однако не наблюдалось и улучшения состояния больных по показателям оценки состояния (шкала APACHE II), ЧСС, АД, температура тела). Летальность составила 26,7% на 28-й день. Результаты сами авторы признают умеренно обнадеживающими, однако

cross-linked polystyrene contributes to a faster removal of BE from the solution [133].

2.4.7 Toxipak. The Toxipak column was developed and manufactured by the Closed Joint-Stock Company "Scientific and Industrial Company POKARD" (Moscow). The Toxipak column is intended for removal of endotoxins (Gram-negative bacteria lipopolysaccharides) from the circulation during the extracorporeal hemoperfusion procedure. Therapeutic indications include treatment and/or prevention of sepsis and/or septic shock caused by Gram-negative bacteria. The column was authorized for clinical application in the Russian Federation in 2015. The active ingredient of the column is a sorbent synthesized on the basis of a polysaccharide granulated matrix and chemical ligand specific to the Gram-negative bacterial lipopolysaccharide. The sorption capacity is not less than 20,000 EU [133]. Clinical trial of the Toxipak column was reported [134]. It was performed in 10 patients with severe sepsis. No procedure-related serious adverse reaction were registered. A positive clinical effect (improved clinical state according to the SOFA scale, decreased body weight and HR, increased PO₂/FiO₂ index and urine output, decreased endotoxin, C-reactive protein, procalcitonin, ALT, and D-dimer blood levels) was obtained in all 10 patients. All patients were transferred from the ICU. However, three patients died later (on Days 8, 10, 21 after LPS adsorption) [135]. The absence of expanded clinical trials does not permit a comprehensive evaluation of this sorbent; however, available data (reduced inflammation signs, LPS concentration, improved clinical state according to the SOFA scale, absence of complications) suggest the advisability of such studies.

3. Multimodal sorbents combining properties of selective and nonselective sorbents: new perspectives

The extracorporeal blood purification (EBPP) from circulating toxic endogenous and exogenous substances using selective hemoperfusion technique has been applied in a worldwide clinical practice for several decades. However, multicenter trials often demonstrated a limited effectiveness of EBPP, for example, in the treatment of sepsis. For example, recent studies of the ABDOMIX group demonstrated that even early application of the column hemoperfusion using immobilized polymyxin B for removal of bacterial LPS from the circulation in peritonitis did not reduce the mortality rate due to septic shock [135]. At the same time, application of hemoperfusion leads to improvement of hemodynamic parameters in patients with septic shock [136].

These and other data demonstrate that EBPP based solely on development of highly-selective hemoperfusion sorbents does not permit to stabilize

данных недостаточно, чтобы судить об эффективности предлагаемого метода лечения сепсиса.

2.4.5 Липосорб. В России и СНГ также ведутся работы по созданию сорбентов для лечения сепсиса методом гемосорбции. В первую очередь, следует упомянуть белорусскую разработку — сорбент Липосорб. Липосорб создан на основе гемосовместимого полиакриламидного гидрогеля с ковалентно сшитым полимиксином-В/колистином, включенных в оригинальный массообменный модуль. При его использовании не происходит уменьшения количества форменных элементов крови, гемоглобина, достоверных изменений со стороны основных показателей перекисного окисления липидов, свертывающей системы крови, а также агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов [129]. Кроме того было установлено *in vivo*, что Липосорб обладает удовлетворительной сорбционной емкостью относительно БЭ *E. coli*, что проявлялось в купировании развития симптоматики эндотоксического шока и выраженных гемодинамических нарушений после введения кроликам тест-дозы БЭ, предварительно, обработанного гемосорбентом [130].

Было проведено клиническое исследование сорбента для определения эффективности лечения шоковых состояний при инфекции [131]. Проведение гемосорбции заметно улучшило состояние больных. Существенным показателем положительного эффекта от гемосорбции было повышение общего периферического сосудистого сопротивления, проявляющееся в повышении максимального и минимального АД. Позитивные изменения гемодинамической ситуации были основанием для снижения доз лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса и ударного объема. Наряду с этим в процессе гемоперфузии практически у всех пациентов этой группы отмечено постепенное уменьшение выраженности тахикардии. Проведение повторных процедур гемосорбции позволило перевести пациентов на вспомогательный режим вентиляции легких с последующим отлучением от ИВЛ (83% случаев). Клинический эффект от гемосорбции на антилипополисахаридном гемосорбенте Липосорб проявлялся также в виде достоверного увеличения почасового диуреза с 25 ± 10 мл/ч до 45 ± 10 мл/ч. У 22 пациентов, несмотря на снижение дозы лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса, грубые нарушения гемодинамики сохранялись, что потребовало многократного применения данного метода (6—8 процедур). У 4-х пациентов комплексная терапия по предложенной схеме не дала заметного эффекта, и они умерли при нарастании клинических проявлений полиорганной недостаточности [131]. Таким образом, леталь-

patients state in all cases of critical states due to a great variety of "conditional endotoxins", i.e. substances whose excessive concentrations in the circulating blood may impair the integrity of vascular endothelium, RBC structure and functions, immune system cells, and cells of vital organs. Such circulating molecules (proinflammatory cytokines, dying cell products, in particular, HMGB1, chemokins, immunosuppressing molecules, mitochondrial DNA, circulating DNA and its oxidized forms, etc.) may significantly contribute to the multiple organ failure and immune deficiency. The latter can increase the bacterial load and, as a result, concentrations of bacterial endotoxins, eliminate positive but short-term effects of specific hemoperfusion. On the other hand, nonspecific hemoperfusion is ineffective in decreasing BE levels. Since proinflammatory factors, bacterial products toxic for cells (endotoxins and metabolites), and immunosuppressive factors coexist and sustain each other's production, we can hardly believe that removal of only one group can break the vicious circle. Removal of a great variety of substances requires universal sorbents. Therefore, an ideal sorbent should combine the properties of both selective and nonselective sorbents, i.e. it should be a multimodal sorbent.

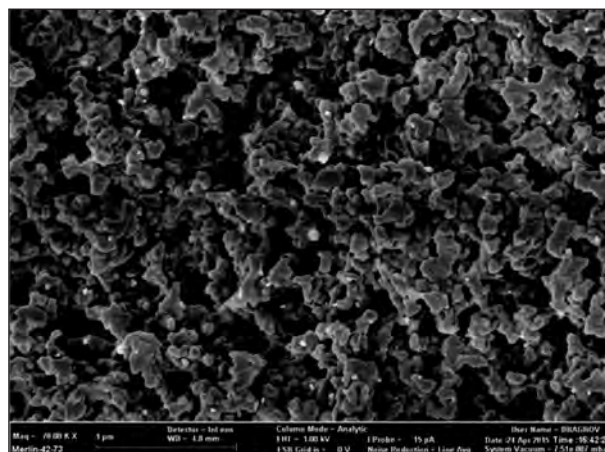
Such multimodal sorbents may be developed using methods of superficial modification of porous polymer materials with biospecific ligands, which do not impair the porous structure. New polymer materials capable to effectively adsorb cytokines, relatively small toxic molecules and at the same time equipped with ligands to remove endotoxins and, perhaps, other "large" molecules (circulating DNA molecules, alarmins, immunosuppressive factors, pathogenic microflora metabolites, etc.) might serve as promising candidates. Styrene/divinyl benzene copolymer might represent one of polysorbent matrix candidate. This polymer type is a representative of a new class of polymer materials, highly cross-linked macroporous polymers armed with surface-linked BE-specific ligands [137]. Recently, one of potentially multimodal sorbents was developed and manufactured by the "JSC Advanced Medical Technologies", Moscow, Russia. The sorbent was used to manufacture the Gemos-DS hemoperfusion column (manufactured by Biotekh-M, approved for clinical practice by Roszdravnadzor in 2013). A combination of hydrophobic interactions between LPS molecule fragments and nonpolar polymer matrix and polar interactions between negatively charged phosphate groups of lipid A and inner LPS fragment with positively charged ligand covalently immobilized on the sorbent pore surface have been employed to sorb LPS molecules.

The initial styrene/divinyl benzene copolymer represent solid granules having 0.3—0.8 mm in diameter with a sufficiently dense surface and highly porous inner structure. The size of large cavities of this struc-

ность при использовании данного метода сорбции, составила всего 13,8%. Небольшой размер всей основной группы больных пока не позволяет делать выводы. Однако результаты свидетельствуют, что Липосорб обладает потенциалом в качестве вспомогательного средства при лечении сепсиса.

2.4.6 Сфероцелл С80. К другой группе сорбентов относится сфероцелл С80, разработанный в Санкт-Петербурге в ГосНИИ особо чистых био-препаратов. По химической природе сфероцелл С80 представляет собой целлюлозу (микросферическая форма, макропористый вариант), с привитыми на поверхность гидрофобными лигандами, т.е. в отличие от большинства известных решений (Тогаумухин™, оХiris, Липосорб), в данном случае взаимодействие с липид-А фрагментом ЛПС определяется, в первую очередь, гидрофобными взаимодействиями, а не электростатическими [132]. На данный момент известны лишь *in vitro* испытания сорбента. Максимальная емкость сорбента по ЛПС из раствора альбумина превосходит 37 000 нг/мл сорбента, потери белка не превосходят 5%, и сверхсшитый полистирол обеспечивает более быстрое удаление БЭ из раствора [133].

2.4.7 Токсипак. Колонка «Токсипак» разработана и производится ЗАО «Научно-производственная фирма ПОКАРД» (Москва). Колонка Токсипак предназначена для удаления циркулирующих в крови эндотоксинов (липополисахаридов грамотрицательных бактерий) в экстракорпоральной процедуре гемосорбции. Показаниями для применения являются лечение и/или профилактика развития сепсиса и/или септического шока, вызванного грамотрицательными бактериями. Колонка зарегистрирована в РФ для клинического применения с 2015 года. Активный ингредиент колонки — сорбент, синтезированный на основе полисахаридной гранулированной матрицы и химического лиганда, специфичного к липополисахариду грамотрицательных бактерий. Сорбционная емкость — не менее 20000 ЕЭ. Сообщалось о клиническом исследовании колонки «Токсипак». Оно было проведено на 10 пациентах с тяжелым сепсисом. Серьезных побочных реакций на процедурах не наблюдалось. Положительный клинический эффект (уменьшение тяжести состояния по SOFA, снижение температуры тела и ЧСС, увеличение индекс PO_2/FiO_2 и диуреза, уменьшение уровня эндотоксина, С-реактивного белка, прокальцитонина, креатинина, АлАТ, Д-димеров в крови) получен у всех 10 пациентов — все были переведены из отделения реанимации. Однако три пациента впоследствии умерли (на 8, 10, 21 сутки после ЛПС адсорбции) [134]. Отсутствие расширенных клинических исследований затрудняет полноценную оценку данного гемосорбента,



Внутренняя структура сорбента Десепта-ЛПС, электронная микроскопия.

Inner structure of the Decepta-LPS sorbent, electron microscopy.

ture may reach 100 nm, however, channels that connect them are significantly smaller. Such structure of the sorbent provides a high rate of mass-exchange for small protein toxins (cytokines) having up to 30–40 kDa in weight and prevents albumin loss whose molecular weight is 66 kDa. The method of chemical modification of granules using ligands that are affine to LPS impairs neither the inner structure of the material, nor physicochemical parameter of the porous structure (Fig.). The affinity to LPS is the only factor affected by the modification due to covalent immobilization of a specific ligand on the sorbent surface, including the inner surface of large pores. An extremely large specific surface (more than 700 m²/g) should provide conditions for sorption of additional ligand molecules which should be removed from the circulation (in addition to LPS) in order to break the "vicious circle" supported by multiple factors in critical illness complicated by infections.

Clinical trials of existing sorbents and further development of multimodal sorbents, as well as expanded clinical trials to select most clinically efficient EBPP should result in decreasing mortality rate of patients with severe sepsis and septic shock, the most life threatening conditions in the ICUs.

The work was carried out with a financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (Agreement on provision of funds No. 14.577.21.0165 as of 10/28/2015 within the frames of a Federal Program "Research and Development in High-Priority Fields of Development of the Scientific and Technological Complex in Russia in 2014–2020").

однако имеющиеся данные (снижение показателей воспаления, содержания ЛПС, уменьшение тяжести состояния больных по шкале SOFA, отсутствие осложнений) уже свидетельствуют о целесообразности проведения таких исследований.

3. «Мультимодальные» сорбенты, сочетающие свойства селективных и неселективных сорбентов: новые перспективы

История применения экстракорпоральной технологии очистки крови (ЭТОК) от циркулирующих токсических эндогенных и экзогенных веществ с помощью техники селективной гемосорбции продолжается в мировой клинической практике уже несколько десятков лет. Однако мультицентровые исследования часто выявляли ограниченную эффективность ЭТОК, в частности при терапии сепсиса. Так, недавние исследования группы ABDOMIX выявили, что даже раннее применение колоночной гемосорбции с использованием иммобилизованного полимиксина-В для удаления из циркуляции бактериального ЛПС при перитоните не приводило к уменьшению смертности от септического шока [135]. В то же время, применение гемоперфузии приводит к улучшению гемодинамических показателей у больных с септическим шоком [136].

Эти и другие данные показывают, что стратегия ЭТОК, основанная исключительно на создании высокоселективных сорбентов для гемоперфузии, не всегда позволяет достигнуть стабилизации состояния больных при критических состояниях вследствие многообразия «условных эндотоксикантов» — веществ, избыточное содержание которых в циркулирующей крови, может быть существенным фактором нарушения целостности эндотелия сосудов, структуры и функции эритроцитов, клеток иммунной системы, клеток жизненно важных органов. Такие циркулирующие молекулы (провоспалительные цитокины, продукты гибнущих клеток — в частности, HMGB1, хемокины, иммуносупрессорные молекулы, митохондриальная ДНК, циркулирующая ДНК и ее окисленные формы, и т.д.) могут вносить существенный вклад в развитие полиорганной недостаточности и иммунокомпрометации. Последнее состояние, чреватое усилением бактериальной нагрузки и, как следствие, увеличением содержания бактериальных эндотоксинов, может «сводить на нет» положительные, но кратковременные, эффекты специфической гемосорбции. С другой стороны, неспецифическая гемосорбция малоэффективна для снижения уровня бактериальных эндотоксинов. Поскольку у больных тяжелым сепсисом и септическим шоком провоспалительные факторы, токсичные для клеток бактериальные продукты и иммуносупрессорные факторы сосуществуют и поддерживают продукцию друг друга, то трудно надеяться на то, что разорвать порочный круг может лишь удаление какой-либо одной из этих групп. Удаление разнообразного множества веществ, скорее, требует

сорбентов с универсальными сорбционными свойствами. Таким образом, идеальный гемосорбент должен сочетать в себе свойства селективного и неселективного сорбента, т.е. являться мультимодальным сорбентом.

Создание таких мультимодальных сорбентов возможно за счет методов поверхностной модификации пористых полимерных материалов биоспецифическими лигандами, не оказывающих негативного влияния на их пористую структуру. Кандидатами могут быть новые полимерные материалы, способные эффективно адсорбировать цитокины и относительно «малые» молекулы, но в то же время содержать на поверхности достаточно лигандов, эффективно удаляющих эндотоксины и, возможно, другие «большие» молекулы (циркулирующие молекулы ДНК, алармины, иммуносупрессорные факторы, метаболиты патогенной микрофлоры и др.). Одним из кандидатов матрицы таких полимерных сорбентов может выступать сополимер стиролдивинилбензола — представитель нового класса полимерных материалов — сильно сшитых макропористых полимеров с привитыми на поверхность специфичными по отношению к бактериальным эндотоксинам лигандами [137]. Представитель таких потенциально мультимодальных гемосорбентов недавно разработан и выпускается компанией «Перспективные медицинские технологии», и применяется при изготовлении гемосорбционной колонки Гемос-ДС (производитель НПП «Биотех-М», разрешена Росздравнадзором к применению в медицинской практике с 2013 г.). Для сорбции молекул ЛПС используется сочетание гидрофобных взаимодействий фрагментов молекул ЛПС с неполярной матрицей полимера и полярных взаимодействий отрицательно заряженных фосфатных групп липида А и внутреннего фрагмента ЛПС с положительно заряженными лигандами, ковалентно иммобилизованными на поверхности пор сорбента.

Исходный стирол-дивинилбензолный сополимер представляет собой прочные гранулы диаметром от 0,3 до 0,8 мм с достаточно плотной поверхностью и высокопористой внутренней структурой. Крупные полости этой структуры могут достигать размера в 100 нм, хотя каналы, их соединяющие, заметно меньше. Такая структура сорбента обеспечивает высокую скорость массообмена для малых белковых токсинов (цитокинов) с массой до 30–40 кДа и предотвращает потерю альбумина, молекулярная масса которого составляет 66 кДа. Разработанный метод химической модификации гранул аффинными к ЛПС лигандами существенно не меняет ни внутреннюю текстуру материала, ни физико-химические параметры пористой структуры (рисунок). Увеличивается только сродство к ЛПС за счет кова-

Reviews

лентной иммобилизации специфического по отношению к нему лиганда на поверхности сорбента, включая внутреннюю поверхность крупных пор. Очень высокая удельная поверхность (более 700 м²/г) призвана обеспечить создание условий для сорбции дополнительных молекул-лигандов, которые (помимо ЛПС) было бы желательно удалить из циркуляции для разрыва «порочного круга», поддерживаемого множественными факторами при инфекционно-осложненных критических состояниях.

Клинические исследования созданных гемосорбентов и дальнейшие разработки сорбентов на мультимодальной платформе, а также расширенные клинические испытания и подбор оптималь-

ных условий для наиболее эффективного проведения ЭТОК в конечном итоге должны привести к снижению смертности от наиболее частых жизнеугрожающих критических состояний в отделениях реаниматологии и интенсивного лечения — тяжелого сепсиса и септического шока.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (Соглашение о предоставлении субсидии № 14.577.21.0165 от 28.10.2015 г. в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.»).

Литература

1. Toshiaki I. Hemoadsorption in critical care. *Ther. Apher.* 2002; 6 (3): 189–192. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00430.x>. PMID: 12109941
2. Winchester J.F., Ronco C., Brady J.A., Clemmer J., Muller T.E., Davankov V., Tsyurupa M., Pavlova L., Pavlov M., Levin N.W. History of sorbents in uremia. *Contrib. Nephrol.* 2001; 133: 131–139. <http://dx.doi.org/10.1159/000060120>. PMID: 11477746
3. Ash S.R. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy. *Adv. Ren. Replace Ther.* 2002; 9 (1): 3–18. <http://dx.doi.org/10.1053/jarr.2002.30474>. PMID: 11927902
4. Winchester J.F., Salsberg J.A. Sorbents in the treatment of renal failure. *Minerva Urol. Nefrol.* 2004; 56 (3): 215–221. PMID: 15467500
5. Shoji H., Tani T., Hanasawa K., Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther. Apher.* 1998; 2 (1): 3–12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00066.x>. PMID: 10227782
6. Ronco C. Endotoxin removal: history of a mission. *Blood Purif.* 2014; 37 (Suppl 1): 5–8. <http://dx.doi.org/10.1159/000356831>. PMID: 24457488
7. Ash S.R. Hemodiabsorption in treatment of acute hepatic failure and chronic cirrhosis with ascites. *Artif. Organs.* 1994; 18 (5): 355–362. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1994.tb02216.x>. PMID: 8037609
8. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S., Peszynski P., Schmidt R., Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (Suppl 17): S75–S82. PMID: 11251037
9. Winchester J.F., Ronco C., Brady J.A., Cowgill L.D., Salsberg J., Yousha E., Choquette M., Albright R., Clemmer J., Davankov V., Tsyurupa M., Pavlova L., Pavlov M., Cohen G., Hör W., Gotch F., Levin N.W. The next step from high-flux dialysis: application of sorbent technology. *Blood Purif.* 2002; 20 (1): 81–86. <http://dx.doi.org/10.1159/000046989>. PMID: 11803163
10. Geiger H., Klepper J., Lux P., Heidland A. Biochemical assessment and clinical evaluation of a bilirubin adsorbent column (BR-350) in critically ill patients with intractable jaundice. *Int. J. Artif. Organs.* 1992; 15 (1): 35–39. PMID: 1551726
11. Tabei K., Akai Y., Takeda S., Homma S., Kusano E., Asano Y. Application of plasma perfusion in hepatic-failure. *Biomater. Artif. Cells Immobilization Biotechnol.* 1991; 19 (1): 193–201. <http://dx.doi.org/10.3109/10731199109117826>. PMID: 1751670
12. Mikhailovsky S.V. Microparticles for hemoperfusion and extracorporeal therapy. In: *Arshady R. (ed.). Microspheres, microcapsules and liposomes. The MML Series, vol. 2: medical & biotechnology applications.* London: Citus Books; 1999: 133–169.
13. Gordon A., Lewin A.J., Maxwell M.H., Roberts M. Current status of dialysate regeneration for the treatment of chronic uremia. In: *Chang T.M.S. (ed.). Artificial kidney, artificial liver, and artificial cells.* N.Y.: Plenum Press; 1978: 23–32. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-2478-2_4
14. Sangster B., van Heijst A.N.P., Sixma J.J. The influence of hemoperfusion on hemostasis and cellular constituents of the blood in the treatment of intoxications — a comparative study of 3 types of columns (Haemocol, Amberlite XAD-4, Gambro Adsorba 300oC). *Arch. Toxicol.* 1981; 47 (4): 269–278. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00332393>. PMID: 7271453

References

1. Toshiaki I. Hemoadsorption in critical care. *Ther. Apher.* 2002; 6 (3): 189–192. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00430.x>. PMID: 12109941
2. Winchester J.F., Ronco C., Brady J.A., Clemmer J., Muller T.E., Davankov V., Tsyurupa M., Pavlova L., Pavlov M., Levin N.W. History of sorbents in uremia. *Contrib. Nephrol.* 2001; 133: 131–139. <http://dx.doi.org/10.1159/000060120>. PMID: 11477746
3. Ash S.R. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy. *Adv. Ren. Replace Ther.* 2002; 9 (1): 3–18. <http://dx.doi.org/10.1053/jarr.2002.30474>. PMID: 11927902
4. Winchester J.F., Salsberg J.A. Sorbents in the treatment of renal failure. *Minerva Urol. Nefrol.* 2004; 56 (3): 215–221. PMID: 15467500
5. Shoji H., Tani T., Hanasawa K., Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther. Apher.* 1998; 2 (1): 3–12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00066.x>. PMID: 10227782
6. Ronco C. Endotoxin removal: history of a mission. *Blood Purif.* 2014; 37 (Suppl 1): 5–8. <http://dx.doi.org/10.1159/000356831>. PMID: 24457488
7. Ash S.R. Hemodiabsorption in treatment of acute hepatic failure and chronic cirrhosis with ascites. *Artif. Organs.* 1994; 18 (5): 355–362. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1994.tb02216.x>. PMID: 8037609
8. Mitzner S.R., Stange J., Klammt S., Peszynski P., Schmidt R., Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (Suppl 17): S75–S82. PMID: 11251037
9. Winchester J.F., Ronco C., Brady J.A., Cowgill L.D., Salsberg J., Yousha E., Choquette M., Albright R., Clemmer J., Davankov V., Tsyurupa M., Pavlova L., Pavlov M., Cohen G., Hör W., Gotch F., Levin N.W. The next step from high-flux dialysis: application of sorbent technology. *Blood Purif.* 2002; 20 (1): 81–86. <http://dx.doi.org/10.1159/000046989>. PMID: 11803163
10. Geiger H., Klepper J., Lux P., Heidland A. Biochemical assessment and clinical evaluation of a bilirubin adsorbent column (BR-350) in critically ill patients with intractable jaundice. *Int. J. Artif. Organs.* 1992; 15 (1): 35–39. PMID: 1551726
11. Tabei K., Akai Y., Takeda S., Homma S., Kusano E., Asano Y. Application of plasma perfusion in hepatic-failure. *Biomater. Artif. Cells Immobilization Biotechnol.* 1991; 19 (1): 193–201. <http://dx.doi.org/10.3109/10731199109117826>. PMID: 1751670
12. Mikhailovsky S.V. Microparticles for hemoperfusion and extracorporeal therapy. In: *Arshady R. (ed.). Microspheres, microcapsules and liposomes. The MML Series, vol. 2: medical & biotechnology applications.* London: Citus Books; 1999: 133–169.
13. Gordon A., Lewin A.J., Maxwell M.H., Roberts M. Current status of dialysate regeneration for the treatment of chronic uremia. In: *Chang T.M.S. (ed.). Artificial kidney, artificial liver, and artificial cells.* N.Y.: Plenum Press; 1978: 23–32. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-2478-2_4
14. Sangster B., van Heijst A.N.P., Sixma J.J. The influence of hemoperfusion on hemostasis and cellular constituents of the blood in the treatment of intoxications — a comparative study of 3 types of columns (Haemocol, Amberlite XAD-4, Gambro Adsorba 300oC). *Arch. Toxicol.* 1981; 47 (4): 269–278. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00332393>. PMID: 7271453

15. Clark W.T., III. Biocompatible hemoperfusion system. United States patent US4048064 (USA). 1977 Sept 13.
16. Cerulli N., La Greca G., Laville M., Palla R., Ramello A., Ghezzi P.M., Fouque D., Pizzarelli F., Schena F.P., Tetta C., Buades J., Camussi G., David S., Hoerl W., Triolo G., Maggiore U., Chiarulli G., Losurdo N., Petrarulo F., Sacchetti A., Pallotta G., Dagostino F., Del Mastro G., Sasdelli M., Mura C., Bongiorno P., Grill A., Varvara M., Carabellese S., Laraia E., Rizzi R., Mancini A., Losappio R., Maiorca R., Movilli E., Scolari F., Fiorini F., Imperatore P., Ranieri F., Bozzi M., Cuzzola R., De Min A., Specchio A., Bonomini M., Cuonzo M.T., Di Bari M., Dogliani M., Fidelio T., Ghezzi P.M., Meinero S., Caneparì G., Surian M., Bonforte G., Rivera R., Sangalli L., Broccoli R., Maggiore Q., Pizzarelli F., Cavatorta F., Zollo A., Mastrangelo F., De Blasi V., Alfonso L., Usberti M., Rondina M., Laville M., Fouque D., Combarnous F., Basile C., Giordano R., Palla R., Betti G., Lopez T., Casino F., Ponticelli C., Valenti G., Ambrosio G., Como G., di Belgioioso G.B., Bertoli S., Buzzi L., Albertazzi A., Lucchi L., Virgilio M., Giancaspro V., Pastore G., Conversano A., Testa A., Malcangi U., Reina E., Rusconi L., Meterangelis A., Amato M., Campolo G., Giachino G., Chiappero F., Carozzi S., Schelotto C., Sanna A., Stallone C., Aucella F., Ramello A., Marangella M., Vitale C., Quarello F., Formica M., Gastaldi L., Frattini G.M., Ervo R., Mij M., Baroni A., Borzumati M., Maschio G., Tessoro N., Loschiavo C., La Greca G., Brendolan A., Sessa A., Conte F., Ancarani E., Costantini S., Galliani M., Lorenz M., Robba C. The effect of hemodiafiltration with on-line endogenous re-infusion (on-line HFR) on anemia: design of a European, open, randomised, multicentre trial. *J. Nephrol.* 2000; 13 (1): 34–42. PMID: 10720212
17. Falkenhagen D., Strobl W., Hartmann T., Schrefl A., Linsberger I., Kellner K.H., Aussenegg Z., Leitner A. Patient safety technology extracorporeal for microadsorbent systems in blood purification. *Artif. Organs.* 2002; 26 (2): 84–90. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2002.06884.x>. PMID: 11879234
18. Yu Y.T., Chen C.Z. Advances of adsorbents for hemoperfusion in China. *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs.* 1990; 18 (4): 499–505. <http://dx.doi.org/10.3109/10731199009119624>. PMID: 2285812
19. Bansal R.C., Donnet J.B., Stoeckli F. (eds.). Active carbon. N.Y.: Marcel Dekker; 1988: 482.
20. Cipoletti J.J. Resin technology in medicine. In: Cipoletti J.J., Kunin R., Meyer F. Sorbents and their clinical applications. N.Y.: Academic Press; 1980: 221–248.
21. Афанасьева О.К., Алтынова Е.В., Болдырев А.Г., Соколов А.А., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Сравнительный анализ эффективности и специфичности разных сорбентов для афереза липопротеидов низкой плотности. *Бол. эксперим. биологии и медицины.* 2006; 142 (11): 532–536. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-006-0425-4>. PMID: 17415469
22. Yokoyama S., Hayashi R., Satani M., Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis.* 1985; 5 (6): 613–622. <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.5.6.613>. PMID: 3865648
23. Koll R.A. LDL-Therasorb immunoadsorption for the treatment of severe hypercholesterolemia refractory to conventional therapy. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 142–146. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00092.x>. PMID: 10225716
24. Bosch T. Recent advances in therapeutic apheresis. *J. Artif. Organs.* 2003; 6 (1): 1–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s100470300000>. PMID: 14598117
25. Thompson G.R. LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2003; 167 (1): 1–13. [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00251-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00251-4). PMID: 12618263
26. Newsom-Davis J. Autoimmunity in neuromuscular disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 540: 25–38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb27048.x>. PMID: 2849891
27. Bradl M., Lassmann H. Neurologic autoimmunity: mechanisms revealed by animal models. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 133: 121–143. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00008-6>. PMID: 27112675
28. Gilhus N.E., Skeie G.O., Romi F., Lazaridis K., Zisimopoulou P., Tzartos S. Myasthenia gravis — autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2016; 12 (5): 259–268. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.44>. PMID: 27103470
29. Von Thun Und Hohenstein-Blaul N., Bell K., Pfeiffer N., Grus F.H. Autoimmune aspects in glaucoma. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 787: 105–118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.031>. PMID: 27090926
30. Lally L., Sammaritano L.R. Vasculitis in antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2015; 41 (1): 109–123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.09.009>. PMID: 25399943
31. Conigliaro P., Chimenti M.S., Triggianese P., Sunzini F., Novelli L., Perricone C., Perricone R. Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (7): 673–683. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.003>. PMID: 26970491
32. Sueoka A. Present status of apheresis technologies, part 3: adsorbent. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 271–283. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00150.x>. PMID: 10225751
15. Clark W.T., III. Biocompatible hemoperfusion system. United States patent US4048064 (USA). 1977 Sept 13.
16. Cerulli N., La Greca G., Laville M., Palla R., Ramello A., Ghezzi P.M., Fouque D., Pizzarelli F., Schena F.P., Tetta C., Buades J., Camussi G., David S., Hoerl W., Triolo G., Maggiore U., Chiarulli G., Losurdo N., Petrarulo F., Sacchetti A., Pallotta G., Dagostino F., Del Mastro G., Sasdelli M., Mura C., Bongiorno P., Grill A., Varvara M., Carabellese S., Laraia E., Rizzi R., Mancini A., Losappio R., Maiorca R., Movilli E., Scolari F., Fiorini F., Imperatore P., Ranieri F., Bozzi M., Cuzzola R., De Min A., Specchio A., Bonomini M., Cuonzo M.T., Di Bari M., Dogliani M., Fidelio T., Ghezzi P.M., Meinero S., Caneparì G., Surian M., Bonforte G., Rivera R., Sangalli L., Broccoli R., Maggiore Q., Pizzarelli F., Cavatorta F., Zollo A., Mastrangelo F., De Blasi V., Alfonso L., Usberti M., Rondina M., Laville M., Fouque D., Combarnous F., Basile C., Giordano R., Palla R., Betti G., Lopez T., Casino F., Ponticelli C., Valenti G., Ambrosio G., Como G., di Belgioioso G.B., Bertoli S., Buzzi L., Albertazzi A., Lucchi L., Virgilio M., Giancaspro V., Pastore G., Conversano A., Testa A., Malcangi U., Reina E., Rusconi L., Meterangelis A., Amato M., Campolo G., Giachino G., Chiappero F., Carozzi S., Schelotto C., Sanna A., Stallone C., Aucella F., Ramello A., Marangella M., Vitale C., Quarello F., Formica M., Gastaldi L., Frattini G.M., Ervo R., Mij M., Baroni A., Borzumati M., Maschio G., Tessoro N., Loschiavo C., La Greca G., Brendolan A., Sessa A., Conte F., Ancarani E., Costantini S., Galliani M., Lorenz M., Robba C. The effect of hemodiafiltration with on-line endogenous re-infusion (on-line HFR) on anemia: design of a European, open, randomised, multicentre trial. *J. Nephrol.* 2000; 13 (1): 34–42. PMID: 10720212
17. Falkenhagen D., Strobl W., Hartmann T., Schrefl A., Linsberger I., Kellner K.H., Aussenegg Z., Leitner A. Patient safety technology extracorporeal for microadsorbent systems in blood purification. *Artif. Organs.* 2002; 26 (2): 84–90. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2002.06884.x>. PMID: 11879234
18. Yu Y.T., Chen C.Z. Advances of adsorbents for hemoperfusion in China. *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs.* 1990; 18 (4): 499–505. <http://dx.doi.org/10.3109/10731199009119624>. PMID: 2285812
19. Bansal R.C., Donnet J.B., Stoeckli F. (eds.). Active carbon. N.Y.: Marcel Dekker; 1988: 482.
20. Cipoletti J.J. Resin technology in medicine. In: Cipoletti J.J., Kunin R., Meyer F. Sorbents and their clinical applications. N.Y.: Academic Press; 1980: 221–248.
21. Afanas'eva O.I., Altynova E.V., Boldyrev A.G., Sokolov A.A., Adamova I.Y., Pokrovskii S.N. Sravnitel'nyi analiz effektivnosti i spetsifichnosti raznykh sorbentov dlya aferеза lipoproteidov nizkoi plotnosti. [Comparative analysis of efficiency and specificity of various sorbents for apheresis of low-density lipoproteins]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny.* 2006; 142 (5): 587–590. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-006-0425-4>. PMID: 17415469. [In Russ.]
22. Yokoyama S., Hayashi R., Satani M., Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis.* 1985; 5 (6): 613–622. <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.5.6.613>. PMID: 3865648
23. Koll R.A. LDL-Therasorb immunoadsorption for the treatment of severe hypercholesterolemia refractory to conventional therapy. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 142–146. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00092.x>. PMID: 10225716
24. Bosch T. Recent advances in therapeutic apheresis. *J. Artif. Organs.* 2003; 6 (1): 1–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s100470300000>. PMID: 14598117
25. Thompson G.R. LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2003; 167 (1): 1–13. [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00251-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00251-4). PMID: 12618263
26. Newsom-Davis J. Autoimmunity in neuromuscular disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 540: 25–38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb27048.x>. PMID: 2849891
27. Bradl M., Lassmann H. Neurologic autoimmunity: mechanisms revealed by animal models. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 133: 121–143. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00008-6>. PMID: 27112675
28. Gilhus N.E., Skeie G.O., Romi F., Lazaridis K., Zisimopoulou P., Tzartos S. Myasthenia gravis — autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2016; 12 (5): 259–268. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.44>. PMID: 27103470
29. Von Thun Und Hohenstein-Blaul N., Bell K., Pfeiffer N., Grus F.H. Autoimmune aspects in glaucoma. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 787: 105–118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.031>. PMID: 27090926
30. Lally L., Sammaritano L.R. Vasculitis in antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2015; 41 (1): 109–123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.09.009>. PMID: 25399943
31. Conigliaro P., Chimenti M.S., Triggianese P., Sunzini F., Novelli L., Perricone C., Perricone R. Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (7): 673–683. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.003>. PMID: 26970491
32. Sueoka A. Present status of apheresis technologies, part 3: adsorbent. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 271–283. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00150.x>. PMID: 10225751

Reviews

33. Hashimoto H., Tsuda H., Kanai Y., Kobayashi S., Hirose S., Shinoura H., Yokohari R., Kinoshita M., Aotsuka S., Yamada H., Takahashi K., Yoshiyama S., Miyamoto T. Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (4): 545–551. PMID: 2066947
34. Wiesenhuber C., Irish B., Bertram J. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein-A immunoabsorption column: a pilot trial. *J. Rheumatol.* 1994; 21 (5): 804–812. PMID: 8064718
35. Falson D.T., LaValley M.P., Baldassare A.R., Block J.A., Caldwell J.R., Cannon G.W., Deal C., Evance S., Fleischmann R., Gendreau R.M., Harris E.R., Matteson E.L., Roth S.H., Schumacher H.R., Weisman M.H., Furst D.E. The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (10): 2153–2159. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199910\)42:10<2153::aid-anr16>3.0.co;2-w](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199910)42:10<2153::aid-anr16>3.0.co;2-w). PMID: 10524687
36. Braun N., Risler T. Immunoabsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther. Apher.* 1999; 3 (3): 240–245. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.1999.00155.x>. PMID: 10427622
37. Oka K., Nakaji S., Tanihara M., Takakura K., Takamori M. Development of specific immunoabsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. *Jpn. J. Artif. Organs.* 1993; 22: 194–197.
38. Nakaji S., Oka K., Tanihara M., Takakura K., Takamori M. Development of a specific immunoabsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. 1993. *Ther. Apher.* 2000; 4 (2): 124–126. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2000.004002124.x>. PMID: 10805430
39. Koll R.A. Ig-Therasorb immunoabsorption for selective removal of human immunoglobulin diseases associated with pathogenic antibodies of all classes and IgG subclasses, immune complexes, and fragments of immunoglobulins. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 147–152. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00093.x>. PMID: 10225717
40. Kutsuki H., Takata S., Yamamoto K., Tani N. Therapeutic selective adsorption of anti-DNA antibody using dextran sulfate cellulose column (Selesorb) for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther. Apher.* 1998; 2: 18–24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00068.x>. PMID: 10227784
41. Pokrovsky S., Kuznetsova Yu.V., Afanasieva O.I., Zvezdikin P.V., Adamova I. Yu., Kononov G.A. Clinical experience of immunoabsorption with 'Ig Adsopak' columns. *Ther. Apher. Dial.* 2005; 9 (5): A38. http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2005.00324_4.x
42. Zahir F., Rabbani G., Khan R.H., Rizvi S.J., Jamal M.S., Abuzenadah A.M. The pharmacological features of bilirubin: the question of the century. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2015; 20 (3): 418–447. <http://dx.doi.org/10.1515/cmb-2015-0012>. PMID: 26208389
43. Qaisiya M., Brischetto C., Jašprovič J., Vitek L., Tiribelli C., Bellarosa C. Bilirubin-induced ER stress contributes to the inflammatory response and apoptosis in neuronal cells. *Arch. Toxicol.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-016-1835-3>. PMID: 27578021
44. Ahlfors C. Plasma bilirubin binding and bilirubin neurotoxicity. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13303>. PMID: 27786370
45. Riordan S.M., Bittel D.C., Le Pichon J.B., Gazzin S., Tiribelli C., Watchko J.F., Wennberg R.P., Shapiro S.M. A hypothesis for using pathway genetic load analysis for understanding complex outcomes in bilirubin encephalopathy. *Front Neurosci.* 2016; 10: 376. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2016.00376>. PMID: 27587993
46. Watchko J.F. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin. Perinatol.* 2016; 43 (2): 297–311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.007>. PMID: 27235209
47. Bhutani V.K., Wong R.J., Stevenson D.K. Hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Clin. Perinatol.* 2016; 43 (2): 215–232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.001>. PMID: 27235203
48. Amin S.B., Wang H., Laroia N., Orlando M. Unbound bilirubin and auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *J. Pediatr.* 2016; 173: 84–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.024>. PMID: 26952116
49. Wusthoff C.J., Loe I.M. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2015; 20 (1): 52–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.003>. PMID: 25585889
50. Olusanya B.O. Societal impact of bilirubin-induced hearing impairment in resource-limited nations. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2015; 20 (1): 58–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.009>. PMID: 25573775
51. Gazzin S., Vitek L., Watchko J., Shapiro S.M., Tiribelli C. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (9): 758–768. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.07.004>. PMID: 27515064
32. Sueoka A. Present status of apheresis technologies, part 3: adsorbent. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 271–283. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00150.x>. PMID: 10225751
33. Hashimoto H., Tsuda H., Kanai Y., Kobayashi S., Hirose S., Shinoura H., Yokohari R., Kinoshita M., Aotsuka S., Yamada H., Takahashi K., Yoshiyama S., Miyamoto T. Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (4): 545–551. PMID: 2066947
34. Wiesenhuber C., Irish B., Bertram J. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein-A immunoabsorption column: a pilot trial. *J. Rheumatol.* 1994; 21 (5): 804–812. PMID: 8064718
35. Falson D.T., LaValley M.P., Baldassare A.R., Block J.A., Caldwell J.R., Cannon G.W., Deal C., Evance S., Fleischmann R., Gendreau R.M., Harris E.R., Matteson E.L., Roth S.H., Schumacher H.R., Weisman M.H., Furst D.E. The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (10): 2153–2159. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199910\)42:10<2153::aid-anr16>3.0.co;2-w](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199910)42:10<2153::aid-anr16>3.0.co;2-w). PMID: 10524687
36. Braun N., Risler T. Immunoabsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther. Apher.* 1999; 3 (3): 240–245. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.1999.00155.x>. PMID: 10427622
37. Oka K., Nakaji S., Tanihara M., Takakura K., Takamori M. Development of specific immunoabsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. *Jpn. J. Artif. Organs.* 1993; 22: 194–197.
38. Nakaji S., Oka K., Tanihara M., Takakura K., Takamori M. Development of a specific immunoabsorbent containing immobilized synthetic peptide of acetylcholine receptor for treatment of myasthenia gravis. 1993. *Ther. Apher.* 2000; 4 (2): 124–126. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2000.004002124.x>. PMID: 10805430
39. Koll R.A. Ig-Therasorb immunoabsorption for selective removal of human immunoglobulin diseases associated with pathogenic antibodies of all classes and IgG subclasses, immune complexes, and fragments of immunoglobulins. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 147–152. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00093.x>. PMID: 10225717
40. Kutsuki H., Takata S., Yamamoto K., Tani N. Therapeutic selective adsorption of anti-DNA antibody using dextran sulfate cellulose column (Selesorb) for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther. Apher.* 1998; 2: 18–24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00068.x>. PMID: 10227784
41. Pokrovsky S., Kuznetsova Yu.V., Afanasieva O.I., Zvezdikin P.V., Adamova I. Yu., Kononov G.A. Clinical experience of immunoabsorption with 'Ig Adsopak' columns. *Ther. Apher. Dial.* 2005; 9 (5): A38. http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2005.00324_4.x
42. Zahir F., Rabbani G., Khan R.H., Rizvi S.J., Jamal M.S., Abuzenadah A.M. The pharmacological features of bilirubin: the question of the century. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2015; 20 (3): 418–447. <http://dx.doi.org/10.1515/cmb-2015-0012>. PMID: 26208389
43. Qaisiya M., Brischetto C., Jašprovič J., Vitek L., Tiribelli C., Bellarosa C. Bilirubin-induced ER stress contributes to the inflammatory response and apoptosis in neuronal cells. *Arch. Toxicol.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-016-1835-3>. PMID: 27578021
44. Ahlfors C. Plasma bilirubin binding and bilirubin neurotoxicity. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13303>. PMID: 27786370
45. Riordan S.M., Bittel D.C., Le Pichon J.B., Gazzin S., Tiribelli C., Watchko J.F., Wennberg R.P., Shapiro S.M. A hypothesis for using pathway genetic load analysis for understanding complex outcomes in bilirubin encephalopathy. *Front Neurosci.* 2016; 10: 376. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2016.00376>. PMID: 27587993
46. Watchko J.F. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin. Perinatol.* 2016; 43 (2): 297–311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.007>. PMID: 27235209
47. Bhutani V.K., Wong R.J., Stevenson D.K. Hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Clin. Perinatol.* 2016; 43 (2): 215–232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.001>. PMID: 27235203
48. Amin S.B., Wang H., Laroia N., Orlando M. Unbound bilirubin and auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *J. Pediatr.* 2016; 173: 84–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.024>. PMID: 26952116
49. Wusthoff C.J., Loe I.M. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2015; 20 (1): 52–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.003>. PMID: 25585889
50. Olusanya B.O. Societal impact of bilirubin-induced hearing impairment in resource-limited nations. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2015; 20 (1): 58–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.009>. PMID: 25573775

52. Tan H.K. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2004; 33 (3): 329–335. PMID: 15175774
53. Collins K.L., Roberts E.A., Adeli K., Bohn D., Harvey E.A. Single pass albumin dialysis (SPAD) in fulminant Wilsonian liver failure: a case report. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23 (6): 1013–1016. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0761-x>. PMID: 18299897
54. Mitzner S., Klammt S., Stange J., Schmidt R. Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10 (2): 108–117. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2006.00351.x>. PMID: 16684211
55. Takenaka Y. Bilirubin adsorbent column for plasma perfusion. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 129–133. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00090.x>. PMID: 10225714
56. Nakaji S., Hayashi N. Bilirubin adsorption column Medisorba BL-300. *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (1): 98–103. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00007.x>. PMID: 12921123
57. Stegmayr B.G. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif.* 1996; 14 (1): 94–101. <http://dx.doi.org/10.1159/000170250>. PMID: 8718572
58. Stegmayr B.G. Is there a future for adsorption techniques in sepsis? *Blood Purif.* 2000; 18 (2): 149–155. <http://dx.doi.org/10.1159/000014440>. PMID: 10838475
59. Rimmelé T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit. Care.* 2011; 15 (1): 205. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9411>. PMID: 21371356
60. Воинов В.А. Эфферентная терапия критических состояний в реаниматологии. СПб.: Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П.Павлова; 2013: 110.
61. Davies B., Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11 (1): 65–71. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70220-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70220-6). PMID: 21183148
62. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>
63. Ушакова Н.Д., Шевченко А.Н., Четвериков М.В., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А. Результаты применения селективной адсорбции эндотоксина при сепсисе у онкологических больных. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 32–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-32-38>
64. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (1): 108–114. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00005.x>. PMID: 12921125
65. Nakamura T., Kawagoe Y., Suzuki T., Shoji H., Ueda Y., Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion with the PMX-05R column in elderly patients suffering from septic shock. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 334 (4): 244–247. <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3180a5e8d8>. PMID: 18030179
66. Toray Medical Co., Ltd. for endotoxin removal in patients with severe sepsis and septic shock. <http://www.toray-medical.com/en/medical/kyusei/pdf/PMX-20R.pdf>
67. Kojika M., Sato N., Yaegashi Y., Suzuki Y., Suzuki K., Nakae H., Endo S. Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10 (1): 12–18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2006.00340.x>. PMID: 16556131
68. Shoji H., Minaga M., Sakai Y., Kunitomo T., Takeyama T., Tani T., Kodama M. Design and development of endotoxin detoxifying column PMX and its clinical application. *Jpn. J. Artif. Organs.* 1993; 22 (1): 204–211.
69. Sakai Y., Shoji H., Kobayashi T., Terada R., Sugaya H., Murakami R., Moriyama K., Minaga M., Kunitomo N., Takeyama T. New extracorporeal blood purification devices for critical care medicine under development. *Ther. Plasmapheresis.* 1993; 12: 837–842.
70. Shimizu T., Obata T., Sonoda H., Akabori H., Tabata T., Eguchi Y., Endo Y., Tani T. The ability of endotoxin adsorption during a longer duration of direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column in patients with septic shock. *Transfus. Apher. Sci.* 2013; 49 (3): 499–503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.04.042>. PMID: 23683501
71. Jaber B.L., Barrett T.W., Cendoroglo Neto M., Sundaram S., King A.J., Pereira B.J. Endotoxin removal by polymyxin-B immobilized polystyrene-derivative fibers during *in vitro* hemoperfusion of 10% human plasma. *ASAIO J.* 1998; 44 (1): 54–61. <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-199801000-00012>. PMID: 9466502
72. Tani T., Hanasawa K., Kodama M., Imaizumi H., Yonekawa M., Saito M., Ikeda T., Yagi Y., Takayama K., Amano I., Shimaoka H., Ohta M., Okahisa T., Koga N., Fujita N., Yamasa H. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1
51. Gazzini S., Vitek L., Watchko J., Shapiro S.M., Tiribelli C. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (9): 758–768. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.07.004>. PMID: 27515064
52. Tan H.K. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2004; 33 (3): 329–335. PMID: 15175774
53. Collins K.L., Roberts E.A., Adeli K., Bohn D., Harvey E.A. Single pass albumin dialysis (SPAD) in fulminant Wilsonian liver failure: a case report. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23 (6): 1013–1016. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0761-x>. PMID: 18299897
54. Mitzner S., Klammt S., Stange J., Schmidt R. Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10 (2): 108–117. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2006.00351.x>. PMID: 16684211
55. Takenaka Y. Bilirubin adsorbent column for plasma perfusion. *Ther. Apher.* 1998; 2 (2): 129–133. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1998.tb00090.x>. PMID: 10225714
56. Nakaji S., Hayashi N. Bilirubin adsorption column Medisorba BL-300. *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (1): 98–103. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00007.x>. PMID: 12921123
57. Stegmayr B.G. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif.* 1996; 14 (1): 94–101. <http://dx.doi.org/10.1159/000170250>. PMID: 8718572
58. Stegmayr B.G. Is there a future for adsorption techniques in sepsis? *Blood Purif.* 2000; 18 (2): 149–155. <http://dx.doi.org/10.1159/000014440>. PMID: 10838475
59. Rimmelé T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit. Care.* 2011; 15 (1): 205. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9411>. PMID: 21371356
60. Воинов В.А. Эфферентная терапия критических состояний в реаниматологии. [Efferent therapy of critical states in reanimatology]. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgsky GMU Imeni I.P.Pavlova; 2013: 110. [In Russ.]
61. Davies B., Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11 (1): 65–71. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70220-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70220-6). PMID: 21183148
62. Bажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>. [In Russ.]
63. Ushakova N.D., Shevchenko A.N., Chetverikov M.V., Zlatnik E.Y., Zykhova T.A. Rezultaty primeneniya selektivnoi adsorbtsii endotoksina pri sepsise u onkologicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Results of using selective endotoxin adsorption in cancer patients with sepsis. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (6): 32–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-32-38>. [In Russ.]
64. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther. Apher. Dial.* 2003; 7 (1): 108–114. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00005.x>. PMID: 12921125
65. Nakamura T., Kawagoe Y., Suzuki T., Shoji H., Ueda Y., Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion with the PMX-05R column in elderly patients suffering from septic shock. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 334 (4): 244–247. <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3180a5e8d8>. PMID: 18030179
66. Toray Medical Co., Ltd. for endotoxin removal in patients with severe sepsis and septic shock. <http://www.toray-med-ical.com/en/medical/kyusei/pdf/PMX-20R.pdf>
67. Kojika M., Sato N., Yaegashi Y., Suzuki Y., Suzuki K., Nakae H., Endo S. Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10 (1): 12–18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2006.00340.x>. PMID: 16556131
68. Shoji H., Minaga M., Sakai Y., Kunitomo T., Takeyama T., Tani T., Kodama M. Design and development of endotoxin detoxifying column PMX and its clinical application. *Jpn. J. Artif. Organs.* 1993; 22 (1): 204–211.
69. Sakai Y., Shoji H., Kobayashi T., Terada R., Sugaya H., Murakami R., Moriyama K., Minaga M., Kunitomo N., Takeyama T. New extracorporeal blood purification devices for critical care medicine under development. *Ther. Plasmapheresis.* 1993; 12: 837–842.
70. Shimizu T., Obata T., Sonoda H., Akabori H., Tabata T., Eguchi Y., Endo Y., Tani T. The ability of endotoxin adsorption during a longer duration of direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column in patients with septic shock. *Transfus. Apher. Sci.* 2013; 49 (3): 499–503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.04.042>. PMID: 23683501
71. Jaber B.L., Barrett T.W., Cendoroglo Neto M., Sundaram S., King A.J., Pereira B.J. Endotoxin removal by polymyxin-B immobilized polystyrene-derivative fibers during *in vitro* hemoperfusion of 10% human plasma. *ASAIO J.* 1998; 44 (1): 54–61. <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-199801000-00012>. PMID: 9466502

Reviews

- activities in septic patients. *World J. Surg.* 2001; 25 (5): 660–668. <http://dx.doi.org/10.1007/s002680020028>. PMID: 11396436
73. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients. *J. Crit. Care.* 2011; 26 (6): 546–549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.010>. PMID: 21273029
 74. Oishi K, Mimura-Kimura Y, Miyasho T, Aoe K, Ogata Y, Katayama H, Murata Y, Ueoka H, Matsumoto T, Mimura Y. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine.* 2013; 61 (1): 84–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.032>. PMID: 23021430
 75. Shimizu T, Hanasawa K, Sato K, Umeki M, Koga N, Naganuma T, Sato S, Shimonishi T, Ikeda T, Matsuno N, Ono S, Saitoh H, Satoh K, Otani Y, Endo Y, Eguchi Y, Tani T; PMX Treatment Study Group in Septic Patients with Colorectal Perforation. The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation. *Eur. Surg. Res.* 2009; 42 (2): 109–117. <http://dx.doi.org/10.1159/000187169>. PMID: 19122457
 76. Hanasawa K, Tani T, Oka T, Yoshioka T, Endo Y, Horisawa M, Nakane Y, Kodama M, Teramoto K, Nishiumi S. A new treatment for endotoxemia with direct hemoperfusion by polymyxin immobilized fiber. *Ther. Apher.* 2000; 4 (2): 142–145. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2000.004002142.x>. PMID: 10805433
 77. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshioka T, Kodama M, Kaneko M, Uchiyama Y, Akizawa T, Takahasi K, Sugai K. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber column. *Artif. Organs.* 1998; 22 (12): 1038–1044. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.1998.06086.x>. PMID: 9876096
 78. Kodama M, Hanasawa K, Tani T. Blood purification for critical care medicine: endotoxin adsorption. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 224–227. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00142.x>. PMID: 10225743
 79. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care.* 2007; 11 (2): R47. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5780>. PMID: 17448226
 80. Nakamura T, Ebihara I, Shoji H, Ushiyama C, Suzuki S, Koide H. Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor-4 and betathromboglobulin. *Inflamm. Res.* 1999; 48 (4): 171–175. <http://dx.doi.org/10.1007/s000110050442>. PMID: 10344466
 81. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Moriawaki K, Arai M, Kanno Y, Suzuki H. Newly developed polymyxin B-immobilized fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif.* 2001; 19 (4): 361–369. <http://dx.doi.org/10.1159/000046966>. PMID: 11574732
 82. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Shoji H, Shimada N, Koide H. Hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber for urinary albumin excretion in septic patients with trauma. *ASAIO J.* 2002; 48 (3): 244–248. <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-200205000-00008>. PMID: 12058997
 83. Suzuki H, Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y, Moriawaki K. Continuous hemodiafiltration with polymyxin B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther. Apher.* 2002; 6 (3): 234–240. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00416.x>. PMID: 12109950
 84. Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, Yamamoto H, Fujimoto K, Hora K, Kan-Nou Y. Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory. *J. Clin. Apher.* 2002; 17 (2): 97–102. <http://dx.doi.org/10.1002/jca.10019>. PMID: 12210714
 85. Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M, Wada H, Ayukawa K, Akahoshi K, Tomikawa M, Sugimachi K. Results of endotoxin absorption after a subtotal resection of the small intestine and a right hemicolectomy for severe superior mesenteric ischemia. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49 (47): 1303–1306. PMID: 12239931
 86. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Inoue T, Shoji H, Shimada N, Koide H. Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Hosp. Infect.* 2003; 53 (1): 58–63. <http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2002.1332>. PMID: 12495686
 87. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Osada S, Inoue T, Shoji H, Hara M, Shimada N, Koide H. Hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber in septic patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated glomerulonephritis. *Nephron. Clin. Pract.* 2003; 94 (2): 33–39. <http://dx.doi.org/10.1159/000071279>. PMID: 12845235
 88. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H, Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber in patients with sepsis. *Dial. Transplant.* 2003; 32: 602–607.
 72. Tani T, Hanasawa K, Kodama M, Imaizumi H, Yonekawa M, Saito M, Ikeda T, Yagi Y, Takayama K, Amano I, Shimaoka H, Ohta M, Okahisa T, Koga N, Fujita N, Yamasa H. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 activities in septic patients. *World J. Surg.* 2001; 25 (5): 660–668. <http://dx.doi.org/10.1007/s002680020028>. PMID: 11396436
 73. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients. *J. Crit. Care.* 2011; 26 (6): 546–549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.010>. PMID: 21273029
 74. Oishi K, Mimura-Kimura Y, Miyasho T, Aoe K, Ogata Y, Katayama H, Murata Y, Ueoka H, Matsumoto T, Mimura Y. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine.* 2013; 61 (1): 84–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.032>. PMID: 23021430
 75. Shimizu T, Hanasawa K, Sato K, Umeki M, Koga N, Naganuma T, Sato S, Shimonishi T, Ikeda T, Matsuno N, Ono S, Saitoh H, Satoh K, Otani Y, Endo Y, Eguchi Y, Tani T; PMX Treatment Study Group in Septic Patients with Colorectal Perforation. The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation. *Eur. Surg. Res.* 2009; 42 (2): 109–117. <http://dx.doi.org/10.1159/000187169>. PMID: 19122457
 76. Hanasawa K, Tani T, Oka T, Yoshioka T, Endo Y, Horisawa M, Nakane Y, Kodama M, Teramoto K, Nishiumi S. A new treatment for endotoxemia with direct hemoperfusion by polymyxin immobilized fiber. *Ther. Apher.* 2000; 4 (2): 142–145. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2000.004002142.x>. PMID: 10805433
 77. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshioka T, Kodama M, Kaneko M, Uchiyama Y, Akizawa T, Takahasi K, Sugai K. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artif. Organs.* 1998; 22 (12): 1038–1044. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.1998.06086.x>. PMID: 9876096
 78. Kodama M, Hanasawa K, Tani T. Blood purification for critical care medicine: endotoxin adsorption. *Ther. Apher.* 1997; 1 (3): 224–227. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.1997.tb00142.x>. PMID: 10225743
 79. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso F., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care.* 2007; 11 (2): R47. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5780>. PMID: 17448226
 80. Nakamura T, Ebihara I, Shoji H, Ushiyama C, Suzuki S, Koide H. Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor-4 and betathromboglobulin. *Inflamm. Res.* 1999; 48 (4): 171–175. <http://dx.doi.org/10.1007/s000110050442>. PMID: 10344466
 81. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Moriawaki K, Arai M, Kanno Y, Suzuki H. Newly developed polymyxin B-immobilized fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif.* 2001; 19 (4): 361–369. <http://dx.doi.org/10.1159/000046966>. PMID: 11574732
 82. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Shoji H, Shimada N, Koide H. Hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber for urinary albumin excretion in septic patients with trauma. *ASAIO J.* 2002; 48 (3): 244–248. <http://dx.doi.org/10.1097/00002480-200205000-00008>. PMID: 12058997
 83. Suzuki H, Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y, Moriawaki K. Continuous hemodiafiltration with polymyxin B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther. Apher.* 2002; 6 (3): 234–240. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00416.x>. PMID: 12109950
 84. Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, Yamamoto H, Fujimoto K, Hora K, Kan-Nou Y. Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory. *J. Clin. Apher.* 2002; 17 (2): 97–102. <http://dx.doi.org/10.1002/jca.10019>. PMID: 12210714
 85. Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M, Wada H, Ayukawa K, Akahoshi K, Tomikawa M, Sugimachi K. Results of endotoxin absorption after a subtotal resection of the small intestine and a right hemicolectomy for severe superior mesenteric ischemia. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49 (47): 1303–1306. PMID: 12239931
 86. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Inoue T, Shoji H, Shimada N, Koide H. Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Hosp. Infect.* 2003; 53 (1): 58–63. <http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2002.1332>. PMID: 12495686
 87. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Osada S, Inoue T, Shoji H, Hara M, Shimada N, Koide H. Hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber in septic patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated glomerulonephritis. *Nephron. Clin. Pract.* 2003; 94 (2): 33–39. <http://dx.doi.org/10.1159/000071279>. PMID: 12845235
 88. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H, Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber in patients with sepsis. *Dial. Transplant.* 2003; 32: 602–607.

89. Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T., Koide H. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on bone resorption in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (9): 1838–1841. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2357-7>. PMID: 15197430
90. Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T., Ueda Y., Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber on urinary N-acetyl-B-glucosaminidase in patients with severe sepsis. *ASAIO J.* 2004; 50 (6): 563–567. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mat.0000142875.62592.3a>. PMID: 15672789
91. Ono S., Tsujimoto H., Matsumoto A., Ikuta S., Kinoshita M., Mochizuki H. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin b-immobilized fiber. *Am. J. Surg.* 2004; 188 (2): 150–156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.12.067>. PMID: 15249240
92. Tsujimoto H., Ono S., Hiraki S., Majima T., Kawarabayashi N., Sugawara H., Kinoshita M., Hiraide H., Mochizuki H. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+CD14+ monocytes in patients with septic shock. *J. Endotoxin. Res.* 2004; 10 (4): 229–237. <http://dx.doi.org/10.1179/096805104225005814>. PMID: 15373966
93. Nakamura T., Kawagoe Y., Sukuzi T., Shoji H., Ueda Y., Kobayashi N., Koide H. Changes in plasma interleukin-18 by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber in patients with septic shock. *Blood Purif.* 2005; 23 (6): 417–420. <http://dx.doi.org/10.1159/000088016>. PMID: 16141713
94. Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J., Burchardi H., Bruining H., Lerma F.A., Wittebole X., De Backer D., Brett S., Marz D., Nakamura H., John S. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005; 23 (5): 400–405. <http://dx.doi.org/10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a>. PMID: 15834304
95. Nakamura T., Ebihara I., Shimada N., Suzuki S., Ushiyama C., Shoji H., Koide H. Effects of hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor concentrations in patients with septic shock. *J. Infect.* 1998; 37 (3): 241–247. [http://dx.doi.org/10.1016/s0163-4453\(98\)91952-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0163-4453(98)91952-1). PMID: 9892527
96. Nakamura T., Ebihara I., Shimada N., Koide H. Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion and polymyxin B-immobilized fiber. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12): 1272–1276. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050761>. PMID: 9885879
97. Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T., Shoji H., Ueda Y., Tamura N., Ebihara I., Koide H. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif.* 2004; 22 (3): 256–260. <http://dx.doi.org/10.1159/000078494>. PMID: 15148453
98. Shimada N., Nakamura T., Takayashi Y., Tanaka A., Shoji H., Sekizuka K., Ebihara I., Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber on serum phosphate concentrations in patients with sepsis. *Nephron.* 2000; 86 (3): 359–360. <http://dx.doi.org/10.1159/000045800>. PMID: 11096302
99. Tojimbata T., Sato S., Nakajima I., Fuchinoue S., Akiba T., Teraoka S. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion after emergency surgery in patients with chronic renal failure. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8 (4): 286–292. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00166.x>. PMID: 15274679
100. Ueno T., Sugino M., Nemoto H., Shoji H., Kakita A., Watanabe M. Effect over time of endotoxin adsorption therapy in sepsis. *Ther. Apher. Dial.* 2005; 9 (2): 128–136. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1774-9987.2005.00230.x>. PMID: 15828924
101. Uriu K., Osajima A., Hiroshige K., Watanabe H., Aibara K., Inada Y., Segawa K., Anai H., Takagi I., Ito A., Kamochi M., Kaizu K. Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (5): 937–947. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.32767>. PMID: 11979337
102. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa010307>. PMID: 11794169
103. Ikeda T., Ikeda K., Nagura M., Taniuchi H., Matsushita M., Kiuchi S., Kuroki Y., Suzuki K., Matsuno N. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8 (4): 293–298. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00167.x>. PMID: 15274680
104. Casella G., Monti G., Terzi V., Pulici M., Ravizza A., Vesconi S. Nonconventional therapies in refractory septic shock: clinical experience with Polymyxin B. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72 (1): 63–67.
105. Follmann D., Elliott P., Suh I., Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456
88. Nakamura T., Matsuda T., Suzuki Y., Shoji H., Koide H. Polymyxin B-immobilized fiber in patients with sepsis. *Dial. Transplant.* 2003; 32: 602–607.
89. Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T., Koide H. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on bone resorption in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (9): 1838–1841. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2357-7>. PMID: 15197430
90. Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T., Ueda Y., Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber on urinary N-acetyl-B-glucosaminidase in patients with severe sepsis. *ASAIO J.* 2004; 50 (6): 563–567. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mat.0000142875.62592.3a>. PMID: 15672789
91. Ono S., Tsujimoto H., Matsumoto A., Ikuta S., Kinoshita M., Mochizuki H. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin b-immobilized fiber. *Am. J. Surg.* 2004; 188 (2): 150–156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.12.067>. PMID: 15249240
92. Tsujimoto H., Ono S., Hiraki S., Majima T., Kawarabayashi N., Sugawara H., Kinoshita M., Hiraide H., Mochizuki H. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+CD14+ monocytes in patients with septic shock. *J. Endotoxin. Res.* 2004; 10 (4): 229–237. <http://dx.doi.org/10.1179/096805104225005814>. PMID: 15373966
93. Nakamura T., Kawagoe Y., Sukuzi T., Shoji H., Ueda Y., Kobayashi N., Koide H. Changes in plasma interleukin-18 by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber in patients with septic shock. *Blood Purif.* 2005; 23 (6): 417–420. <http://dx.doi.org/10.1159/000088016>. PMID: 16141713
94. Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J., Burchardi H., Bruining H., Lerma F.A., Wittebole X., De Backer D., Brett S., Marz D., Nakamura H., John S. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005; 23 (5): 400–405. <http://dx.doi.org/10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a>. PMID: 15834304
95. Nakamura T., Ebihara I., Shimada N., Suzuki S., Ushiyama C., Shoji H., Koide H. Effects of hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor concentrations in patients with septic shock. *J. Infect.* 1998; 37 (3): 241–247. [http://dx.doi.org/10.1016/s0163-4453\(98\)91952-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0163-4453(98)91952-1). PMID: 9892527
96. Nakamura T., Ebihara I., Shimada N., Koide H. Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion and polymyxin B-immobilized fiber. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12): 1272–1276. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050761>. PMID: 9885879
97. Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T., Shoji H., Ueda Y., Tamura N., Ebihara I., Koide H. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif.* 2004; 22 (3): 256–260. <http://dx.doi.org/10.1159/000078494>. PMID: 15148453
98. Shimada N., Nakamura T., Takayashi Y., Tanaka A., Shoji H., Sekizuka K., Ebihara I., Koide H. Effects of polymyxin B-immobilized fiber on serum phosphate concentrations in patients with sepsis. *Nephron.* 2000; 86 (3): 359–360. <http://dx.doi.org/10.1159/000045800>. PMID: 11096302
99. Tojimbata T., Sato S., Nakajima I., Fuchinoue S., Akiba T., Teraoka S. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion after emergency surgery in patients with chronic renal failure. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8 (4): 286–292. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00166.x>. PMID: 15274679
100. Ueno T., Sugino M., Nemoto H., Shoji H., Kakita A., Watanabe M. Effect over time of endotoxin adsorption therapy in sepsis. *Ther. Apher. Dial.* 2005; 9 (2): 128–136. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1774-9987.2005.00230.x>. PMID: 15828924
101. Uriu K., Osajima A., Hiroshige K., Watanabe H., Aibara K., Inada Y., Segawa K., Anai H., Takagi I., Ito A., Kamochi M., Kaizu K. Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (5): 937–947. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.32767>. PMID: 11979337
102. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa010307>. PMID: 11794169
103. Ikeda T., Ikeda K., Nagura M., Taniuchi H., Matsushita M., Kiuchi S., Kuroki Y., Suzuki K., Matsuno N. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8 (4): 293–298. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00167.x>. PMID: 15274680
104. Casella G., Monti G., Terzi V., Pulici M., Ravizza A., Vesconi S. Nonconventional therapies in refractory septic shock: clinical experience with Polymyxin B. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72 (1): 63–67.
105. Follmann D., Elliott P., Suh I., Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456

Reviews

106. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care.* 2005; 9 (6): R653–R661. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3815>. PMID: 16280061
107. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A., Malcangi V., Petrini F, Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F, Giunta F, Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301 (23): 2445–2452. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.856>. PMID: 19531784
108. Vincent J.L. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1967–1968. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1606>. PMID: 19903915
109. Amaral A.C. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1968–1970. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1607>. PMID: 19903914
110. Kase Y, Obata T, Okamoto Y, Iwai K, Saito K, Yokoyama K, Takinami M, Tanifuji Y. Removal of 2-arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 374–380. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00612.x>. PMID: 18937720
111. Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, Romanazzi G.M., Pacitti A., Lanfranco G., Puntorieri V, Martin E.L., Mascia L, Monti G, Casella G, Segoloni G.P., Camussi G, Ranieri V.M. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1638–1645. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1124-6>. PMID: 18463848
112. Kohro S, Imaizumi H, Yamakage M, Masuda Y, Namiki A, Asai Y, Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 11–16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0366-5>. PMID: 16421670
113. Matsuno N, Ikeda T, Ikeda K, Hama K, Iwamoto H, Uchiyama M, Kozaki K, Narumi Y, Kikuchi K, Degawa H, Nagao T. Changes of cytokines in direct endotoxin adsorption treatment on postoperative multiple organ failure. *Ther. Apher.* 2001; 5 (1): 36–39. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.005001036.x>. PMID: 11258608
114. Novelli G, Ferretti G, Poli L, Pretagostini R, Ruberto F, Perrella S.M., Levi Sandri G.B., Morabito V, Berloco P.B. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (4): 1021–1024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.056>. PMID: 20534214
115. Mori M, Onaka T, Yonezawa A, Kitagawa T, Sasaki Y, Imada K. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for severe septic patients with hematological disorders: a single-center analysis. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (4): 282–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2013.12.008>. PMID: 24485325
116. Mitaka C, Fujiwara N, Yamamoto M, Toyofuku T, Haraguchi G, Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *J. Crit. Care.* 2014; 29 (5): 728–732. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.031>. PMID: 24798345
117. Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K, Walker P.M., Dellinger R.P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 218. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-218>. PMID: 24916483
118. Cutuli S.L., Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri V.M., Ronco C, Antonelli M; EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 77. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>. PMID: 27502196
119. Quenot J.P., Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J.C., Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noiro A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R65. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12598>. PMID: 23561510
120. Phua J., Koh Y, Du B., Tang Y.Q., Divatia J.V., Tan C.C., Gomersall C.D., Faruq M.O., Shrestha B.R., Gia Binh N, Arabi Y.M., Salahuddin N, Wahyuprajitno B, Tu M.L., Wahab A.Y., Hameed A.A., Nishimura M, Procyshyn M., Chan Y.H.; MOSAICS Study Group. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d3245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3245>. PMID: 21669950
121. Chihara S, Masuda Y., Tatsumi H, Nakano K, Shimada T, Murohashi T, Yamakage M. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940
- 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456
106. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care.* 2005; 9 (6): R653–R661. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3815>. PMID: 16280061
107. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A., Malcangi V., Petrini F, Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F, Giunta F, Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301 (23): 2445–2452. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.856>. PMID: 19531784
108. Vincent J.L. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1967–1968. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1606>. PMID: 19903915
109. Amaral A.C. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1968–1970. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1607>. PMID: 19903914
110. Kase Y, Obata T, Okamoto Y, Iwai K, Saito K, Yokoyama K, Takinami M, Tanifuji Y. Removal of 2-arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 374–380. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00612.x>. PMID: 18937720
111. Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, Romanazzi G.M., Pacitti A., Lanfranco G., Puntorieri V, Martin E.L., Mascia L, Monti G, Casella G, Segoloni G.P., Camussi G, Ranieri V.M. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1638–1645. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1124-6>. PMID: 18463848
112. Kohro S, Imaizumi H, Yamakage M, Masuda Y, Namiki A, Asai Y, Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 11–16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0366-5>. PMID: 16421670
113. Matsuno N, Ikeda T, Ikeda K, Hama K, Iwamoto H, Uchiyama M, Kozaki K, Narumi Y, Kikuchi K, Degawa H, Nagao T. Changes of cytokines in direct endotoxin adsorption treatment on postoperative multiple organ failure. *Ther. Apher.* 2001; 5 (1): 36–39. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.005001036.x>. PMID: 11258608
114. Novelli G, Ferretti G, Poli L, Pretagostini R, Ruberto F, Perrella S.M., Levi Sandri G.B., Morabito V, Berloco P.B. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (4): 1021–1024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.056>. PMID: 20534214
115. Mori M, Onaka T, Yonezawa A, Kitagawa T, Sasaki Y, Imada K. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for severe septic patients with hematological disorders: a single-center analysis. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (4): 282–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2013.12.008>. PMID: 24485325
116. Mitaka C, Fujiwara N, Yamamoto M, Toyofuku T, Haraguchi G, Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *J. Crit. Care.* 2014; 29 (5): 728–732. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.031>. PMID: 24798345
117. Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K, Walker P.M., Dellinger R.P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 218. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-218>. PMID: 24916483
118. Cutuli S.L., Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri V.M., Ronco C, Antonelli M; EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 77. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>. PMID: 27502196
119. Quenot J.P., Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J.C., Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noiro A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R65. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12598>. PMID: 23561510
120. Phua J., Koh Y, Du B., Tang Y.Q., Divatia J.V., Tan C.C., Gomersall C.D., Faruq M.O., Shrestha B.R., Gia Binh N, Arabi Y.M., Salahuddin N, Wahyuprajitno B, Tu M.L., Wahab A.Y., Hameed A.A., Nishimura M, Procyshyn M., Chan Y.H.; MOSAICS Study Group. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d3245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3245>. PMID: 21669950
121. Chihara S, Masuda Y., Tatsumi H, Nakano K, Shimada T, Murohashi T, Yamakage M. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940
- 1992; 45 (7): 769–773. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90054-q](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90054-q). PMID: 1619456
106. Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care.* 2005; 9 (6): R653–R661. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3815>. PMID: 16280061
107. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A., Malcangi V., Petrini F, Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli F, Giunta F, Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301 (23): 2445–2452. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.856>. PMID: 19531784
108. Vincent J.L. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1967–1968. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1606>. PMID: 19903915
109. Amaral A.C. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1968–1970. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1607>. PMID: 19903914
110. Kase Y, Obata T, Okamoto Y, Iwai K, Saito K, Yokoyama K, Takinami M, Tanifuji Y. Removal of 2-arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 374–380. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00612.x>. PMID: 18937720
111. Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, Romanazzi G.M., Pacitti A., Lanfranco G., Puntorieri V, Martin E.L., Mascia L, Monti G, Casella G, Segoloni G.P., Camussi G, Ranieri V.M. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1638–1645. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1124-6>. PMID: 18463848
112. Kohro S, Imaizumi H, Yamakage M, Masuda Y, Namiki A, Asai Y, Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 11–16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0366-5>. PMID: 16421670
113. Matsuno N, Ikeda T, Ikeda K, Hama K, Iwamoto H, Uchiyama M, Kozaki K, Narumi Y, Kikuchi K, Degawa H, Nagao T. Changes of cytokines in direct endotoxin adsorption treatment on postoperative multiple organ failure. *Ther. Apher.* 2001; 5 (1): 36–39. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.005001036.x>. PMID: 11258608
114. Novelli G, Ferretti G, Poli L, Pretagostini R, Ruberto F, Perrella S.M., Levi Sandri G.B., Morabito V, Berloco P.B. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (4): 1021–1024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.056>. PMID: 20534214
115. Mori M, Onaka T, Yonezawa A, Kitagawa T, Sasaki Y, Imada K. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for severe septic patients with hematological disorders: a single-center analysis. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (4): 282–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2013.12.008>. PMID: 24485325
116. Mitaka C, Fujiwara N, Yamamoto M, Toyofuku T, Haraguchi G, Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *J. Crit. Care.* 2014; 29 (5): 728–732. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.031>. PMID: 24798345
117. Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K, Walker P.M., Dellinger R.P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 218. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-15-218>. PMID: 24916483
118. Cutuli S.L., Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri V.M., Ronco C, Antonelli M; EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6 (1): 77. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>. PMID: 27502196
119. Quenot J.P., Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J.C., Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noiro A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R65. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12598>. PMID: 23561510
120. Phua J., Koh Y, Du B., Tang Y.Q., Divatia J.V., Tan C.C., Gomersall C.D., Faruq M.O., Shrestha B.R., Gia Binh N, Arabi Y.M., Salahuddin N, Wahyuprajitno B, Tu M.L., Wahab A.Y., Hameed A.A., Nishimura M, Procyshyn M., Chan Y.H.; MOSAICS Study Group. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 342: d3245. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3245>. PMID: 21669950
121. Chihara S, Masuda Y., Tatsumi H, Nakano K, Shimada T, Murohashi T, Yamakage M. Early induction of direct hemoperfusion with a polymyxin-B immobilized column is associated with amelioration of hemodynamic derangement and mortality in patients with septic shock. *J. Artif. Organs.* 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-016-0922-9>. PMID: 27469940

122. Kulabukhov V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (7): 1024–1025. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01677.x>. PMID: 18494849
123. Adamik B., Zielinski S., Smiechowiec J., Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2015; 63 (6): 475–483. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>. PMID: 26093653
124. Mahlicli F.Y., Altinkaya S.A., Yurekli Y. Preparation and characterization of polyacrylonitrile membranes modified with polyelectrolyte deposition for separating similar sized proteins. *J. Membr. Sci.* 2012; 415–416 (1): 383–390. <http://dx.doi.org/10.1016/j.memsci.2012.05.028>
125. Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., van Gorp V., Boer W., Verfaillie L., Spapen H.D. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS – a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J.* 2013; 59 (2): 99–106. <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182816a75>. PMID: 23438770
126. Mitzner S., Schneidewind J., Falkenhagen D., Loth F., Klinkmann H. Extracorporeal endotoxin removal by immobilized polyethylenimine. *Artif. Organs.* 1993; 17 (9): 775–781. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1993.tb00630.x>. PMID: 8240070
127. Shum H.P., Chan K.C., Kwan M.C., Yan W.W. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med. J.* 2013; 19 (6): 491–497. <http://dx.doi.org/10.12809/hkmj133910>. PMID: 23650198
128. Bengsch S., Boos K.S., Nagel D., Seidel D., Inthorn D. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study. *Shock.* 2005; 23 (6): 494–500. PMID: 15897800
129. Гананович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Куцук О.Н., Старостин А.В., Мельникова Н.И., Андреев С.В. Антилипидополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 1. *Военная медицина.* 2012; 3: 98–99.
130. Гананович В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Андреев С.С., Мельникова Н.И., Жук И.Н. Антилипидополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 2. *Военная медицина.* 2013; 2: 92–96.
131. Кирковский В.В., Гананович В.Н., Третьяк Д.С., Старостин А.В., Добрянцев А.И., Андреев С.В., Мельникова Н.И. Антилипидополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 3. *Военная медицина.* 2013; 3: 97–100.
132. Скворцов Н.В., Власова О.Л., Болдырев А.Г., Ларионов И.В. Оценка эффективности сорбента Сфероселл С80 в динамическом режиме. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки.* 2015; 2: 91–98.
133. Скворцов Н.В., Самойлов В.О., Ларионов И.В., Болдырев А.Г. Эффективный сорбент для элиминации эндотоксина в биопрепаратах генно-инженерного генеза и биологических жидкостях. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки.* 2013; 3: 177–181.
134. <http://toxipak.ru/column/about/>
135. Payen D.M., Guilhot J., Launey Y., Lukaszewicz A.C., Kaaki M., Veber B., Pottecher J., Joannes-Boyau O., Martin-Lefevre L., Jabaudon M., Mimos O., Coudroy R., Ferrandière M., Kipnis E., Vela C., Chevallier S., Mallat J., Robert R.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 975–984. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>. PMID: 25862039
136. Sugiura M., Mitaka C., Haraguchi G., Tomita M., Inase N. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion mainly helps to constrict peripheral blood vessels in treatment for septic shock. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 14. <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0080-9>. PMID: 25866644
137. Davankov V., Pavlova L., Tsyurupa M., Brady J., Balsamo M., Yousha E. Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 2000; 739 (1): 73–80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347\(99\)00554-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347(99)00554-x). PMID: 10744315
122. Kulabukhov V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (7): 1024–1025. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01677.x>. PMID: 18494849
123. Adamik B., Zielinski S., Smiechowiec J., Kübler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2015; 63 (6): 475–483. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>. PMID: 26093653
124. Mahlicli F.Y., Altinkaya S.A., Yurekli Y. Preparation and characterization of polyacrylonitrile membranes modified with polyelectrolyte deposition for separating similar sized proteins. *J. Membr. Sci.* 2012; 415–416 (1): 383–390. <http://dx.doi.org/10.1016/j.memsci.2012.05.028>
125. Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., van Gorp V., Boer W., Verfaillie L., Spapen H.D. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS – a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J.* 2013; 59 (2): 99–106. <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182816a75>. PMID: 23438770
126. Mitzner S., Schneidewind J., Falkenhagen D., Loth F., Klinkmann H. Extracorporeal endotoxin removal by immobilized polyethylenimine. *Artif. Organs.* 1993; 17 (9): 775–781. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.1993.tb00630.x>. PMID: 8240070
127. Shum H.P., Chan K.C., Kwan M.C., Yan W.W. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med. J.* 2013; 19 (6): 491–497. <http://dx.doi.org/10.12809/hkmj133910>. PMID: 23650198
128. Bengsch S., Boos K.S., Nagel D., Seidel D., Inthorn D. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study. *Shock.* 2005; 23 (6): 494–500. PMID: 15897800
129. Gapanovich V.N., Kirkovsky V.V., Tretyak D.S., Golubovich V.P., Kutsuk O.N., Starostin A.V., Melnova N.I., Andreyev S.V. Antilipopolisakharidny gemosorbent na osnove sshitogo polimiksina. Soobshchenie 1. [Antilipopolisakharidny haemosorbent on the basis of sewed polymyxin. Report 1]. *Voennaya Meditsina.* 2012; 3: 98–99. [In Russ.]
130. Gapanovich V.N., Kirkovsky V.V., Tretyak D.S., Golubovich V.P., Andreyev S.V., Melnova N.I., Zhuk I.N. Antilipopolisakharidny gemosorbent na osnove sshitogo polimiksina. Soobshchenie 2. [Antilipopolisakharidny haemosorbent on the basis of sewed polymyxin. Report 2]. *Voennaya Meditsina.* 2013; 2: 92–96. [In Russ.]
131. Kirkovsky V.V., Gapanovich V.N., Tretyak D.S., Starostin A.V., Dobryanets A.I., Andreyev S.V., Melnova N.I. Antilipopolisakharidny gemosorbent na osnove sshitogo polimiksina. Soobshchenie 3. [Antilipopolisakharidny haemosorbent on the basis of sewed polymyxin. Report 3]. *Voennaya Meditsina.* 2013; 3: 97–100. [In Russ.]
132. Skvortsov N.V., Vlasova O.L., Boldyrev A.G., Larionov I.V. Otsenka effektivnosti sorbenta Sferotsell C80 v dinamicheskom rezhime. [Evaluation of the effectiveness of the sorbent Sferotsell C80 in dynamic mode]. *Nauchno-Tekhnicheskie Vedomosti Sankt-Peterburgskogo GPU. Fiziko-Matematicheskie Nauki.* 2015; 2: 91–98. [In Russ.]
133. Skvortsov N.V., Samoilov V.O., Larionov I.V., Boldyrev A.G. Effektivnyy sorbent dlya eliminatsii endotoksina v biopreparatakh genno-inzhenernogo genеза i biologicheskikh zhidkostyakh. [An effective sorbent for elimination endotoxin in biological products of genetically engineered genesis and biological liquids]. *Nauchno-Tekhnicheskie Vedomosti Sankt-Peterburgskogo GPU. Fiziko-Matematicheskie Nauki.* 2013; 3 (177): 177–181. [In Russ.]
134. <http://toxipak.ru/column/about/>
135. Payen D.M., Guilhot J., Launey Y., Lukaszewicz A.C., Kaaki M., Veber B., Pottecher J., Joannes-Boyau O., Martin-Lefevre L., Jabaudon M., Mimos O., Coudroy R., Ferrandière M., Kipnis E., Vela C., Chevallier S., Mallat J., Robert R.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 975–984. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>. PMID: 25862039
136. Sugiura M., Mitaka C., Haraguchi G., Tomita M., Inase N. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion mainly helps to constrict peripheral blood vessels in treatment for septic shock. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 14. <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0080-9>. PMID: 25866644
137. Davankov V., Pavlova L., Tsyurupa M., Brady J., Balsamo M., Yousha E. Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 2000; 739 (1): 73–80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347\(99\)00554-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347(99)00554-x). PMID: 10744315

Поступила 04.11.16

Received 04.11.16

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**

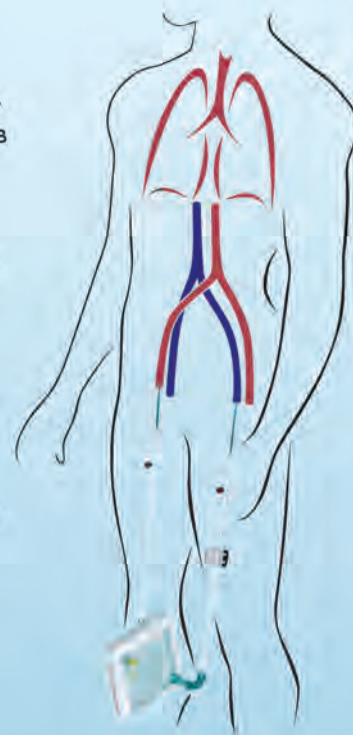
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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

СТЕРОФУНДИН ИЗОТОНИЧЕСКИЙ

Сбалансированный раствор для инфузионной терапии



Стерофундин изотонический — полностью сбалансированный электролитный раствор широкого применения, особенно для проведения инфузионной терапии тяжелым реанимационным пациентам, коррекции гиповолемии при кровотечениях, шоке и для заполнения контура АИК.



С IV квартала 2016 года **Стерофундин изотонический** производится на заводе «Гематек» в г. Тверь

Стерофундин изотонический входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
B05BB	Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс	Натрия хлорид + калия хлорид + кальция хлорида дигидрат + магния хлорида гексагидрат + яблочная кислота	Раствор для инфузий

Является препаратом выбора:

- в повседневной практике при проведении инфузионной терапии,
- при необходимости введения значительного количества инфузионных растворов,
- в случае экстренного начала инфузионной терапии.

ООО «Б. Браун Медикал»

196128, Санкт-Петербург, а/я 34, e-mail: office.spb.ru@bbraun.com, тел.: +7 (812) 320-40-04, факс: +7 (812) 320-50-71
117246, Москва, Научный проезд, д. 17, оф. 10-30, тел.: +7 (495) 777-12-72

www.bbbrun.ru www.vk.com/bbraunrussia www.fb.com/bbraunrussia

Дексалгин®

декскетопрофен



ЭФФЕКТИВНОЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ^{1,3}



- Быстрое начало действия²
- Выраженный обезболивающий эффект³
- Снижает потребность в опиоидах^{1,2}
- Предназначен для внутривенного и внутримышечного введения²
- Не подлежит предметно-количественному учету⁴

1. Hanna, M.H. Br. J. Clin. Pharmacol. 2003;55(2):126-33.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

3. Leman P. et al, Emerg Med J, 2003; 20: 511-513

4. Приказ Минздрава России от 22.04.2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®. МНН: декскетопрофен.

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, 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 невракциального (эпидурального или подоболочечного, внутриболочечного) 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_Rx-6-2016. Одобрено 27.10.2016



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**