



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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 13

Volume 13

№ 1

Москва
Moscow
2017

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**

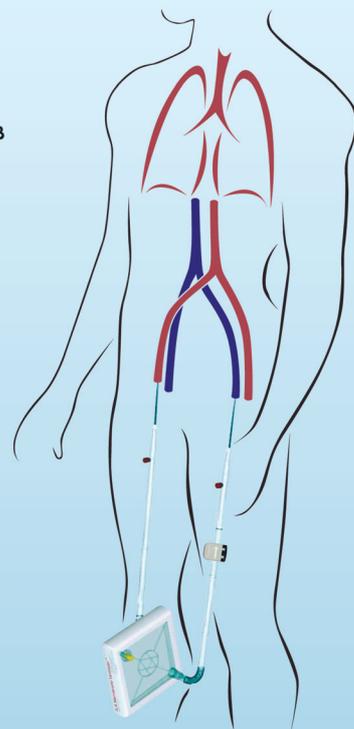
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO₂, за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами 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 CO₂ из организма в протективных режимах вентиляции.

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

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



– эксклюзивный дистрибьютор в России

www.schag.ru

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

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

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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В. В. МОРОЗ,

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Г. А. РЯБОВ,

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

А. М. ГОЛУБЕВ,

*Заслуженный деятель науки РФ,
профессор, зам. руководителя 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, зав. 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 Кеэк, США*

Н. А. КАРПУН,

*д.м.н., зам. 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*

А. Н. КУЗОВЛЕВ,

*д.м.н., зав. лабораторией клинической
патофизиологии критических состояний
НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
ФГБНУ «ФНКЦ РР», доцент кафедры анестезиологии-
реаниматологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова,
Директор и организатор курсов
Европейского совета по реанимации (Россия)*

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)*

Artem N. KUZOVLEV,

*MD, Dr. Med, Head of Laboratory of Clinical Pathophysiology
of Critical States of the V. A. Negovsky Research Institute
of Reanimatology of the Federal Reanimatology
and Rehabilitology Center, Assistant Professor
of the Anesthesiology Department of the A. I. Evdokimov
Medical-Dental University, Course Director of the European
Resuscitation Council (Russia)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С. БАРАМИ,
профессор, избранный президент
Международного общества по изучению шока,
Институт экспериментальной и клинической травматологии
им. Л. Больцмана (Вена, Австрия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

EDITORIAL BOARD

Soheyl BAHRAMI,
Professor, PhD, The International Federation
of Shock Society (IFSS) President-Elect,
Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical
Traumatology (Vienna, Austria)

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

- М. А. ВЫЖИГИНА,**
профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии
Первого Московского государственного
медицинского университета им. И. М. Сеченова
- Г. В. ГВАК,**
д.м.н., зав. отделением анестезиологии-реаниматологии
Областной детской клинической больницы (Иркутск)
- Г. А. ГОРОДНИК,**
профессор, зав. кафедрой анестезиологии,
интенсивной терапии и медицины неотложных состояний
Донецкого национального медицинского университета
им. М. Горького, зав. отделением нейрохирургической
интенсивной терапии Донецкого клинического
территориального медицинского объединения (Донецк)
- Е. В. ГРИГОРЬЕВ,**
профессор, зам. директора по научной и лечебной работе
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний СО РАН (Кемерово)
- А. И. ГРИЦАН,**
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Красноярского государственного медицинского университета
(Красноярск)
- В. Т. ДОЛГИХ,**
профессор, зав. кафедрой патологической физиологии
с курсом клинической патофизиологии
Омской государственной медицинской академии (Омск)
- М. Н. ЗАМЯТИН,**
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Института усовершенствования врачей
Национального медико-хирургического центра
им. Н. И. Пирогова (Москва)
- И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ,**
профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и трансфузиологии Кубанского государственного
медицинского университета (Краснодар)
- 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
- Д. В. САДЧИКОВ,**
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии
Государственного медицинского университета (Саратов)
- Г. СИЛВЕЙ,**
профессор кафедры анестезиологии,
Медицинская школа Mount Sinai, США
- 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)
- 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. ZABOLOTSKIИ,**
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology,
Resuscitation and Transfusion Medicine, Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)
- 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
- 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,

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

Н. Д. УШАКОВА,

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

А. М. ХАДЖИБАЕВ,

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

Н. В. ШАПОВАЛОВА,

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

Технический секретарь *Н. В. Голубева*

Учредитель журнала
«Общая реаниматология»

© Фонд «Медицина критических состояний»

Издатель журнала

«Общая реаниматология»

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии
им. В. А. Неговского, Москва, Россия

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. Россия

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

Индекс издания по каталогу ООО «Книга-Сервис»:

46338 — для индивидуальных подписчиков.

Установочный тираж 3000 экз.

Периодичность выхода: 6 раз в год.

Выход в свет журнала Т. 13, № 1: март, 2017.

Отпечатано в типографии:

ООО «Advanced Solutions»

119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1.

E-mail: om@aov.ru. Цена свободная.

Рецензируемый журнал «Общая реаниматология»:

- включен в реферативные и справочные издания:
SCOPUS (с 2015 года),
Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ)
RSCI на платформе Web of Science
Index Copernicus International PLC,
Каталог периодических изданий Ульрих,
Реферативный журнал ВИНТИ (ВИНТИ РАН),
- **входит в Перечень ВАК** периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора или кандидата наук
- имеет двухлетний импакт-фактор в РИНЦ — 1,374
- публикует рукописи бесплатно

Ludmila V. USENKO,

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

Natalia D. USHAKOVA,

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

Abdukhakim M. KHADJIBAEV,

MD, Professor, Director General, Republican Research Center of Emergency Medicine, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Nina V. SHAPOVALOVA,

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

Technical Secretary: *Natalia V. Golubeva*

The founder of the journal

«Obshchaya Reanimatologiya» (General Reanimatology)

© «Emergency Medicine» Fund

The publisher of the journal

«Obshchaya Reanimatologiya» (General Reanimatology)

V. A. Negovsky Research Institute
of General Reanimatology, Moscow, Russia

Editorial Office address

25 Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031.
Tel./fax: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73;
+7-495-694-27-08; +7-495-694-65-05
E-mail: journal_or@mail.ru

Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal is registered in the Federal Inspection Service for the compliance with the legislation regarding mass media communication and cultural heritage protection (November 2, 2004).

Registration certificate

PI No. FC77-18690

Artwork: Research-Organizational Department,
V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology
Page-proof — *Sergey V. Shishkov*

Index 46338 — for individual subscribers

(refer to catalog of ООО «Книга-Сервис»).

Circulation — 3000 copies.

The periodicity is 6 numbers per year. The Journal Volume 13 № 1 is scheduled to be published March 2017.

Printed in printing house:

Ltd. «Advanced Solutions»

19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia

E-mail: om@aov.ru

Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal:

- It is indexed and abstracted in:
SCOPUS (Sinse 2015),
Russian Science Citation Index (RSCI)
Index Copernicus International PLC,
Ulrich's Periodicals Directory Abstract Journal,
Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS),
- **It is included in the Supreme Certifying Commission List of Russian periodical and research issues** in which the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc) are recommended
- Two-year Impact Factor 1,374 (Russian Science Citation Index)
- Manuscripts are published free-of-charge

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Метаболизм глутамата в структурах головного мозга при экспериментальном геморрагическом шоке <i>В. Н. Яковлев, П. Н. Савилов, Я. В. Булгакова</i>	6 Glutamate Metabolism in Brain Structures in Experimental Hemorrhagic Shock <i>Viktor N. Yakovlev, Pavel N. Savilov, Yaroslava V. Bulgakova</i>
КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ	
Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных <i>И. Е. Голуб, А. А. Зарубин, Н. И. Михеева, А. С. Ваняркина, О. Г. Иванова</i>	17 The Effect of Severe Birth Asphyxia on the Hemostasis System in Newborns During the First Hour of Life <i>Igor E. Golub, Aleksandr A. Zarubin, Natalia I. Micheeva, Anastasia S. Vanyarkina, Olga G. Ivanova</i>
ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ	
Влияние метода анестезиологического обеспечения эндоскопической рецекции желудка на интраоперационную гемодинамику у больных морбидным ожирением <i>М. И. Неймарк, Р. В. Киселев</i>	24 The Effect of an Anesthetic Support of Endoscopic Gastric Resection on Intraoperative Hemodynamics in Patients with Morbid Obesity <i>Michael I. Neymark, Roman V. Kiselev</i>
Патогенетические факторы развития отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита <i>А. В. Ершов, В. Т. Долгих, О. В. Кorpачева, В. В. Рушаков, Н. А. Николаев, С. В. Пальянов</i>	34 Pathogenetic Factors Contributing to the Development of Delayed Complications of Acute Destructive Pancreatitis <i>Anton V. Ershov, Vladimir T. Dolgikh, Olga V. Korpacheva, Vladimir V. Rusakov, Nikolay N. Nikolaev, Sergey V. Palianov</i>
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	
Экстракорпоральная мембранная оксигенация и современные методы детоксикации в лечении вирусно-бактериальной пневмонии, обусловленной вирусом гриппа А(Н1N1) у родильницы <i>Р. А. Корнелюк, Д. Л. Шукевич, Б. Л. Хаес, Л. Е. Шукевич, С. В. Востриков, Е. В. Григорьев, Г. П. Плотников</i>	45 Extracorporeal Membrane Oxygenation and Modern Detoxification Techniques in a Puerpera with Viral and Bacterial Pneumonia Caused by Flu A(H1N1) Virus <i>Roman A. Kornelyuk, Dmitry L. Shukevich, Boris L. Hayes, Leonid E. Shukevich, Sergey V. Vostrikov, Evgeniy V. Grigoriev, Georgy P. Plotnikov</i>
ОБЗОР	
Глюкозо-инсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии (обзор) <i>И. А. Козлов, Т. В. Клыпа</i>	57 Glucose-Insulin Mixture as a Cardioprotective Agent in Cardiology and Cardiac Surgery (Review) <i>Igor A. Kozlov, Tatiana V. Klypa</i>
СОБЫТИЯ	
VIII Конгрессе Международного общества по изучению шока <i>Н. В. Белобородова, А. Н. Кузовлев</i>	73 On the VIII Congress of the International Federation of Shock Studies (in Rus) <i>Natalia V. Beloborodova, Artem N. Kuzovlev</i>
Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2016 год	75 Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2016 (in Rus)
Информация для авторов	78 Information for the Author (in Rus)

Метаболизм глутамата в структурах головного мозга при экспериментальном геморрагическом шоке

В. Н. Яковлев¹, П. Н. Савилов², Я. В. Булгакова¹

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

² Тамбовская Центральная районная больница, Россия, 392524, Тамбовская область, Тамбовский р-н, с. Покрово-пригородное, ул. Полевая, д. 4

Glutamate Metabolism in Brain Structures in Experimental Hemorrhagic Shock

Viktor N. Jakovlev¹, Pavel N. Savilov², Yaroslava V. Bulgakova¹

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

² Tambov Central District Hospital, 4 Poleyaya Str., Pokrovo-prigorodnoe 392524, Tambov District, Tambov Region, Russia

Цель исследования — изучить особенности метаболизма глутамата в филогенетически различных отделах головного мозга млекопитающих при геморрагическом шоке (ГШ).

Материал и методы. В опытах на 76 кошках исследовали филогенетически различные отделы головного мозга (кора, лимбический, промежуточный и продолговатый мозг) при ГШ, вызванным дробным кровопусканием из бедренной артерии со скоростью 10 мл/кг • 10 мин в среднем объеме 24±0,8 мл/кг, которое прекращали при снижении артериального давления до уровня 60,0±1,5 мм рт. ст. Исследовали содержание аммиака, глутамата (Гт), α-кетоглутарата (α-КГ), активность глутаминсинтетазы (ГС), глутаминазы, глутаматдегидрогеназы (ГДГ).

Результаты. У интактных животных максимальную активность ГДГ обнаружили в продолговатом мозге (филогенетически самый древний отдел), ГС — в сенсомоторной коре (филогенетически самый молодой отдел), активность глутаминазы не зависела от степени филогенетической зрелости структур головного мозга. При ГШ изменения метаболизма Гт начинались в сенсомоторной коре и проявлялись снижением активности ГС, которое прогрессировало к 70-й минуте постгеморрагического периода (ППП) на фоне отсроченного увеличения активности ГДГ, глутаминазы и накопления Гт. В лимбическом и промежуточном мозге изменения метаболизма Гт (нарушение его вовлечения в синтез глутамин, стимуляция образования Гт при дезамидировании глутамин и аминировании α-КГ) развивались на 70-й минуте ППП и, как в сенсомоторной коре, сопровождалось накоплением Гт. При агонии во всех исследуемых отделах головного мозга развивался дефицит α-КГ из-за его повышенного вовлечения в образование Гт. Одновременно с этим в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге стимулировалось образование Гт из глутамин, но снижалось вовлечение Гт в образование глутамин. Накопление аммиака независимо от стадии ГШ обнаружили только в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге; в продолговатом мозге — только при агонии.

Заключение. Геморрагический шок, нарушая метаболизм глутамата в структурах головного мозга, создает условия для его накопления в нервных клетках. Характер и направленность этих нарушений зависят как от интенсивности метаболизма глутамата в филогенетически различных структурах головного мозга на момент острой кровопотери, так и от стадии развития геморрагического шока.

Ключевые слова: геморрагический шок; головной мозг; глутамат; азотистый обмен; глутаминсинтетаза; глутаминаза

Purpose. To study glutamate metabolism characteristics in phylogenetically different parts of the mammalian brain in experimentally induced hemorrhagic shock (HS) in cats.

Material and methods. Experiments were performed on 76 cats. HS was induced by intermittent bloodletting from femoral artery at a rate of 10 ml/kg • 10 minutes, with the average volume of 24±0.8 ml/kg. The bloodletting was discontinued after arterial pressure (BP) drop to 60.0±1.5 mmHg. We studied ammonia, glutamate (Gt), and α-ketoglutarate (α-KG) levels and glutaminase (GS) and glutamate dehydrogenase (GDG) activity in specimens harvested from phylogenetically different parts of the brain (cortex, limbic system, diencephalon, and medulla oblongata).

Results. In intact animals, the peak GDG activity was found in the medulla oblongata (phylogenetically the oldest part of the brain) and the peak GS activity was registered in the sensorimotor cortex (phylogenetically the

Адрес для корреспонденции:

Павел Савилов
E-mail: p_savilov@rambler.ru

Correspondence to:

Pavel Savilov
E-mail: p_savilov@rambler.ru

youngest part of the brain); the glutaminase activity did not depend on the phylogenetic age of brain structures. In the case of HS, Gt metabolism changes began in the sensorimotor cortex manifested by decreased GS activity, which progresses by the 70th minute of the post-hemorrhagic period (PHP) accompanied by delayed increase in the GDG and glutaminase activity, as well as Gt accumulation. In the limbic system and diencephalon the Gt metabolism was changing (impaired glutamine synthesis, stimulated Gt synthesis with glutamine desamidization and α -KG amination) when developed by the 70th minute of the PHP. Similarly to sensorimotor cortex, changes were associated with Gt accumulation. During the agony, α -KG deficiency developed in all parts of the brain as a result of its increased contribution to Gt synthesis. At the same period of time, in the sensorimotor cortex, limbic system and diencephalon the Gt synthesis from glutamine was stimulated, however, the Gt contribution to the formation of glutamine was decreased. The accumulation of ammonia regardless of the HS stage was detected only in the sensorimotor cortex, limbic system and diencephalon; in the medulla oblongata ammonium increase was found only during the agony.

Conclusion. HS creates conditions for glutamate accumulation in nerve cells by impairing the metabolism of glutamate in the brain structures. The nature and scope of these disorders depend both on the intensity of glutamate metabolism in phylogenetically different brain structures in acute blood loss and HS.

Key words: hemorrhagic shock, brain; glutamate; nitrogen metabolism; glutamine synthetase; glutaminase

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-6-16

Введение

Биохимические процессы, протекающие в головном мозге, являются объектом пристального исследования в реаниматологии [1–5]. Наиболее распространенным возбуждающим нейротрансмиттером нервной системы позвоночных является глутамат [6], принимающий активное участие в формировании таких когнитивных функций, как обучение и память [7]. Глутамат участвует в классическом проведении нервного импульса от нейрона к нейрону и в объемной нейротрансмиссии [8]. Согласно современным данным [9], образование глутамата в головном мозге позвоночных происходит в результате дезамидирования глутамина, катализируемого глутаминазами, и аминирования α -кетоглутарата в присутствии фермента глутаматдегидрогеназы. Последняя реакция является обратимой. Нейтрализация избытка глутамата осуществляется его вовлечением в образование глутамина, происходящее в астроцитах при участии глутаминсинтетазы и сопровождается нейтрализацией аммиака. Таким образом, метаболизм глутамата в нейронах головного мозга позвоночных сопряжен с обезвреживанием аммиака, повышенная концентрация которого также оказывает нейротоксическое действие на нейроны [10–12].

Установлено, что нарушение метаболизма глутамата в результате его повышенного образования или пониженного связывания, в частности при ишемическом инсульте приводит к его накоплению в ткани головного мозга и гибели нейронов [13]. При геморрагическом шоке в нейронах сенсорной коры нарушение метаболизма глутамата было сопряжено с накоплением аммиака [14]. В патогенезе метаболических нарушений возникающих при нарушении мозгового кровообращения, в том числе и при геморрагическом шоке, ведущую роль играет гипоксия, при этом филогенетическое различие структур головного мозга

Introduction

The biochemical processes in the brain are the subject of intensive studies in resuscitation research area [1–5]. Glutamate is as the main excitatory neurotransmitter of vertebrates' nervous system [6] that contributes to formation of cognitive functions, the training and memory [7]. Glutamate participates both in classical conduction of nervous impulse from neuron to neuron and in volume neurotransmission [8]. According to recent data [9], the glutamate formation in the brain of vertebrates results from deamidation of glutamine catalyzed by glutaminases and amination of α -ketoglutarate with ammonia in the presence of glutamate dehydrogenase. The latter is reversible. Neutralization of glutamate excess occurs by its involving in glutamine formation in astrocytes with glutamine synthetase involvement and is accompanied by ammonia neutralization. Thus, the glutamate metabolism in brain neurons of vertebrates is associated with ammonia neutralization, whose increased concentration also produces the neurotoxic effect on neurons [10–12].

It was found out that impairment of glutamate metabolism as a result of its enhanced production or reduced binding, for example, at an ischemic stroke, leads to its accumulation in brain tissue and death of neurons [13]. In case of hemorrhagic shock, impairment of the glutamate metabolism in neurons of the sensorimotor cortex was associated with accumulation of ammonia [14]. In the pathogenesis of metabolic disorders occurred as a result of disorders of cerebral circulation, including hemorrhagic shock, hypoxia played the leading role [15]. At that, the phylogenetic difference between the structures of the mammalian brain determines their different sensitivity to oxygen deficiency [16], which, in turn, is determined by the metabolism in the neurons [15, 16]. However, there is no information about glutamate metabolism characteristics in phylogenetically

млекопитающих детерминирует их различную чувствительность к дефициту кислорода [15], что определяется особенностью метаболизма в их нейронах [15, 16]. Однако сведения об особенностях метаболизма глутамата в филогенетически разнородных структурах мозга как в норме, так и в условиях геморрагического шока отсутствуют.

Цель исследования — изучение метаболизма глутамата в структурах головного мозга, филогенетически различающихся между собой, при геморрагическом шоке (ГШ), вызванном острой невозмещенной кровопотерей.

Материал и методы

Опыты проведены на 76 кошках (средняя масса $3,2 \pm 0,07$ кг), наркотизированных тиопенталом (20 мг/кг). Геморрагический шок вызывали дробным кровопусканием из бедренной артерии со скоростью 10 мл/кг • 10 мин в среднем объеме $24 \pm 0,8$ мл/кг, которое прекращали при снижении артериального давления (АД) до уровня $60,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. Животные были распределены на 4 серии опытов. 1 серия (контроль) — здоровые животные (АД = $154,5 \pm 3,0$ мм рт. ст.); 2 серия — животные через 10 мин после кровопускания и стабилизации АД на уровне $60,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. (начальная фаза компенсации, 10 минута постгеморрагического периода); 3 серия — животные, жизнеспособные через 70 мин после кровопускания при АД = $54,7 \pm 2,3$ мм рт. ст. (продолженная фаза компенсации, 70-я мин постгеморрагического периода); 4 серия — животные, у которых в течение 60 ± 14 мин после кровопускания развилась агония на фоне АД = $9,8 \pm 1,5$ мм рт. ст. (фаза декомпенсации). Объектом изучения служила ткань сенсомоторной коры, лимбического мозга (гиппокамп + поясная извилина), промежуточного (таламус + гипоталамус) и продолговатого мозга. Мозг замораживали в жидком азоте, гомогенизировали одну минуту в 0,6 N растворе HClO_4 в соотношении 1:6. Гомогенат экстрагировали на холоду 10 мин и осаждали центрифугированием в центрифуге «ЦВР-1» ($t = 0 - (-4^\circ\text{C})$) при 22000 г в течение 15 мин. Для определения α -кетоглутарата и глутамата HClO_4 удаляли из экстракта в виде перхлората калия, аммиак определяли в кислом экстракте до нейтрализации HClO_4 . Содержание аммиака в ткани головного мозга определяли микродиффузионным методом [12], α -кетоглутарата и глутамата ферментативным методом с глутаматдегидрогеназой [13].

В митохондриальной фракции нервной ткани определяли активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ) по скорости восстановительного аминирования α -кетоглутарата [14] и глутаминазы [15], в гомогенате — активность глутаминсинтетазы (ГС) [16]. Выделение митохондриальной фракции проводили методом дифференциального центрифугирования [17]. Содержание белка в гомогенате и митохондриях определяли по методу Лоури [18]. Результаты обработали статистически с применением критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, у интактных животных содержание глутамата в сенсомоторной коре,

diverse structures of the brain under normal conditions and in hemorrhagic shock.

The purpose of this investigation was to study glutamate metabolism characteristics in phylogenetically different parts of the mammalian brain in hemorrhagic shock (HS) experimentally induced by acute uncompensated blood loss in experimental animals (cats).

Materials and Methods

The experiments were performed in 76 cats (median weight: 3.2 ± 0.07 kg) anaesthetized with thiopental (20 mg/kg). HS was induced by intermittent bloodletting from femoral artery at a rate of 10 ml/kg • 10 min with the average volume of 24 ± 0.8 ml/kg. The bloodletting was discontinued after blood pressure (BP) drop to 60.0 ± 1.5 mmHg. The animals were divided into 4 experimental groups: group 1 (reference group), healthy animals (BP = 154.5 ± 3.0 mm Hg); group 2, animals 10 min after bloodletting and BP stabilization at a level of 60.0 ± 1.5 mm Hg (initial compensation phase, 10th minute of the posthemorrhagic period); group 3, animals who were still alive 70 min after bloodletting with BP = 54.7 ± 2.3 mm Hg (prolonged phase of compensation, 70th min of the posthemorrhagic period); group 4, animals with agony occurred 60 ± 14 min after bloodletting (BP = 9.8 ± 1.5 mm Hg, decompensation phase). Tissues of sensorimotor cortex, the limbic system (hippocampus + cingulate gyrus), diencephalon (thalamus + hypothalamus) and medulla oblongata were examined. The brain was frozen in liquid nitrogen, homogenized for 1 minute in 0.6N HClO_4 solution at a ratio of 1:6. The homogenate was cold extracted for 10 min and precipitated by centrifugation using the CVR-1 centrifuge ($t = 0 - (-4^\circ\text{C})$) at 22000 g for 15 minutes. In order to determine α -ketoglutarate and glutamate levels, HClO_4 was removed from the extract in the form of potassium perchlorate; the ammonia concentration was measured in an acidic extract before HClO_4 neutralization. The ammonia level in brain tissue was measured using the microdiffusion technique [17]; α -ketoglutarate and glutamate concentrations were determined by means of the enzymatic method with glutamate dehydrogenase [18].

The glutamate dehydrogenase (GDH) activity was determined based on the rate of reductive amination of α -ketoglutarate [19] and glutaminase [20] in the mitochondrial fraction of the nervous tissue; the glutamine synthetase (GS) activity was determined in the homogenate [21]. The mitochondrial fraction was isolated by differential centrifugation [22]. The protein content in the homogenate and mitochondria was measured by the Lowry assay [23]. Data were analyzed using the Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Results and Discussion

Table 1 demonstrates that the glutamate level in the sensorimotor cortex, limbic system and diencephalon of intact animals was higher than that in medulla oblongata (phylogenetically the oldest part of the brain), by 41, 47 and 38%, respectively. No difference was found between ammonia and α -ketoglu-

Таблица 1. Содержание аммиака, α -кетоглутарата (α -КГ), глутамата, глутамина в отделах головного мозга кошек при геморрагическом шоке (ммоль/кг \cdot л влажной ткани, $M \pm m$).**Table 1.** Content of ammonia, α -ketoglutarat (α -KG), glutamate, glutamine in cats brain departments under hemorrhagic shock (mM/kg \cdot l of the native tissue, $M \pm m$).

Indexes	Values of indexes in the groups			
	1st (n=10)	2nd (n=10)	3rd (n=9)	4th (n=9)
Sensomotor cortex				
Ammonia	0.97 \pm 0.07	1.4 \pm 0.1*	1.45 \pm 0.1*#	1.7 \pm 0.12*
α -KG	59.7 \pm 8.54	50.0 \pm 9.87	51.3 \pm 7.75	28.9 \pm 5.42*
Glutamate	9.11 \pm 0.32?	10.7 \pm 0.55*#	10.5 \pm 0.51*#	9.55 \pm 0.35#
Limbic brain				
Ammonia	1.03 \pm 0.13	1.61 \pm 0.08#	1.53 \pm 0.13*#	1.58 \pm 0.17*
α -KG	51.1 \pm 9.72	49.3 \pm 9.66	55.9 \pm 8.26	27.3 \pm 5.1
Glutamate	9.41 \pm 0.5#	12.0 \pm 0.46*#	11.1 \pm 0.6*#	10.4 \pm 0.28#
Intermediate brain				
Ammonia	0.96 \pm 0.09	1.36 \pm 0.11*	1.35 \pm 0.11*	1.52 \pm 0.17*
α -KG	47.7 \pm 9.2	43.5 \pm 9.55	44.8 \pm 6.86	25.0 \pm 3.84*
Glutamate	8.82 \pm 0.39#	10.4 \pm 0.38*#	9.64 \pm 0.64#	8.43 \pm 0.46
Myelencephalon				
Ammonia	0.93 \pm 0.11	1.18 \pm 0.17	1.15 \pm 0.1	1.45 \pm 0.09*
α -KG	48.3 \pm 6.92	49.1 \pm 8.31	42.2 \pm 8.22	26.2 \pm 2.64*
Glutamate	6.44 \pm 0.23	7.87 \pm 0.5*	7.16 \pm 0.42	7.10 \pm 0.45

Note. Significance of differences at $P < 0.05$ – * – in comparison with norm; # – in comparison with a similar index of myelencephalon in the same experimental group; n – number of animals in the experimental group.

Примечание. Для табл. 1, 2: Indexes – показатели; Values of indexes in the groups – значения показателей в группах; Sensomotor cortex – сенсомоторная кора; Limbic brain – лимбическая система мозга; Intermediate brain – промежуточный мозг; Myelencephalon – продолговатый мозг; n – число животных в группах. Достоверность различий при $p < 0,05$ – * – по сравнению с нормой; # – по сравнению с аналогичным показателем продолговатого мозга данной серии опытов.

лимбическом мозге и промежуточном мозге, превышало аналогичный показатель в продолговатом мозге (филогенетически самый старый отдел головного мозга), соответственно, на 41, 47 и 38%. Между концентрациями аммиака и α -кетоглутарата в исследуемых структурах мозга интактных кошек различий не обнаружили (табл. 1). В свою очередь, активность ГДГ, в промежуточном мозге и сенсомоторной коре была ниже аналогичного показателя продолговатого мозга соответственно на 33 и 51% (табл. 2). В отличие от этого активность ГС в нейронах сенсомоторной коры мозга кошек достоверно превышала аналогичный показатель в клетках лимбического, промежуточного и продолговатого мозга на 32, 42 и 34% соответственно (табл. 2). Из этого следует, что по мере филогенетического развития головного мозга происходит снижение скорости образования глутамата при восстановительном аминировании α -кетоглутарата, но увеличивается скорость вовлечение глутамата в образование глутамина.

Поскольку целью восстановительного аминирования α -кетоглутарата и образования глутамина является нейтрализация аммиака в клетке [19], можно заключить, что в процессе филогенетического развития структур головного мозга изменяется удельный вес этих реакций в нейтрализации аммиака. Если в продолговатом мозге основной реакцией в нейтрализации аммиака является восстановительное аминирование α -кетоглутарата, то уже в промежуточном мозге, филогене-

тарат concentrations in the above brain structures of intact animals (Table 1). In turn, the GDG activity in the diencephalon and the sensorimotor cortex was lower than that in medulla oblongata by 33 and 51%, respectively (Table 2). On the contrary, the GS activity in neurons of cats' sensorimotor cortex was significantly higher than that in neurons of the limbic system, diencephalon, and medulla oblongata by 32, 42, and 34%, respectively (Table 2). It means that the rate of glutamate formation in the reductive amination of α -ketoglutarate decreased during phylogenetic development of the brain, but the rate of glutamate involvement in the glutamine formation increased.

Since the purpose of the reductive amination of α -ketoglutarate and production of glutamine is neutralization of ammonia in a cell [24], it can be concluded, that the contribution of these reactions in neutralization of ammonia changed during the phylogenetic development of brain structures. In the medulla oblongata, the reductive amination of α -ketoglutarate is the primary reaction of ammonia neutralization, whereas is in the medulla oblongata, a phylogenetically younger structure, its dominating role in the neutralization of ammonia begins to decline. It disappears in the sensorimotor cortex, where the evolution assigned it the role in glutamine formation. It is not a mere coincidence that the GS activity in the sensorimotor cortex of intact animals was higher than that in the limbic system, diencephalon and medulla oblongata (Table 2).

Experimental Studies

Таблица 2. Активность глутаминсинтетазы (ГС), фосфатзависимой глутаминазы (ФЗГ) и глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в отделах головного мозга кошек при геморрагическом шоке (нмоль/мг белка, $M \pm m$).

Table 2. Activity (nM/mg of protein) of glutaminsynthetase (GS), phosphate-dependent glutaminase and glutamate dehydrogenase (GDG) in cats brain departments under hemorrhagic shock (nM/mg of protein, $M \pm m$).

Indexes	Values of indexes in the groups			
	1 st (n=10)	2 nd (n=8)	3 rd (n=10)	4 th (n=10)
Sensomotor cortex				
GDG	9.72±0.54 [#]	10.7±1.2 [#]	13.5±1.47 [*]	12.3±0.82 ^{**}
GS	1.02±0.04	0.93±0.12	0.74±0.12 [*]	0.65±0.15 [*]
Glutaminase	7.83±0.75	8.95 ±0.4 [#]	8.98±0.46	11.2±0.8 ^{**}
Limbic brain				
GDG	12.2±1.13	12.8±1.24 [#]	16.3±2.2	16.2±0.94 ^{**}
GS	0.77±0.06 ^{**}	0.70±0.16	0.7±0.09	0.61±0.09
Glutaminase	7.07±0.48	9.10 ±0.49 ^{**}	8.21±0.3	9.76±0.65 [*]
Intermediate brain				
GDG	10.7±0.88 [#]	12.2±1.1 [#]	16.0±1.84 [*]	14.7±1.05 ^{**}
GS	0.72±0.06 ^{**}	0.75±0.14	0.53±0.07 [*]	0.52±0.07 [*]
Glutaminase	7.54±0.5	8.33 ±0.4 [#]	8.66±0.49	9.93±0.9 ^{**}
Myelencephalon				
GDG	15.8±1.4	18.2±1.34	18.3±1.47	21.9±1.12 [*]
GS	0.76±0.10 ^{**}	0.74±0.16	0.47±0.06 [*]	0.59±0.09
Glutaminase	6.51±0.44	6.94 ±0.4	8.05±0.32 [*]	7.87±0.6

Note. $P < 0.05$ – * – significance of differences in comparison with norm; # – significance of differences in comparison with a similar index of myelencephalon in the same experimental group; n – number of animals in the experimental group; ** – significance of differences in comparison with a similar index of sensorimotor cortex in the same experimental group.

Примечание. Достоверность различий при $p < 0,05$ – * – по сравнению с нормой; # – по сравнению с аналогичным показателем продолговатого мозга данной серии опытов; ** – по сравнению с аналогичным показателем сенсомоторной коры данной серии опытов.

нетически более молодым по сравнению с продолговатым мозгом, ее доминирующая роль в нейтрализации аммиака начинает снижаться, исчезая в сенсомоторной коре головного мозга. Не случайно активность ГС в сенсомоторной коре головного мозга интактных животных превышала аналогичный показатель в лимбическом, промежуточном и продолговатом мозге (табл. 2).

В отличие от активности ГС и ГДГ, у интактных кошек не обнаружили достоверных различий между активностями глутаминазы в нейронах филогенетически разнородных структур головного мозга (табл. 2). Это указывает на одинаковую скорость дезамидирования в них глутамин, катализируемую этим ферментом. Данное явление вызвано тем, что дезамидирование глутамин в головном мозге является основным источником глутамата как нейромедиатора [9]. Неслучайно активность глутаминазы в головном мозге существенно превышает аналогичный показатель в печени [14]. Нейтрализация глутамата, как и аммиака, происходит через образование глутамин [10].

Сопоставление полученных результатов позволяет говорить о том, что в процессе филогенеза восстановительное аминирование α -кетоглутарата в нейронах головного мозга из основного пути нейтрализации аммиака превращается в одного из «поставщиков» глутамата для нейтрализации аммиака через образование глутамин. Неслучайно, у интактных животных концентрация глутамата в сенсомоторной коре головного

мозга. Unlike the GS and GDG activity, there was no significant difference between the glutaminase activity in neurons of phylogenetically diverse structures of the brain (Table 2), thus indicating the same rate of glutamine deamidation, which is catalyzed by this enzyme. This phenomenon is caused by the fact that glutamine deamidation in the brain is the main source of glutamate as a neurotransmitter [9]. It is no coincidence that the glutaminase activity in the brain is significantly higher than that in liver [14]. The neutralization of glutamate and ammonia occurs through the glutamine formation [10].

A comparison of the results suggests that during phylogenesis the reductive amination of α -ketoglutarate in neurons of the brain turns from the main way of ammonia neutralization into one of the «suppliers» of glutamate required for neutralization of ammonia through the formation of glutamine. It is no coincidence that in intact animals the glutamate concentration in the sensorimotor cortex, the limbic system and diencephalon was higher than that in the medulla oblongata (Table 1).

Glutamate concentration in sensorimotor cortex, limbic system, diencephalon and medulla oblongata demonstrated a 18, 28, 18, and 22% increase, respectively, by the 10th minute of HS (initial compensation phase) (Table 1). At that, the prevalence of this metabolite in the sensorimotor cortex, limbic system, and diencephalon remained as compared to the medulla oblongata, which is typical for the normal state (Table 1). However, the GDG activity

мозга, лимбическом и промежуточном мозге превышала аналогичный показатель в продолговатом мозге (табл. 1).

На 10-й минуте развития ГШ (начальная фаза компенсации) обнаружили увеличение концентрации глутамата в сенсомоторной коре, лимбическом, промежуточном и продолговатом мозге на 18, 28, 18 и 22% соответственно (табл. 1). При этом сохранялось, характерное для нормы, преобладание содержания этого метаболита в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге над аналогичным показателем в продолговатом мозге (табл. 1). Однако, активность ГДГ в указанных отделах головного мозга оставалась в пределах нормы (табл. 2), как и содержание α -кетоглутарата (табл. 1). При этом сохранялось, характерное для нормы преобладание активности ГДГ в нейронах продолговатого мозга над аналогичным показателем в сенсомоторной коре, промежуточном мозге и проявлялось различие относительно лимбического мозга (табл. 2). Следовательно, накопление глутамата нейронами головного мозга в начальную фазу компенсации ГШ не связано с увеличением его образования в реакции восстановительного аминирования α -кетоглутарата. Неслучайно концентрация последнего в головном мозге на 10-й минуте ГШ оставалась в пределах нормы (табл. 1)

Активность ГС на 10-й минуте ГШ в исследуемых отделах головного мозга также не изменялась, но исчезало, характерное для нормы, различие между ее активностью в лимбическом, промежуточном и продолговатом мозге с аналогичным показателем сенсомоторной коры (табл. 2). Это указывает на высокую чувствительность ГС корковых нейронов к гипоксии вызванной острой кровопотерей, что приводит к снижению скорости образования в них глутамина до уровня характерного клеткам филогенетически более древних структур головного мозга.

В отличие от ГС, на 10-й минуте ГШ в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге обнаружено увеличение активности глутаминазы относительно аналогичного показателя в продолговатом мозге на 29, 31 и 20% (табл. 2) соответственно. При этом в лимбическом мозге активность глутаминазы на 29% превышала норму (табл. 2). Полученные результаты позволяют говорить об избирательном увеличении в указанный период скорости дезамидирования глутамината в филогенетически более молодых структурах головного мозга. Это следует рассматривать, как одну из причин накопления не только глутамата, но и аммиака. На 10-й минуте ГШ концентрация аммиака в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге превышала норму на 44, 56 и 42% соответственно (табл. 1).

Сопоставление полученных результатов позволяет говорить о различных механизмах на-

(Table 2) as well as the α -ketoglutarate content (Table 1) in the above brain structures remained within the normal limits. At that, the prevalence of the GDG activity in neurons of the medulla oblongata over the same parameter in the sensorimotor cortex and diencephalon remained, which is typical for the normal state; and this difference was observed with regard to the limbic system (Table 2). Therefore, the glutamate accumulation by neurons in the brain at the initial phase of the HS compensation is not associated with an increase in its formation as a result of reductive amination of α -ketoglutarate. It is no coincidence that the concentration of the latter remained within the normal range in the brain by the 10th minute of HS (Table 1).

The GS activity did not change in the above structures of the brain at the 10th minute of HS, but the difference between its activity in limbic system, diencephalon and medulla oblongata and the same parameter in the sensorimotor cortex which was typical for the normal state disappeared (Table 2). It indicates high sensitivity of GS cortical neurons to hypoxia caused by acute blood loss, which reduces the rate of glutamine formation to the level typical for cells of phylogenetically older structures of the brain.

Unlike GS, by the 10th minute of HS in the sensorimotor cortex, limbic system, and diencephalon, there was a 29, 31, and 20% increase in the glutaminase activity, respectively, vs. the same parameter in the medulla oblongata (Table 2). At that, the glutaminase activity in the limbic system exceeded the normal limits by 29% (Table 2). The obtained results allow to conclude on a selective increase in the glutamine deamidation rate in phylogenetically younger brain structures within the specified period of time. It should be considered one of the causes of accumulation of not only glutamate, but also ammonia. By the 10th minute of HS, the ammonia concentration in sensorimotor cortex, limbic system and diencephalon exceeded the normal limits by 44, 56 and 42%, respectively (Table 1).

The comparison of obtained results allows to conclude on different mechanisms of the glutamate accumulation by brain structures by the 10th minute of HS. In medulla oblongata (a phylogenetically older structure), transamination reaction takes place, which unlike the glutamine formation does not require the ATP presence, whose concentration in the brain of anesthetized animals is reduced [25]. It is no coincidence that the glutamate accumulation in medulla by the 10th minute of HS occurred in the absence of changes in ammonia concentration, as well as in the GDG, GS and glutaminase activity. In phylogenetically younger brain structures, glutamate accumulation occurred as a result of increased rate of glutamine deamidation and its reduced utilization for glutamine formation. The latter is con-

копления глутамата структурами головного мозга к 10-й минуте ГШ. В продолговатом мозге (филогенетически более древнем) это реакции переамирирования, которые, в отличие от образования глутамата, не требуют присутствия АТФ, концентрация которого в головном мозге анемизированных животных снижается [25]. Накопление глутамата в продолговатом мозгу на 10-й минуте ГШ происходило на фоне отсутствия изменений концентрации аммиака, а также активности ГДГ, ГС и глутаминазы. В филогенетически более молодых структурах головного мозга накопление глутамата происходило в результате увеличения скорости деаמידирования глутамата, а также за счет снижения его использования для образования глутамата. На это указывает различие содержания аммиака и глутамата в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге на 10-й минуте ГШ.

На 70-й минуте развития ГШ в стадии компенсации в продолговатом мозге обнаружено увеличение активности глутаминазы на 24%. В результате она не отличалась от аналогичного показателя для сенсомоторной коры, лимбического и промежуточного мозга (табл. 2). Однако концентрация аммиака оставалась в пределах нормы, а концентрация глутамата, повышенная на 10-й минуте ГШ, к 70-й минуте нормализовалась (табл. 1). Активность ГДГ в продолговатом мозге на 70-й минуте ГШ в стадии компенсации не изменялись, тогда как активность ГС снижалась на 39% (табл. 2). Нельзя исключить, что отсроченное стимулирование глутаминазы в продолговатом мозге к 70-й минуте ГШ (как и торможение активности ГС) направлено на предупреждение развития дефицита глутамата из-за его активного вовлечения в другие сопряженные метаболические реакции, например переамирирование с пируватом. Отсутствие при этом накопления в продолговатом мозге аммиака следует рассматривать как результат его повышенного выделения в кровотоки, так и стимуляции амидирования карбоксильных групп тканевых белков. Последняя является одним из филогенетически древних механизмов устранения избытка аммиака в клетке [10].

Иная картина наблюдается в филогенетически более зрелых структурах головного мозга (сенсомоторной коре, лимбическом и продолговатом мозге) в стадию компенсации на 70-й минуте ГШ. В этот период происходило отсроченное увеличение активности ГДГ в сенсомоторной коре и промежуточном мозге, соответственно, на 39 и 50% относительно нормы (табл. 2), что указывает на активацию восстановительного аминирования α -кетоглутарата. Однако это не приводило к увеличению концентрации глутамата в указанных отделах головного мозга по сравнению с 10-й

минуте ГШ. В продолговатом мозге (филогенетически более древнем) это реакции переамирирования, которые, в отличие от образования глутамата, не требуют присутствия АТФ, концентрация которого в головном мозге анемизированных животных снижается [25].

By the 70th minute of HS at the stage of compensation, a 24% increase in the glutaminase activity in medulla oblongata was observed. As a result, it did not differ from the same parameter of the sensorimotor cortex, limbic system, and diencephalon (Table 2). However, the ammonia concentrations remained within the normal range, and the glutamate concentration increased at the 10th minute of HS was normalized by the 70th minute (Table 1). The GDG activity in the medulla oblongata did not change by the 70th minute of HS at the stage of compensation, whereas the GS activity was reduced by 39% (Table 2). It is possible that the delayed glutaminase stimulation in the medulla oblongata by the 70th minute of HS (as well as inhibition of GS activity) was intended to prevent the glutamate deficiency due to its active involvement in other associated metabolic reactions, such as transamination with pyruvate. The lack of ammonia accumulation in the medulla is a result of its increased release in the blood flow and stimulation of the tissue protein carboxyl group amidation. The latter is one of the phylogenetically ancient mechanisms of neutralization of ammonia excess in the cell [10].

The situation in phylogenetically older brain structures (sensorimotor cortex, limbic system and medulla oblongata) is quite different at the stage of compensation by the 70th minute of HS. During this period of time, there was a delayed increase in the GDG activity in the sensorimotor cortex and diencephalon by 39 and 50%, respectively, as compared to the reference group (Table 2), thus indicating the activation of the reductive amination of α -ketoglutarate. However, this did not lead to an increase in the glutamate concentration in these brain structures as compared to the 10th minute of the study. On the contrary, in the diencephalon, it was normalized, and in the sensorimotor cortex and limbic system it remained above the normal limits by 11 and 18%, respectively (Table 1). It should be noted that at the 70th minute of HS at the stage of compensation, the glutaminase activity in the sensorimotor cortex, limbic system and diencephalon remained within the normal limits (Table 2). Since glutamate penetrates through the cell membrane with difficulty [26], a comparison of the obtained results indicates a selective increase in the consumption of glutamate by neurons in the sensorimotor cortex and diencephalon in the inhibition of this process in cells of the limbic system.

Glutamine formation is one of biochemical reactions associated with the glutamate consumption. However, a decrease in the GS activity in the sensorimotor cortex and the diencephalon by 27 and 25%, respectively (Table 2) demonstrates the impair-

минутой исследования. Наоборот, в промежуточном мозге она нормализовалась, а в сенсомоторной коре и лимбическом мозге она оставалась выше нормы на 11 и 18% соответственно (табл. 1). Следует заметить, что на 70-й минуте ГШ в стадии компенсации активность глутаминазы в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге не отличалась от нормы (табл. 2). Поскольку глутамат с трудом проникает через клеточную мембрану [26], то сопоставление полученных результатов указывает на избирательное увеличение потребления глутамата нейронами сенсомоторной коры и промежуточного мозга при торможении данного процесса в клетках лимбического мозга.

Одной из биохимических реакций связанных с потреблением глутамата является образование глутамина. Однако, снижение активности ГС в сенсомоторной коре и промежуточном мозге на 27 и 25% соответственно (табл. 2), указывает на нарушение данной реакции в указанный период наблюдений и объясняет сохранение в них повышенной концентрации глутамата, но не причину несоответствия прироста концентрации глутамата и активности ГДГ. Последнее, скорее всего, вызвано повышенным вовлечением глутамата в реакции переаминирования.

Говоря о причине накопления глутамата в лимбическом мозге на 70-й минуте ГШ в стадии компенсации (табл. 1), следует заметить, что это происходит на фоне отсутствия изменений со стороны ГС, ГДГ и глутаминазы. Поскольку, в отличие от ГДГ и Глутаминазы, деятельность ГС сопряжена с расходом АТФ [10], то следует полагать нарушение вовлечения глутамата в образование глутамина из-за дефицита АТФ, обнаруженного в головном мозге при ГШ [25]. Нарушение образования глутамина следует рассматривать как одну из причин сохранения к 70-й минуте ГШ (стадия компенсации) повышенного содержания аммиака в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в стадии компенсации на 70-й минуте ГШ концентрация α -кетоглутарата в исследуемых структурах головного мозга сохранялась в пределах нормы. В условиях повышенной активности ГДГ (табл. 2), катализирующей его превращение в глутамат путем восстановительного аминирования, можно говорить о снижении в указанный период использования α -кетоглутарата в цикле трикарбоновых кислот.

Сопоставление полученных результатов показывает, что к 70-й минуте стадии компенсации ГШ прогрессируют нарушения метаболизма глутамата в филогенетически более молодых структурах головного мозга (сенсомоторная кора, лимбический и промежуточный мозг). При этом в сенсомоторной коре и промежуточном мозге сни-

ment of these reactions within the specified observation period and explains the maintenance of increased glutamate concentration, but not the reason for the incompletion of increasing glutamate concentrations with GDG activity. The latter may be caused by increased involvement of glutamate in transamination reactions.

As for the reason for the glutamate accumulation in the limbic system by the 70th minute of HS in the stage of compensation (Table 1), it should be noted that the accumulation occurs in absence of changes in GS, GDG, and glutaminase. Since, unlike GDG and glutaminase, the GS activity is associated with ATP consumption [10], it may be concluded that glutamate involvement in the glutamine formation is impaired due to the ATP deficiency detected in the brain during HS [25]. The impairment of the glutamine formation should be considered one of factors maintaining an increased ammonia concentration in the sensorimotor cortex, limbic system, and diencephalon by the 70th minute of HS (the stage of compensation) (Table 1).

Table 1 demonstrates that the α -ketoglutarate concentration in the examined brain structures remained within the normal range at a compensation stage by the 70th minute of HS. In case of increased GDG activity (Table 2) catalyzing its transformation into glutamate by reductive amination α -ketoglutarate consumption in the tricarboxylic acid cycle during the specified period was reduced.

A comparison of results demonstrates that by the 70th minute of the HS compensation stage, disorders of glutamate metabolism are most progressive in phylogenetically younger brain structures (sensorimotor cortex, limbic system and diencephalon). In sensorimotor cortex and diencephalon, the glutamate involvement in the glutamine formation was decreased following persistence of α -ketoglutarate reductive amination stimulated earlier. In the limbic system, the glutamate formation from α -ketoglutarate increased previously was normalized due to alteration of glutamate-to-glutamine formation. At the same time, in the medulla, glutamine this compartment. This was due to the glutamate involvement in coupled metabolic reactions such as transamination and ammonia involvement in the amidation of tissue protein carboxylic groups.

First of all, results show that in animals with the HS agonistic stage caused by acute uncompensated blood loss a decrease in the α -ketoglutarate concentration become evident in all investigated brain structures: by 52% in the sensorimotor cortex, by 47, 48 and 46% in the limbic system, diencephalon and medulla oblongata, respectively (Table 1). Since this metabolite is an important component of the tricarboxylic acid cycle and related metabolic reactions [24], its deficiency indicates severe metabolic disorders, which develop during the agony in the investi-

жается вовлечение глутамата в образование глутамина на фоне сохранения, стимулированного ранее, восстановительного аминирования α -кетоглутарата. В лимбическом мозге образование глутамата из α -кетоглутарата, повышенное ранее, нормализуется на фоне нарушения вовлечения глутамата в образование глутамина. Одновременно в продолговатом мозге стимулируется дезамидирование глутамина, не сопровождаясь накоплением в его клетках глутамата и аммиака. Это объясняется как вовлечением глутамата в сопряженные метаболические реакции, например переаминирования, так вовлечением аммиака в амидирование карбоксильных групп тканевых белков.

Первое, что бросается в глаза при анализе результатов исследования у животных в агональную стадию ГШ, вызванного острой невозмещенной кровопотерей, это снижение концентрации α -кетоглутарата во всех исследуемых структурах головного мозга: в сенсомоторной коре на 52%, в лимбическом, промежуточном и продолговатом мозге на 47, 48 и 46% соответственно (табл. 1). Поскольку данный метаболит является одним из важных компонентов цикла трикарбоновых кислот и сопряженных с ним метаболических реакций [24], то его дефицит указывает на глубокие метаболические нарушения, которые развиваются при агонии в исследуемых структурах головного мозга независимо от степени их филогенетической зрелости. Одной из причин этого следует рассматривать стимуляцию восстановительного аминирования α -кетоглутарата. Неслучайно у агонирующих животных активность ГДГ в сенсомоторной коре, лимбическом, промежуточном и продолговатом мозге превышала норму на 27, 33, 37 и 39% соответственно (табл. 2). Однако, это не предупреждало накопления аммиака, концентрация которого у агонирующих животных превышала норму в сенсомоторной коре, лимбическом, промежуточном и продолговатом мозге на 75, 53, 58 и 56% соответственно (табл. 1). В отличие от продолговатого мозга, в филогенетически более молодых отделах головного мозга одной из причин сохранения высокой концентрации аммиака в агональную стадию являлась стимуляция дезамидирования глутамина. На это указывает повышенная относительно нормы активность глутаминазы в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге на 43, 38 и 32% соответственно (табл. 2). При этом активность глутаминазы в сенсомоторной коре превышала аналогичный показатель для продолговатого мозга, тогда как активность ГДГ в продолговатом мозге превышала аналогичный показатель в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге (табл. 2).

В нейронах одновременная нейтрализация глутамата и аммиака связана с образованием глутамина, катализируемым ГС [9]. У агонирующих

gated brain structures irrespectively of their phylogenetic age. It may be explained by the stimulation of α -ketoglutarate reductive amination. It is no coincidence that in agonizing animals the GDG activity in the sensorimotor cortex, limbic system, diencephalon, and medulla oblongata exceeded the normal limits by 27, 33, 37% and 39%, respectively (Table 2). However, it did not prevent the accumulation of ammonia, which concentration in agonizing animals exceeded the normal limits in the sensorimotor cortex, limbic system, diencephalon and medulla oblongata by 75, 53, 58 and 56%, respectively (Table 1). Unlike medulla oblongata, stimulation of glutamine deamidation was one of factors maintaining high ammonia levels in the phylogenetically younger parts of the brain. It was confirmed by a 43, 38 and 32% increase in glutaminase activity in the sensorimotor cortex, limbic system and diencephalon, respectively (Table 2). At the same time, glutaminase activity in sensorimotor cortex exceeded that of medulla oblongata, whereas the GDG activity in the medulla was higher than that in the sensorimotor cortex, the limbic system and diencephalon (Table 2).

In neurons, simultaneous neutralization of glutamate and ammonia is associated with the glutamine formation of catalyzed by GS [9]. Agonizing animals demonstrated a 36 and 28% reduction in the GS activity in the sensorimotor cortex and the diencephalon, respectively (Table 2), thus confirming a reduction in the glutamine formation there. In the limbic system and medulla, the GS activity in the HS agonal stage remained within the normal range (Table 2). However, the latter does not exclude impairment of this metabolic reaction due to ATP deficiency found in the brain during the HS agonal stage [25].

The increased formation of glutamate during reductive α -ketoglutarate amination and glutamine deamidation, as well as impairment of glutamate involvement in the glutamine formation should increase the concentrations of this metabolite in tissue. However, its concentration in all investigated structures of the brain of agonizing animals did not differ from the normal one (Table 1). It demonstrates the increased involvement of glutamate in metabolic reactions associated with its exchange, retaining its high activity even at the agonal stage.

Conclusion

1. Phylogenetically diverse parts of the brain of mammals do not differ in the rate of glutamate formation from glutamine, whereas the rate of glutamate involvement in the glutamine synthesis in neurons of the sensorimotor cortex was higher than that in limbic system, diencephalon and medulla oblongata. The rate of glutamate formation in reductive amination of α -ketoglutarate is the highest in medulla

животных обнаружено снижение активности ГС в сенсомоторной коре и промежуточном мозге на 36 и 28% соответственно (табл. 2), что указывает на нарушение образования в них глутамата. В лимбическом мозге и продолговатом мозге активность ГС в агональную стадию ГШ оставалась в пределах нормы (табл. 2). Однако, это не исключает нарушения данной метаболической реакции из-за дефицита АТФ, что было обнаружено в головном мозге в агональную стадию геморрагического шока [25].

Увеличение образования глутамата в процессе восстановительного аминирования α -кетоглутарата и дезамидирования глутамата, а также нарушение вовлечения глутамата в образование глутамата должно приводить к повышению концентрации данного метаболита в клетке. Между тем, его концентрация во всех исследуемых отделах головного мозга агонирующих животных не отличалась от нормы (табл. 1). Это указывает на повышенное вовлечение глутамата в сопряженные с его обменом метаболические реакции, сохраняющие свою повышенную активность даже в агональную стадию.

Заключение

1. Филогенетически разные отделы головного мозга млекопитающих не различаются между собой по скорости образования глутамата из глутамата, тогда как скорость вовлечения глутамата в синтез глутамата в сенсомоторной коре выше, чем в лимбическом, промежуточном и продолговатом мозге. Скорость образования глутамата при восстановительном аминировании α -кетоглутарата максимальна в продолговатом мозге, минимальна в промежуточном мозге и сенсомоторной коре.

2. При геморрагическом шоке ранние изменения метаболизма глутамата начинаются в нейронах сенсомоторной коры и проявляются снижением вовлечения глутамата в образование глутамата до уровня, характерного филогенетически более старым структурам головного мозга (лимбический, промежуточный и продолговатый мозг). Одновременно с этим в сенсомоторной коре, лимбическом и промежуточном мозге активируется образование глутамата при дезамидировании глутамата. Это вызывает накопление глутамата и аммиака.

3. В пролонгированную фазу компенсации ГШ нарушения метаболизма глутамата в сенсомоторной коре и промежуточном мозге нарастают: наблюдается торможение вовлечения глутамата в образование глутамата из-за снижения активности ГС на фоне стимуляции восстановительного аминирования α -кетоглутарата. В продолговатом мозге отсроченная стимуляция дезамидирования

oblongata and the lowest in the diencephalon and the sensorimotor cortex.

2. In case of hemorrhagic shock, early changes in glutamate metabolism begin in neurons of the sensorimotor cortex and are manifested by decreased glutamate involvement in the glutamine formation to the level typical for phylogenetically older brain structures (limbic system, diencephalon, and medulla oblongata). At the same time, in sensorimotor cortex, limbic system and diencephalon, glutamate production is activated during glutamine deamidation as compared to similar process in medulla oblongata, causing the accumulation of glutamate and ammonia.

3. In prolonged HS compensation phase, disorders of glutamate metabolism in the sensorimotor cortex and diencephalon keep worsening: the glutamate involvement in the glutamine formation is inhibited due to decreased GS activity on the background of stimulation of the reductive amination of α -ketoglutarate. In medulla oblongata, the delayed stimulation of glutamine deamidation is accompanied by the inhibition of its formation that does not result in accumulation of glutamate and ammonia, unlike in other parts of the brain.

4. During the agonal state in animals with HS, the reductive amination of α -ketoglutarate is stimulated in all brain structures irrespective of their phylogenetic maturity and accompanied by a decrease in an α -ketoglutarate concentration with no alterations of glutamate concentrations. At the same time, in phylogenetically younger brain structures (sensorimotor cortex, limbic system and diencephalon) the formation of glutamate by glutamine deamidation reaction is activated due to selective inhibition of glutamate involvement in glutamine formation in neurons in sensorimotor cortex and diencephalon compartments.

глутамата сопровождается торможением его образования, что не приводит, в отличие от других отделов головного мозга, к накоплению глутамата и аммиака.

4. При развитии агонального состояния у животных с ГШ восстановительное аминирование α -кетоглутарата стимулируется во всех исследуемых отделах головного мозга независимо от степени их филогенетической зрелости, сопровождаясь снижением содержания в них α -кетоглутарата при отсутствии изменений концентрации глутамата. Одновременно в филогенетически более молодых отделах головного мозга (сенсомоторная кора, лимбический и промежуточный мозг) активируется образование глутамата при дезамидировании глутамата на фоне избирательного торможения включения глутамата в образование глутамата нейронами сенсомоторной коры и промежуточного мозга.

Литература

1. *Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В.* Постреанимационные изменения экспрессии глимального нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением клеток Пуркинью мозжечка (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>
2. *Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Волков А.В.* Влияния иммуноактивных препаратов на функциональное восстановление мозга и стероидные гормоны в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-5-11>
3. *Сергеев А.В., Степанов С.С., Акулинин В.А., Мыщик А.В.* Естественные механизмы защиты головного мозга человека при хронической ишемии. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 22–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-22-32>
4. *Острова И.В., Аврущенко М.Ш.* Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>
5. *Острова И.В., Аврущенко М.Ш.* Нейропротективная роль основного фактора роста фибробластов BFGF при ишемическом повреждении головного мозга (обзор). *Общая реаниматология*. 2015; 11 (6): 48–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-48-60>
6. *Meldrum B.S.* Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J. Nutr.* 2000; 130 (4S Suppl): 1007S–1015S. PMID: 10736372
7. *McEntee W.J., Crook T.H.* Glutamate: its role in learning, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology*. 1993; 111 (4): 391–401. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02253527>. PMID: 7870979
8. *Okubo Y., Sekiya H., Namiki S., Sakamoto H., Iinuma S., Yamasaki M., Watanabe M., Hirose K., Iino M.* Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (14): 6526–6531. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0913154107>. PMID: 20308566
9. *Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П.* Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: Экзамен; 144: 2010.
10. *Косенко Е.А., Каминский Ю.Г.* Клеточные механизмы токсичности аммиака. М.: ЛКИ; 2008: 288.
11. *Решетняк В.И.* Печёночно-клеточная недостаточность. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (3): 68–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-68-79>
12. *Савилов П.Н.* Роль и место гипербарической оксигенации при печёночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>
13. *Hynd M., Scott H.L., Dodd P.R.* Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* 2004; 45 (5): 583–595. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2004.03.007>. PMID: 15234100
14. *Савилов П.Н., Яковлев В.Н., Малютин В.Э.* Особенности метаболизма глутамина в головном мозге и печени при критических состояниях. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 6: 66–70. PMID: 12611164
15. *Неговский В.А. (ред.).* Основы реаниматологии. 3-е изд. Ташкент: Медицина; 1977: 600.
16. *Николс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж., Фукс П.А.* От нейрона к мозгу. М.: ЛИБРОКОМ; 2012: 672.
17. *Силакова А.И., Труш Г.П., Явильякова А.И.* Микрометод определения аммиака и глутамина в тканевых трихлоруксусных экстрактах. *Вопросы мед. химии*. 1962; 8 (5): 538–544. PMID: 13992815
18. *Bernd E., Bergmeyer H.U.* L-glutamatbestimmung mit GDH und NAD In: *Bergmeyer H.U. Methoden der enzym. Analyse-Herausg.* Weinheim/Bergs Verlag. Chemie. 1974; 2: 1749–1752.
19. *Schmidt E., Schmidt F.W.* Glutamate dehydrogenase In: *Bergmeyer H.U. Methoden der enzym. Analyse-Herausg.* Weinheim/Bergs Verlag. Chemie. 1983; 3: 216–227.
20. *Beaton J.R., Ozava G.* Activity of liver glutaminases in vitamin B6-deficient rats. *J. Biol. Chem.* 1955; 214 (2): 685–691. PMID: 14381406
21. *Пушкин А.В., Евстигнеева З.Г., Кретович В.Л.* Определение активности глутаминсинтетазы в экстрактах из семян гороха по образованию ортофосфата. *Прикл. биохим. микробиол.* 1972; 3 (1): 96–90.
22. *Jonson D., Lardy I.* Method in enzymology. New York: Acad. Press; 1972: 10, 94–102.
23. *Hartree E.F.* Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. *Anal. Biochem.* 1972; 48 (2): 422–427. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90094-2](http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697(72)90094-2). PMID: 4115981
24. *Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А.* Биологическая химия. М.: МИА; 368: 2008.
25. *Леонов А.Н.* Гипероксия. Адаптация. Саногенез. Воронеж: ВГМА; 2006: 190.
26. *Савилов П.Н., Молчанов Д.В., Яковлев В.Н.* Влияние гипербарической оксигенации на кинетику глутамина в организме при печёночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 20–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-20>

Поступила 06.06.2016

References

1. *Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V.* Postresuscitation changes in the expression of glial derived neurotrophic factor (GDNF): association with cerebellar Purkinje cell damage (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014; 10 (5): 59–68. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68>. [In Russ., In Engl.]
2. *Zarzhetsky Y.V., Moroz V.V., Volkov A.V.* Effect of immunoactive drugs on postresuscitation processes in the brain and steroid hormones. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014; 10 (1): 5–11. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-5-11>. [In Russ., In Engl.]
3. *Sergeyev A.V., Stepanov S.S., Akulinin V.A., Mytsik A.V.* Natural defense mechanisms of the human brain against chronic ischemia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (1): 22–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-22-32>. [In Russ., In Engl.]
4. *Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh.* Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) increases the resistance of neurons to death in the postresuscitation period. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 45–53. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53>. [In Russ., In Engl.]
5. *Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh.* Neuroprotective role of basic fibroblast growth factor in ischemic brain lesion: a review. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (6): 48–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-48-60>. [In Russ., In Engl.]
6. *Meldrum B.S.* Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J. Nutr.* 2000; 130 (4S Suppl): 1007S–1015S. PMID: 10736372
7. *McEntee W.J., Crook T.H.* Glutamate: its role in learning, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology*. 1993; 111 (4): 391–401. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02253527>. PMID: 7870979
8. *Okubo Y., Sekiya H., Namiki S., Sakamoto H., Iinuma S., Yamasaki M., Watanabe M., Hirose K., Iino M.* Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (14): 6526–6531. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0913154107>. PMID: 20308566
9. *Ashmarin I.P., Eshchenko N.D., Karazeyeva E.P.* Neurochemistry in tables and diagrams. Moscow: Ekzamen; 144: 2010. [In Russ.]
10. *Kosenko E.A., Kaminsky Yu.G.* Cellular mechanisms of ammonia toxicity. Moscow: LKI; 2008: 288. [In Russ.]
11. *Reshetnyak V.I.* Hepatocytic insufficiency. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2005; 1 (3): 68–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-68-79>. [In Russ., In Engl.]
12. *Savilov P.N.* Role and place of hyperbaric oxygenation in hepatic failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2009; 5 (5): 72–79. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-72>. [In Russ., In Engl.]
13. *Hynd M., Scott H.L., Dodd P.R.* Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* 2004; 45 (5): 583–595. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2004.03.007>. PMID: 15234100
14. *Savilov P.N., Yakovlev V.N., Malyutin V.E.* Glutamine metabolism in the brain and in the liver in critical conditions. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2002; 6: 66–70. PMID: 12611164. [In Russ.]
15. *Negovskiy V.A. (red.).* Basics of reanimatology. 3-rd ed. Tashkent: Meditsina Publishers; 1977: 600. [In Russ.]
16. *Nicholls J.G., Martin A.R., Wallace B.J., Fuchs P.A.* From neuron to the brain. Moscow: LIBROKOM; 2011: 672. [In Russ.]
17. *Silakova A.I., Trush G.P., Yavilyakova A.I.* Micromethod determination of ammonia and glutamine in the tissue trichloroacetic extracts. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*. 1962; 8 (5): 538–544. PMID: 13992815. [In Russ.]
18. *Bernd E., Bergmeyer H.U.* L-glutamatbestimmung mit GDH und NAD In: *Bergmeyer H.U. Methoden der enzym. Analyse-Herausg.* Weinheim/Bergs Verlag. Chemie. 1974; 2: 1749–1752.
19. *Schmidt E., Schmidt F.W.* Glutamate dehydrogenase In: *Bergmeyer H.U. Methoden der enzym. Analyse-Herausg.* Weinheim/Bergs Verlag. Chemie. 1983; 3: 216–227.
20. *Beaton J.R., Ozava G.* Activity of liver glutaminases in vitamin B6-deficient rats. *J. Biol. Chem.* 1955; 214 (2): 685–691. PMID: 14381406
21. *Пушкин А.В., Евстигнеева З.Г., Кретович В.Л.* Определение активности глутаминсинтетазы в экстрактах из семян гороха по образованию ортофосфата. *Прикл. биохим. микробиол.* 1972; 3 (1): 96–90. [In Russ.]
22. *Jonson D., Lardy I.* Method in enzymology. New York: Acad. Press; 1972: 10, 94–102.
23. *Hartree E.F.* Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. *Anal. Biochem.* 1972; 48 (2): 422–427. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90094-2](http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697(72)90094-2). PMID: 4115981
24. *Severin E.S., Aleinikova T.L., Osipov E.V., Silaeva S.A.* Biological chemistry. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 368: 2008. [In Russ.]
25. *Leonov A.N.* Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis. Voronezh: VGMA; 2006: 190. [In Russ.]
26. *Savilov P.N., Molchanov D.V., Yakovlev V.N.* Impact of hyperbaric oxygenation on body glutamine kinetics in hepatic failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (2): 20–27. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-2-20>. [In Russ., In Engl.]

Received 06.06.2016

Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни

И. Е. Голуб¹, А. А. Зарубин^{1,2}, Н. И. Михеева², А. С. Ваняркина², О. Г. Иванова²

¹ Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

² Иркутский городской перинатальный центр, Россия, 664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, д. 16

The Effect of Severe Birth Asphyxia on the Hemostasis System in Newborns During the First Hour of Life

Igor E. Golub¹, Aleksandr A. Zarubin^{1,2}, Natalia I. Mischeeva², Anastasia S. Vanyarkina², Olga G. Ivanova²

¹ Irkutsk State Medical University, Russian Ministry of Health, 1 Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk 664003, Russia

² Irkutsk City Perinatal Center, 16 Surikov Str., Irkutsk 664025, Russia

У новорожденных с тяжелой интранатальной асфиксией отмечается нарушение адаптации системы гемостаза, в связи с этим они имеют высокий риск кровотечений в течение первых суток жизни.

Цель исследования — оценить влияние перенесенной тяжелой асфиксии в родах и метаболического ацидоза на состояние системы гемостаза у новорожденных.

Материалы и методы. Провели ретроспективный анализ историй болезни 40 новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии (1-я группа), и 20 «здоровых» новорожденных (2-я группа). Исследование проводили в течение первого часа жизни новорожденных на основе использования метода тромбоэластографии (ТЭГ).

Результаты. У новорожденных 1-ой группы выявили сниженную активность тромбоцитов и энзиматической части коагуляции. Энзиматическая часть коагуляционного гемостаза ($p < 0,001$) и кинетика увеличения прочности сгустка ($p < 0,01$) значительно снижены у 1-й группы новорожденных в сравнении со 2-й группой. Скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование ($p < 0,05$) у новорожденных 1-й группы ниже, чем у новорожденных 2-й группы. Активность тромбоцитов у новорожденных 1-й группы, снижена по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$). Фибринолиз на 30-й минуте исследования у новорожденных не отличается. Корреляционный анализ показал, что снижение pH, Ве и гиперлактатацидоз имеют корреляционную связь с изменением тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в сторону гипокоагуляции.

Выводы. Тромбоэластографическое исследование нативной крови показало сдвиг системы гемостаза в сторону гипокоагуляции, как тромбоцитарной так и энзиматической части гемостаза, без изменений процессов лизиса сгустков у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия; тяжелая асфиксия в родах; метаболический ацидоз; тромбоэластография; новорожденные; гемостаз

In newborns with severe intranatal asphyxia, the hemostasis system adaptation is impaired, thus increasing the risk of bleeding during the first day of life.

The purpose of the work was to evaluate the effect of severe birth asphyxia and metabolic acidosis on the newborns' hemostasis system, based on the thromboelastography (TEG) findings.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 40 severely asphyxiated newborns (group 1) and 20 healthy newborns (group 2) was performed. The study was carried out during the first hour of life of the newborns.

Results. Infants in group 1 demonstrated a reduced activity of platelets and enzymatic components of the coagulation. The enzymatic phase of the coagulation hemostasis ($P < 0.001$) and the kinetics of clot strength growth significantly decreased in group 1 newborns, as compared to the second group ($P < 0.001$ and $P < 0.01$, respectively). The fibrin network growth rate and its structurization in group 1 newborns was lower than that in group 2 newborns ($P < 0.05$). The platelet activity in group 1 infants was reduced as compared to group 2 ($P < 0.05$). Fibrinolysis in newborns did not differ at the 30th minute of the study. The correlation analysis demonstrated that

Адрес для корреспонденции:

Александр Зарубин
E-mail: aleksandr-zarubin@mail.ru

Correspondence to:

Aleksandr Zarubin
E-mail: aleksandr-zarubin@mail.ru

Critical States in Newborns

decreased pH and Be values and hyperlactacidemia correlated; platelet and coagulation hemostasis parameters were altered with a shift to hypocoagulation.

Conclusion. Thromboelastographic study of whole blood samples demonstrated a shift of the hemostatic system to hypocoagulation for both platelet and enzymatic components of hemostasis, without any changes in the clot lysis in severely asphyxiated newborns.

Key words: hypoxic-ischemic encephalopathy; severe birth asphyxia; metabolic acidosis; thromboelastography; newborns; hemostasis

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-17-23

Введение

Важным направлением в перинатологии является исследование различных показателей гемостаза у новорожденных детей [1–3].

Частота встречаемости тяжелой асфиксии в родах в развитых странах оценивается в интервале от 0,5 до 6‰ живорожденных [4–6]. В 10–15% случаев асфиксия приводит к смерти, а в 25–30% — к инвалидности детей [3, 7–9].

Тяжелый декомпенсированный смешанный ацидоз крови при рождении используется как критерий тяжести перенесенной асфиксии и взаимосвязан с высокой смертностью и тяжелыми неврологическими расстройствами [10–13]. Ацидоз и нарушение микроциркуляции крови способствуют сдвигу гемостаза в сторону гипокоагуляции [6, 14, 15].

У новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, отмечается высокий риск кровотечений в течении первых суток жизни, поэтому требуется тщательный контроль системы гемостаза после рождения [11, 16, 17].

Ряд авторов отмечает изменение тромбоцитарного и плазменного гемостаза в сторону гипокоагуляции при лечении новорожденных детей, рожденных в тяжелой асфиксии [14, 16, 17], в связи с этим наиболее объективным коагулологическим тестом является тромбоэластография [18].

Поэтому необходимо дальнейшее изучение влияния тяжелой интранатальной асфиксии на организм новорожденных.

Цель исследования — оценить влияние перенесенной тяжелой асфиксии в родах и метаболического ацидоза на состояние системы гемостаза у новорожденных, на основе использования метода ТЭГ.

Материал и методы

Исследование проводили на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ИГМУ), отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ОГАУЗ «Иркутский городской перинатальный центр». Исследование одобрено этическим комитетом ИГМУ. Во всех случаях получено письменное согласие от родителей.

Характеристика исследования: ретроспективное, обсервационное, продольное, когортное, проведенное у

Introduction

Determining the various parameters of homeostasis in newborns is an urgent task in contemporary perinatology [1–3]. The incidence of severe birth asphyxia in developed countries remains within the range from 0.5 to 6 per thousand live births [4–6]. In 10–15% of cases asphyxia causes death and in 25–30% of cases it leads to disability in children [3, 7–9].

Severe decompensated combined acidosis at birth is used as the criterion for the severity of asphyxia and is related to high mortality and severe neurological disorders [10–13]. Acidosis and microcirculation disorders lead to the shift of hemostasis to hypocoagulation [6, 14, 15].

In newborns with a history of intranatal asphyxia, there was a high risk of bleeding during the first day of life; therefore, careful monitoring of the hemostasis system is required after birth [11, 16, 17].

Various studies describe the shift of platelet and plasma hemostasis to hypocoagulation, when treating severely asphyxiated newborns, [14, 16, 17], therefore, thromboelastography is considered as the most objective coagulation test [18].

Therefore, further studies of the effect of severe intranatal asphyxia on the newborn's organism are required.

The purpose of the study was to evaluate the effect of severe birth asphyxia and metabolic acidosis on the newborns' hemostasis system, based on the thromboelastography (TEG) findings.

Materials and Methods

The study was performed in the Department of anesthesiology and critical care medicine of the Irkutsk State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia and in the neonatal ICU of the Irkutsk Municipal Perinatal Center. The study was approved by the Ethics Committee of the Irkutsk State Medical University. In all cases, parent's written consent was obtained.

Study design. A retrospective, observational, longitudinal, cohort study of 48 severely asphyxiated newborns (Group 1) and 20 healthy newborns (Group 2). The study was carried out during the first hour of life of the newborns.

Group 1 enrollment criteria: severe birth asphyxia; severe acid-base balance impairment: pH ≤ 7.0; buffer base deficiency (Be) < 16 mmol/l; lactate ≥ 10 mmol/l in blood collected during the first hour of life. Stage II or III Sarnat

48 новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии (1-я группа) и 20 здоровых новорожденных (2-я группа). Исследование проводили в течение первого часа жизни новорожденных.

Критерии включения в 1-ю группу: тяжелая асфиксия в родах; тяжелое нарушение кислотно-основного состояния: $pH \leq 7,0$; дефицит буферных оснований (Be) ниже -16 ммоль/л; лактат ≥ 10 ммоль/л в крови, взятой в течении 1-го часа жизни. Оценка по шкале Sarnat — II или III степень. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте — менее 6 баллов. Критерии исключения из 1-й группы: гестационный возраст менее 35 недель; масса тела при рождении менее 1800 г; внутричерепные кровоизлияния; пороки развития, не совместимые с жизнью; пороки развития, требующие немедленной хирургической коррекции.

Критерии включения во 2-ю группу новорожденных: гестационный возраст не менее 37 недель, отсутствие асфиксии при рождении и отклонений в течение раннего неонатального периода, данная группа детей не получала кокой-либо терапии, кроме кормления и наблюдения.

Кислотно-основное состояние (КОС) крови оценивали на анализаторе- Radiometr (Дания) в течение первого часа жизни: оценивали pH , напряжение углекислого газа — pCO_2 и кислорода — pO_2 , Be — дефицит буферных оснований. Измерение гемостаза проводили на тромбоэластографе TEG-5000(США). Для анализа брали нативную венозную кровь и в течение 10–15 секунд начинали исследование. Забор крови осуществляли способом венепункции с использованием Vasofix Certo (22G×1 (0.9×25мм)) или забором крови из центрального венозного катетера. Для интерпретации графической информации, измеряли основные параметры образования сгустка и его лизиса: R — энзиматическую часть коагуляционного гемостаза, зависящую от количества факторов и наличия ингибиторов свертывания крови; K — кинетику образования сгустка; α (Angle) — показатель скорости роста фибриновой сети и ее структурообразования; MA — максимальную амплитуду, отображающую максимальную прочность сгустка, характеризующую активность тромбоцитов; LY30 — показатель лизиса сгустка. CI — коагуляционный индекс, характеризующий коагуляционный потенциал крови [19].

В таблице 1 приведена характеристика 1-й и 2-й групп.

Стратегия вмешательства в 1-й группе базировалась на общепринятых методиках по неонатальной реанимации: все новорожденные дети требовали проведения ИВЛ с первых минут жизни; обеспечения адекватной системной перфузии, вolemической поддержки и контроля артериального давления и сердечного выброса (инотропы, вазопрессоры); коррекции метаболических нарушений; противосудорожной терапии, седации и адекватной аналгезии. 2-я группа детей не получала специфической терапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных программ Statistica v. 8.0. и Microsoft office Access 2013. Основная часть полученных данных не соответствовала закону нормального распределения, в связи с чем результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Анализ достоверности различий осуществляли с использованием метода непараметрической статистики *U*-тест Манна-

scoring. 6 according to the Apgar score by the 5th minute. Group 1 exclusion criteria: gestational age less than 35 weeks; birth weight less than 1800 g; intracranial hemorrhage; congenital abnormalities incompatible with life; malformations requiring immediate surgical correction.

Group 2 enrollment criteria: gestational age not less than 37 weeks; absence of birth asphyxia and deviations during the early neonatal period; this group of infants received no therapy, except feeding and monitoring.

The acid-base state (ABB) was assessed using a Radiometr analyzer (Denmark) within the first hour of life: pH , partial pressure of carbon dioxide (pCO_2) and oxygen (pO_2), and buffer base deficiency (Be) were analyzed. Hemostasis was analyzed using the TEG-5000 thromboelastograph (USA). Native venous blood was taken for the analysis and the test was initiated in 10–15 minutes. Blood was sampled by means of venipuncture using Vasofix Certo (22G×1 (0.9×25mm)) or it was taken from the central venous catheter. Main parameters of clot formation and lysis were measured for interpretation of graphic information: R stands for the enzymatic component of the coagulation hemostasis. It depends on the number of factors and the presence of blood coagulation inhibitors. K stands for clot formation kinetics. α (Angle) stands for fibrin network growth rate and its structurization. MA is the maximum amplitude indicating the maximum strength of the clot and characterizes the platelet activity. LY30 represents the clot lysis. CI stands for the coagulation index which characterizes the blood coagulation potential [19].

The intervention strategy for newborns from Group 1 was based on generally accepted techniques in accordance with the American Pediatric Association Guidelines for neonatal resuscitation: all newborns required mechanical ventilation from the first minutes of life; adequate systemic perfusion, volemie support and blood and cardiac output pressure monitoring (inotropic and vasopressor agents), correction of metabolic disorders, anticonvulsant therapy, sedation, and adequate analgesia were performed. Newborns from Group 2 received no specific therapy.

Statistical data were processed using standard Statistica 8.0. (2007) and Microsoft Office Access (2013) software. The major part of the data did not comply with the normal distribution law, and therefore, the results were presented as median, 25th (LQ) and 75th (UQ) percentiles. The analysis of significance of differences between groups was carried out using nonparametric Mann-Whitney *U*-test. Value of $P < 0.05$ was considered as a critical significance level. The Spearman rank correlation coefficient (r_s) was calculated to identify a link between ABB and TEG parameters. Relations were considered significant at a correlation coefficient values (r_s) ≥ 0.37 .

Results and Discussion

Table 2 demonstrates key parameters of ABB and TEG. [table 2]. The analysis of tabulated data demonstrated the following: median pH of the blood collected during the first hour of life from group 1 newborns was significantly lower than that in group 2 newborns ($p < 0.001$). Mean pH values in group 2 infants were more than 7.2, thus indicat-

Critical States in Newborns

Таблица 1. Характеристика новорожденных 1-й и 2-й групп.
Table 1. Characteristics of newborns in groups 1 and 2.

Parameters	Values of parameters in groups (reference values)	
	1 st	2 nd
Apgar score (1 min)	4 (1–6)*	8 (7–9)
Apgar score (5 min)	5 (2–8)*	9 (8–10)
Infants' body weight, g	3780 (3100–4250)	3560 (3050–3750)
Gestational age, weeks	39.7 (37–42)	38 (37–40)

Примечание. * – $P < 0.05$ – the difference is significant as compared to group 2.

Примечание. Для табл.1–3: Parameters – показатели. Для табл. 1, 2 – значения показателей в группах; reference values – референтные значения; Apgar score (min) – оценка по шкале Апгар, баллы (мин); Infants' body weight, g – масса тела детей, гр; Gestational age, weeks – гестационный возраст, недели. * – $p < 0,05$ – различия.

Таблица 2. Показатели КОС и ТЭГ у новорожденных 1-й и 2-й групп (Медиана (25-й; 75-й перцентили)).
Table 2. ABW and TEG parameters in groups 1 and 2 (Me (LQ; UQ)).

Parameters (reference values) [7,17]	Values of parameters in groups	
	1 st	2 nd
pH (7.279±0.008)	6.966 (6.843–7.010)***	7.245 (7.205–7.310)
pCO ₂ (54.05±0.22)	64 (59–78)*	52 (45–61)
Lactate (3.53±0.02 mmol / l)	17.3 (16–22.4)***	2.5 (1.4–3.2)
Be (±3)	-19.58 (-16.1–-19.8)***	-3.1 (-2.5–-3.9)
pO ₂ (74.79±5.13)	60.4 (45–79)*	79 (68–85)
R (12–26 min)	15.5(11.8–19.1)***	7.8 (6.1–10.9)
K (3–13 min)	8.7(5.7–11.2)**	2.45 (1.5–4.3)
α (Angle) (14–46 deg)	30.5(20.4–39.6)*	57.3 (48.9–65.2)
MA (42–63 mm)	51.0(47.2–60.1)*	59 (50.4–64.6)
LY30 (0%)	0.3 (0.0–1.5)	0.2 (0.0–0.9)
CI (3)	-3.34(-4.5–-1.0)	1.3 (-1–+2)

Note. For tables 2, 3: deg – degrees.* – $P < 0.05$; ** – $P < 0.01$; *** – $P < 0.001$ – the difference is significant as compared to group 2.

Примечание. deg – градусы. Для табл. 2, 3: Lactate – лактат, ммоль/л; значения аббревиатур в материалах и методах.* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – различия достоверны по сравнению со 2-й группой.

Уитни. За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$. Рассчитывали Spearman rank correlation coefficient (r_s), с целью выявления зависимости между показателями КОС и ТЭГ. Статистически значимыми признавали связи при коэффициенте корреляции (r_s) $\geq 0,37$.

Результаты и обсуждение

Основные показатели КОС и ТЭГ представлены в таблице 2. Анализируя данные, приведенные в таблице 2, можно отметить, что среднее значение pH крови, взятой в течение первого часа жизни, у новорожденных 1-й группы было значимо ниже, чем у новорожденных 2-й группы ($p < 0,001$). Среднее значение pH во 2-й группе новорожденных – более 7,2, что свидетельствует об удовлетворительном состоянии новорожденных [10]. По данным разных авторов нормальное значение лактата у новорожденных в течении первого часа жизни колеблется от 4 до 8 ммоль/л [10, 12, 20]. У детей 1-й группы выявили значимый гиперлактатацидоз ($p < 0,001$). pCO₂ в крови в 1-й группе новорожденных было выше, чем во 2-й группе новорожденных ($p < 0,05$). Гиперкапния у детей 1-ой группы обусловлена неадекватным выведением и увеличенным

инг the satisfactory state of the newborns [10]; according to different authors, the normal lactate values for newborns during the first hour of life range from 4 to 8 mmol/l [10, 12, 20]. Severe lactic acidosis was found in group 1 children ($P < 0.001$). pCO₂ in the blood of group 1 newborns was higher than that in group 2 ($P < 0.05$). Hypercapnia in group 1 children was caused by inadequate breeding and increased CO₂ formation. The presence of combined acidosis in group 1 newborns confirms the fact of asphyxia [11, 20, 21, 23].

Reduced Cl in group 1 newborns vs. group 2 parameters means that hypocoagulation developed. R ($P < 0.001$) and K ($P < 0.01$) were significantly reduced in group 1 newborns vs. group 2 values. α (Angle) of group 1 newborns was lower than that of group 2 newborns ($P < 0.05$). Reduction of R, K and α (Angle) values indicate hypocoagulation of the enzymatic component of hemostasis. MA in group 1 newborns was lower than that in group 2 ($P < 0.05$), thus indicating reduced platelet activity in group 1 newborns. Fibrinolysis in newborns did not differ at the 30th minute of the study.

Hemostasis shift to hypocoagulation in newborns with a history of severe asphyxia was con-

Таблица 3. Корреляция показателей КОС и ТЭГ у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии (r_s).
Table 3. Correlation of ABB and TEG parameters in severely asphyxiated newborns (r_s).

Parameters	Values of correlation		
	pH	Be	Lactate
R	-0.761*	-0.721*	0.717*
K	-0.599*	-0.523*	0.564*
α (Angle)	0.495*	0.478*	-0.513*
MA	0.376*	0.391*	-0.410*
LY30	-0.098	-0.012	0.010
CI	0.369	0.324	-0.253

Note. * – $P < 0,05$ – statistically significant dependence between ABB and blood TEG parameters.

Примечание. Values of correlation – значения корреляции. * – $p < 0,05$ – статистически значимая зависимость между показателями КОС и ТЭГ крови.

образованием CO_2 . Наличие смешанного ацидоза у новорожденных 1-й группы доказывает факт перенесенной асфиксии [11, 20, 21, 23].

Уменьшение CI у новорожденных 1-й группы означает развитие гипокоагуляции в сравнении с показателями 2-й группы. R ($p < 0,001$) и K ($p < 0,01$) значительно снижены в 1-й группе новорожденных в сравнении со 2-й группой. α (Angle) у новорожденных 1-ой группы ниже, чем у новорожденных 2-й группы ($p < 0,05$). В связи с уменьшением R, K и α (Angle) можно говорить о гипокоагуляции энзиматической части гемостаза. MA у новорожденных 1-й группы, снижена по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$), что свидетельствует о сниженной активности тромбоцитов в 1-й группе новорожденных. Фибринолиз на 30-й минуте исследования у новорожденных не отличается.

Сдвиг гемостаза в сторону гипокоагуляции у новорожденных перенесших тяжелую асфиксию подтверждает ряд исследований [11, 16, 17, 20, 21]. Полученные данные объясняют высокий риск кровотечений у новорожденных, рожденных в асфиксии, в связи с этим необходим тщательный контроль системы гемостаза у данной группы детей.

В таблице 3 представлена корреляция показателей КОС с результатами ТЭГ. Проведенный корреляционный анализ показал обратную зависимость между концентрацией BE, pH крови и R, K, а с MA и α (Angle) выявлена прямая корреляционная связь. Прямую корреляционную связь выявили между гиперлактатацидозом и R, K, а с MA и α (Angle) выявили отрицательную связь. Таким образом, сдвиг pH в кислую сторону, гиперлактатацидоз и снижение BE приводит к сдвигу энзиматической части гемостаза в сторону гипокоагуляции (удлинение R, K) и снижению активности фибриногена и тромбоцитов (уменьшение MA и α Angle). Изменение системы гемостаза в сторону гипокоагуляции на фоне метаболического ацидоза отмечают и другие исследователи [16, 19, 22].

confirmed in a number of studies [11, 16, 17, 20, 21]. The data explained the high risk of bleeding in neonates born with asphyxia, therefore careful monitoring of the hemostatic system in this group of infants should be performed.

Table 3 shows results of the correlation analysis of ABB with TEG findings. The correlation analysis demonstrated an inverse relationship between Be, blood pH concentration, and R and K, whereas a direct correlation was found for MA and α (Angle). A direct correlation was found between hyperlactacidemia and R and K, whereas an inverse relationship was found for MA and α (Angle). Thus, the pH shift to the acidity, hyperlactacidemia, and decreased Be level lead to the shift of the enzymatic component of hemostasis to hypocoagulation (prolongation of R, K) and to lower activity of fibrinogen and platelets (decreased MA and α Angle). The shift of the hemostasis system to hypocoagulation with underlying metabolic acidosis was found in several studies [16, 19, 22].

Conclusion

Therefore, the hemostasis system in severely asphyxiated newborns is characterized by a reduced enzymatic and platelet activity. Thromboelastography is a modern coagulation test to be used in newborns with a history of severe intranatal asphyxia.

Conflict of interests.

The authors state the absence of any conflict of interests.

Study transparency. The study had no sponsorship. The researchers bear full responsibility for submission of the final version of the manuscript for publishing.

Statement on financial or other interactions. The authors developed the study concept and design and composed the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive any fee for the research.

Заклучение

Система гемостаза у новорожденных, родившихся в асфиксии, характеризуется сниженной энзиматической активностью и активностью тромбоцитов. Тромбоэластография — это коагулологический тест, который необходимо использовать у новорожденных, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Пересторонина М.В., Корпачева О.В., Пальянов С.В., Долгих В.Т. Показатели кислородного статуса в оценке прогноза гемодинамически значимого артериального протока у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 35–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-35-41>
2. 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>
3. Перепелица С.А., Седнев О.В. Перинатальное нарушение обмена триглицеридов и холестерина у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (6): 28–37. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-28-37>
4. Zanelli S.A., Stanley D.P., Kaufman D. Hypoxic-ischemic encephalopathy. 2012. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/973501>
5. Baburamani A.A., Ek C.J., Walker D.W., Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front. Physiol.* 2012; 3: 424. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00424>. PMID: 23162470
6. Shankaran S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr. Opin. Pediatr.* 2015; 27 (2): 152–157. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.000000000000199>. PMID: 25689454
7. Kurinczuk J.J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxicischaemic encephalopathy. *Early Hum. Dev.* 2010; 86 (6): 329–338. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010>. PMID: 20554402
8. De Menezes M.S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborns. 2006. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1183351>
9. Wyllie J., Perlman J.M., Kattwinkel J., Atkins D.L., Chameides L., Goldsmith J.P., Guinsburg R., Hazinski M.F., Morley C., Richmond S., Simon W.M., Singhal N., Szylk E., Tamura M., Velaphi S.; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2010; 81 (Suppl 1): e260–e287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.029>. PMID: 20956039
10. Racinet C., Peresse J.F., Richalet G., Corne C., Ouellet P. Neonatal eucapnic pH at birth: application in a cohort of 5392 neonates. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016; 44 (9): 468–474. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jyobfe.2016.07.008>. PMID: 27595176
11. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123 (4): 896–901. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2>. PMID: 24785633
12. MacLennan A.H., Thompson S.C., Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213 (6): 779–788. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.034>. PMID: 26003063
13. Зарубин А.А., Голуб И.Е., Федорова О.С., Мельников В.А., Богданова А.Д. Системная лечебная гипотермия в терапии тяжелой асфиксии у новорожденных. *Анестезиология реаниматология*. 2016; 61 (4): 269–272. PMID:
14. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P.Jr.; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009; 40 (8): 2945–2948. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.192535>. PMID: 19478221

Прозрачность исследования.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.

Авторы осуществляли разработку концепции, дизайна исследования и написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

References

1. Perestoronina M.V., Korpacheva O.V., Palyanov S.V., Dolgikh V.T. The parameters of the oxygen status in the assessment of prognosis of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus preterm neonatal infants. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (2): 35–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-35-41>. [In Russ., In Engl.]
2. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Alekseeva S.V., Gudkova O.E. Erythrocyte morphology in neonatal rhesus factor and abo isoimmunization. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (2): 25–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-25-34>. [In Russ., In Engl.]
3. Perepelitsa S.A., Sednev O.V. Perinatal triglyceride and cholesterol metabolic disturbances in newborn infants. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (6): 28–37. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-28-37>. [In Russ., In Engl.]
4. Zanelli S.A., Stanley D.P., Kaufman D. Hypoxic-ischemic encephalopathy. 2012. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/973501>
5. Baburamani A.A., Ek C.J., Walker D.W., Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front. Physiol.* 2012; 3: 424. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00424>. PMID: 23162470
6. Shankaran S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr. Opin. Pediatr.* 2015; 27 (2): 152–157. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.000000000000199>. PMID: 25689454
7. Kurinczuk J.J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxicischaemic encephalopathy. *Early Hum. Dev.* 2010; 86 (6): 329–338. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010>. PMID: 20554402
8. De Menezes M.S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborns. 2006. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1183351>
9. Wyllie J., Perlman J.M., Kattwinkel J., Atkins D.L., Chameides L., Goldsmith J.P., Guinsburg R., Hazinski M.F., Morley C., Richmond S., Simon W.M., Singhal N., Szylk E., Tamura M., Velaphi S.; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2010; 81 (Suppl 1): e260–e287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.029>. PMID: 20956039
10. Racinet C., Peresse J.F., Richalet G., Corne C., Ouellet P. Neonatal eucapnic pH at birth: application in a cohort of 5392 neonates. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016; 44 (9): 468–474. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jyobfe.2016.07.008>. PMID: 27595176
11. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123 (4): 896–901. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000445580.65983.d2>. PMID: 24785633
12. MacLennan A.H., Thompson S.C., Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213 (6): 779–788. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.034>. PMID: 26003063
13. Zarubin A.A., Golub I.E., Fedorova O.S., Melnikov V.A., Bogdanova A.D. Treatment of severe intrapartum asphyxia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (4): 269–272. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-75632016-61-4-269-272>. [In Russ.]
14. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P.Jr.; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009; 40 (8): 2945–2948. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.192535>. PMID: 19478221

15. *Zabrodina L.A., Alfonsova E.V.* Роль метаболического ацидоза в развитии нарушений системы гемостаза и возникновении ДВС-синдрома у больных в критическом состоянии. *Ученые записки ЗабГГПУ. Серия: Естественные науки.* 2012; 1 (42): 98–102.
16. *Zarubin A.A., Golub I.E., Bogdanova A.D., Melnikova V.A., Ionushene S.V., Fedorova O.S.* Применение лечебной гипотермии при лечении тяжелой интранатальной асфиксии. *Universum: Медицина и фармакология.* 2015; 11 (22): URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2714>
17. TOBY Protocol and handbook. Available at: <https://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister/docs>
18. *Lukanskaya E.N.* Параметры кислотно-основного состава и концентрации глюкозы крови в сосудах пуповины при хронической гипоксии плода после оперативного родоразрешения. *Тихоокеанский мед. журнал.* 2014; 4: 67–71.
19. *Bulanov A.Yu.* Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: НЬЮДИАМЕД; 2015: 116.
20. *Racinet C., Ouellet P., Charles F., Daboval T.* Neonatal metabolic acidosis at birth: in search of a relevant marker. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016; 44 (6): 357–362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.04.005>. PMID: 27216950
21. *Armstrong L., Stenson B.J.* Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92 (6): F430–F434. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.099846>. PMID: 17951550
22. *Berezhanskaya S.B., Todorova A.S., Lukyanova E.A., Kaushanskaya E.Ya., Chernykh A.G.* Оценка состояния гемостаза у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы методом тромбоэластографии. *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 1: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11990>
23. *Bouiller J.P., Dreyfus M., Mortamet G., Guillois B., Benoist G.* Intrapartum asphyxia: risk factors and short-term consequences. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2016; 45 (6): 626–632. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.06.022>. PMID: 26321609
15. *Zabrodina L.A., Alfonsova E.V.* The role of metabolic acidosis in the development of hemostasis system disorders and the occurrence of DIC-syndrome in critical condition patients. *Uchenye Zapiski ZabGGPU. Seriya: Estestvennyye Nauki.* 2012; 1 (42): 98–102. [In Russ.]
16. *Zarubin A.A., Golub I.E., Bogdanova A.D., Melnikova V.A., Ionushene S.V., Fedorova O.S.* Use of medical hypothermia while treatment of sharp intranatal asphyxia. *Universum: Meditsina i Farmakologiya.* 2015; 11 (22): URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2714> [In Russ.]
17. TOBY Protocol and handbook. Available at: <https://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister/docs>
18. *Lukanskaya E.N.* The parameters of acid-base composition and concentration of blood glucose in the vessels of the umbilical cord with chronic hypoxia of fetus after operative delivery. *Tikhookeansky Meditsinsky Zhurnal.* 2014; 4: 67–71. [In Russ.]
19. *Bulanov A.Yu.* Thromboelastography in modern clinical practice. Atlas of TEG. Moscow: NEWDIAMED; 2015: 116. [In Russ.]
20. *Racinet C., Ouellet P., Charles F., Daboval T.* Neonatal metabolic acidosis at birth: in search of a relevant marker. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2016; 44 (6): 357–362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.04.005>. PMID: 27216950
21. *Armstrong L., Stenson B.J.* Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92 (6): F430–F434. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.099846>. PMID: 17951550
22. *Berezhanskaya S.B., Todorova A.S., Lukyanova E.A., Kaushanskaya E.Ya., Chernykh A.G.* Assessment of the state of hemostasis in newborns with perinatal hypoxic lesions of the central nervous system with thromboelastography]. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya.* 2014; 1: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11990> [In Russ.]
23. *Bouiller J.P., Dreyfus M., Mortamet G., Guillois B., Benoist G.* Intrapartum asphyxia: risk factors and short-term consequences. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2016; 45 (6): 626–632. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.06.022>. PMID: 26321609

Поступила 21.05.2016

Received 21.05.2016

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в области анестезиологии-реаниматологии.

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

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

Влияние метода анестезиологического обеспечения эндоскопической резекции желудка на интраоперационную гемодинамику у больных морбидным ожирением

М. И. Неймарк¹, Р. В. Киселев²

¹ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, Алтайский край, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

² Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «РЖД» Россия, 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 20

The Effect of an Anesthetic Support of Endoscopic Gastric Resection on Intraoperative Hemodynamics in Patients with Morbid Obesity

Michael I. Neymark¹, Roman V. Kiselev²

¹ Altai State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, 40 Lenin Av., 656038 Barnaul, Altai District, Russia

² Clinical Hospital, Barnaul Station, JSC «Russian Railways», 20 Molodezhnaya Str., 656038 Barnaul, Russia

Цель исследования — изучить влияние метода анестезии и параметров респираторной поддержки на центральную и периферическую гемодинамику у пациентов с морбидным ожирением при эндоскопической резекции желудка.

Материалы и методы. Провели рандомизированное исследование у 43 пациентов с индексом массы тела $>40 \text{ kg/m}^2$, которым выполнили эндоскопическую продольную резекцию желудка. Пациентов разделили на две группы. В 1-й группе ($n=22$) в качестве анестезиологического обеспечения применяли комбинированную анестезию на основе низкотоковой ингаляции десфлорана, с использованием ИВЛ в режиме VC-CMV с постоянным уровнем РЕЕР, во 2-й группе ($n=21$) в качестве анестезиологического обеспечения применяли сочетанную анестезию на основе низкотоковой ингаляции десфлорана с продленной эпидуральной анальгезией (ПЭА) 0,2% раствором ропивакаина, и аналогичным режимом ИВЛ, с использованием эскалационного способа подбора РЕЕР титрованием, инверсией дыхательного цикла, и постепенным увеличением частоты дыхания. Интраоперационно мониторировали параметры центральной и периферической гемодинамики, газы крови и КОС.

Результаты. Во 2-й группе выявили более стабильные показатели центральной и периферической гемодинамики в интраоперационном периоде, чем в 1-й группе, где регистрировали повышение САД, АД_{ср}, ДАД, ЧСС, CI, SVI, SVRI в сравнении с нормативными значениями. Кроме того, во 2-й группе значения РаО₂ были достоверно выше, РСО₂ — ниже при наложении карбоксиперитонеума, и не регистрировали существенных изменений КОС.

Заключение. Грудная эпидуральная анальгезия на фоне карбоксиперитонеума, увеличения интраабдоминального давления, эскалационного режима ПДКВ обеспечивает стабильное течение интраоперационной центральной и периферической гемодинамики при эндоскопической резекции желудка у больных с морбидным ожирением.

Ключевые слова: морбидное ожирение; респираторная поддержка; центральная гемодинамика; карбоксиперитонеум; КОС

The purpose of the study is to examine the effect of anesthesia and respiratory support parameters on central and peripheral hemodynamics in patients with morbid obesity undergoing an endoscopic gastric resection.

Materials and methods. A randomized study of 43 patients with a body weight index of $>40 \text{ kg/m}^2$ who underwent an endoscopic longitudinal gastric resection (sleeve gastrectomy) was performed. Patients were divided into two groups. In Group 1 ($n=22$), combined anesthesia based on the low-flow desflurane inhalation was applied along with the mechanical ventilation in the VC-CMV mode with a constant PEEP level. In Group 2 ($n=21$), combined anesthesia based on the low-flow desflurane inhalation was applied along with the prolonged epidural analgesia (PEA) with 0.2% ropivacaine solution and VC-CMV respiratory pattern, with PEEP dose escalation using titration, inverted respiratory cycle, and a gradual increase in the respiratory rate. The intraoperative monitoring included central and peripheral hemodynamics, blood gases, and ABB.

Адрес для корреспонденции:

Роман Киселев
E-mail: fincher-75@mail.ru

Correspondence to:

Roman Kiselev
E-mail: fincher-75@mail.ru

Results. The study demonstrated that there was more stable central and peripheral hemodynamics in Group 2 during the intraoperative period as compared to Group 1, where increased systolic BP, median NMBP, diastolic BP, HR, CI, SVI, and SVRI levels were registered. In addition, in Group 2, PaO₂ levels were significantly higher and PCO₂ levels were lower during pneumoperitoneum; no significant changes in ABB were recorded.

Conclusion. Thoracic epidural analgesia with pneumoperitoneum, increased intraabdominal pressure, and PEEP escalation mode provide stable intraoperative central and peripheral hemodynamics during endoscopic gastric resection in patients with morbid obesity.

Key words: morbid obesity; respiratory support; central hemodynamics; pneumoperitoneum; ABB

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-24-33

Введение

Распространенность больных ожирением увеличивается во всем мире. По данным экспертов ВОЗ, в 2014 г. число больных ожирением превысило 600 млн. человек, причем в большей степени именно за счет морбидных форм [1–3]. Как известно, морбидное ожирение, относясь к числу 5-и основных факторов риска смерти [4], представляет собой серьезную угрозу состоянию общественного здоровья из-за повышенного риска развития сопутствующих заболеваний. На этом фоне широкое распространение получили хирургические методы лечения ожирения. Одна из наиболее эффективных и часто выполняемых бариатрических операций — эндоскопическая продольная резекция желудка. При выборе анестезиологического обеспечения этих травматичных вмешательств необходимо учитывать анатомические и функциональные изменения у пациентов с морбидным ожирением, в первую очередь — сердечно-сосудистой системы. Условия выполнения этих операций эндоскопическим методом с применением карбоксиперитонеума, увеличение внутрибрюшного давления, адсорбция углекислого газа, необходимость маневра рекрутирования альвеол, негативное влияние на гемодинамику вынужденного положения на операционном столе сами по себе усугубляют имеющиеся нарушения гемодинамики, вентиляции и газообмена. Кроме того, при выполнении этих операций в определенной степени необходима реализация принципа fast track, поскольку ранняя активизация этих больных — залог благоприятного течения раннего послеоперационного периода [5, 6]. В этих условиях интраоперационный мониторинг системы кровообращения является неотъемлемым компонентом анестезиологического обеспечения абдоминальных эндоскопических операций. Цель исследования — изучить влияние метода анестезии и параметров респираторной поддержки на центральную и периферическую гемодинамику у пациентов с морбидным ожирением при эндоскопической резекции желудка.

Материал и методы

Провели рандомизированное исследование у 43-х пациентов с индексом массы тела > 40 кг/м², которым была выполнена эндоскопическая продольная резек-

Introduction

The prevalence of obesity is increasing worldwide. According to WHO experts, in 2014 the number of obese patients exceeded 600 million people, and to a greater extent it was due to its morbid forms [1–3]. Being one of five key risk factors for death, the morbid obesity is known to be a serious threat to the public healthcare due to increased risk of comorbidities [4]. On this background, surgical treatment options for obesity have been widely applied. Endoscopic sleeve gastrectomy is one of the most effective and commonly performed bariatric surgeries. Anatomical and functional changes in patients with the morbid obesity, first of all, in the cardiovascular system, should be taken into account during selection of the anesthetic support for these invasive interventions. On the other hand, the conditions of these endoscopic surgeries using pneumoperitoneum, increased intraabdominal pressure, adsorption of carbon dioxide, the need for lung recruitment maneuver, and the negative effect of the forced position on the operating table on hemodynamics worsen existing hemodynamic, ventilation, and gas exchange disorders. In addition, the fast track principle should be applied during these surgeries, because early activation of these patients is the key to a favorable course of the early postoperative period [5, 6]. Under these conditions, intraoperative monitoring of the circulatory system is an essential component of anesthetic management of abdominal endoscopic surgeries. The following study was carried out to evaluate the effect of anesthesia and respiratory support parameters on the central and peripheral hemodynamics in this patient population during the endoscopic sleeve gastrectomy.

Materials and Methods

A randomized study of 43 patients with a body weight index >40 kg/m² who had undergone the endoscopic sleeve gastrectomy was performed. The patients were divided into two groups depending on the choice of the anesthetic technique and respiratory support tactics. In group 1 (*n*=22), a combined anesthesia based on the low-flow desflurane inhalation using a routine mode of mechanical ventilation (MV) was applied as an anesthetic management: VC-CMV mode, V_t 7–8 mL / kg of ideal

ция желудка. В зависимости от выбора метода анестезии и тактики респираторной поддержки больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n=22$) в качестве анестезиологического обеспечения применяли комбинированную анестезию на основе низкопоточной ингаляции десфлорана, с использованием традиционной ИВЛ: режим — VC-CMV, V_t 7–8 мл/кг от идеальной массы тела (ИдМТ), f 12–14 в мин., $T_I:T_E$ — 1:2, постоянный уровень РЕЕР — 7 см водн.ст., во 2-й группе ($n=21$) в качестве анестезиологического обеспечения применяли сочетанную анестезию на основе низкопоточной ингаляции десфлорана с продленной эпидуральной анальгезией 0,2% раствором ропивакаина, с использованием модифицированной ИВЛ: режим — VC-CMV, V_t 5–6 мл/кг от ИдМТ, f — 12 в мин., с постепенным увеличением до 18 в мин., $T_I:T_E$ — 1:1, с эскалационным способом подбора РЕЕР титрованием, начиная от 7 см водн. ст. постепенно по 1–2 см водн. ст., увеличивали уровень РЕЕР, контролируя показатели газообмена и гемодинамики. При повышении ПДКВ до значений, при которых начинала снижаться оксигенация крови и развивались нарушения гемодинамики, дальнейшее увеличение уровня РЕЕР прекращали. После этого РЕЕР снижали на 1–2 см водн. ст. до предшествующего оптимального значения [7]. По шести основным признакам сравниваемые группы были репрезентативны: пол, возраст, ИМТ, характер сопутствующей патологии, оценка по ASA, тип оперативного вмешательства.

За сутки до операции в условиях УЗИ — ассистирования портативной системой Mindray M5 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. PRC) осуществляли катетеризацию vjularis interna. Катетеризацию эпидурального пространства выполняли в операционной в положении сидя срединным доступом, также в условиях УЗИ — ассистирования портативной системой Mindray M5. Уровень пункции эпидурального пространства — Th5–7. Применяли стандартные наборы «Perifix» (B. Braun) с катетером 20G. Катетер проводили краниально на 3 см и фиксировали специальными фиксаторами «EpiFix» (Unomedical). В операционной вводили тест-дозу местного анестетика (ропивакаин 0,5% — 3 мл). Через 5 минут (при отсутствии признаков спинальной анестезии) начинали пошаговое введение 0,33% ропивакаина болусами по 3,0 мл до введения полной дозы 11,5±1,5мл в течение 20–30 минут. Через 1 час начинали введение в режиме постоянной инфузии поддерживающей дозы 0,33% ропивакаина со скоростью 7,0±2,0 мл/час [8]. Катетеризировали мочевой пузырь одноразовой системой PreKon™ (Unomedical Danmark) для контроля диуреза и измерения интраабдоминального давления непрямым способом.

Индукцию в анестезию в обеих группах проводили фентанилом 2,5±0,07 мкг/кг ИдМТ и пропофолом 2,5±0,03 мг/кг актуальной массы тела (АМТ). Интубацию трахеи выполняли на фоне миорелаксации рокурониумом 0,6±0,04 мг/кг ИдМТ, с высокопоточной преоксигенацией через носовые канюли в позиции с приподнятым головным концом для ларингоскопии (Head Elevated Laryngoscopy Position) [9]. Базовую анестезию поддерживали low flow ингаляцией десфлорана в дозе 5,2±1,7 об% до целевого значения МАК 4,1±1,4 в комбинации с фракционным введением фентанила 4,3±0,6 мкг/кг/ч ИМТ, в сочетании с ПЭА ро-

body weight (IBW), f = 12–14 per min, $T_I:T_E$ — 1:2, a constant PEEP level — 7 cm H₂O. In group 2 ($n=21$), a combined anesthesia based on the low-flow desflurane inhalation with the prolonged epidural analgesia with 0.2% ropivacaine solution using a modified MV mode was applied as an anesthetic management: VC-CMV mode, V_t 5–6 mL/kg IBW, $f=12$ per min, gradually increasing up to 18 per min, $T_I:T_E$ — 1:1, with the PEEP escalation starting from 7 cmH₂O and increasing gradually by 1–2 cmH₂O. The PEEP level was increased under monitoring of gas exchange and hemodynamic parameters. When the PEEP was increased to the point when blood oxygenation began to decelerate and hemodynamic disorders developed, further increase of the PEEP level was discontinued. After that, PEEP was reduced by 1–2 cmH₂O to the previous optimal value [7]. The compared groups were representative for the following 6 key parameters: gender, age, BWI, comorbidity nature, physical state (according to ASA), and the type of a surgical intervention.

Catheterization of vjularis interna was performed a day before the surgery under ultrasound assistance using the portable Mindray M5 system (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. PRC). Epidural catheterization was performed in the operating room in a sitting position via midline approach under ultrasound assistance using the portable Mindray M5 system. The epidural cavity was punctured at the Th5,7 level. Standard Rerifix kits (B.Braun) with a 20G catheter were applied. The catheter was introduced cephalad to the depth of 3 cm and fixed using specialized EpiFix clamps (Unomedical). A test dose of a local anesthetic (3 mL of 0.5% ropivacaine) was injected in the operating room. Step-by-step bolus introduction of 0.33% ropivacaine, 3.0 ml per step, was initiated in 5 minutes (if no signs of spinal anesthesia were observed) until the full dose of 11.5±1.5 ml was introduced within 20–30 minutes. A continuous infusion of the maintenance dose 0.33% ropivacaine at a rate of 7.0±2.0 mL/hour was initiated in 1 hour [8]. Bladder catheterization was performed using the disposable PreKon™ system (Unomedical Denmark) for monitoring of the urine output and indirect measuring of the intraabdominal pressure.

The induction of anesthesia was performed in both groups using 2.5±0.07 µg/kg IBW of fentanyl and 2.5±0.03 mg/kg of actual body weight (ABW) of propofol. Tracheal intubation was performed on the background of myorelaxation using 0.6±0.04 mg/kg IBW of rocuronium, with a high-flow peroxygenation through nasal cannula in the head elevated laryngoscopy position [9]. The basic anesthesia was sustained with a low-flow inhalation of desflurane at a dose of 5.2±1.7 vol% to the target MAC value of 4.1±1.4 in combination with fractional introduction of fentanyl at a dose of 4.3±0.6 µg/kg/h IBW combined with ropivacaine-containing PEA at a rate of 5–8 mL/h. The myorelaxation was sustained using intravenous infusions of rocuronium at a rate of 0.4±0.05 mg/kg/h IBW under the TOF stimulation [10]

The infusion therapy in patients of both groups included a balanced water-electrolyte solution and a gelatin-based colloidal solution; the infusion volume depended on the intraoperative blood loss and perspiration losses.

The intraoperative monitoring of peripheral hemodynamics was provided using the Hewlett-Packard 56S device. Noninvasive systolic blood pressure (NSBP), mean

пивакаином со скоростью 5–8 мл/ч. Миорелаксацию поддерживали внутривенной инфузией рокурониума со скоростью $0,4 \pm 0,05$ мг/кг/ч ИМТ, под контролем TOF-стимуляции [10].

Инфузионная терапия у пациентов обеих групп включала сбалансированный водно-электролитный раствор и коллоидный раствор на основе желатина, объем инфузии определялся интраоперационной кровопотерей и перспирационными потерями.

Интраоперационный мониторинг периферической гемодинамики обеспечивали аппаратом Hewlett-Packard 56S. Регистрировали неинвазивное САД, АДср., ДАД, ЧСС, ЭКГ в шестиканальном режиме. Мониторинг центральной гемодинамики осуществляли методом частичной рециркуляции углекислого газа в замкнутом дыхательном контуре с помощью системы NICO 7300 (Novamatrix Medical Systems Inc. USA), основываясь на принципе Фика. Контролировали, сердечный индекс (CI), индекс ударного объема (SVI), индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI), ЦВД флехтонометром Вальдмана; КОС (рН, ВЕ, HCO_3), лактат и газы крови (PaO_2 , PaCO_2) — газоанализатором i-STAT (Abbott USA). Мониторинг глубины анестезии осуществляли с помощью биспектрального индекса модулем BISX™, поддерживая показатель BIS на уровне 50–60 [11]. Нейромышечный мониторинг выполняли методом акселеромиографии с помощью аппарата TOF-Watch® SX (Organon, Ireland). Исследования проводили на 4-х этапах: после индукции в анестезию, на этапе после инсуффляции CO_2 в брюшную полость, наложения скрепочного шва, после десуффляции.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили методом вариационной статистики с целью оценки и анализа статистической совокупности путем составления вариационных рядов, вычисления средних величин (M), стандартного отклонения (SD), медианы (Me), 25-й (LQ) и 75-й (UQ) процентилей. Качественные признаки описывали простым указанием количества и доли (в процентах) для каждой категории. Проверку данных на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью критерия Колмогорова. В том случае, если распределение соответствовало нормальному, для оценки достоверности различий между выборками использовали критерий Стьюдента. В противном случае использовали U -критерий Манна–Уитни, а связанных выборок W -критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$ [12]. Обработку данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и MS Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность оперативного вмешательства в 1-й группе составила $146,4 \pm 3,7$ минуты, во 2-й группе — $148,1 \pm 4,1$ минуты. Объем кровопотери в 1-й группе — $181,2 \pm 17,8$ мл, во 2-й группе — $178,5 \pm 18,1$ мл. Соответственно объем инфузионной терапии в 1-й группе составил: кристаллоиды — $17,2 \pm 2,4$ мл/кг ИдМТ, коллоиды — $6,8 \pm 2,1$ мл/кг ИдМТ, во 2-й группе: кри-

stalloloids (NMBP), diastolic blood pressure (NDBP), heart rate (HR), and six-channel ECG were registered. The central hemodynamics was monitored by means of a partial carbon dioxide recirculation in the closed respiratory circuit using the NICO 7300 system (Novamatrix Medical Systems Inc. USA) based on the Fick principle. Cardiac index (CI), stroke volume index (SVI), systemic vascular resistance index (SVRI), and central venous pressure (CVP) were monitored using Waldman's phlebomanometer. ABB and blood gases (PaO_2 , PaCO_2 , pH, BE, HCO_3 , lactate) were monitored using the i-STAT gas analyzer (Abbott USA). The depth of anesthesia was monitored using a bispectral index by means of a BISXTM module, the BIS index being maintained at the level of 50–60 [11]. Neuromuscular monitoring was performed using the acceleromyography by means of the TOF-Watch® SX device (Organon, Ireland). The tests were performed at 4 points: after induction of anesthesia; after CO_2 insufflation in the abdominal cavity; after application of staples; and after desufflation.

The statistical processing of the obtained results was performed using variation statistics to evaluate and analyze the statistical population by means of grouping of variation series, mean values (M), standard deviation (SD), median (Me), 25 (LQ) and 75 (UQ) percentiles. The qualitative parameters were described by means of mere indication of the amount and the proportion (in percentage) for each category. Verification of data for compliance with the normal distribution law was performed using Kolmogorov's criterion. In that case, if the distribution complied with the normal one, the t -test was used to assess the significance of the differences between samples. Otherwise, the Mann–Whitney U -test was used, and the Wilcoxon rank sum test was used for linked samples. The level of statistical significance at verification of the null hypothesis was equal to $P < 0,05$ [12]. The data were processed using Statistica 6.0 (StatSoft, USA) and MS Excel 2010 software.

Results and Discussion

The average duration of a surgical intervention was 146.4 ± 3.7 minutes in Group 1 and 148.1 ± 4.1 minutes in Group 2. The blood loss volume was 181.2 ± 17.8 mL in Group 1 and 178.5 ± 18.1 mL in Group 2. Therefore, the volume of the infusion therapy in Group 1 was as follows: crystalloids = 17.2 ± 2.4 mL/kg IBW, colloids = 6.8 ± 2.1 mL/kg IBW; in Group 2, it was as follows: crystalloids = 16.8 ± 2.3 mL/kg IBW, colloids = 9 ± 1.8 mL/kg IBW.

At the first stage of the study, NSBP, NMBP, and NDBP values did not differ significantly in both groups (Table 1). No rhythm disorders or ST segment depression were registered in any observation. A study of central hemodynamics demonstrated a decrease in CI and SVI to the lower normal limits; and no significant differences between groups were registered (Table 1); there also was a significantly lower CVP in both groups as compared to the normal limits ($P < 0,05$) SVRI values did not differ sig-

Таблица 1. Сравнительная характеристика интраоперационных параметров гемодинамики между группами Me (LQ; UQ).**Table 1. Comparative characteristics of intraoperative parameters of hemodynamics between groups Me (LQ; UQ).**

Parameters	Groups	Values of parameters on the stages of the study			
		1 st	2 nd	3 rd	4 th
HR, per/min	1	69.4 (65.1; 76.4)	76.3 (67.5; 88.3)**	84.9 (76.1; 92.5)**	71.2 (63.3; 79.3)**
	2	71.2 (66.3; 82.4)	63.1 (57.4; 71.8)***	62.5 (56.8; 73.2)*	63.4 (55.8; 72.9)*
NSBP, mm Hg	1	119.2 (102.5; 144.2)	140.8 (131.3; 162.4)**	149.7 (134.6; 166.4)**	132.8 (125.1; 138.9)**
	2	121.8 (105.2; 126.7)	118.3 (102.4; 128.7)*	119.4 (103.6; 126.5)*	120.8 (105.1; 129.2)*
NMBP, mmHg	1	83.7 (71.2; 96.8)	95.7 (81.2; 102.3)**	104.7 (89.9; 109.7)**	92.2 (85.1; 98.2)**
	2	81.1 (75.2; 104.9)	79.8 (68.9; 94.1)*	80.2 (63.7; 92.1)*	80.9 (64.6; 93.4)*
NDBP, mmHg	1	75.3 (61.8; 80.7)	88.5 (78.8; 102.3)**	95.9 (84.2; 104.9)**	85.7 (78.9; 92.3)**
	2	73.7 (59.1; 80.5)	71.1 (50.8; 79.4)*	72.3 (67.2; 81.7)*	71.9 (58.2; 80.1)*
CVP, mm H ₂ O	1	18.5 (15.8; 36.8)	42.8 (19.3; 61.7)**	84.8 (75.4; 97.6)**	85.3 (76.7; 98.2)
	2	20.2 (17.8; 38.4)	44.1 (20.4; 67.4)**	55.2 (46.1; 67.4)***	54.1 (42.8; 66.1)*
CI, l/min/m ²	1	2.7 (1.8; 3.5)	3.9 (2.1; 3.9)**	4.9 (3.7; 5.7)**	3.9 (3.4; 5.4)**
	2	2.8 (1.9; 3.7)	3.7 (2.0; 4.1)**	3.9 (2.7; 5.2)*	3.8 (2.8; 5.1)
SVI, ml/m ²	1	43.1 (37.2; 57.3)	57.2 (47.1; 61.3)**	73.8 (64.4; 79.9)**	58.9 (46.8; 67.5)**
	2	42.7 (36.4; 56.1)	55.5 (46.4; 69.7)**	59.7 (49.1; 568.4)*	57.1 (42.7; 57.8)
SVRI, dyn·sm·s ⁵ ·m ²	1	2121.1 (1915.3; 2465.3)	2431.1 (1994.1; 2818.1)**	3134.3 (2786.3; 3484.1)**	2025.3 (1678.7; 2242.4)**
	2	2152.2 (1918.1; 2586.7)	1932.9 (1749.3; 2217.7)***	1941.5 (1618.3; 2268.4)*	1971.2 (1536.2; 212854)

Note. Significant differences at $P<0.05$: * – between the two groups; ** – as compared to the previous stage; versus normal limits are marked with bold type; *** – as compared to the previous stage and between the two groups.

Примечание. Для табл. 1, 2: Parameters – показатели; Groups – группы; Values of parameters on the stages of the study – значения показателей на этапах исследования. HR, per/min – ЧСС, уд/мин; NSBP, mm Hg – САД, мм рт. ст.; NMBP – АД_{ср}; NDBP – ДАД; CVP mm H₂O – ЦВД, мм водн. ст.; CI, l/min/m² – сердечный индекс, л/мин/м²; SVI, ml/m² – индекс ударного объема, мл/м²; SVRI, dyn·sm·s⁵·m² – индекс системного сосудистого сопротивления, дин·см·с⁵·м². Достоверные различия при $p<0,05$: * – между двумя группами; ** – по сравнению с предыдущим этапом; жирным шрифтом выделено по отношению норме; *** – по сравнению с предыдущим этапом и между двумя группами.

таллоиды – $16,8\pm 2,3$ мл/кг ИдМТ, коллоиды – $9\pm 1,8$ мл/кг ИдМТ.

На 1-м этапе исследования показатели САД, АД_{ср}, ДАД достоверно в обеих группах не различались (табл. 1). Ни в одном наблюдении не зарегистрировали нарушений ритма сердца или депрессии сегмента ST. При исследовании показателей центральной гемодинамики выявили снижение CI, SVI до уровня нижних границ нормальных значений и достоверных различий между группами не зарегистрировали (табл. 1). Наблюдала также достоверно меньшее значение ЦВД в обеих группах в сравнении с нормальными показателями ($p<0,05$). Значения SVRI в обеих группах достоверно между собой не различались, и находились в пределах референсных значений.

На 2-м этапе исследования в 1-й группе зарегистрировали увеличение значений САД, АД_{ср}, ДАД в сравнении с предыдущим этапом исследования и показателями 2-й группы, при этом во 2-й группе достоверной разницы показателей САД, АД_{ср}, ДАД между 1-м и 2-м этапом исследований не выявили (табл. 1). Кроме того, во 2-й группе зарегистрировали достоверное снижение ЧСС в сравнении с предыдущим этапом исследования и с показателями 1-й группы ($p<0,05$). Не зарегистрировали также нарушений ритма сердца или депрессии сегмента ST. При анализе показателей центральной гемодинамики был выявлен

значительно между группами и были в пределах референсных значений.

At the second stage of the study, the increase in NSBP, NMBP, and NDBP values was registered in Group 1 as compared to the previous stage of the study and Group 2 parameters; at that, no significant difference in NSBP, NMBP, and NDBP values in Group 2 between the 1st and 2nd stage of the study was registered (Table 1). In addition, in Group 2, a significant reduction in the heart rate was registered as compared to the previous stage of the study and to Group 1 parameters ($P<0.05$). Besides, no rhythm disorders or ST segment depression were registered in any observation. The analysis of central hemodynamic parameters demonstrated a significant increase in CI, SVI, CVP values in both groups as compared to the 1st stage of the study (Table 1). In addition, increased SVRI values were registered in Group 1 as compared to the previous stage of the study. On the contrary, in Group 2, a significant reduction in the SVRI values was registered as compared to the previous stage of the study and Group 1 values ($P<0.05$).

At the third stage of the study, in Group 1 the growth in NSBP, NMBP, and NDBP values continued as compared to the previous stage of the study and Group 2 values ($P<0.05$); at that, 1 case of ST depression in two leads and 3 cases of single supraventricular extrasystole were registered. In Group 2, no signifi-

достоверный рост значений CI, SVI, ЦВД в обеих группах в сравнении с 1-м этапом исследования (табл. 1), рост SVRI в 1-й группе в сравнении с предыдущим этапом исследования. Во 2-й группе — достоверное снижение значения SVRI, как в сравнении с предыдущим этапом исследования, так и в сравнении с 1-й группой ($p<0,05$).

На 3-м этапе исследования в 1-й группе продолжился рост значений САД, АД_{ср.}, ДАД, ЧСС в сравнении с предыдущим этапом исследования и значениями 2-й группы ($p<0,05$), при этом зарегистрировали один инцидент депрессии ST более, чем в двух отведениях, и три инцидента единичной наджелудочковой экстрасистолии. Во 2-й группе достоверной разницы показателей АД_{ср.}, ДАД, ЧСС между 2-м и 3-м этапом исследований не выявили (табл. 1), ни в одном наблюдении не зарегистрировали нарушений ритма сердца или депрессии сегмента ST. При анализе показателей центральной гемодинамики выявили достоверный рост значений CI, SVI, SVRI, ЦВД в 1-й группе в сравнении с предыдущим этапом исследования и показателями 2-й группы (табл. 1), причем значения CI, SVI, SVRI были достоверно выше верхних значений референсных показателей ($p<0,05$). Во 2-й группе был выявлен достоверный рост ЦВД в сравнении со 2-м этапом, достоверной разницы показателей CI, SVI, SVRI в сравнении с предыдущим этапом не выявили (табл. 1).

На 4-м этапе исследования в 1-й группе отметили достоверное снижение САД, АД_{ср.}, ДАД, ЧСС в сравнении с 3-м этапом исследования, при этом значения САД, АД_{ср.}, ДАД, ЧСС оставались достоверно выше, чем во 2-й группе ($p<0,05$). Во 2-й группе достоверной разницы показателей САД, АД_{ср.}, ДАД, ЧСС в сравнении с предыдущим этапом исследований не выявили (табл. 1), ни в одном наблюдении не регистрировали нарушений ритма сердца или депрессии сегмента ST. При анализе показателей центральной гемодинамики выявили достоверное снижение значений CI, SVI, SVRI в 1-й группе в сравнении с 3-м этапом исследования (табл. 1) ($p<0,05$), во 2-й группе достоверной разницы показателей CI, SVI, SVRI в сравнении с предыдущим этапом не выявили. Во 2-й группе выявили достоверный рост ЦВД в сравнении со 2-м этапом, но при этом значение ЦВД во 2-й группе было достоверно ниже, чем в 1-й группе.

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что сочетание эпидуральной анальгезии ропивакаином с низкопоточной ингаляции десфлорана обеспечивают более стабильные параметры центральной гемодинамики, чем комбинированная анестезия на основе десфлорана.

При исследовании параметров газов крови и КОС на исходном этапе (табл. 2) в обеих группах

significant difference in NSBP, NMBP, NDBP, and HR were registered between the 2nd and 3rd stages of the study (Table 1). No rhythm disorders or ST segment depression were registered in any observation. The analysis of central hemodynamics revealed a significant growth in CI, SVI, SRVI, CVP values in Group 1 as compared to the previous stage of research and Group 2 values (Table 1). At that, CI, SVI, and SVRI values were significantly higher the upper reference limits ($P<0.05$). In Group 2, there was a significant CVP rise as compared to the 2nd stage. No significant difference in CI, SVI, and SVRI values was found as compared to the previous stage (Table 1).

At the fourth stage of the study, in Group 1, there was a significant drop of NSBP, NMBP, NDBP, and HR as compared to the 3rd stage. At that, the NSBP, NMBP, NDBP, and HR values remained significantly higher than those in Group 2 ($P<0.05$). In Group 2, no significant difference in NSBP, NMBP, NDBP, and HR values was found as compared to the previous phase of the study (Table 1). No rhythm disorders or ST segment depression were found in any observation. The analysis of central hemodynamic parameters also demonstrated a significant reduction in CI, SVI, and SVRI values in Group 1 as compared to the 3rd stage of the study (Table 1). In Group 2, no significant difference in CI, SVI, and SRVI values were found as compared to the previous stage ($P<0.05$). In Group 2, there was a significant growth in CVP values as compared to the 2nd stage; but at that, the CVP value in Group was significantly lower than that in Group 1. No significant difference in CI, SVI, SVRI values was registered in Group 2 as compared to the previous stage of the study (Table 1).

Thus, the obtained results indicate that the combination of ropivacaine-containing epidural analgesia with a low-flow inhalation of desflurane provide more stable parameters of central hemodynamics, than the desflurane-based combined anesthesia. This fact indirectly confirms a better anesthetic protection of the combined technique.

The study of baseline gas homeostasis and ABB parameters (Table 2) in both groups demonstrated a significant reduction in the PaO₂ level and an increase in the PaCO₂ level as compared to normal values ($P<0.05$). Lactate, pH, BE, and HCO₃ levels were within reference values at the 1st stage and did not differ significantly.

At the 2nd stage, there was a PaO₂ level rise in both groups; at that, in Group 2, it was significantly higher as compared to Group 1 values ($P<0.05$). Elevation of PaCO₂ levels in Group 1 continued as compared to the previous stage of the study. In Group 2, hypercapnia persisted; however, no significant differences in PaCO₂ levels were found as compared to the 1st stage of the study (Table 2). Lactate, pH, HCO₃, and BE concentrations did not differ

Таблица 2. Сравнительная характеристика интраоперационных параметров КОС и газов крови между группами (Me (LQ;UQ)).**Table 2. Comparative characteristics of intraoperative parameters of ABB and blood gases between groups (Me (LQ; UQ)).**

Parameters	Groups	Values of parameters on the stages of the study			
		1 st	2 nd	3 rd	4 th
PaO ₂ , mm Hg	1	82.1 (75.4; 85.3)	89.2 (87.5; 94.1)**	91.5 (88.7; 95.2)	92.1 (89.3; 95.8)
	2	82.9 (78.5; 86.4)	94.7 (92.5; 99.3)***	98.1 (95.9; 99.4)*	98.3 (96.2; 100.2)*
PaCO ₂ , mm Hg	1	51.3 (48.5; 57.5)	57.7 (51.2; 61.3)**	64.1 (56.7; 67.4)**	64.9 (57.5; 69.5)
	2	52.4 (58.1; 58.2)	52.3 (48.1; 57.5)*	51.9 (47.5; 57.2)*	49.7 (44.1; 53.2)*
Lactate, mmol/l	1	1.3 (0.8; 1.5)	1.4 (0.9; 1.8)	1.6 (0.7; 2.1)	1.5 (0.6; 1.9)
	2	1.4 (0.9; 1.6)	1.3 (0.8; 1.7)	1.4 (0.9; 1.9)	1.3 (0.8; 1.5)
pH	1	7.35 (7.32; 7.42)	7.34 (7.30; 7.39)	7.22 (7.11; 7.36)**	7.26 (7.12; 7.40)
	2	7.36 (7.33; 7.41)	7.35 (7.31; 7.38)	7.34 (7.30; 7.39)*	7.35 (7.32; 7.39)*
BE, mmol/l	1	-1.2 (-1.6; 1.2)	-1.3 (-1.9; 1.6)	-1.8 (-1.6; 1.6)**	-1.9 (-2.2; 0.8)
	2	-1.3 (-1.7; 1.1)	-1.2 (-2.1; 1.3)	-1.3 (-1.3; 1.3)*	-1.2 (-1.9; 1.0)*
HCO ₃ , mmol/l	1	23.4 (20.5; 25.1)	25.9 (24.2; 27.8)	26.1 (23.1; 29.5)	25.8 (22.7; 28.1)
	2	24.1 (21.6; 27.3)	23.8 (20.1; 26.4)	24.5 (21.8; 26.1)	24.3 (21.2; 27.1)

Note. Significant differences at $P<0.05$: * – between the two groups; ** – as compared to the previous stage; versus normal limits are marked with bold type; *** – as compared to the previous stage and between the two groups.

Примечание. Lactate mmol/l – лактат, ммоль/л. Достоверные различия при $p<0,05$: * – между двумя группами; ** – по сравнению с предыдущим этапом; жирным шрифтом выделено по отношению норме; *** – по сравнению с предыдущим этапом и между двумя группами.

зарегистрировали достоверное снижение PaO₂ и увеличение PaCO₂ в сравнении с нормальными значениями ($p<0,05$). Концентрация лактата и значения pH, BE, HCO₃ на 1-м этапе исследования находились в пределах референсных значений.

На 2-м этапе исследования наблюдали рост значений PaO₂ в обеих группах, причем во 2-й группе он был достоверно выше в сравнении со значениями 1-й группы ($p<0,05$). Наросло PaCO₂ в 1-й группе в сравнении с предыдущим этапом исследования, во 2-й группе также сохранялась гиперкапния, но достоверных различий значений PaCO₂ в сравнении с 1-м этапом исследования не выявили (табл. 2). Концентрация лактата, значения pH, BE, HCO₃ на 2-м этапе исследования достоверно между группами и с 1-м этапом исследования не различались.

На 3-м этапе исследования отметили рост PaO₂ во 2-й группе в сравнении с предыдущим этапом (табл. 2). Продолжился рост PaCO₂ в 1-й группе в сравнении с предыдущим этапом исследования. Кроме того, отметили достоверное снижение значений pH в 1-й группе в сравнении с предыдущим этапом и со значениями 2-й группы ($p<0,05$).

На 4-м этапе в обеих группах после десуффляции не регистрировали дальнейшего роста гиперкапнии (табл. 2). Не различалось PaO₂ в сравнении с предыдущими этапами исследования, при этом PaO₂ во 2-й группе был достоверно выше, чем в 1-й группе, а PaCO₂ – достоверно ниже ($p<0,05$). Отметили достоверно меньшее значение pH в 1-й группе в сравнении со 2-й группой.

Таким образом, модифицированный режим ИВЛ обеспечивал лучшие параметры газового со-

значительно; there was also no significant difference with the 1st stage of the study.

At the 3rd stage, there was also an elevation of the PaO₂ level in Group 2 as compared to the previous stage; in Group 1, there was no significant difference in PaO₂ levels (Table 2). The elevation of the PaCO₂ level in Group 1 continued as compared to the previous stage of the study; in Group 2, no significant differences in PaCO₂ levels were registered. In addition, there was also a significant reduction in the pH concentration in Group 1 as compared to the previous stage and Group 2 values ($P<0.05$). No significant differences in the lactate, HCO₃, and BE levels were found as compared to the 2nd stage of the study and between groups.

At the 4th stage, after desufflation, no further elevation of hypercapnia was recorded in both groups (Table 2). PaO₂ levels did not differ significantly as compared to the earlier stages of study; at that, the level of PaO₂ in Group 2 was significantly higher than in Group 1, and the level of PaSO₂ was significantly lower ($P<0.05$). The pH concentration was also significantly lower in Group 1 as compared to Group 2; no significant differences with the data acquired from the previous stage of the study were found. The analysis of lactate, HCO₃ and BE parameters demonstrated no difference between groups and stages of the study.

Therefore, a modified MV mode provided better blood gas composition, ABB, and tissue perfusion parameters than the routine ventilation mode.

At the initial stage of the study, after the induction of anesthesia and before pneumoperitoneum, the key central and peripheral hemodynamic parameters in the patients of both groups did

става крови, КОС и тканевой перфузии, чем традиционный вариант вентиляции легких.

На начальном этапе исследования после индукции в анестезию и до наложения пневмоперитонеума основные показатели центральной и периферической гемодинамики у пациентов обеих групп статистически достоверно не различались и находились в пределах нормальных значений. Низкие значения ЦВД в обеих группах вероятно связаны с исходной гиповолемией, показатели CI, SVI на уровне нижних границ нормальных значений обусловлены сочетанием исходной гиповолемии и медикаментозной депрессией гемодинамики после индукции в анестезию. Прогрессирующий рост значений САД, АД_{ср.}, ДАД, ЧСС, SVRI в 1-й группе на последующих этапах исследования обусловлен сочетанием аффективной импульсации с барорецепторов брюшины, ростом внутрибрюшного давления [13]. Во 2-й группе за счет эффективной вегетативной блокады и полноценного анальгетического эффекта на фоне продленной инфузии ропивакаина в эпидуральное пространство сохранялись стабильные показатели САД, АД_{ср.}, ДАД, ЧСС, SVRI на всех этапах исследования (табл. 1, 2) [14]. Повышение значений ЦВД, CI, SVI в обеих группах на 2-м этапе исследования связано с корригирующим влиянием инфузионной терапии. На 3-м этапе значения ЦВД, CI, SVI во 2-й группе сохранились на прежнем уровне, а в 1-й группе продолжали увеличиваться, вероятно, за счет недостаточной анестезиологической защиты [15]. На заключительном этапе исследования снижение значений САД, АД_{ср.}, ДАД, ЧСС, SVRI, CI, SVI в 1-й группе связано с десуффляцией CO₂ из брюшной полости, повышенное значение ЦВД, вероятно, связано с сохраняющимися «сдвигами» показателей газового состава крови на фоне традиционного режима ИВЛ (табл. 2) [16]. На 4-м этапе исследования после десуффляции значения САД, АД_{ср.}, ДАД, SVRI, CI, SVI во 2-й группе имели схожий уровень с показателями предыдущих этапов исследования, что говорит об отсутствии негативного влияния модифицированных параметров ИВЛ на центральную гемодинамику. Большое значение в обеспечении стабильных показателей периферической и центральной гемодинамики сыграло применение высокой грудной эпидуральной анальгезии, которая вызывая эффективную блокаду симпатического ствола, способствует улучшению коронарного кровотока и усилению сократительной функции миокарда [17, 18].

Выявленная умеренная гипоксемия и гиперкапния на исходном этапе исследования в обеих группах связана непосредственно с анатомо-функциональными изменениями респираторной системы у больных с морбидным ожирением. На 2-м этапе исследования в обеих группах был заре-

not differ significantly and were within the normal limits. Low CVP values in both groups were probably associated with the baseline hypovolemia; CI and SVI values at the level of lower normal limits were associated with a combination of the baseline hypovolemia and drug-induced depression of hemodynamics after the induction of anesthesia. The progressing elevation of NSBP, NMBP, NDBP, HR, and SVRI values in Group 1 at subsequent stages of the study was caused by a combination of affective impulses from peritoneal baroreceptors and increased intra-abdominal pressure, [13]. as compared to Group 2, where stable NSBP, NMBP, NDBP, HR, and SVRI retained at all stages of the study due to an effective autonomic blockade and a full analgesic effect on the background of prolonged infusion of ropivacaine into the epidural cavity [14] (Tables 1, 2). Increased values of CVP, CI, SVI in both groups at the 2nd stage of the study were associated with a corrective effect of the infusion therapy; at the 3rd stage, CVP, CI, and SVI in Group 2 remained at the same level; in Group 1, they continued to increase, probably, due to the insufficient anesthetic support [15]. At the final stage of the study, decreased values NSBP, NMBP, NDBP, HR, SVRI, CI, SVI in Group 1 were related to CO₂ desufflation from the abdominal cavity; at that, elevated CVP values persisted, perhaps, due to continuing shifts of gas homeostasis parameters on the background of a routine MV mode (Table 2) [16]. At the 4th stage of the study, after desufflation, NSBP, NMBP, NDBP, HR, SVRI, CI, and SVI values in Group 2 were similar to those during the previous stages of the study, thus indicating that there was no negative effect of modified MV parameters on the central hemodynamics. High thoracic epidural anesthesia, which causes an effective blockade of the sympathetic trunk, improves the coronary blood flow and enhances the myocardial contractile ability, significantly contributes to maintaining the stable central and peripheral hemodynamic parameters [17, 18].

Moderate baseline hypoxemia and hypercapnia in both groups were directly related to anatomic and functional changes in the respiratory system of patients with morbid obesity. At the 2nd stage of the study, elevation of pO₂ associated with increased alveolar ventilation (MValv) and functional residual capacity of lungs (FRC) resulting from the use of PEEP and inversion of the respiratory cycle was registered [19]

Continued elevation of hypercapnia in Group 1 at the 3rd stage of the study was probably associated with the lack of its elimination, while in Group 2, the efficiency of elimination of CO₂ improved as a result of a gradual increase in the respiratory rate (RR) and mediated respiratory minute volume (RMV), thus suppressing elevation of the pCO₂ level in Group 2.

гистрирован рост pO_2 , связанный увеличением альвеолярной вентиляции (MValv) и функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) в результате применения ПДКВ и инверсии дыхательного цикла [19].

Продолжающийся рост pCO_2 на 3-м этапе исследования в 1-й группе связан, вероятно, с недостаточной элиминацией углекислоты, в то время как во 2-й группе в результате плавного увеличения частоты дыхания (ЧД) и, опосредовано, минутного объема дыхания (МОД) улучшилась элиминация CO_2 , что привело ограничению роста pCO_2 во 2-й группе. Рост pCO_2 способствовал развитию начальных проявлений респираторного ацидоза в 1-й группе с достоверным снижением значений pH (табл. 2). Достоверный рост оксигенации крови во 2-й группе при использовании модифицированного режима вентиляции на 2-м этапе исследования связан с увеличением альвеолярной вентиляции MValv, ФОЕ в результате ступенчатого повышения уровня ПДКВ, а также с инверсией дыхательного цикла [20].

На 4-м этапе после десуффляции в обеих группах дальнейшего роста pCO_2 не зарегистрировано, что связано с прекращением абсорбции CO_2 из брюшной полости, но при этом концентрация pCO_2 оставалась выше референсных значений, особенно у пациентов 1-й группы, что связано с длительной элиминацией CO_2 из системного кровотока. По этой же причине у пациентов 1-й группы сохранялись явления респираторного ацидоза [21]. Отсутствие различий в концентрации лактата, значений HCO_3^- , BE в обеих группах на всех этапах исследования в сравнении с нормальными значениями, исключает метаболический компонент ацидоза.

Заключение

1. Грудная эпидуральная анальгезия нивелирует негативное влияние неблагоприятных факторов, присущих эндовидеоскопическим технологиям, на гемодинамику у больных с морбидным ожирением.

2. Грудная эпидуральная анальгезия в сочетании с низкотоочной ингаляцией десфлорана обеспечивает стабильную интраоперационную центральную и периферическую гемодинамику при высоких цифрах ПДКВ, в условиях карбоксиперитонеума, на фоне внутрибрюшной гипертензии, и лучшую анестезиологическую защиту, чем изолированная анестезия на основе десфлорана.

Литература

1. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J., Danaei G., Lin J.K., Paciorek C.J., Singh G.M., Gutierrez H.R., Lu Y., Bahalim A.N., Farzadfar F., Riley L.M., Ezzati M.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377 (9765):

At that, the pCO_2 elevation contributed to the development of initial symptoms of respiratory acidosis in Group 1 with a significant decrease in the pH concentration (Table 2). A significant growth of oxygenation in Group 2 using the modified ventilation mode at the 2nd stage of the study is associated with increased alveolar ventilation, MValv, FRC as a result of a stepwise elevation of the PEEP level and the inversion of the respiratory cycle [20].

At the 4th stage, after desufflation, no further growth of hypercapnia was registered in both groups that was associated with the cessation of CO_2 absorption from the abdominal cavity; however, the concentration of pCO_2 remained above the reference limits especially in patients of Group 1, in which it was associated with prolonged elimination of CO_2 from the systemic blood flow. For the same reason, in patients of Group 1 manifestations of respiratory acidosis persisted in the form of decreased pH concentrations [21]. The absence of differences in the concentrations of lactate, HCO_3^- and BE between the groups at all stages of the study as compared to the limits rules out the metabolic component of acidosis.

Conclusion

1. Thoracic epidural analgesia provides a partial blockade of the sympathetic trunk, thus eliminating the adverse effect of unfavorable factors associated with endovideoscopic technologies on hemodynamics of patients with morbid obesity.

2. A better anesthetic protection was achieved by the thoracic epidural analgesia combined with a low-flow inhalation desflurane provides a stable central and peripheral hemodynamics at a high PEEP level during pneumoperitoneum with underlying intraabdominal hypertension as compared to the desflurane-based isolated anesthesia.

3. Being a part of anesthetic support of bariatric surgeries, the modified MV mode provided optimal blood gas composition and ABB parameters during pneumoperitoneum as compared to conventional ventilation settings.

3. Модифицированный режим ИВЛ, как компонент анестезиологического обеспечения бариатрических операций, обеспечил лучшие показатели газового состава крови и КОС в условиях карбоксиперитонеума, чем традиционные параметры вентиляции.

References

1. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J., Danaei G., Lin J.K., Paciorek C.J., Singh G.M., Gutierrez H.R., Lu Y., Bahalim A.N., Farzadfar F., Riley L.M., Ezzati M.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377 (9765):

- 557-567. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5). PMID: 21295846
- World Health Organization (WHO), available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>
 - World Health Organization (WHO), Fact Sheet No.311 (updated March 2013) available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
 - Bellamy M., Struys M. Anaesthesia for the overweight and obese patient. Oxford, UK: Oxford University Press; 2007: 108.
 - Awad S., Carter S., Purkayastha S., Hakky S., Moorthy K., Cousins J., Ahmed A.R. Enhanced recovery after bariatric surgery (ERABS): clinical outcomes from a tertiary referral bariatric centre. *Obes. Surg.* 2014; 24 (5): 753–758. <http://doi.org/10.1007/s11695-013-1151-4>. PMID: 24357126
 - Bamgbade O.A., Adeogun B.O., Abbas K. Fast-track laparoscopic gastric bypass surgery: outcomes and lessons from a bariatric surgery service in the United Kingdom. *Obes. Surg.* 2012; 22 (3): 398–402. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-011-0473-3>. PMID: 21735322
 - Мороз В.В., Власенко А.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Оптимизация ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (3): 5-13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-5>
 - Ingrande J., Brodsky J.B., Lemmens H.J. Regional anesthesia and obesity. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009; 22 (5): 683-686. <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e32832eb7bd>. PMID: 19550304
 - Collins J.S., Lemmens H.J., Brodsky J.B., Brock-Utne J.G., Levitan R.M. Laryngoscopy and morbid obesity: a comparison of the «sniff» and «ramped» positions. *Obes. Surg.* 2004; 14 (9): 1171-1175. <http://dx.doi.org/10.1381/0960892042386869>. PMID: 15527629
 - Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. In: Miller R.D. (ed.). *Miller's Anesthesia.* 6-th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 1557-1570.
 - Эпштейн С.Л. Периоперационное анестезиологическое обеспечение больных с морbidным ожирением. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2012; 6 (3): 5-27.
 - Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999: 459.
 - Hatipoglu S., Akbulut S., Hatipoglu F., Abdullayev R. Effect of laparoscopic abdominal surgery on splanchnic circulation: historical developments. *World J. Gastroenterol.* 2014; 28; 20 (48): 18165–18176. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18165>. PMID: 25561784
 - Cummings K.C. 3rd, Patel M., Htoo P.T., Bakaki P.M., Cummings L.C., Koroukian S. A comparison of the effects of epidural analgesia versus traditional pain management on outcomes after gastric cancer resection: a population-based study. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2014; 39 (3): 200–207. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000079>. PMID: 24686324
 - Artuso D., Wayne M., Cassaro S., Cerabona T., Teixeira J., Grossi R. Hemodynamic changes during laparoscopic gastric bypass. *Arch. Surg.* 2005; 140 (3): 289-292. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.140.3.289>. PMID: 15781795
 - Marhong J., Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir. Care.* 2014; 59 (10): 1597-1605. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.03405>. PMID: 25261559
 - Onan I.S., Onan B., Korkmaz A.A., Oklu L., Kilickan L., Gonca S., Dalcik H., Sanisoglu I. Effects of thoracic epidural anesthesia on flow and endothelium of internal thoracic artery in coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011; 25 (6): 1063-1070. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.06.004>. PMID: 21835638
 - Schmidt C., Hinder F., Van Aken H., Theilmeier G., Bruch C., Wirtz S.P., Bürkle H., Gühs T., Rothenburger M., Berendes E. The effect of high thoracic epidural anesthesia on systolic and diastolic left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1561-1569. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000154963.29271.36>. PMID: 15920175
 - Kim W.H., Hahm T.S., Kim J.A., Sim W.S., Choi D.H., Lee E.K., Lee S.M. Prolonged inspiratory time produces better gas exchange in patients undergoing laparoscopic surgery: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013; 57 (5): 613-622. <http://dx.doi.org/10.1111/aas.12104>. PMID: 23496092
 - Pirrone M., Fisher D., Chipman D., Imber D.A., Corona J., Mietto C., Kacmarek R.M., Berra L. Recruitment maneuvers and positive end-expiratory pressure titration in morbidly obese ICU patients. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (2): 300-307. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001387>. PMID: 26584196
 - Laffey J.G., O'Croinin D., McLoughlin P., Kavanagh B.P. Permissive hypercapnia -role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (3): 347-356. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2051-1>. PMID: 14722644
 - 557-567. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5). PMID: 21295846
 - World Health Organization (WHO), available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>
 - World Health Organization (WHO), Fact Sheet No.311 (updated March 2013) available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
 - Bellamy M., Struys M. Anaesthesia for the overweight and obese patient. Oxford, UK: Oxford University Press; 2007: 108.
 - Awad S., Carter S., Purkayastha S., Hakky S., Moorthy K., Cousins J., Ahmed A.R. Enhanced recovery after bariatric surgery (ERABS): clinical outcomes from a tertiary referral bariatric centre. *Obes. Surg.* 2014; 24 (5): 753–758. . PMID: 24357126
 - Bamgbade O.A., Adeogun B.O., Abbas K. Fast-track laparoscopic gastric bypass surgery: outcomes and lessons from a bariatric surgery service in the United Kingdom. *Obes. Surg.* 2012; 22 (3): 398–402. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-011-0473-3>. PMID: 21735322
 - Moroz V.V., Vlasenko A.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Optimization of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect damaging factors. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya.* 2012; 8 (3): 5-13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-5>. [In Russ., In Engl.]
 - Ingrande J., Brodsky J.B., Lemmens H.J. Regional anesthesia and obesity. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009; 22 (5): 683-686. <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e32832eb7bd>. PMID: 19550304
 - Collins J.S., Lemmens H.J., Brodsky J.B., Brock-Utne J.G., Levitan R.M. Laryngoscopy and morbid obesity: a comparison of the «sniff» and «ramped» positions. *Obes. Surg.* 2004; 14 (9): 1171-1175. <http://dx.doi.org/10.1381/0960892042386869>. PMID: 15527629
 - Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. In: Miller R.D. (ed.). *Miller's Anesthesia.* 6-th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 1557-1570.
 - Epshtein S.L. Perioperative anesthetic management in morbidly obese patients. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Ostroi Boli.* 2012; 6 (3): 5-27. [In Russ.]
 - Glants S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika; 1999: 459. [In Russ.]
 - Hatipoglu S., Akbulut S., Hatipoglu F., Abdullayev R. Effect of laparoscopic abdominal surgery on splanchnic circulation: historical developments. *World J. Gastroenterol.* 2014; 28; 20 (48): 18165–18176. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18165>. PMID: 25561784
 - Cummings K.C. 3rd, Patel M., Htoo P.T., Bakaki P.M., Cummings L.C., Koroukian S. A comparison of the effects of epidural analgesia versus traditional pain management on outcomes after gastric cancer resection: a population-based study. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2014; 39 (3): 200–207. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000079>. PMID: 24686324
 - Artuso D., Wayne M., Cassaro S., Cerabona T., Teixeira J., Grossi R. Hemodynamic changes during laparoscopic gastric bypass. *Arch. Surg.* 2005; 140 (3): 289-292. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.140.3.289>. PMID: 15781795
 - Marhong J., Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir. Care.* 2014; 59 (10): 1597-1605. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.03405>. PMID: 25261559
 - Onan I.S., Onan B., Korkmaz A.A., Oklu L., Kilickan L., Gonca S., Dalcik H., Sanisoglu I. Effects of thoracic epidural anesthesia on flow and endothelium of internal thoracic artery in coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011; 25 (6): 1063-1070. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.06.004>. PMID: 21835638
 - Schmidt C., Hinder F., Van Aken H., Theilmeier G., Bruch C., Wirtz S.P., Bürkle H., Gühs T., Rothenburger M., Berendes E. The effect of high thoracic epidural anesthesia on systolic and diastolic left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1561-1569. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000154963.29271.36>. PMID: 15920175
 - Kim W.H., Hahm T.S., Kim J.A., Sim W.S., Choi D.H., Lee E.K., Lee S.M. Prolonged inspiratory time produces better gas exchange in patients undergoing laparoscopic surgery: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013; 57 (5): 613-622. <http://dx.doi.org/10.1111/aas.12104>. PMID: 23496092
 - Pirrone M., Fisher D., Chipman D., Imber D.A., Corona J., Mietto C., Kacmarek R.M., Berra L. Recruitment maneuvers and positive end-expiratory pressure titration in morbidly obese ICU patients. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (2): 300-307. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001387>. PMID: 26584196
 - Laffey J.G., O'Croinin D., McLoughlin P., Kavanagh B.P. Permissive hypercapnia -role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (3): 347-356. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2051-1>. PMID: 14722644

Поступила 30.11.2016

Received 30.11.2016

Патогенетические факторы развития отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита

А. В. Ершов, В. Т. Долгих, О. В. Корпачева, В. В. Русаков, Н. А. Николаев, С. В. Пальянов

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

Pathogenetic Factors Contributing to the Development of Delayed Complications of Acute Destructive Pancreatitis

Anton V. Ershov, Vladimir T. Dolgikh, Olga V. Korpacheva,
Vladimir V. Rusakov, Nikolay N. Nikolaev, Sergey V. Palianov

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

Цель — раскрыть патогенетические факторы развития отдаленных осложнений впервые возникшего острого деструктивного панкреатита.

Материал и методы. Провели комплексное обследование, лечение и 5-летнее наблюдение 83-х пациентов, перенесших впервые приступ острого деструктивного панкреатита. Контрольными этапами исследования выбрали день поступления пациента в стационар, 24 часа от начала интенсивной терапии, а также 3-и и 5-е сутки. Повторно полный объем диагностических манипуляций проводили через каждые 6 месяцев со дня госпитализации на протяжении 5 лет. Контроль состояния пациентов осуществляли каждый месяц. В зависимости от дальнейшей эволюции острого деструктивного панкреатита пациентов разделили на 4 группы. В группу I ($n=27$) включили пациентов, у которых острый панкреатит в ходе наблюдения эволюционировал с развитием псевдокист поджелудочной железы. В группу II ($n=43$) включили пациентов с хроническим панкреатитом, в группу III ($n=8$) — пациентов, у которых в течение последующих 5-и лет не наблюдали патологических процессов, связанных со структурно-функциональными изменениями поджелудочной железы, и в группу IV ($n=5$) включили пациентов с панкреатогенным сахарным диабетом.

Результаты. Доказали роль аутоиммунных механизмов и локализации патологического очага в хвосте поджелудочной железы в развитии панкреатогенного сахарного диабета; роль площади воспалительного процесса в развитии постнекротических псевдокист поджелудочной железы; значимость приверженности врачевным назначениям для вероятности развития хронического панкреатита на фоне перенесенного обширного поражения поджелудочной железы.

Заключение. На основании результатов статистического анализа многолетнего наблюдения за пациентами установлено отношение шансов эволюции острого панкреатита в зависимости от его исходных характеристик. При этом учитывались параметры характеристик, исследование и интерпретация которых возможны в первые дни госпитализации.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит; хронический панкреатит; постнекротические кисты поджелудочной железы; панкреатогенный сахарный диабет

Purpose. To evaluate pathogenic factors contributing to the development of delayed complications of newly diagnosed acute destructive pancreatitis (ADP).

Materials and methods. A comprehensive examination, treatment and 5-year follow-up of 83 patients who underwent the first attack of ADP have been conducted. The day of admission to the hospital, 24 hours from the beginning of the intensive care, and Days 3 and 5 after the attack were selected as the timepoints of the study. Complete diagnostic procedures were performed once every six months after hospitalization for five years. The patients were followed-up every month. Depending on the further progression of ADP, the patients were divided into four groups. Group I included 27 patients with acute pancreatitis which evolved into pancreatic pseudocysts. Group II ($n=43$) was comprised of the patients with chronic pancreatitis; group III ($n=8$) included the patients who presented no pathological processes associated with structural and functional pancreatic changes over the next 5 years; and group IV ($n=5$) included the patients with pancreatogenic diabetes mellitus.

Results. The study confirmed the role of autoimmune mechanisms and abnormal foci localization in pancreas in the development of pancreatogenic diabetes mellitus, contribution of inflammation to formation of post-necrotic

Адрес для корреспонденции:

Владимир Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir Dolgih
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

ic pancreatic pseudocysts, as well as the significance of the patient compliance for development of chronic pancreatitis with extensive pancreatic lesions.

Conclusion. Statistical analysis of the long-term monitoring of patients allowed to set the odds ratio evolution acute pancreatitis depending on its initial characteristics. At the same time we take into account the parameters and interpretation of the study which is possible in the first few days hospitalization.

Key words: acute destructive pancreatitis; chronic pancreatitis; post-necrotic pancreatic cysts; pancreatogenic diabetes

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

Введение

У каждого 4–5-го пациента с острым панкреатитом развивается панкреонекроз [1–3]. При этом пик заболеваемости приходится на лиц активного трудоспособного возраста, а летальность при панкреонекрозе как в отечественных, так и в зарубежных клиниках достигает 85% [1, 4]. Среди выживших больных в 73% случаев возникает стойкая утрата трудоспособности [4, 5]. Все перечисленное придает данной проблеме неоспоримую медико-социальную значимость. К наиболее часто встречающимся осложнениям острого панкреатита, вызывающим впоследствии инвалидизацию больного, относятся псевдоцисты поджелудочной железы, панкреатогенный сахарный диабет и трансформация его в хронический панкреатит.

Псевдоцисты поджелудочной железы – наиболее распространенное местное осложнение острого панкреатита, частота развития которого при деструктивных формах достигает 50–92% [5, 6]. В 81% наблюдений псевдоцисты имеют осложненное течение, а летальность при этом достигает 12%. При их инфицировании летальность увеличивается до 41%. Во многом это связано с недостаточной разработанностью методов прогнозирования развития данного осложнения и отсутствием критериев выбора тактики лечения таких больных. Практически у каждого третьего пациента в отдаленном периоде развивается панкреатогенный сахарный диабет [7].

В отличие от хронического панкреатита при панкреонекрозе до настоящего времени известны лишь некоторые факторы, определяющие вероятность дальнейшего нарушения экзо- и эндокринной функций поджелудочной железы и развития панкреатических и внепанкреатических осложнений в ближайшем и отдаленном периодах заболевания. Неизвестен и истинный процент встречаемости отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита.

Согласно литературным данным, нарушения эндокринной функции поджелудочной железы после перенесенного острого воспаления поджелудочной железы встречаются в отдаленной перспективе у 20–80% пациентов [8–11]. Столь существенный разброс данных разных авторов обусловлен неоднородностью когорты больных,

Introduction

Each out of 4–5 patients with acute pancreatitis develops pancreatic necrosis [1–3]. At the same time, the peak incidence is registered in the working-age population, and the mortality rate due to pancreatic necrosis reaches 85% both in Russian and foreign hospitals [1, 4]. Permanent disability has been reported for 73% of survivors [4, 5]. The above factors are of medical and social relevance. The most frequent complications of acute pancreatitis followed by disability of patients include pancreatic pseudocysts, pancreatogenic diabetes mellitus and transformation of the latter into chronic pancreatitis.

Pancreatic pseudocysts belong to the most common complications of acute pancreatitis; their incidence is about 50–92% in destructive pancreatitis [5, 6]. In 81% of cases, pseudocysts demonstrate a complicated course, and the mortality rate reaches 12%. In case of infected pseudocysts, the mortality rate increases to 41%. This is largely due to failure of deployed methods to predict complications and lack of criteria for the selection of treatment tactics. Pancreatogenic diabetes develops in almost every third patient [7].

Unlike chronic pancreatitis, only few factors determining the probability of further impairment of exocrine and endocrine pancreatic functions and development of pancreatic and extrapancreatic complications in early and late periods of the disease are known for the pancreatic necrosis.

According to published data, disorders of pancreatic endocrine function after acute inflammation of the pancreas are registered in 20–80% of patients in the delayed period [8–11]. This significant variability of data in various studies is explained by significant heterogeneity of patient cohorts. For example, in one study, data on patients with both complicated and uncomplicated acute pancreatitis, pancreatitis with various localization and severity were included in one group; the incidence of the underlying disease had not been properly not considered and contribution of surgical interventions had not been analyzed. The impact of the latter on disease outcome seems significant: in patients with calcification of the pancreas and a history of extensive pancreatic necrosis various endocrine dysfunctions are detected on average in

включенных в статистический анализ. Так, например, в одной группе учитываются показатели пациентов с осложненным и неосложненным острым панкреатитом, с панкреатитом различной локализации и различной распространенностью процесса, не учитывается также кратность основного заболевания, не подвергаются анализу и выполненные хирургические вмешательства. Влияние только последнего фактора на исход заболевания весьма существенно: у больных с кальцинозом поджелудочной железы, перенесших обширный панкреонекроз, нарушения эндокринной функции разной степени выявляются в среднем в 90% случаев, в то время как у пациентов, которым была проведена только консервативная терапия, недостаточность эндокринной функции в отдаленном периоде возникает не более чем в 10% случаев [9, 12, 13]. С учетом изложенного, цель настоящего исследования — раскрыть патогенетические факторы развития отдаленных осложнений впервые возникшего острого деструктивного панкреатита.

Материал и методы

Выполнили открытое одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное кросс-секционное исследование, включавшее комплексное обследование, лечение и динамическое наблюдение за 83 пациентами, в числе которых 52 мужчины (62,6%) и 31 женщина (37,4%) в возрасте от 21 до 53 лет (средний возраст $33,0 \pm 2,9$ года). Основанием для включения пациента в исследовательскую когорту было возникновение первого приступа острого деструктивного панкреатита. Критерии включения и исключения из исследования были ранжированы на основные, характерные для всех групп и подгрупп, и дополнительные, совпадение по которым было необходимо для включения только в строго определенную группу.

Основные критерии включения: письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; впервые развившийся приступ острого деструктивного панкреатита; госпитализация в течение первых 24 часов с момента появления первых симптомов заболевания; соблюдение в течение 5 лет врачебных назначений и полное информирование исследователя о состоянии его здоровья.

Основные критерии исключения: отказ пациента подписать добровольное информированное согласие; непонимание пациентом цели исследования; возраст пациента менее 20 или более 53 лет; наличие у пациента признаков хронического панкреатита в анамнезе; доброкачественного или злокачественного новообразования; беременности на момент включения в исследование или ее наступление в ходе исследования; соматических заболеваний с неблагоприятным или благоприятным прогнозом; противопоказаний к применению, либо известная непереносимость препаратов, применяемых в исследовании, либо прием запрещенных в ходе исследования препаратов; наркотическая и/или токсическая (в т. ч. алкогольная) зависимость, установленная на основании анамнестических данных, либо выявленная на любом этапе исследования.

90% of cases. However, in patients underwent only conservative therapy the endocrine dysfunction in the delayed period occurred not more than in 10% of cases [8, 11, 12]. Thus, the objective of the study was to determine the pathogenic factors for the development of delayed complications of primary acute destructive pancreatitis (ADP).

Materials and Methods

An open, single-center, prospective, randomized, controlled, comparative, cross-sectional study was carried out. It included a comprehensive examination, treatment and follow-up of 83 patients, including 52 men (62.6%) and 31 women (37.4%) aged 21 to 53 (median age: 33.0 ± 2.9 years). The first episode of acute destructive pancreatitis was the inclusion criteria. Inclusion and exclusion criteria were ranked on the basic criteria, which were typical for all groups and subgroups, and additional ones, their matching was necessary to include a patient into a certain group.

Main inclusion criteria included a written voluntary informed consent to participate in the study; the first episode of ADP; hospitalization within the first 24 hours from the onset of first symptoms of the disease; following medical recommendations over 5 years and presenting the complete information about the health to the investigator.

Basic exclusion criteria included refusal to sign the consent; misunderstanding of the objective of the study; age less than 20 or more than 53 years; signs of chronic pancreatitis in history; benign or malignant tumors; pregnancy at the time of inclusion into the study or during the study; somatic diseases with unfavorable or favorable prognosis; contraindications for or known intolerance to the drugs used in the study, or administration of drugs forbidden during the study; drug and/or toxic (including alcohol) abuse, detected as per anamnesis data, or identified at any stage of the study.

Participation of a subject who had given his/her written informed consent to participate and had been enrolled in the study could be discontinued at any time, if the investigator considered the participation of this subject undesirable, if the subject refused to continue the study, and if any exclusion criterion had been developed during the study.

Group I was included 27 patients (16 men and 11 women) diagnosed with severe acute destructive pancreatitis at admission, which later evolved into pancreatic pseudocysts. Group II ($n=43$) included 27 men and 16 women with severe acute pancreatitis developed into chronic pancreatitis. In this group, signs of chronic pancreatitis have been confirmed by laboratory and instrumental tests for five years. Group III ($n=8$, 6 men and 2 women) consisted of patients, who had no indications of pathological process related to structural and functional changes in the pancreas after the first episode of acute pancreatitis over 5 years. It should be noted that a gallstone caused the hypertension in the ductal system and became an etiological factor of acute pancreatitis in all patients in this group. No new episodes of pancreatitis were observed in this group, perhaps, due to cholecystectomy and diet restrictions. Group IV ($n=5$) consisted of 3 men and 2 women, in whom the episode of acute pancreatitis resulted in pancreatogenic diabetes between the second and third year of follow-up.

Участие в исследовании лица, ранее выразившего в письменной форме информированное согласие на такое участие и включенного в выборку, могло быть прекращено на любом этапе: при решении исследователя, что продолжение участия в исследовании является нежелательным для данного пациента; отказе участника от продолжения участия в исследовании; появлении или усугублении признаков, относившихся к критериям исключения.

Группа I представлена 27 пациентами (16 мужчин и 11 женщин) с диагнозом при поступлении «острый деструктивный панкреатит тяжелой степени», который в ходе наблюдения эволюционировал с развитием псевдокист поджелудочной железы. В группу II ($n=43$) включили 27 мужчин и 16 женщин, у которых острый панкреатит тяжелой степени эволюционировал в хронический панкреатит. В данной группе на протяжении 5 лет выявляли лабораторные и инструментальные признаки хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе. Группа III ($n=8$, из них 6 мужчин и 2 женщины) представлена пациентами, у которых после впервые перенесенного эпизода острого панкреатита в течение последующих 5 лет не наблюдали признаков патологических процессов, так или иначе связанных со структурно-функциональными изменениями поджелудочной железы. Примечателен тот факт, что у всех пациентов данной группы этиологическим фактором острого панкреатита послужил желчный конкремент, вызвавший гипертензию в протоковой системе. Вероятно, вследствие выполненной холецистэктомии, а также строго соблюдения диеты, новых приступов панкреатита, развития других осложнений в данной группе не наблюдали. Группа IV ($n=5$) состояла из 3-х мужчин и 2-х женщин, у которых перенесенный эпизод острого панкреатита привел к развитию панкреатогенного сахарного диабета в интервале между вторым и третьим годом наблюдения.

В исследование были включены пациенты, у которых диагноз острого деструктивного панкреатита на момент поступления был установлен на основании клинических и лабораторных данных, результатов ультразвукового исследования, компьютерной томографии и лапароскопии. Инфицированность некротических зон и жидкостных парапанкреатических образований оценивали по клинической картине и результатам бактериологического исследования содержимого псевдокист.

Больные находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, хирургии и гнойной хирургии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 и Клинического медико-хирургического центра г. Омска. Причинами, вызвавшими острый деструктивный панкреатит у пациентов, включенных в исследование, являлись желчнокаменная болезнь, злоупотребление алкоголем и нарушение диеты (табл. 1). Тяжесть общего состояния пациентов на момент поступления в стационар по шкале APACHE II в группе I составляла $24,1 \pm 2,2$ балла, в группе II — $24,3 \pm 2,7$ балла, в группе III — $26,7 \pm 2,8$ баллов, в группе IV — $23,8 \pm 1,6$ ($p > 0,05$).

Минимальная длительность наблюдения составила 5 лет, максимальная — 9,5 лет. Этапы исследования: момент поступления пациента в стационар, 24 часа от начала интенсивной терапии, 3-и и 5-е сутки пребывания в

The study included patients, whose diagnosis of acute destructive pancreatitis was confirmed at admission by clinical and laboratory data, sonographic, computed tomography and laparoscopic findings. Infection of necrotic areas and liquid parapancreatic lesions were assessed based on the clinical manifestations and the results of bacteriological study of the pseudocysts content.

Patients were treated in the intensive care unit and in surgery and contaminated surgery wards of Municipal Clinical Emergency Hospital No. 1 and Omsk Clinical Surgical Center. ADP in patients enrolled in the study was caused by cholelithiasis, alcohol abuse and diet violation (Table 1). The severity of patients' general state at admission according to APACHE II Scoring was 24.1 ± 2.2 in group I, 24.3 ± 2.7 in group II, 26.7 ± 2.8 in group III, and 23.8 ± 1.6 in group IV ($P > 0.05$).

The minimum follow-up duration was 5 years; the maximum follow-up was 9.5 years. The study consisted of the following stages: the day of admission to the hospital, 24 hours from the beginning of the intensive care, and Days 3 and 5 of hospitalization. Complete diagnostic procedures were repeated once every 6 months after hospitalization for five years. The patients were followed-up every month. The period of time upon completion of which the patient was assigned to one group or another and a decision was made to exclude the patient from the study was equal to 5 years from the first day of hospitalization.

The long period between the date of hospitalization and sampling of biological material (6 months) was associated with the fact that post-necrotic pancreatic pseudocyst had the tendency to spontaneous regression in 42% of cases within 6 weeks after the onset; the regress of pseudocysts after 7 weeks from the onset was possible only in 8% of cases [13–15]. The 6-month interval allowed to avoid the regress of pseudocysts during the examination or immediately before/after it, therefore, to increase the reliability of the results. Moreover, since patients with chronic pancreatitis presented an increase in pro-inflammatory cytokines inducing necrosis and apoptosis even in remission [14–16], this methodological approach allowed prolonging the study, without losing the relevance of immunological changes in the nosological forms under consideration.

The performed studies complied with the ethical standards of the Institutional Bioethics Committee, designed in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects», as amended in 2000 and «Guidelines for Clinical Practice in the Russian Federation» approved by Order No. 266 of the Ministry of Public Health of the Russian Federation as of 19.06.2003. All study subjects voluntarily signed an informed consent to take part in the study.

Due to the considerable duration of the study, as well as peculiarities of the disease, the mortality rate depended on the underlying disease, comorbidities, and accidents. During the observation period (5 to 9.5 years), 4 lethal outcomes were registered in group I (14.8%); 2 patients (4.4%) with the symptoms of progressing multiple organ failure died in group II.

In accordance with the study design, clinical (CBC, urinalysis, coprogram), immunological (the titer of autoantibodies against B cells of Langerhans islets, B₁ cell count and glycated hemoglobin blood level), hemostatic (D-dimer concentration and antithrombin activity),

Таблица 1. Распределение пациентов с острым деструктивным панкреатитом в зависимости от причины.
Table 1. Distribution of patients with acute destructive pancreatitis depending on the cause.

Etiological factor	Number of patients in groups, abs. (%)				Total
	1 st	2 nd	3 rd	4 th	
Cholelithiasis	13 (48.2)	22 (52.4)	8 (50.0)	3 (60.0)	46 (55.4)
Alcohol abuse	7 (25.9)	12 (23.8)	0 (0)	1 (20.0)	20 (24.1)
Diet violations	7 (25.9)	9 (23.8)	0 (0)	1 (20.0)	17 (20.5)
Overall	27	43	8	5	83

Примечание. Etiological factor — этиологический фактор; Cholelithiasis, abs. — желчнокаменная болезнь, абс.; Alcohol abuse — злоупотребление алкоголем; Diet violations — нарушение диеты; Overall — всего; Number of patients and severity of their general state in groups — количество больных и тяжесть их общего состояния по группам; Total — суммарно.

стационаре. Повторные диагностические исследования в полном объеме выполняли через 6 месяцев от первого дня госпитализации. Контроль состояния пациентов проводили каждый месяц. Временной период, по истечении которого пациента относили к той или иной группе, а также принимали решение об исключении из исследования — 5 лет с момента первого дня госпитализации.

Столь существенный интервал забора биологического материала от момента госпитализации (6 месяцев) связан с тем фактом, что постнекротические псевдоцисты поджелудочной железы способны подвергаться спонтанному регрессу в 42% случаев в течение 6 недель после появления, регресс же псевдоцист после 7 недель от начала заболевания вероятен лишь в 8% случаев [14–16]. Полугодовой интервал позволил избежать вероятности регресса псевдоцист во время обследования или непосредственно до/после него, следовательно, повысить достоверность результатов. Более того, учитывая, что у больных хроническим панкреатитом даже в период ремиссии отмечается многократное повышение уровня провоспалительных цитокинов, потенцирующих некроз и апоптоз панкреатоцитов [15–17], данный методический подход позволил пролонгировать исследование, не теряя при этом актуальности иммунологических изменений при выбранных нозологических формах.

Выполненные исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета задействованных лечебно-профилактических учреждений, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвовавшие в исследовании, добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В связи со значительной продолжительностью исследования, а также с особенностями нозологической формы, количество летальных исходов зависело как от основного заболевания, так и от сопутствующей патологии и несчастных случаев. За период наблюдения (от 5 до 9,5 лет) в группе I было 4 летальных исхода (14,8%), в группе II при симптомах нарастающей полиорганной недостаточности умерло 2 пациента (4,4%).

В соответствии с дизайном исследования клинические (общий анализ крови и мочи, копрограмма), иммунологические (титр аутоантител против В-клеток островков Лангерганса, содержание В₁-лимфоцитов и гликированного гемоглобина в крови), гемостазиологические (концентрация D-димера и активность анти-

genetic (Leiden and MTHFR mutation), and biochemical (blood and urine glucose levels, lipase, amylase, and trypsin activity in plasma) tests were performed for all patients at admission, in 24 hours, on Days 3 and 5 after hospitalization, and in 6 months.

Statistics data processing was carried out using Statistica 6 software, as well as Excel software package for Windows. The normality of distribution of the results obtained in variational series was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. To determine the form of the distribution, the histogram method and frequency analysis were applied. The critical level of the statistical hypothesis significance P for this study was equal to 0.05 or less.

Correlation analysis of parameters was performed using Spearman's correlation coefficient [17]. The lack of correlation between the values was observed at $r=0\pm 0.25$, the direct correlation was observed at positive r values, and the inverse correlation was observed at negative r values. In order to determine the probability of any event in the group vs. the reference group, the odds ratio was determined. The sample of relevant observations, the sample of the number of cases, the proportion of significant cases in the cohort (in percentage), and the odds ratio in cohort 1 vs. that cohort 2 were used as a tool of statistical control. The odds ratio was interpreted as follows: when a numerical value was less than 1, the chance for event realization in the selected cohort was less than the chance for event realization in the alternative cohort; when a numerical value was more than 1 the chance of event realization in the selected cohort was more than that in the alternative cohort; when OR was 1, the chances of event realization were equal in both cohorts.

Results and Discussion

Patient's compliance after the disease was taken into account in determining the prognostic criteria for development of delayed complications after acute destructive pancreatitis. The data presented in Table 2 demonstrate a relatively high average percentage of patient's compliance (25%).

In general, the dynamics of patients' compliance with medical recommendations concerning administration of enzymes reflected the increased frequency of adequate therapy of enzyme pancreatic insufficiency. The functional insufficiency of intact pancreocytes may have been progressively growing due to the growth of connective tissue structures caused by gradual transformation of the primary dis-

тромбина в крови), генетические (мутация Лейдена и MTHFR) и биохимические (концентрация глюкозы в крови и моче, активность липазы, амилазы и трипсина в плазме) исследования биоматериала были выполнены всем больным при обращении, через 24 часа, на 3-и и 5-е сутки пребывания в стационаре, а также через 6 месяцев.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-6, а также при помощи пакета прикладных программ Excel (лицензия № 1e69b3ee-da97-u21f-bed5-abcce247d64e) для Windows (лицензия № 00346-ОЕМ-8949714-96117). Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). Для определения формы распределения показателей использовали метод построения гистограмм и частотного анализа. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 (вероятность различия более 95%).

Корреляционный анализ показателей провели с использованием коэффициента корреляции Спирмена [18]. Отсутствие корреляционной связи между величинами наблюдали при $r=0\pm 0,25$, прямую корреляционную связь — при положительных значениях r , обратную связь — при отрицательных значениях r . С целью определения вероятности развития того или иного события в группе по отношению к сравниваемой группе определяли отношение шансов. В качестве инструментов статистического контроля по этому признаку использовали выборку значимых наблюдений; выборку количества случаев; долю значимых случаев в когорте, выраженную в процентах, и отношение шансов в когорте 1 по отношению к шансам в когорте 2. Отношение шансов интерпретировали следующим образом: при числовом значении менее 1 шанс реализации события в выбранной когорте меньше шанса реализации события в альтернативной когорте; при отношении шансов более 1 шанс реализации события в выбранной когорте больше шанса реализации события в альтернативной когорте; при отношении шансов равном 1 шансы реализации событий в обеих когортах равны.

Результаты и обсуждение

Рассчитывая прогностические критерии развития отдаленных последствий перенесенного острого деструктивного панкреатита, учитывали приверженность пациентов назначениям и рекомендациям, предписанных врачом после перенесенного заболевания. Как следует из данных, приведенных в таблице 2, средний процент соблюдения врачебных рекомендаций оказался достаточно высоким — 25%.

В целом динамика соблюдения пациентами врачебных рекомендаций по приему ферментных препаратов отражала увеличение частоты адекватной терапии ферментной недостаточности поджелудочной железы. Вероятно, в условиях разрастания соединительнотканых структур, обусловленного постепенной трансформацией характера течения основного заболевания в хронический, и сдавления интактных панкреатоци-

ease into a chronic one and compression of the intact pancreaticocytes. The growth was confirmed by clinical manifestations and required more accurate compliance with therapy. One can assume the involvement of the same mechanism in the increase in the percentage of patients who have begun to keep diet. During the first months or even years failure to keep the diet did not lead to the worsening of the disease each time, and the relapses were mild.

The number of patients quitting bad habits (alcohol and smoking) has been increased during the follow-up period. At that, over one third of patients gave up drinking alcohol completely in 5 years, but only one of ten patients quit smoking during the same period of time. In our opinion, this is due to the fact that the patients associated occurrence and recurrence of the primary disease and its complications with alcohol intake, based on their medical history and clinical manifestations. The percentage of patients who quit smoking corresponded to the average percentage of people who quit this habit at this age.

The analysis of patient's compliance allowed concluding that the initial percentage of patients who were following the recommendations had been grown with the lapse of time. This was probably due to the desire of patients to avoid the recurrence of the primary disease and/or its complications.

Figure 1 demonstrates that the peak probability of relapse occurs in the case of poor patient's compliance. Only 10% of medical recommendations resulted in almost 100% probability for relapse within 6–12 months. In this study, the critical level of patient's compliance related to prevention of complications and relapses was 25–35% of the total number of medical recommendations. When a half and more recommendations were followed, the probability of relapse was more than 50%.

On the contrary, in case of 45–65% patient's compliance with recommendations for prevention of relapses of the disease and/or its complications, the risk of their development was not higher than 33%.

The long-term follow-up of the patients with a history of severe ADP permitted to make the prognostic tables allowing to predict a long-term evolution of the pancreatic inflammation. Among the criteria analyzed only those with the highest diagnostic value were chosen for the tables.

The statistical significance of this or that criterion was calculated by determining the odds ratio. At that, the following criteria were taken into consideration: presence/absence of the pancreas tail damage; a lesion area of the pancreas more than 50–75%; the titer of autoantibodies against β -cells of Langerhans islets more than 1:5; patient's compliance with less than 30% of recommendations in the late period (Table. 3). Odds ratio were calculated for the group of patients with no signs of complications and/or recurrence of the primary disease.

Таблица 2. Динамика степени выполнения врачебных рекомендаций обследуемых пациентов.
Table 2. Dynamics of patient's compliance.

Medical recommendations	Patient's compliance, %			
	<1 year	1–3 years	3–5 years	>5 years
Administration of enzymatic agents	20.3	24.1	23.6	52.8
Keeping the diet	33.5	24.5	37.2	61.5
Refusal to drink alcohol	15.6	21.3	25.4	38.4
Cessation of smoking	3.1	5.2	8.4	10.2

Примечание. Medical recommendations – врачебные рекомендации; Administration of enzymatic agents – прием ферментных препаратов; Keeping the diet – соблюдение диеты; Refusal to drink alcohol – отказ от приема алкоголя; Cessation of smoking – отказ от курения; Patient's compliance – выполнение врачебных рекомендаций; years – годы.

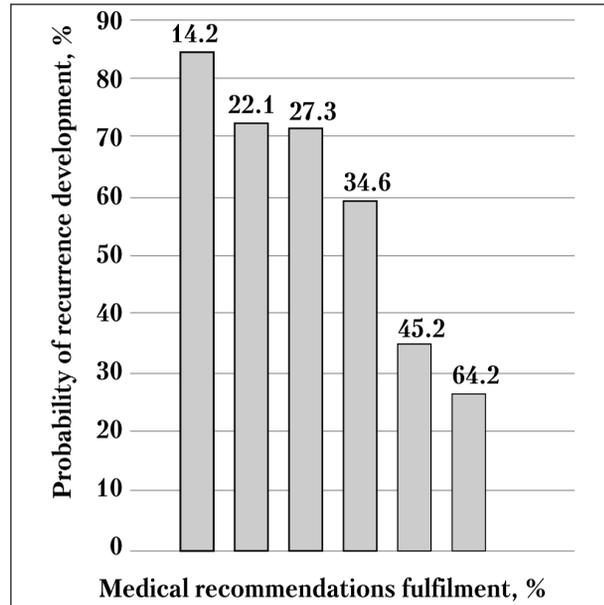
тов функциональная недостаточность последних прогрессивно нарастала, что проявлялось клинически и требовало от пациента более корректного соблюдения терапии. Можно предположить участие того же механизма в увеличении доли пациентов, которые со временем начинали полностью соблюдать диету. В первые месяцы и даже годы погрешности диеты далеко не каждый раз приводили к обострению основного заболевания, а обострения протекали в более легкой форме.

Частота отказа от вредных привычек (алкоголь и курение) в динамике наблюдения увеличивалась. При этом, если через 5 лет более трети пациентов сумели отказаться от приема алкоголя полностью, то от курения через аналогичный промежуток времени отказался только каждый десятый из наблюдавшихся. На наш взгляд, это связано с тем, что пациенты в большей степени субъективно ассоциируют возникновение и рецидивирование основного заболевания и его осложнений с приемом алкогольных напитков. Отказ от курения в принципе соответствует среднестатистическим изменениям, наблюдающимся в популяции при взрослении людей, имеющих данную привычку.

Анализ динамики выполнения пациентами врачебных рекомендаций в целом позволяет констатировать, что доля приверженных к ним пациентов со временем увеличивается. Это, вероятно, связано с желанием больных избежать рецидивов основного заболевания и/или его осложнений.

Как представлено на рисунке, максимальная вероятность развития рецидивов возникает при минимальном выполнении врачебных рекомендаций. В случае выполнения лишь десятой части общего числа врачебных рекомендаций наблюдали практически стопроцентную вероятность развития рецидива в ближайшие 6–12 месяцев. Напротив, при увеличении полноты выполнения рекомендаций по профилактике рецидивов заболевания и/или его осложнений до 45–65% и более риск их развития не превышал 33%.

По результатам многолетнего наблюдения за пациентами, перенесшими впервые острый деструктивный панкреатит тяжелой степени, были сформированы прогностические таблицы, позво-



Влияние выполнения врачебных рекомендаций на вероятность развития рецидива основного заболевания и/или его осложнений после перенесенного острого деструктивного панкреатита в течение 5 лет.

Impact of patient's compliance on the probability of relapses of the underlying disease and/or its complications after acute destructive pancreatitis within 5 years.

Примечание. Medical recommendations fulfilment – выполнение медицинских рекомендаций; Probability of recurrence development – вероятность повторного развития.

It was found that the incidence of endocrine complications in patients with a history of the first attack of acute pancreatitis was 6–10%. At the same time, pancreatogenic diabetes confirmed by WHO criteria was observed in 4.2% of cases, and impaired glucose tolerance was detected in 4% of patients in 5 years.

According to the published data [18, 19], the significant pathogenetic factors for pancreatogenic diabetes included considerable reduction of the number of islets of Langerhans and/or impairment of their function; a reduced incretory effect on the pancreatic elements, structural and functional consequences after the surgical treatment of acute pancreatitis.

According to our data, development of autoimmune mechanisms for pancreatic tissues damage is

Таблица 3. Риск развития отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита тяжелой степени по параметрам, определяемым в течение 30 дней от момента заболевания.**Table 3. OR for the development of delayed complications of severe acute destructive pancreatitis according to parameters determined within 30 days of the disease.**

Parameters	Without delayed complications (n=8)	Post-necrotic pancreatic cysts (n=27)		Chronic pancreatitis (n=43)		Pancreatogenic diabetes (n=5)	
		Presence	OR	Presence	OR	Presence	OR
Involvement of the pancreatic tail (n=24)	1 12.5%	8 29.6%	2.9	12 27.9%	2.7	3 60.0%	10.5
The area of the pancreatic lesion >50–75%	4 50.0%	22 81.5%	4.4	35 81.4%	5	3 60.0%	1.5
Titer of autoantibodies against B-cells of Langerhans islets > 1:5	1 12.5%	2 7.4%	0.56	10 23.3%	2.1	3 60.0%	10.5
Medical compliance with less than 30% of medical recommendations	1 12.5%	18 66.7%	14.0	40 93.0%	93.3	1 20.0%	1.75

Примечание. Parameters – параметры; Involvement of the pancreatic tail – поражение хвоста поджелудочной железы; The area of the pancreatic lesion – площадь поражения поджелудочной железы; Titer of autoantibodies against B-cells of Langerhans islets – титр аутоантител против В-клеток островков Лангерганса; Medical compliance with less than 30% of medical recommendations – выполнение врачебных рекомендаций в отсроченный период менее чем на 30%; Without delayed complications – без отдаленных осложнений; Post-necrotic pancreatic cysts – постнекротические кисты поджелудочной железы; Chronic pancreatitis – хронический панкреатит; Pancreatogenic diabetes – панкреатогенный сахарный диабет; Presence – наличие; OR – отношение шансов.

ляющие с большой долей вероятности прогнозировать долговременную эволюцию ранее перенесенного воспаления поджелудочной железы. Среди множества анализированных критериев были отобраны для включения в прогностические таблицы лишь те, чья диагностическая значимость оказалась максимальной.

Статистическую значимость того или иного критерия рассчитывали через определение отношения шансов. При этом во внимание принимались следующие анализируемые критерии: наличие/отсутствие поражения хвоста поджелудочной железы, площадь поражения поджелудочной железы >50–75%, титр аутоантител против β -клеток островков Лангерганса более 1:5, выполнение врачебных рекомендаций в отсроченный период менее чем на 30% (табл. 3). Отношение шансов рассчитывали по отношению к группе пациентов, у которых не наблюдали развития тех или иных осложнений и/или рецидивов основного заболевания.

Установлено, что частота развития эндокринных осложнений у пациентов, перенесших впервые острый панкреатит, составила 6–10%. При этом подтвержденный по стандартам ВОЗ панкреатогенный сахарный диабет наблюдали в 4,2% случаев, нарушение толерантности к глюкозе через 5 лет отмечали у 4% пациентов.

По данным литературы [19, 20], значимыми патогенетическими факторами развития панкреатогенного сахарного диабета являются следующие: значительное уменьшение количества островков Лангерганса и/или их функции, сниженное инкреторное воздействие на элементы поджелудочной железы, структурные и функциональные последствия оперативного лечения острого панкреатита.

one of the factors determining the high probability of pancreatogenic diabetes in patients with a history of the first episode of severe acute pancreatitis. Detection of a high titer of antibodies against B-cells of Langerhans islets and high CD5+, CD19+ B1 cell count in the acute stage of the disease increases the development of endocrine pancreatic insufficiency by more than 10-fold. The peak probability of the pancreatogenic diabetes was observed in patients with a titer of autoantibodies against B cells of Langerhans islets of more than 1:5. The highest risk of this endocrine complication was observed in patients with a combination of autoantibody synthesis and a damage of the pancreatic tail. The percentage of so-called «forbidden» B-lymphocytes generating the autoantibodies was an additional independent predictor for the development of pancreatogenic diabetes. The number of CD5+, CD19+ B₁ cells in the blood correlated with the antibody titer ($r=0.91$ $P=0.016$) demonstrating a strong link between these parameters.

Other significant prognostic factors for pancreatogenic diabetes in patients with a history of acute pancreatitis included the localization of the pathological process in the tail of the pancreas, the area of the pancreatic necrosis; and the volume of tissue detritus and pancreatic tissue removed during the surgical treatment of the underlying disease (Table. 3). This fact is explained by the anatomical features of the pancreas: the endocrine part of the pancreas is presented by Langerhans islets, most of which are located in the tail of the pancreas, the smallest number is in its head [19, 20].

Thus, the patients with the involvement of the pancreatic tail in the pathological process with a high level of autoantibodies against B-cells of Langerhans

По нашим данным, одним из факторов, определяющих высокую вероятность развития панкреатогенного сахарного диабета у пациентов, перенесших впервые острый панкреатит тяжелой степени, является развитие аутоиммунных механизмов повреждения ткани железы. Обнаружение уже в остром периоде основного заболевания повышенного титра антител против компонентов В-клеток островков Лангерганса, высокой концентрации В₁-лимфоцитов (CD5+/19+) увеличивает шанс развития эндокринной недостаточности поджелудочной железы более чем в 10 раз. Максимальную вероятность развития панкреатогенного сахарного диабета наблюдали у пациентов с титром аутоантител против В-клеток островков Лангерганса более 1:5. Особенно высок риск развития данного эндокринного осложнения у пациентов с сочетанием выработки аутоантител и поражением хвоста поджелудочной железы. Дополнительным независимым прогностическим критерием высокой вероятности развития панкреатогенного сахарного диабета был процент так называемых «запрещенных» В-лимфоцитов, генерирующих аутоантитела. Содержание В₁-лимфоцитов (CD5+/19+) в крови четко коррелировало ($r=0,91$ при $p=0,016$) с титром антител, указывая на существенную связь данных процессов.

Другими прогностически значимыми факторами развития панкреатогенного сахарного диабета у пациентов, перенесших острый панкреатит, оказались локализация патологического процесса в хвосте поджелудочной железы, площадь некроза поджелудочной железы и объем удаленного тканевого детрита и ткани поджелудочной железы при хирургическом лечении основного заболевания (табл. 3). Этот факт, очевидно, объясняется анатомическими особенностями поджелудочной железы: эндокринная часть поджелудочной железы представлена островками Лангерганса, подавляющее большинство которых находится в хвостовой части поджелудочной железы, наименьшее — в ее головке [20, 21].

Таким образом, наибольшую вероятность развития панкреатогенного сахарного диабета имели те пациенты, у которых наблюдали вовлечение в патологический процесс хвоста поджелудочной железы при достаточно высоком уровне аутоантител против компонентов В-клеток островков Лангерганса. Невыполнение врачебных рекомендаций в объеме более 70% с большой долей вероятности в отдаленной перспективе может приводить к развитию хронического панкреатита и постнекротических псевдокист поджелудочной железы. Особенно возрастает риск развития этих отдаленных осложнений у пациентов с большой площадью поражения поджелудочной железы.

islets had the highest probability for the development of pancreatogenic diabetes. Fail to comply with more than 70% of medical recommendations more likely led to the development of chronic pancreatitis and post-necrotic pancreatic pseudocysts in the delayed period. The risk of the delayed complications is higher in patients with a larger area of pancreatic lesion.

Additional factors for the development of pancreatogenic diabetes in patients with acute pancreatitis with a destruction area of more than 75% included the peculiarities of the course of chronic pancreatitis. The latter, in case of total and subtotal destruction of the pancreas during the 5-year follow-up developed 4 times more frequently, than in patients with a smaller lesion area. Systematic non-compliance with medical recommendations by more than one fourth contributed to the development of chronic pancreatitis, increasing the chances of evolution of the acute form into a chronic one.

Fibrous process formed a vicious circle on the background of the hypoxic activation of fibroblasts, logically led to a decrease in the endocrine cell count in the pancreas; the latter also occurred due to a higher hypoxia sensitivity of B cells as compared to A cells [19, 21–23]. As a result, progressive fibrosis of the pancreatic parenchyma along with inflammatory and degenerative changes lead to a significant reduction of B-cells of Langerhans islets and natural decrease of endogenous insulin secretion [24, 25].

The pathogenic factors for pancreatocyte destruction in acute and chronic pancreatitis are different. In acute destructive pancreatitis, the enzymatic destruction of pancreatic cells (autolytic process) is observed, followed by autoantibody release, aggravating the destructive processes in the pancreas. In chronic process, the key factor for pancreocytes destruction is hypoxia due to compression of the cells, blood vessels and nerve endings by the connective tissue structures.

Key factors, increasing probability for post-necrotic pancreatic pseudocysts development, in decreasing order of importance, include patient's compliance with less than 30% of medical recommendations in the late period; the area of pancreatic lesions of 50–75%, and involvement of pancreatic tail.

Conclusion

Results demonstrate the dependence of severe ADP development in the delayed period on a number of pathogenetic factors. Data confirm: (i) the role of autoimmune mechanisms and localization of the pathological foci in the pancreatic tail in the development of pancreatogenic diabetes; (ii) the role of the inflammation area in the progression of post-necrotic pancreatic pseudocysts; (iii) the importance of patient's compliance in development of chronic pancreatitis due to extensive destruction of the pancreas.

Дополнительными факторами развития панкреатогенного сахарного диабета у больных, перенесших острый панкреатит с площадью поражения железы более 75%, явились особенности течения хронического панкреатита. Последний в случае тотального и субтотального поражения поджелудочной железы в течение последующих 5 лет развивался в 4 раза чаще, чем у пациентов с меньшим по площади поражением. Развитию хронического панкреатита также способствовало систематическое несоблюдение врачебных рекомендаций более чем на четверть, увеличивая шансы дальнейшей эволюции острой формы воспаления в хроническую.

Фиброзный процесс, формирующий на фоне гипоксической активации фибробластов порочный круг, закономерно приводил к уменьшению количества эндокринных клеток поджелудочной железы, чему способствовала также большая чувствительность В-клеток к гипоксии, чем А-клеток [20, 22–24]. В итоге прогрессирующий фиброз паренхимы поджелудочной железы наряду с воспалительными и дегенеративными изменениями приводил к существенному уменьшению общего количества В-клеток островков Лангерганса и закономерному снижению секреции эндогенного инсулина [25, 26].

Принципиально различаются патогенетические факторы деструкции панкреатоцитов при остром и хроническом процессе в поджелудочной железе. При остром деструктивном панкреатите имеет место ферментативная деструкция клеток

органа (аутолитический процесс) и, как следствие, выработка аутоантител, усугубляющих деструктивные процессы в железе. При хронизации процесса ключевым фактором деструкции панкреатоцитов является гипоксия вследствие сдавления клеток, сосудов и нервных окончаний соединительно-тканевыми структурами.

Ключевыми факторами, повышающими вероятность развития постнекротических псевдокист поджелудочной железы в порядке уменьшения значимости, являются выполнение врачебных рекомендаций в отсроченный период менее чем на 30%, площадь поражения поджелудочной железы >50–75%, поражение хвоста поджелудочной железы.

Заключение

Таким образом, результаты выполненного исследования свидетельствуют о зависимости характера эволюции острого деструктивного панкреатита тяжелой степени в отдаленном периоде от ряда патогенетических факторов. В частности, доказана роль аутоиммунных механизмов и локализации патологического очага в хвосте поджелудочной железы в развитии панкреатогенного сахарного диабета; роль площади воспалительного процесса в развитии постнекротических псевдокист поджелудочной железы; значимость приверженности врачебным назначениям в вероятности развития хронического панкреатита на фоне перенесенного обширного поражения поджелудочной железы.

Литература

1. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б., Абдрашулов Р.Б. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 65–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-65-74>
2. Савельев В.В., Винокуров М.М., Гоголев Н.М., Потапов А.Ф. Анализ эффективности применения различных методов искусственной детоксикации у больных в стабильной фазе панкреонекроза. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2012; 171 (3): 35–38.
3. Скutoва В.А., Абрoсимов С.Ю., Касумьян С.А., Чайковский Ю.Я. Вопросы лечебно-диагностической тактики и прогнозирования септических осложнений при остром деструктивном панкреатите. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (4): 351–357.
4. Колотушкин И.А., Балныков С.И., Шубин Л.Б. Оценка влияния октреотида на летальность и развитие гнойных осложнений у больных с изначально тяжелым течением панкреонекроза. *Анналы хирургии*. 2014; 2: 41–47.
5. Миронов П.И., Ишмухаметов И.Х., Булатов Р.Д., Тимербулатов В.М. Преимущества и ограничения нейросетевой модели прогнозирования течения и исходов острого панкреатита. *Анналы хирургии*. 2011; 1: 43–47.
6. Балныков С.И., Петренко Т.Ф. Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; 3: 37–40. PMID: 20517265
7. Морозов С.В., Полуектов В.Л., Долгих В.Т., Рейс А.Б., Хомяков В.Д., Тропина И.В., Ершов А.В. Малоинвазивные технологии в лечении постнекротических псевдокист поджелудочной железы. *Вестн. Уральской мед. акад. науки*. 2010; 1: 80–83.
8. Баскакова Д.В., Халдин А.А., Брико Н.И. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса. *Рос. журн. кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес»*. 2006; 2: 26–30.
9. Савельев В.С., Филлимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. М.: МИА; 2008: 264.

References

1. Ismailov E.L., Eralina S.N., Tekesbaev B.B., Abdrasulov R.B. Extracorporeal detoxification methods in the treatment of destructive pancreatitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 65–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-65-74>. [In Russ., In Engl.]
2. Savelyev V.V., Vinokurov M.M., Gogolev N.M., Potapov A.F. An analysis of effectiveness of application of various methods of artificial detoxication in patients with sterile phase of pancreatic necroses. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I.Grekova*. 2012; 171 (3): 35–38. [In Russ.]
3. Skutova V.A., Abrasimov S.Yu., Kasumyan S.A., Chaikovsky Yu.Ya. Diagnosis, treatment strategy, and predictors of septic complications in necrotizing pancreatitis. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2012; 14 (4): 351–357. [In Russ.]
4. Kolotushkin I.A., Balnykov S.I., Shubin L.B. Assessing the impact of octreotide on mortality and the development of septic complications in patients with initially severe pancreatic necrosis. *Annaly Khirurgii*. 2014; 2: 41–47. [In Russ.]
5. Mironov P.I., Ishmukhametov I.Kh., Bulatov R.D., Timerbulatov V.M. Advantages and limitations of neu-roreticular prognostic model for course and outcomes of acute pancreatitis. *Annaly Khirurgii*. 2011; 1: 43–47. [In Russ.]
6. Balnykov S.I., Petrenko T.F. Prediction of the outcome in patients with necrotic pancreatitis. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I.Pirogova*. 2010; 3: 37–40. PMID: 20517265. [In Russ.]
7. Morozov S.V., Poluektov V.L., Dolgikh V.T., Reis A.B., Khomyakov V.D., Tropina I.V., Ershov A.V. Shortinvasion technologies in treatment of postnecrotic pseudocysts of pancreas. *Vestnik Uralskoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2010; 1: 80–83. [In Russ.]
8. Baskakova D.V., Khaldin A.A., Briko N.I. Clinical and epidemiological characteristics of diseases caused by the herpes simplex virus. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venereicheskikh Bolezney. Prilozhenie «Herpes»*. 2006; 2: 26–30. [In Russ.]
9. Savelyev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z. Pancreonecroses. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2008: 264. [In Russ.]

10. Шабунин А.В., Араблинский А.В., Лукин А.Ю. Панкреонекроз. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 89.
11. Weber M., Stallmach A. Resistant enterococci in infected pancreatic necrosis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2014; 139 (50): 2603. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387471>. PMID: 25469696
12. Горский В.А., Агапов М.А., Хорева М.В., Леоненко И.В. Патогенетическая терапия начального периода панкреонекроза. *Кубанский научн. мед. вестник.* 2013; 7: 73–78.
13. Сафронова Н.Н., Тарасов А.Н. Применение протокола интенсивной терапии сепсиса при панкреонекрозе. *Медицинская наука и образование Урала.* 2013; 14 (4): 39–42.
14. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Практическое руководство. М.; 2009: 736.
15. Толстой А.Д., Гольцов Р.В. Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (3): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-58-60>
16. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 53–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>
17. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И., Щербина Н.Н. Системная воспалительная реакция в патогенезе развития хронического панкреатита. *Фарматека.* 2012; 10: 68–74.
18. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант; 2003: 432.
19. Malka D., Hammel P., Sauvanet A., Rufat P., O'Toole D., Bardet P., Belghiti J., Bernades P., Ruszniewski P., Lévy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000; 119 (5): 1324–1332. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.19286>. PMID: 11054391
20. Wakasugi H., Funakoshi A., Iguchi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 1998; 33 (2): 254–259. <http://dx.doi.org/10.1007/s005350050079>. PMID: 9605958
21. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит – комплексная диагностика и лечение. *Новый мед. журнал.* 1997; 3: 10–13.
22. Литвин А.А. Инфицированный панкреонекроз. М.: Интеграция; 2011: 240.
23. Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации. *Соврем. технологии в медицине.* 2011; 2: 127–134.
24. Wu B.U., Pandol S.J., Liu I.L. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated health-care system. *Gut.* 2015; 64 (1): 133–138. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306564>. PMID: 24742713
25. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2006; 16 (6): 79–86.
26. Govindarajan M., Mohan V., Deepa R., Ashok S., Pitchumoni C.S. Histopathology and immunohistochemistry of pancreatic islets in fibrocalculous pancreatic diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001; 51 (1): 29–38. PMID: 11137179
10. Shabunin A.V., Arablinsky A.V., Lukin A.Yu. Pancreonerosis. Diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 89. [In Russ.]
11. Weber M., Stallmach A. Resistant enterococci in infected pancreatic necrosis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2014; 139 (50): 2603. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1387471>. PMID: 25469696
12. Gorsky V.A., Agapov M.A., Khoreva M.V., Leonenko I.V. Pathogenetic therapy of the initial period of severe acute pancreonerosis. *Kubansky Nauchnyy Meditsinsky Vestnik.* 2013; 7: 73–78. [In Russ.]
13. Safronova N.N., Tarasov A.N. The application of the protocol of intensive care sepsis by pancreonerosis. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala.* 2013; 14 (4): 39–42. [In Russ.]
14. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. Disorders of the pancreas. A practical guide. Moscow; 2009: 736. [In Russ.]
15. Tolstoi A.D., Goltsov R.V. The potentialities of abolition of a destructive process in early pancreonerosis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2005; 1 (3): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-58-60>. [In Russ., In Engl.]
16. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. Use of plasmapheresis in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2013; 9 (6): 53–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>. [In Russ.]
17. Grinevich V.B., Sas E.I., Efimov O.I., Shcherbina N.N. Systemic inflammatory response in the pathogenesis of chronic pancreatitis. *Farmateka.* 2012; 10: 68–74. [In Russ.]
18. Zaitsev V.M., Lifyandsky V.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. Sankt-Peterburg: Foliant; 2003: 432. [In Russ.]
19. Malka D., Hammel P., Sauvanet A., Rufat P., O'Toole D., Bardet P., Belghiti J., Bernades P., Ruszniewski P., Lévy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000; 119 (5): 1324–1332. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.19286>. PMID: 11054391
20. Wakasugi H., Funakoshi A., Iguchi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 1998; 33 (2): 254–259. <http://dx.doi.org/10.1007/s005350050079>. PMID: 9605958
21. Filimonov M.I., Gelfand B.R., Burnevich S.Z. Destructive pancreatitis – a comprehensive diagnosis and treatment. *Novyi Meditsinsky Zhurnal.* 1997; 3: 10–13. [In Russ.]
22. Litvin A.A. Infected pancreonerosis. Moscow: Integratsiya; 2011: 240. [In Russ.]
23. Firsova V.G., Parshikov V.V., Gradusov V.P. Acute pancreatitis: current aspects of pathogenesis and classification. *Sovremnyye Tekhnologii v Meditsine.* 2011; 2: 127–134. [In Russ.]
24. Wu B.U., Pandol S.J., Liu I.L. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated health-care system. *Gut.* 2015; 64 (1): 133–138. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306564>. PMID: 24742713
25. Buklis E.R., Ivashkin V.T. Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative treatment. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii.* 2006; 16 (6): 79–86. [In Russ.]
26. Govindarajan M., Mohan V., Deepa R., Ashok S., Pitchumoni C.S. Histopathology and immunohistochemistry of pancreatic islets in fibrocalculous pancreatic diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001; 51 (1): 29–38. PMID: 11137179

Поступила 25.12.2016

Received 25.12.2016

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.*

Экстракорпоральная мембранная оксигенация и современные методы детоксикации в лечении вирусно-бактериальной пневмонии, обусловленной вирусом гриппа А(Н1N1) у роженицы

Р. А. Корнелюк^{1,3}, Д. Л. Шукевич^{1,3}, Б. Л. Хаес¹, Л. Е. Шукевич²,
С. В. Востриков², Е. В. Григорьев^{1,3}, Г. П. Плотников¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

² Кемеровская областная клиническая больница,
Россия, 650061, г. Кемерово, Октябрьский проспект, д. 22

³ Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 650029, г. Кемерово, улица Ворошилова, 22А

Extracorporeal Membrane Oxygenation and Modern Detoxification Techniques in a Puerpera with Viral and Bacterial Pneumonia Caused by Flu A(H1N1) Virus

Roman A. Kornelyuk^{1,3}, Dmitry L. Shukevich^{1,3}, Boris L. Hayes¹, Leonid E. Shukevich²,
Sergey V. Vostrikov², Evgeniy V. Grigoriev^{1,3}, Georgy P. Plotnikov¹

¹ Research Institute of complex problems of cardiovascular disease
6 Sosnovy bulvar, Kemerovo 650002, Russia

² Kemerovo Region Clinical Hospital
22 Oktyabrsky Av., 650061 Kemerovo, Russia

³ Kemerovo State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia,
22A Voroshilova Str., 650029 Kemerovo, Russia

Вспышки вирусных инфекций в последнее десятилетие стали серьезной проблемой для мирового здравоохранения. Молниеносное распространение гриппа А (Н1N1) в 2009–2010 гг., характеризующееся высокой заболеваемостью и смертностью, достигающей 31%, привело по сути к пандемии, затронувшей весь земной шар. Повторная пандемия гриппа А (Н1N1) наблюдалась в 2015–2016 гг. и с высокой долей вероятности может повториться в будущем. Особенностью данной инфекции является высокая частота заболеваемости среди беременных женщин. В литературе имеются сообщения о достаточной эффективности и безопасности применения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом, рефрактерном к стандартным терапевтическим мероприятиям. В статье демонстрируется клинический случай успешного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в сочетании с методами интермиттирующей заместительной почечной терапии у роженицы с острым респираторным дистресс-синдромом, обусловленным тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией на фоне гриппа А (Н1N1). Доказаны положительные эффекты сочетанного применения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации и современных методов детоксикации. Обозначены проблемы организационного характера, возникшие как при определении показаний к проведению экстракорпорального газообмена, так и связанные с его выполнением в учреждении, не имеющем опыта и соответствующего технического оснащения.

Ключевые слова: грипп А (Н1N1); острый респираторный дистресс-синдром; пневмония; экстракорпоральная мембранная оксигенация; беременность; заместительная почечная терапия; детоксикация

Outbreaks of viral infections have become a global healthcare challenge over the last decade. The 2009–2010 flu A (H1N1) outbreak resulted in global pandemic, associated with high morbidity and mortality reaching 31%. Another flu A (H1N1) outbreak occurred in 2015–2016. There is a strong probability that it may be repeated in the future. This infection is associated with its high incidence among pregnant women. There are some published reports describing the efficacy and safety of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with severe acute respiratory distress syndrome that is refractory to standard therapeutic options. The article presents a clinical case of a successful use of extracorporeal membrane oxygenation and intermittent renal replacement therapy in a puerpera with acute respiratory distress syndrome caused by flu A (H1N1)-related severe

Адрес для корреспонденции:

Роман Корнелюк
E-mail: rkornelyuk@mail.ru

Correspondence to:

Roman Kornelyuk
E-mail: rkornelyuk@mail.ru

Clinical Observation

viral and bacterial pneumonia. The positive effects of the combination of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and modern detoxification techniques have been demonstrated. Revealed organizational problems were related to selection criteria for prescription of extracorporeal gas exchange, as well as to carrying out the procedure in an institution in the deficiency of the experienced staff and corresponding equipment.

Key words: *flu A (H1N1) virus; acute respiratory distress syndrome; pneumonia; extracorporeal membrane oxygenation; pregnancy; renal replacement therapy; detoxification*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-45-56

Введение

Разработка эффективных методов лечения пневмоний является актуальной проблемой анестезиологии-реаниматологии [1–4].

Вспышки вирусных инфекций в последнее десятилетие стали серьезной проблемой для мирового здравоохранения. Молниеносное распространение гриппа А (H1N1) в 2009–2010 гг., характеризующееся высокой заболеваемостью и смертностью, достигающей 31%, привело по сути к пандемии, затронувшей весь земной шар. В этот период в среднем по миру смертность составила 31% (95% CI 28–34), однако в зависимости от географии, уровня жизни, социальных групп, этот показатель был очень вариабельным [5]. В 2011 году Van Kerkhove M. D., Vandemaële K. A., Shinde V. и др. представители рабочей группы ВОЗ по изучению факторов риска гриппа А (H1N1) продемонстрировали данные глобального анализа, в который были включены больные в период с 1 апреля 2009 года по 1 января 2010 года из 19 стран. Согласно этим данным, из 70000 больных с лабораторно подтвержденным вирусом А (H1N1) 9700 (13,8%) — это больные, поступившие в отделения реанимации (ОР) с клинической картиной острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), с гипоксемией, рефрактерной к искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Согласно полученным данным, риск неблагоприятного исхода этой вирусной инфекции был значительно выше среди лиц старше 64 лет, а также у лиц с хроническими заболеваниями внутренних органов (хронические заболевания печени, легких, диабет, иммунодефициты). Кроме того, риск тяжелого течения заболевания был выше среди беременных женщин, особенно в третьем триместре беременности, а также у пациентов с ожирением (ИМТ > 30) [6].

Беременные женщины составляли 15% от всех госпитализированных больных в ОР, а доля умерших составила 6,9% в среднем по миру. Более половины всех госпитализированных беременных женщин находились на третьем триместре беременности. При этом такие не респираторные осложнения беременности как артериальная гипертензия и преэклампсия увеличивали риск госпитализации, но не повышали риск смерти [6].

В литературе имеются немногочисленные сообщения о достаточной эффективности и безо-

Introduction

Developing the effective methods for the treatment of pneumonia is an urgent problem in contemporary anesthesiology and intensive care of patients with critical illness [1–4].

Outbreaks of viral infections have become a global healthcare challenge over the last decade. The 2009–2010 flu A (H1N1) outbreak resulted in global pandemic associated with high morbidity and mortality. The overall worldwide mortality was 31% (95% CI 28–34) during that period. However, mortality rate varied depending on the geographical region, living standards, and patient's social status [5]. In 2011, Van Kerkhove, Vandemaële K. A., Shinde V. and other representatives of the WHO Working Group for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection performed a global analysis of the data, collected in 19 countries from April 1, 2009 until January 1, 2010. According to these data, out of total 70,000 laboratory-confirmed hospitalized H1N1pdm patients, 9,700 patients (13.8%) were admitted to intensive care units (ICUs) with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and hypoxemia that is refractory to mechanical ventilation (MV). The acquired data had demonstrated that risk of unfavorable outcomes of the viral infection was significantly higher in patients older than 64 years, and in patients with chronic conditions (chronic liver disease, chronic pulmonary disease, diabetes, immunodeficiency). In addition, pregnant women, especially in their third trimester, and patients with obesity (BMI > 30) were at a higher risk of severe disease course [6].

Fifteen percent of all patients admitted to the ICU were pregnant women, and 6.9% of patients died. More than half of all pregnant women admitted to the ICU were in their third trimester. Non-respiratory complications of pregnancy including arterial hypertension and pre-eclampsia increased the risk of hospitalizations, but did not increase the risk of fatal outcomes [6].

There are limited reports in the medical literature describing the sufficient efficacy and safety of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in pregnant and puerpera with severe ARDS refractory to standard therapeutic options. However, some authors reported on an increased risk for postpartum uterine bleeding associated

пасности применения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у беременных женщин и родильниц с тяжелым ОРДС, рефрактерном к стандартным терапевтическим мероприятиям. В то же время некоторые авторы указывают на высокий риск послеродового маточного кровотечения, связанного с антикоагулянтной терапией, необходимой для проведения перфузии [7–10]. Применение данной методики экстракорпорального газообмена у обычных больных с тяжелой ОДН, ассоциированной с вирусом гриппа А (H1N1), также показало неплохие результаты, сопровождающиеся улучшением выживаемости. При этом отмечено, что раннее начало ЭКМО наряду с проведением ИВЛ в «безопасных» режимах улучшало исходы.

Стоит отметить, что сама по себе методика ЭКМО была известна еще с 70-х годов XX века, но ее применение для лечения ОДН до 2009 года, т.е. до пандемии гриппа А (H1N1) было весьма ограниченным в связи с отсутствием убедительной доказательной базы ее эффективности и безопасности.

Дыхательная недостаточность — не единственный фактор определяющий тяжесть реанимационных пациентов с H1N1. Особое место среди этих факторов занимает и острое повреждение почек (ОПП), которое развивалось у 60% больных. При этом в 18–25% возникала потребность в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ). Как развитие ОПП, так и потребность в ЗПТ были связаны с повышением летальности [11–13]. Вместе с тем, известно, что некоторые клиники предпринимали попытки проведения продленной гемофильтрации по «внепочечным» показаниям с целью детоксикации, которые характеризовались сомнительной эффективностью [14].

Таким образом, на данный момент нет убедительных доказательств эффективности как ЭКМО, так и каких-либо методов детоксикации в лечении тяжелой ОДН, обусловленной вирусом гриппа А (H1N1). Хотя применение данных методик является вполне логичным и патогенетически обоснованным с позиции поддержания жизнедеятельности и предупреждения развития полиорганной недостаточности (ПОН). Необходимо накопление клинических наблюдений и обмен опытом, особенно с учетом того, что повторная пандемия гриппа А (H1N1) наблюдалась в 2015–2016 гг. и с высокой долей вероятности может повториться в будущем.

Цель данной работы — демонстрация опыта успешного применения ЭКМО в сочетании с методами интермиттирующей заместительной почечной терапии с использованием современных диализных мембран у родильницы с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией на фоне гриппа А (H1N1).

with anticoagulation therapy required for the perfusion [7–10]. The use of the extracorporeal gas exchange technique in normal patients with acute respiratory failure (ARF) associated with influenza A (H1N1) also resulted in good clinical outcomes and improved the survival. At that, early implementation of ECMO using a protective ventilation strategy improves clinical outcomes.

ECMO has been known since the 1970s, but its use for ARF has been limited until the 2009 influenza A (H1N1) pandemic due to the lack of evidence of its efficacy and safety.

Respiratory failure is not the only factor determining the severity of the ICU patients with H1N1. However, acute kidney injury (AKI) played an important role among these factors and was also found in 60% of patients. Of these, 18–25% patients required renal replacement therapy (RRT). The onset of AKI and the need for RRT were associated with increased mortality [11–13]. Thus, some clinics had an experience of prolonged hemofiltration for detoxification based on extrarenal indications, but its efficacy remained debatable [14].

Therefore, there is no convincing evidence suggesting the efficacy of ECMO, as well as any detoxification methods for treating severe ARF, caused by flu A (H1N1), although their use seems reasonable and pathogenetically justified for life support, because they are able to prevent the development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). The accumulation of clinical observations and experience exchange are still required, since the second flu A (H1N1) pandemic occurred in 2015–2016 and might occur in the future.

The purpose of the article is to present the first experience of the successful use of ECMO with intermittent renal replacement therapy using modern dialysis membranes for puerpera with severe viral and bacterial pneumonia with underlying flu A (H1N1).

Case presentation

A 26-year-old female patient presented with fever without catarrhal signs, dry cough, and shortness of breath at physical stress was admitted to Kemerovo Regional Perinatal Center on January 19, 2016. The patient was diagnosed with community-acquired right polysegmental pneumonia (S3, S10), 38 weeks of pregnancy, gestational thyrotoxicosis at 10 weeks of pregnancy, preeclampsia (gestational hypertension at 24 weeks of pregnancy, proteinuria). The patient had been feeling unwell for 5 days prior to hospitalization. She had signs of acute viral respiratory infection (AVRI) with a fever (a temperature of 38.5°C) and severe intoxication with worsening shortness of breath. She received antibiotic therapy with azithromycin and ampicillin combined with sulbactam.

On January 22, 2016, the patient was transferred to the ICU, because pneumonia was complicated with worsening respiratory failure, and right-sided pleural effusion. Flu A (H1N1) pdm09 RNA was confirmed by PCR. After

Клиническое наблюдение

Пациентка Д. 26 лет, с жалобами на гипертермию без катаральных явлений, сухой кашель, одышку при физической нагрузке 19.01.16 г. была госпитализирована в Кемеровский областной перинатальный центр с диагнозом: внебольничная полисегментарная пневмония справа (S3, S10), беременность 38 недель, гестационный гипотиреоз с 10 недели, преэклампсия (гестационная гипертензия с 24-х недель, протеинурия). Считала себя больной в течение 5 дней до госпитализации. Отмечались явления ОРВИ с гипертермией до 38,5°C, выраженной интоксикацией, усиливающейся в динамике одышкой. Начата антибактериальная терапия азитромицином и ампициллином в комбинации с сульбактамом.

22.01.16 г. течение пневмонии осложнилось нарастанием дыхательной недостаточности, плевральным выпотом справа, после чего больная была переведена в отделение реанимации. Тогда же методом ПЦР выделен РНК вируса гриппа А (H1N1) pdm09. Начата специфическая противовирусная терапия занамивиром. На момент госпитализации ИМТ – 31.

Состояние на момент поступления в ОР тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью, синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), преэклампсией. Температура тела – 37,6 °С. Сознание ясное. Кожные покровы телесного цвета, умеренно влажные, теплые, пастозность голеней. Дыхание спонтанное, ЧД до 23/мин. SpO₂ – 95–97% при дыхании увлажненным O₂. Аускультативно дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон. АД – 140/90 мм рт. ст., ЧСС – 98 ударов в минуту. Диурез достаточный. Живот увеличен за счет беременной матки, пальпация безболезненна. Кислотно-основное состояние (КОС) капиллярной крови: pH – 7,447; pCO₂ – 20,5 мм рт. ст.; pO₂ – 78,6 мм рт. ст.; BE – 7,6; SpO₂ – 96,4%. Число лейкоцитов – 5,3×10⁹/л с п/я сдвигом до 15%. Оценка по шкале SOFA – 4 балла.

Провели консилиум, по результатам которого, учитывая доношенный срок беременности, высокий риск прогрессирования ДН, развития ПОН и эклампсии, рекомендовали родоразрешение путем кесарева сечения.

В условиях комбинированной спино-эпидуральной анестезии выполнили нижнесрединную лапаротомию с последующим кесаревым сечением в нижнем маточном сегменте. Из полости матки извлекли живого доношенного мальчика с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса тела ребенка – 3,23 кг, длина тела – 46 см. Особенностью операции явилось большое количество светлых околоплодных вод. Кровопотеря составила 500 мл.

Последующие двое суток после родоразрешения (23–24.01.16 г.) характеризовались отрицательной динамикой в виде нарастания дыхательной недостаточности и ухудшения показателей КОС, что послужило поводом к переводу пациентки на ИВЛ. С учетом ухудшающегося состояния, приняли решение о переводе больной в областной центр интенсивной терапии акушерской полиорганной недостаточности на базе Кемеровской областной клинической больницы.

25.01.16 выполнили смену специфической противовирусной терапии на осельтамивир, а также смену антибактериальной терапии на эртапенем. Состояние

that, she received specific antiviral therapy with zanamivir. BMI was 31 at admission.

The patient was critically ill at the time of admission to the ICU due to severe respiratory failure, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and preeclampsia. The body temperature was 37.6°C. She had clear consciousness. The skin was of flesh color, moderately moist, and warm. Peripheral edemata of legs were observed. The patient breathed spontaneously (respiratory rate up to 23 breaths per minute). SpO₂ was 95–97% while breathing humidified O₂. Auscultation demonstrated harsh breath sounds, weakened in the lower part of the lungs. Her pulse rate was 98 bpm, blood pressure was 140/90 mmHg. She had sufficient urine output. The abdomen was dilated due to the uterus with a fetus. The palpation was painless. The acid-base balance (ABB) in the capillary blood was as follows: pH = 7.447; pCO₂ = 20.5 mmHg; pO₂ = 78.6 mmHg; BE = 7.6; SpO₂ = 96.4. A white blood cell count was 5.3×10⁹ / L. There were stab cells suggesting 15% shift to the left. The patient had 4 scores on the SOFA score.

Taking into account the full-term gestational age, high risk of progressive respiratory failure, the development of MODS and eclampsia, she underwent emergent caesarean delivery recommended by the council of physicians.

A lower (uterine) segment caesarean section was performed through a lower midline incision under combined spin-epidural anesthesia. A full-term newborn with an Apgar of 7.8 scores was delivered. The birth weight was 3.23 kg, and the length was 46 cm. The total blood loss was 500 mL.

Two days after delivery (January 23–24, 2016), the patient demonstrated a negative dynamics due to worsening respiratory failure and altered ABB parameters. Therefore, she was switched to mechanical ventilation. Taking into account her state, the patient was transferred to the Obstetric Intensive Care Center for Multiple Organ Dysfunction Syndrome in the Kemerovo Regional Hospital.

On January 25, 2016, the patient has started to receive oseltamivir and ertapenem being in critical illness without any improvements. She had acute respiratory distress syndrome evolving into respiratory failure accompanied by SIRS and MODS progression. The body temperature was 38.0–39.0°C. The patient was on mechanical ventilation: FiO₂ = 100%, f = 20/minute, Vt = 8.5 mL/kg, MV = 12 L/min, PEEP = 15 cm H₂O, Pplat = 32 cm H₂O, SpO₂ = 82%. BP = 120/80 mmHg, pulse rate = 100 bpm. Urine output was sufficient due to minimal furosemide stimulation. The abdomen was soft by palpation; peristalsis was auscultated. The ABB in capillary blood was as follows: pH = 7.2; pO₂ = 55.6 mmHg; PaO₂ / FiO₂ = 55 with FiO₂=100%; PaCO₂ = 77.8 mmHg; BE = 0.5. The WBC count was 4.4×10⁹ / L. Stab cells were found suggesting 32% shift to the left. Chest X-ray showed worsening in the form of infiltration in the left lung tissue and its worsening in the right (Fig. 1 a). Prone positioning could not be used since the patient underwent caesarean section. Thus, it became obvious that more aggressive ventilation strategy was not effective and could lead to barotrauma. The patient had decompensated respiratory acidosis, worsening over time.

Taking into account clinical and laboratory data, signs of severe progressive respiratory failure caused by viral pneumonia, which was resistant for 24 hrs to all methods of

пациентки оценивали как крайне тяжелое, с отрицательной динамикой в виде нарастания ДН на фоне ОРДС, прогрессирования ССВО и ПОН. Температура тела — 38,0–39,0°C. Респираторная поддержка со следующими параметрами: FiO_2 — 100%, f — 20/минуту, Vt — 8,5 мл/кг, MV — 12 л/минуту, РЕЕР — 15 см H_2O , P_{plat} — 32 см H_2O . SpO_2 — 82%, АД — 120/80 мм рт. ст., ЧСС — 100 в минуту. Диурез достаточный на фоне минимальной стимуляции фуросемидом. Живот при пальпации мягкий, перистальтику выслушивали. КОС капиллярной крови: pH — 7,2; pO_2 — 55,6 мм рт. ст.; PaO_2/FiO_2 — 55 мм рт. ст., при FiO_2 — 100%; $PaCO_2$ — 77,8 мм рт. ст.; BE — 0,5. Число лейкоцитов $4,4 \times 10^9$ /л с п/я сдвигом до 32%. Рентгенологически отрицательная динамика в виде появления инфильтрации легочной ткани слева и усиления уже имеющейся справа (рис. 1 а). Прон-позицию не применяли, т.к. пациентка накануне перенесла кесарево сечение. Таким образом, было очевидно, что ИВЛ даже в «жестких» режимах была неэффективна и даже опасна с позиций риска баротравмы. У пациентки сформировался декомпенсированный респираторный ацидоз, нарастающий в динамике.

Провели консилиум, по результатам которого, учитывая клинико-лабораторные признаки тяжелой прогрессирующей дыхательной недостаточности вследствие вирусно-бактериальной пневмонии, резистентной в течение 1 суток ко всем методам респираторной поддержки, рекомендовали проведение вено-венозной ЭКМО.

25.01.16 г. по методике Сельдингера, с использованием набора дилататоров канюлировали нижнюю полую вену через общую бедренную вену слева армированной канюлей 22Fr. Также по методике Сельдингера, с использованием набора дилататоров канюлировали верхнюю полую вену через внутреннюю яремную вену справа армированной канюлей 18Fr. Подключили систему для пролонгированной ЭКМО (Maquet PLS, Германия) по схеме: бедренная вена-внутренняя яремная вена с объемной скоростью перфузии 5 л/мин и потоком свежих газов 4 л/мин, FiO_2 — 100%. В динамике в первые 10 минут от начала процедуры SpO_2 возросло с 83 до 94%. После рентгенологического контроля положения канюль выполнили их фиксацию к коже лигатурами. Антикоагуляцию поддерживали болюсным введением нефракционированного гепарина и контролировали путем определения активированного времени свертывания (activated clotting time — АСТ) с его целевыми значениями 140–180 секунд.

Через несколько часов после начала ЭКМО отмечали нормализация газового состава крови и КОС, что, в свою очередь, позволило изменить режимы ИВЛ от «жестких» до «безопасных»: FiO_2 — 50%, Vt — 6 мл/кг, РЕЕР — 10 см H_2O , P_{plat} — 22, f — 8/минуту. Регулярно с интервалом один раз в 3–4 часа, а также после каждого эпизода разгерметизации дыхательного контура выполняли «маневры раскрытия альвеол».

Учитывая необходимость длительной вентиляции и активизации пациентки, 27.01.16 — на третьи сутки от начала ИВЛ выполнили пункционно-дилатационную трахеостомию. В схему антибактериальной терапии на фоне продолжающегося приема эртапенема включили линезолид. До 30.01.16 состояние пациентки оценивали как крайне тяжелое, без существенной динамики, это было обусловлено ОРДС на фоне двусторон-

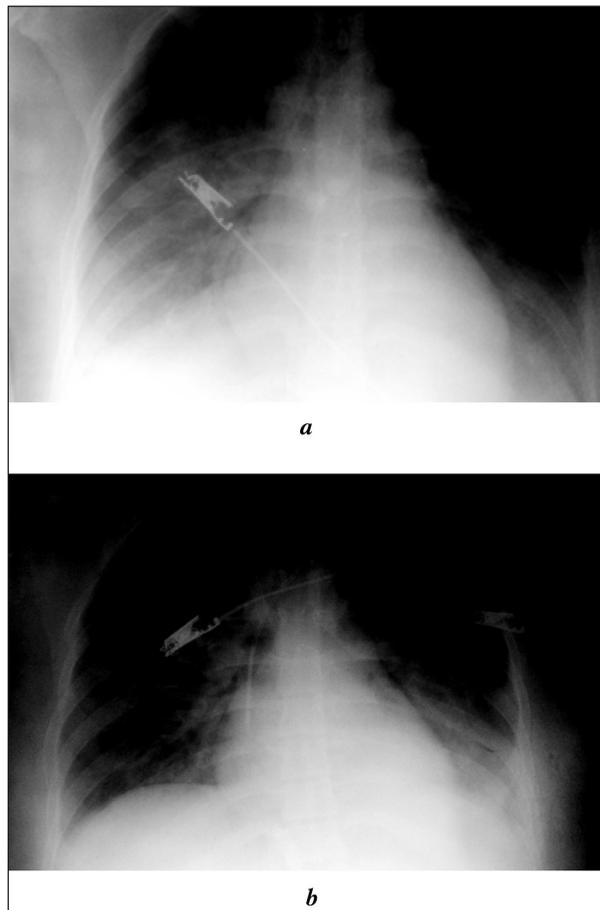


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки.

Fig. 1. Chest X-ray.

Note. The worsening in the form of infiltration in the left lung tissue and its worsening in the right (a). The worsening in the form of bilateral darkening of the lung tissue (b).

Примечание. Динамика ухудшения состояния больной: в виде появления инфильтрации легочной ткани слева и усиления уже имеющейся справа (a); в виде билатерального затемнения легочной ткани (b).

respiratory support, the medical councilum recommended the initiation of veno-venous ECMO.

On January 25, 2016, using a standard Seldinger technique and a set of dilators, a 22 Fr sheath was placed in the inferior vena cava via the left femoral vein. Using the Seldinger technique using a set of dilators, a 18 Fr sheath was also placed in the superior vena cava via the right internal jugular vein. The prolonged ECMO (Maquet PLS, Germany) with the femor-jugular approach was initiated at the perfusion flow rate of 5 L / min and the sweep gas flow of 4 L/min, with FiO_2 = 100%. During the first 10 minutes after the ECMO initiation, SpO_2 increased from 83 to 94%. After the X-ray control, the cannulas were securely fixed to the skin with multiple ligatures. Bolus administration of unfractionated heparin was started and adjusted to reach a targeted activated clotting time (ACT) of between 140 and 180 s.

A few hours after the ECMO initiation, blood gases and the ABB normalized, allowing to switch the ventilation strategy to the «safe» one (FiO_2 = 50%, Vt = 6 ml/kg, PEEP = 10 cm H_2O , P_{plat} = 22, f = 8/minute). Lung

Clinical Observation

ней полисегментарной пневмонии. В целом клинико-лабораторная картина соответствовала критериям тяжелого сепсиса. Медикаментозная седация — дексметомидином с периодическим применением системы AnaConDa (Sedana Medical AB, Швеция) и севофлурана при избыточном психомоторном возбуждении. Температура тела в течение суток — до 39,0°C. ЭКМО продолжали с объемной скоростью — 5 л/мин, потоком свежих газов 4 л/мин и отсутствием возможности редуцирования потоков в связи с неудовлетворительной легочной оксигенацией. Продолжили ИВЛ в «безопасных» режимах. Аускультативно в легких дыхание выслушивали равномерно во всех отделах, проводные хрипы. При санации ТБД — умеренное количество слизистой мокроты.

По данным инвазивного мониторинга гемодинамики методом транспульмональной термодилуции: сердечный индекс 3,0–3,5 л/(мин•м²), внесосудистая вода легких 14–21 мл/кг (при референсных значениях 3,0–7,0 мл/кг). Среднее АД не превышало 60 мм рт. ст. при адекватной инфузионной нагрузке, что потребовало использования норадrenalина в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин. Кроме того, отмечали снижение темпа диуреза (менее 0,5 мл/кг/час) на фоне инфузии фуросемида — 10–40 мг/час. Лабораторно: КОС артериальной крови pH — 7,493, pCO₂ — 39,5 мм рт. ст., pO₂ — 87,7 мм рт. ст.; количество лейкоцитов сменилось с лейкопении на нормальное значение — 6,5×10⁹/л. Рентгенологически наблюдали отрицательную динамику в виде билатерального затемнения легочной ткани (рис. 1 б). Учитывая сохраняющуюся картину сепсиса, ПОН и признаков септического шока, приняли решение о проведении сеанса гемодиализа на диализаторе с высокопроницаемой мембраной Ultraflux EMIc2 (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, Германия) в течение 8 часов и гемодиафильтрации на диализаторе с высокой адсорбирующей способностью Toray BK-2.1P (Toray Medical Co., Ltd., Япония) через сутки. На фоне 2-х сеансов заместительной почечной терапии (ЗПТ) отмечали снижение температуры тела, снижение дозировки норадrenalина вплоть до полного отказа от него во время проведения процедуры и в течение последующих суток после нее. Отмечали некоторое улучшение газового состава крови, уменьшение проявлений энцефалопатии. Однако попытки уменьшить вклад ЭКМО в газообмен в этот период наблюдения сопровождались снижением SpO₂ до 70–80%, что требовало возврата к прежним режимам работы ЭКМО.

С 30.01.16 г. (5-е сутки ЭКМО и два сеанса ЗПТ) отмечали положительную динамику в виде улучшения газового состава крови на фоне появившейся возможности снижения вклада ЭКМО в газообмен. Кроме того, прекратили седацию, восстановилось ясное сознание, а также была достигнута стабилизация гемодинамики без вазопрессорной поддержки. Был успешно выполнен переход от принудительной вентиляции легких к вспомогательной. Лабораторно отмечали лейкоцитоз до 10,8×10⁹/л с увеличением количества юных форм до 19%.

02.02.16 г. (7-е сутки проведения ЭКМО) на фоне перфузии с минимальной скоростью — 1,5 л/мин и выключенным потоком свежих газов в течение пяти часов не отмечали ухудшения газового состава крови. И при индексе оксигенации PaO₂/FiO₂ — 230 мм рт. ст. на фоне прежних режимов ИВЛ процедура вено-венозной

recruitment maneuvers were performed once every 3–4 hours as well as after the breathing circuit depressurization.

The need for prolonged ventilation and patient activation required to perform percutaneous dilation tracheostomy (January 27, 2016) on day 3 after starting mechanical ventilation. Linezolid was added in the antibiotic treatment scheme in addition to ertapenem. The patient's state was considered very grave without any improvements due to ARDS with underlying polysegmental bilateral pneumonia. In general, symptoms and laboratory data suggested the onset of sepsis. Dexmedetomidine-induced sedation combined with the use of the AnaConDa system (Sedana Medical AB, Sweden) and sevoflurane were applied in case of excessive psychomotor excitement. The body temperature was 39.0°C for 24 hrs. The ECMO was continued at the flow rate of 5 L/min and the sweep gas flow of 4 L/min. Poor pulmonary oxygenation limited the reduction of the flow. A protective ventilation strategy was continued. Despite rales on auscultation, breathing sounds were heard well in all lung segments. A moderate amount of mucous expectoration was found during sanitation of the tracheobronchial tree.

According to the invasive hemodynamic monitoring performed with transpulmonary thermodilution, the patient's cardiac index was 3.0–3.5 l/min/m², and extravascular lung water was 14–21 ml/kg (the reference range in healthy adults is 3.0–7.0 ml/kg). The median blood pressure did not exceed 60 mmHg after adequate fluid infusion load. Thus, it required administration of 0.05–0.2 g/kg/min norepinephrine. Urine output decreased up to 0.5 ml/kg/hr despite a furosemide infusion of 10–40 mg/hr. Laboratory data were as following: arterial ABB: pH=7.493; pCO₂=39.5 mmHg, pO₂=87.7 mmHg; white blood cell count normalized (6.5×10⁹/L). However, there was a bilateral darkening of the lung tissue on the chest X-ray, thus indicating the worsening of the disease (Fig. 1 b). Taking into account sepsis, MODS and signs of septic shock, the decision was made to perform a 8-hour hemodialysis session using a high-permeability dialysis membrane Ultraflux EMIc2 (Fresenius Medical Care AG&Co. KGaA, Germany) followed by hemodiafiltration using a dialyzer with a high absorptive capacity, Toray BK-2.1P (Toray Medical Co., Ltd., Japan) 24 hrs later. Two sessions of renal replacement therapy (RRT) decreased the body temperature. They also allowed to reduce the norepinephrine dosage, even up to its total discontinuation during the procedure and the day after it. There was some improvement in the blood gases. Signs of encephalopathy were relived. However, attempts to reduce the impact of ECMO on the gas exchange during this period were accompanied with a decrease in SpO₂ up to 70–80%. These values required to switch to the previous ECMO modes.

On January 30, 2016 (the fifth day on ECMO, two sessions of RRT), the patient's state improved: we had an opportunity to reduce ECMO contribution to the gas exchange, leading to blood gases improvement. In addition, sedation was stopped, and the patient was in clear consciousness. Hemodynamic parameters improved without vasopressor support. The patient was successfully transferred from the control ventilation mode to the assist one. Laboratory data showed leukocytosis (up to 10.8×10⁹/L) with increased count of immature cell (up to 19%).

On January 2, 2016 (the seventh day on ECMO), there were no marked deterioration in the blood gases dur-



Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки (описание в тексте).

Fig. 2. Chest computed tomography (for more information refer to text).

ЭКМО была прекращена, выполнили удаление венозных канюль.

В период 03–08.02.16 г. клинически отмечали положительную динамику. Пациентку перевели на спонтанное дыхание через трахеостомическую трубку, а в последующем деканюлировали. Однако отмечали нарастание азотемии (мочевина – 22 ммоль/л, креатинин – 232 мкмоль/л), гипербилирубинемии до 41 мкмоль/л, а также из крови выделили возбудитель рода *Corynebacterium*. Провели очередной (3-й) сеанс гемодиализации на диализаторе Toray ВК-2.1Р в течение 8 часов с положительной клинико-лабораторной динамикой.

ing perfusion at a minimum flow rate of 1.5 L/min and a five-hour discontinuation of sweep gas flow. When the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was 230 on the previous ventilation modes, veno-venous ECMO was discontinued. The venous cannulas were removed.

During the period from February 3 until February 8, 2016, positive changes were observed. The patient was transferred to spontaneous breathing through a tracheostomy tube. Later, this tube was removed. However, the patient had azotemia (urea = 22 mmol/L, creatinine = 232 mmol/l) and high bilirubin levels (41 mol/l). *Corynebacterium* was found in blood. The patient underwent the third session of hemodiafiltration using the dia-

Clinical Observation

Клинические и лабораторные данные в период нахождения в ОР.
Clinical and laboratory data in the ICU.

Clinical data and Parameters	Clinical data and values of parameters on ICU days													
	1 st	2–3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th	10 th	11 th	12 th	13 th	14–18 th	
Delivery	+													
Sedation		+	+	+	+	+	+							
Mechanical ventilation		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
ECMO			+	+	+	+	+	+	+	+	+			
RRT EMiC2				+										
RRT Toray BK-2.1P							+						+	
Norepinephrine			+	+	+	+		+	+	+				
pH	7.4	7.3	7.1	7.5	7.4	7.5	7.4	7.5	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
FiO ₂ MV		100	100	40	40	40	40	40	40	40	40	40		
PaO ₂	76	66	53	105	88	108	125	123	128	116	105	87	104	
PaCO ₂	20	23	77	29	40	32	36	30	35	34	35	31	37	
SpO ₂	96	88	82	98	95	98	97	98	98	97	96	97	97	
SOFA score	4	4	11	7	12	11	9	9	9	7	6	5	2	

Примечание. Clinical data and values of parameters on ICU days – клинические данные и значения параметров по дням пребывания в ОР; Delivery – родоразрешение; Sedation – седация; Mechanical ventilation – ИВЛ; ECMO – ЭКМО; RRT – заместительная почечная терапия; Norepinephrine – норэпинефрин; MV – ИВЛ; score – баллы.

Спустя 18 суток интенсивной терапии в ОР, 08.02.16 г. пациентка в стабильном состоянии средней степени тяжести была переведена в пульмонологическое отделение, где проходила дальнейшее лечение и реабилитацию в течение 10 суток, после чего выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Перед переводом в отделение пульмонологии 08.02.16 г. выполнили компьютерную томографию грудной клетки. Отмечали картину двусторонней полисегментарной пневмонии в виде участков неоднородной инфильтрации легочной ткани справа неправильной формы в сегментах верхней и средней доли, а также слева в сегментах S12, S5 и во всех сегментах нижней доли. Полостей деструкции не выявили, бронхи проходимы (рис. 2). Стоит отметить, что данные визуализации не совпадали с клинико-лабораторной картиной, которая выглядела более оптимистично (см. таблицу)

Спустя 6 месяцев после выписки состояние пациентки не страдает. Проявлений ДН нет. Ведет активный образ жизни, занимается воспитанием ребенка.

Обсуждение

Пациентка, находясь на стационарном лечении, получала специфическую противовирусную терапию согласно рекомендациям Минздрава РФ. Следует отметить, что неэффективность данной специфической терапии и тяжесть состояния в конкретном случае объясняются фактами несвоевременного начала лечения (спустя 6 суток от начала заболевания), особенностями возбудителя (высокая вирулентность), наличием коморбидности (беременность, ожирение) [6].

Вено-венозная ЭКМО является вариантом респираторной поддержки при тяжелой острой дыхательной недостаточности у пациентов с ОРДС. Существующие руководства предлагают отличающиеся друг от друга критерии начала ЭКМО, что, в свою очередь, создает путаницу и

lyzer Toray BK-2.1P for 8 hours with a positive clinical and laboratory dynamics.

Eighteen days later, after the intensive care in the ICU, the patient was transferred to the Department of Pulmonary Medicine in a stable, moderately severe state on February 8, 2016. She underwent further treatment and rehabilitation for 10 days, and then she was discharged from the hospital in the satisfactory state.

Before transferring to the Department of Pulmonary Medicine, the chest computed tomography was performed on February 8, 2016. It demonstrated bilateral polysegmental pneumonia with heterogeneous infiltration of irregular shape in the right upper and middle lobes and in the left S12, S5 segments and all segments of the lower lobe. There were no destruction cavities found; bronchi were clear (Fig. 2). It was worth noting that the imaging findings did not correspond to the clinical and laboratory data, which seemed to be more optimistic (Table).

Six months after the discharge, the patient state was stable without any signs of respiratory failure. She was continuing an active lifestyle and raising her child.

Discussion

In the hospital, the patient received specific antiviral therapy recommended by the guidelines of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. It should be noted that inefficiency of this treatment and, particularly, the severity of the patient's state may be explained by the untimely treatment (6 days after the onset of symptoms), the pathogen with a high level of virulence, and comorbidities (pregnancy, obesity) [6].

Veno-venous ECMO is an option of choice for respiratory support in patients with severe acute respiratory distress syndrome. Existing guidelines list contradicting criteria for ECMO, thus, leading to confusion in decision-making process in the clinics with a small number of such patients. For example, according to the guidelines of the Extracorporeal

сложность в принятии решений в центрах, где поток пациентов, нуждающихся в данной методике, низкий. Например, согласно рекомендациям Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), показаниями для решения вопроса о начале ЭКМО при ДН является $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст. при $\text{FiO}_2 > 90\%$ и/или количестве баллов по шкале Murray — 2–3. Поводом же для начала ЭКМО при ДН, согласно рекомендациям ELSO, является $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ мм рт. ст. при $\text{FiO}_2 > 90\%$ и/или количестве баллов по шкале Murray — 3–4. Также ELSO предлагает критерии инициации ЭКМО при ОРДС на фоне гриппа H1N1, где к уже вышеупомянутым критериям добавлены $\text{Pplat} > 30$ см H_2O и/или потребность в вазоактивных препаратах. Кроме того, основополагающим критерием является потенциальная обратимость патологического процесса или возможность трансплантации легких [15, 16].

Согласно материалам согласительной конференции, прошедшей во Франции в декабре 2013 года и опубликованным в открытом доступе на Springer, инициация ЭКМО рекомендуется только в случае, если в полной мере была реализована стратегия «безопасной» ИВЛ (дыхательный объем 4–8 мл/кг идеальной массы тела, высокое РЕЕР, $\text{Pplat} \leq 30$ см H_2O , prone-позиция, миорелаксация). Критерии начала ЭКМО, согласно этим рекомендациям: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ мм рт. ст. при $\text{FiO}_2 > 100\%$ более трех часов или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ мм рт. ст. при $\text{FiO}_2 > 100\%$ более 6 часов, респираторный ацидоз с $\text{pH} < 7,20$ [17].

В рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению гриппа предлагаются следующие критерии начала ЭКМО при гриппе А (H1N1): рефрактерная гипоксемия: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ мм рт. ст. при $\text{FiO}_2 > 80\% + \text{РЕЕР} \leq 20$ см H_2O , $\text{Pplat} = 32$ см H_2O в сочетании с prone-позицией ± ингаляционный NO. Или же $\text{Pplat} \geq 35$ см H_2O при $\text{РЕЕР} = 5$ см H_2O и снижении дыхательного объема до минимального значения (4 мл/кг), и $\text{pH} \geq 7,15$ [18]. Стоит отметить, что такие критерии, в силу сложности, могут стать непонятными для клинициста и вызвать некорректное их трактование.

В представленном случае предпринималась попытка придерживаться концепции «безопасной» ИВЛ, однако в течение суток этот подход не привел к значимому улучшению оксигенации, что требовало «ужесточения» режимов вентиляции и способствовало формированию вентилятор-индуцированного повреждения легких и ПОН при сохраняющейся гипоксемии. Таким образом, у этой пациентки показанием для начала ЭКМО были критерии, предложенные ELSO. Однако, на наш взгляд, было бы предпочтительно более раннее начало экстракорпоральной оксигенации с целью не только предупреждения ПОН

Life Support Organization (ELSO), ECMO in patients with RF should be considered if a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ with $\text{FiO}_2 > 90\%$ and / or Murray score 2–3. ECMO is indicated if a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ with $\text{FiO}_2 > 90\%$ and / or Murray score 3–4. ELSO also proposes to initiate ECMO in patients with H1N1-induced ARDS and $\text{Pplat} > 30$ cm H_2O and / or need for vasoactive drugs in addition to the above criteria. Besides, the fundamental criterion is the potential reversibility of the disease or a possibility of transplantation [15, 16].

According to the report of a Consensus Conference (France, December, 2013) available in Springer, the ECMO is not recommended unless a protective ventilation strategy has been implemented (the breathing capacity of 4–8 ml/kg of the ideal body weight, high PEEP, $\text{Pplat} \leq 30$ cm H_2O , prone positioning, myorelaxation). The criteria for the ECMO initiation are as follows: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio is below 50 mmHg with $\text{FiO}_2 = 100\%$ for at least three hours or the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio is below 80 mmHg with $\text{FiO}_2 = 100\%$ for more than six hours, respiratory acidosis with a $\text{pH} < 7.20$ [17].

The guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation for the diagnosis and treatment of influenza suggest the following indications for ECMO in patients with flu A (H1N1): refractory hypoxemia, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mmHg with $\text{FiO}_2 > 80\% + \text{PEEP} \leq 20$ cm H_2O , $\text{Pplat} = 32$ cm H_2O in combination of prone position ± inhaled NO or $\text{Pplat} \geq 35$ cm H_2O on $\text{PEEP} = 5$ cm H_2O , decreased breathing capacity to 4 ml/kg, and $\text{pH} \geq 7.15$ [18]. It should be noted that these criteria are complicated may be misinterpreted by clinicians.

In the present case, a protective ventilation strategy was employed. However, the chosen strategy failed in 24 hrs and did not lead to any improvements in oxygenation. We had to change mechanical ventilation mode because it caused ventilator-induced lung injury and MODS with persistent hypoxemia. We initiated ECMO in this patient according to the indications in the ELSO guidelines. In our opinion, it would be preferable to start ECMO earlier in order to prevent MODS of hypoxic genesis and ventilator-induced lung injury. Apparently, there is a need for revision of the existing guidelines to define optimal timing for ECMO treatment.

Considering the use of ECMO in this case, it was important not only to assess the indications for it, but also all risks. There were serious organizational problems because the hospital, where the patient was admitted to, had no ECMO program. In Kemerovo, ECMO service can be provided only in the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, which possess all necessary equipment and qualified ECMO team, but the focus on obstetrical and gynecological patients in the institute is lacking. Health Care Department of the

гипоксического генеза, но и профилактики вентилятор-индуцированного повреждения легких. По всей видимости, возникает необходимость доработки существующих протоколов с целью оптимизации сроков начала своевременного высоко-технологического лечения.

При принятии решения о необходимости проведения ЭКМО в данном случае важной была не только оценка наличия показаний и степени риска. Возникали серьезные организационные проблемы, связанные с тем, что лечебное учреждение, в котором находилась больная, не имело возможности проведения ЭКМО. На тот момент в г. Кемерово технические возможности проведения данной процедуры, в том числе и обученный квалифицированный персонал, были только в ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», в компетенцию которого не входит оказание помощи акушерско-гинекологическим больным на собственной базе, а также отсутствовал опыт выездной работы по проведению подобных процедур в других ЛПУ. Вместе с тем, при участии департамента охраны здоровья населения Кемеровской области были преодолены административные проблемы и организована не только бригада, которая выполнила подключение аппарата ЭКМО, но и отдельный врачебный пост на все время проведения процедуры (7 суток).

Организационные проблемы, связанные с проведением ЭКМО за пределами учреждения, имеющего опыт экстракорпоральной перфузии и команду, были ведущими в плане сроков инициации. Это привело к отсрочке подключения ЭКМО на 8 часов. Данная проблема требует принятия отдельных решений, как, например, создание центра ЭКМО с возможностью транспорта «на себя» или организации выездной бригады с соответствующим оснащением и возможностью не только выезда по месту нахождения тяжелого больного, но и длительного пребывания как минимум одного дежурного врача на все время проведения процедуры.

Следует понимать, что сама по себе методика ЭКМО не является лечебной, а лишь позволяет временно поддержать обратимо утраченную газообменную функцию легких и позволить последним восстановиться при сниженной функциональной нагрузке. При этом основной акцент остается на интенсивной терапии причины острого легочного повреждения — вирусно-бактериальной пневмонии и связанных с ней системных осложнений. Учитывая клинико-лабораторную картину сепсиса (известный возбудитель, гипертермия $> 38^{\circ}\text{C}$, гипотония, требующая введения вазопрессоров, лейкопения с преобладанием юных форм, SOFA > 2 баллов) обоснованным было использование методов экстракорпорального очищения крови. В данном случае было

Кемерово Region, however, was helpful in overcoming administrative issues of high concern and supported the work of the ECMO team in the other hospital. The team started ECMO and used a separate doctor's station to monitor the procedure (7 days).

Organizational issues related to the initiation of ECMO outside the institution which had an experience in extracorporeal perfusion and a skilled team were leading problems delaying the ECMO initiation. Therefore, the delay in the ECMO initiation was 8 hrs. This problem requires certain decisions, such as the establishment of an ECMO center, which will either admit patients or send a team with the corresponding equipment which can visit a critically ill patient domiciliary or arrange the stay of at least one doctor to monitor the procedure.

It should be noted that ECMO is not a cure for the underlying cause of failure, but it is used for temporary replacement of temporarily lost gas exchange function of lungs and allows the lungs to recover due to reduced functional load. At that, we focused primarily on the underlying cause of acute lung injury: viral and bacterial pneumonia and other associated systemic complications. We used extracorporeal blood purification modalities because the patient had sepsis (known pathogen, temperature $> 38^{\circ}\text{C}$, hypotension, which required vasopressor administration, leukopenia with a predominance of young cells, SOFA score > 2). In this case, we preferred intermittent hemodialysis and hemodiafiltration using modern highly permeable polysulfone-based (EMiC2, Fresenius Medical Care, Germany) and polymethylmethacrylate membranes (BK-2,1P, Toray, Japan), which have high capacity for clearance of inflammatory mediators. In addition to sepsis, the patient had acute kidney injury and hypoxic SIRS (RIFLE class I), which required the use saluretics. We suppose that the use of filtration membranes with high sorption and filtration capacities ensured us to manage effectively systemic inflammation, sepsis and septic shock, and to restore kidney function.

Some researchers reported on a high risk of postpartum uterine bleeding in obstetric patients who received ECMO. These risks were mainly associated with the use of anticoagulants to prevent clotting of the extracorporeal circuit and infection [7–10]. In this case, the patient had sanguineous fluid from the internal genital organs during the first few days, which later changed to lochia. Abdominal and pelvic ultrasound was performed daily. Red blood parameters were continuously monitored. Our concerns about bleeding were not realized. Reaching a targeted activated clotting time (ACT) of between 140 and 180 s allowed us to avoid bleeding. It corresponded to the low threshold for ECMO using the supplies of the above manufactures.

отдано предпочтение интермиттирующим методикам гемодиализа и гемодиализации с применением современных высокопроницаемых мембран на основе полисульфона (EMiC2, Fresenius Medical Care, Германия) и полиметилметакрилата (BK-2,1P, Toya, Япония), которые обладают повышенным клиренсом воспалительных медиаторов. Кроме того, помимо проявлений сепсиса у пациентки имело место острое почечное повреждение на фоне гипоксии и ССВО (стадия I по RIFLE), что требовало использования салуретиков. На наш взгляд использование фильтрационных мембран с высокими сорбционными и фильтрационными потенциалами позволило не только эффективно купировать явления системного воспаления, сепсиса и септического шока, но и достаточно быстро восстановить функцию почек.

Ряд авторов указывают на крайне высокий риск послеродового маточного кровотечения у рожениц, которым проводилась ЭКМО. Эти риски объяснялись антикоагуляцией с целью профилактики тромбоза экстракорпорального контура, а также инфекцией [7–10]. В представленном случае в первых несколько суток отмечалось сукровичное отделяемое из половых путей, впоследствии сменившееся на лохии. Ежедневно выполнялось УЗИ брюшной полости и органов малого таза, контроль показателей красной крови. Кровотечения не возникло. Мы связываем это с тем, что АСТ поддерживалось в пределах 140–180 секунд, что соответствует нижней границе нормы при проведении ЭКМО с использованием систем вышеуказанного производителя.

Литература

1. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Стец В.В., Половников С.Г. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 6–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-6-17>
2. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Карпун Н.А. Оптимизация мониторинга гемодинамики больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 18–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24>
3. Смелая Т.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Белопольская О.Б., Сальникова Л.Е. Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 24–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-24-38>
4. 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>
5. Duggal A., Pinto R., Rubenfeld G., Fowler R.A. Global variability in reported mortality for critical illness during the 2009-10 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-regression to guide reporting of outcomes during disease outbreaks. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155044. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155044>. PMID: 27170999
6. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A., Donnelly C.A., Carlino L.O., Owen R., Paterson B., Pelletier L., Vachon J., Gonzalez C., Hongjie Y., Zijian F., Chuang S.K., Au A., Buda S., Krause G., Haas W., Bonmarin I., Taniguchi K., Nakajima K., Shobayashi T., Takayama Y., Sunagawa T., Heraud J.M., Orelle A., Palacios E., van der Sande M.A., Wielders C.C., Hunt D., Cutter J., Lee V.J., Thomas J., Santa-Olalla P., Sierra-Moros M.J., Hanshaworakul W., Ungchusak K., Pebody R., Jain S., Mounts A.W.; WHO Working Group for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection. Risk factors for severe

Conclusion

This clinical case demonstrates positive effects of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and modern methods of detoxification in puerpera with severe viral pneumonia caused by flu A (H1N1) virus. Organizational problems related to selection of criteria for extracorporeal gas exchange and to its implementation in an institution inexperienced and unequipped for the procedure were specified. The accumulation of clinical experience in treating these patients and development of standardized protocols taking into account data on safety and efficacy of extracorporeal techniques are required.

Закключение

Данное наблюдение демонстрирует положительные эффекты сочетанного применения вено-венозной ЭКМО и современных методов детоксикации в лечении тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии у роженицы на фоне гриппа А (H1N1). Обозначены проблемы организационного характера, возникшие как при определении показаний к проведению экстракорпорального газообмена, так и связанные с его выполнением в учреждении, не имеющем опыт и соответствующее техническое оснащение. Необходимо накопление опыта лечения подобных пациентов для выработки единых протоколов с учетом данных об эффективности и безопасности экстракорпоральных методов.

References

1. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Stets V.V., Polovnikov S.G. Safety-mode respiratory support in nosocomial pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (2): 6–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-6-17>. [In Russ., In Engl.]
2. Avdeykin S.N., Tyurin I.N., Karpun N.A. Efficiency of transpulmonary thermodilution in the optimization of intensive treatment in patients with severe nosocomial pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (2): 18–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24>. [In Russ., In Engl.]
3. Smelaya T.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Belopolskaya O.B., Salnikova L.E. Search for common molecular genetic markers of nosocomial pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 24–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-24-38>. [In Russ., In Engl.]
4. Ketsko Y.L., Lunina A.V., Petrovskaya E.V., Lyamin A.V. Evaluation of the efficiency of antibiotic therapy in patients with viral and bacterial pneumonia in 2009/2011. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (4): 33–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-33-40>. [In Russ., In Engl.]
5. Duggal A., Pinto R., Rubenfeld G., Fowler R.A. Global variability in reported mortality for critical illness during the 2009-10 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-regression to guide reporting of outcomes during disease outbreaks. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155044. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155044>. PMID: 27170999
6. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A., Donnelly C.A., Carlino L.O., Owen R., Paterson B., Pelletier L., Vachon J., Gonzalez C., Hongjie Y., Zijian F., Chuang S.K., Au A., Buda S., Krause G., Haas W., Bonmarin I., Taniguchi K., Nakajima K., Shobayashi T., Takayama Y., Sunagawa T., Heraud J.M., Orelle A., Palacios E., van der Sande M.A., Wielders C.C., Hunt D., Cutter J., Lee V.J., Thomas J., Santa-Olalla P., Sierra-Moros M.J., Hanshaworakul W., Ungchusak K., Pebody R., Jain S., Mounts A.W.; WHO Working Group

Clinical Observation

- outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011; 8 (7): e1001053. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001053>. PMID: 21750667
7. Sharma N.S., Wille K.M., Bellot S.C., Diaz-Guzman E. Modern use of extracorporeal life support in pregnancy and postpartum. *ASAIO J.* 2015; 61 (1): 110-114. <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.000000000000154>. PMID: 25248040
 8. Nair P., Davies A.R., Beca J., Bellomo R., Ellwood D., Forrest P., Jackson A., Pye R., Seppelt I., Sullivan E., Webb S. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (4): 648-654. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2138-z>. PMID: 21318437
 9. Cunningham J.A., Devine P.C., Jelic S. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (3 Pt 2): 792-795. PMID: 17018505
 10. Moore S.A., Dietl C.A., Coleman D.M. Extracorporeal life support during pregnancy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151 (4): 1154-1160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.12.027>. PMID: 26825433
 11. Bagshaw S.M., Sood M.M., Long J., Fowler R.A., Adhikari N.K.; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Acute kidney injury among critically ill patients with pandemic H1N1 influenza A in Canada: cohort study. *BMC Nephrology.* 2013; 14: 123. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-123>. PMID: 23763900
 12. Vallejos A., Arias M., Cusumano A., Coste E., Simon M., Martinez R., Mendez S., Raño M., Sintado L., Lococo B., Blanco C., Cestari J. Dialysis for acute kidney injury associated with influenza a (H1N1) infection. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; 24 (3): 527-533. <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.111045>. PMID: 23640625
 13. Martin-Loeches I., Papiol E., Rodríguez A., Diaz E., Zaragoza R., Granada R.M., Socias L., Bonastre J., Valverdú M., Pozo J.C., Luque P., Juliá-Narvaéz J.A., Cordero L., Albaya A., Serón D., Rello J.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. *Crit. Care.* 2011; 15 (1): R66. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10046>. PMID: 21342489
 14. Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Чурляев Ю.А., Мalyugin E.Ф., Тутолмин Е.И., Воробьев А.А., Шипаков В.Е., Шукевич Л.Е., Воеводин С.В., Григорьев Е.В. Лечение вирусно-бактериальных пневмоний у беременных и родильниц в период сезонного гриппа 2009 г. (многочетное исследование). *Общая реаниматология.* 2010; 6 (5): 5-10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-5-5>
 15. Extracorporeal Life Support Organization. H1N1 Specific Supplements to the ELSO General Guidelines. 2009: 1-4. <http://www.else.org/Portals/0/Files/else%20h1n1%20specific%20guidelines.pdf>
 16. Extracorporeal Life Support Organization. Guidelines for Adult Respiratory Failure. 2013: 1-10. <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/989d4d4d14cusersshyerdocumentsel-soguidelinesforadultrespiratoryfailure1.3.pdf>
 17. Richard C., Argaud L., Blet A., Boulain T., Contentin L., Dechartres A., Dejode J.-M., Donetti L., Fartoukh M., Fletcher D., Kuteifan K., Lasocki S., Liet J.-M., Lukaszewicz A.-C., Mal H., Maury E., Osman D., Outin H., Richard J.-C., Schneider F., Tamion F. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann. Intensive Care.* 2014; 4: 15. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-4-15>. PMID: 24936342
 18. Чучалин А.Г., Шестакова И.В., Тюрин И.Е., Протченко И.Е., Белевский А.С., Авдеев С.Н. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. М.: ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 2016: 29.
- Поступила 08.12.2016**
- for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection.* Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011; 8 (7): e1001053. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001053>. PMID: 21750667
7. Sharma N.S., Wille K.M., Bellot S.C., Diaz-Guzman E. Modern use of extracorporeal life support in pregnancy and postpartum. *ASAIO J.* 2015; 61 (1): 110-114. <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.000000000000154>. PMID: 25248040
 8. Nair P., Davies A.R., Beca J., Bellomo R., Ellwood D., Forrest P., Jackson A., Pye R., Seppelt I., Sullivan E., Webb S. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (4): 648-654. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2138-z>. PMID: 21318437
 9. Cunningham J.A., Devine P.C., Jelic S. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (3 Pt 2): 792-795. PMID: 17018505
 10. Moore S.A., Dietl C.A., Coleman D.M. Extracorporeal life support during pregnancy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151 (4): 1154-1160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.12.027>. PMID: 26825433
 11. Bagshaw S.M., Sood M.M., Long J., Fowler R.A., Adhikari N.K.; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Acute kidney injury among critically ill patients with pandemic H1N1 influenza A in Canada: cohort study. *BMC Nephrology.* 2013; 14: 123. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-123>. PMID: 23763900
 12. Vallejos A., Arias M., Cusumano A., Coste E., Simon M., Martinez R., Mendez S., Raño M., Sintado L., Lococo B., Blanco C., Cestari J. Dialysis for acute kidney injury associated with influenza a (H1N1) infection. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; 24 (3): 527-533. <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.111045>. PMID: 23640625
 13. Martin-Loeches I., Papiol E., Rodríguez A., Diaz E., Zaragoza R., Granada R.M., Socias L., Bonastre J., Valverdú M., Pozo J.C., Luque P., Juliá-Narvaéz J.A., Cordero L., Albaya A., Serón D., Rello J.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. *Crit. Care.* 2011; 15 (1): R66. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10046>. PMID: 21342489
 14. Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Churlyayev Yu.A., Malyugin E.F., Tutolmin E.I., Vorobyev A.A., Shipakov V.E., Shukevich L.E., Voevodin S.V., Grigoryev E.V. Treatment of viral-bacterial pneumonias in pregnant women and puerperas in the 2009 seasonal influenza period (a multicenter study). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2010; 6 (5): 5-10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-5-5>. [In Russ., In Engl.]
 15. Extracorporeal Life Support Organization. H1N1 Specific Supplements to the ELSO General Guidelines. 2009: 1-4. <http://www.else.org/Portals/0/Files/else%20h1n1%20specific%20guidelines.pdf>
 16. Extracorporeal Life Support Organization. Guidelines for Adult Respiratory Failure. 2013: 1-10. <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/989d4d4d14cusersshyerdocumentsel-soguidelinesforadultrespiratoryfailure1.3.pdf>
 17. Richard C., Argaud L., Blet A., Boulain T., Contentin L., Dechartres A., Dejode J.-M., Donetti L., Fartoukh M., Fletcher D., Kuteifan K., Lasocki S., Liet J.-M., Lukaszewicz A.-C., Mal H., Maury E., Osman D., Outin H., Richard J.-C., Schneider F., Tamion F. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann. Intensive Care.* 2014; 4: 15. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-4-15>. PMID: 24936342
 18. Chuchalin A.G., Shestakova I.V., Tyurin I.E., Protchenko I.E., Belevsky A.S., Avdeyev S.N. Guidelines for the diagnosis and treatment of influenza. Moscow: FGBU «NII pulmonologii» FMBA Rossii; 2016: 29. [In Russ.]
- Received 08.12.2016**

Глюкозо-инсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии (обзор)

И. А. Козлов^{1,2}, Т. В. Клыпа³

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, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Glucose-insulin Mixture as a Cardioprotective Agent in Cardiology and Cardiac Surgery (Review)

Igor A. Kozlov^{1,2}, Tatiana V. Klypa³

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, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

³ Federal Scientific and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of the Russia,
28 Orekhovy bulvar, Moscow 115682, Russia

В обзоре литературы представлен анализ публикаций, посвященных использованию инсулино-глюкозной смеси в качестве кардиопротектора при остром инфаркте миокарда и при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением (ИК). Кратко изложены исторические аспекты внедрения инсулино-глюкозной терапии в кардиологии и кардиохирургии. Проанализированы возможные механизмы действия глюкозо-инсулин-калиевой смеси при острой ишемии и инфаркте миокарда (нормализация электрических процессов на мембране кардиомиоцитов, пополнение метаболических субстратов и увеличение гликолитической продукции аденозинтрифосфорной кислоты, снижение интенсивности окисления неэстерифицированных жирных кислот, уменьшение апоптоза и др.). Рассмотрены результаты клинических исследований по назначению смеси при остром инфаркте миокарда, включая данные мета-анализов. Продемонстрировано, что роль и клиническая эффективность рассматриваемой лечебно-профилактической меры при остром инфаркте миокарда остаются предметом дискуссии и требует дальнейших исследований. Также проанализированы современные концепции, объясняющие кардиопротекторные эффекты глюкозы и инсулина при операциях с ИК (уменьшение инсулинорезистентности, активизация анаплерозиса, стимуляция внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих сохранение жизнеспособности клеток, снижение выраженности системной воспалительной реакции, иммуномодулирующее действие, и др.). Представлены результаты клинических исследований, включая данные рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, выполненных за последние 5 лет и продемонстрировавших отсутствие влияния глюкозо-инсулиновой терапии на госпитальную летальность. Вместе с тем, в ряде работ выявлены и обсуждаются ее положительные эффекты: снижение частоты периоперационных инфарктов миокарда, уменьшение интенсивности инотропной поддержки, лучшие значения послеоперационного сердечного индекса и укорочение длительности послеоперационной искусственной вентиляции легких, пребывания в отделении интенсивной терапии и др. Сделано заключение, что в последние годы отмечается возврат интереса к лечебно-профилактическому использованию глюкозо-инсулиновой смеси как в экстренной кардиологии, так и в кардиохирургии.

Ключевые слова: *глюкозо-инсулин-калиевая смесь; адьювантная кардиопотекция; инсулин; глюкоза; углеводный метаболизм при остром инфаркте миокарда; гипергликемия в кардиохирургии*

The literature review presents an analysis of publications describing the use of a glucose-insulin mixture as a cardioprotective agent in acute myocardial infarction and in cardiac surgeries with extracorporeal circulation (ECC). It summarizes historical aspects of implementation of the glucose-insulin therapy in cardiology and cardiac surgery. Possible mechanisms of action of the glucose-insulin-potassium mixture in acute ischemia and myocardial infarction were analyzed (normalization of electrical processes on the cardiomyocyte membrane, replenishment of metabolic substrates and increased production rate of adenosine triphosphoric acid due to gly-

Адрес для корреспонденции:

Игорь Козлов
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence to:

Igor Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

colysis, decreased intensity of non-esterified fatty acid oxidation, decreased apoptosis, etc.). It discusses results of clinical studies evaluating prescription of the mixture for acute myocardial infarction, including data from meta-analyses. It demonstrated that the role and the clinical efficacy of the preventive and therapeutic measure under consideration in acute myocardial infarction are still the subject of discussion and require further research. It also analyzed modern concepts explaining the cardioprotective effects of insulin and glucose during surgeries with ECC (decreased insulin resistance, activation of anaplerosis, stimulation of intracellular signaling pathways maintaining the viability of cells, reduction of the severity of systemic inflammatory response, immunomodulating effect, etc.). Review discusses results of clinical studies including data from randomized clinical trials and meta-analyses performed over the last 5 years that demonstrated the absence of the effect of the glucose-insulin therapy on the hospital mortality. Various studies demonstrated its positive effects including decreased incidence of perioperative myocardial infarctions and intensity of inotropic support, increased values of postoperative cardiac index, decreased duration of postoperative mechanical ventilation and ICU stay, etc. Review concludes that the interest to the therapeutic and preventive use of the glucose-insulin mixture in both emergency cardiology and cardiac surgery has been revived recently.

Key words: *glucose-insulin-potassium mixture; adjuvant cardioprotection; insulin; glucose; carbohydrate metabolism in acute myocardial infarction; hyperglycemia in cardiac surgery*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-57-72

Введение

Глюкозо-инсулиновая кардиотропная терапия, по-видимому, является одной из старейших лечебных мер, сохранивших актуальность до наших дней и продолжающих привлекать внимание исследователей. Более 100 лет назад в *British Medical Journal* A.Goulston описал успешное применение больших количеств тростникового сахара для лечения дилатационной кардиомиопатии, клапанных пороков сердца и некоторых других этиологических вариантов хронической недостаточности кровообращения [1]. Во введении автор указал, что посылкой к такому лечению нарушений функции сердца явились данные о большой роли гликогена в работе мышц. В 1927 г. M.B.Visscher и E.A.Muller [2] продемонстрировали, что инсулин повышает сократительную функцию изолированного сердца млекопитающих, не оказывая прямого действия на интенсивность окислительных процессов в миокарде. В 1933 г. C.L.Evans и соавт. в эксперименте продемонстрировали, что в ишемизированном миокарде возрастает потребление глюкозы [3].

На начальном этапе развития кардиохирургии с искусственным кровообращением (ИК) возможность метаболической защиты миокарда от пагубных эффектов ишемии-реперфузии с помощью естественного биоэнергетического субстрата глюкозы и анаболического гормона инсулина, регулирующего углеводный метаболизм, вновь привлекла внимание исследователей. Превентивная инфузия глюкозы и инсулина, направленная на увеличение интрамиокардиальных запасов гликогена, должна была поддержать биоэнергетику сердца во время пережатия аорты за счет анаэробного гликолиза. В 1959 г. H.L.Conn и соавт. [4] показали в эксперименте, что при отсутствии специальных мер защиты миокарда увеличенный за счет подготовки глюкозой и инсули-

Introduction

The glucose-insulin cardiotropic therapy is apparently one of the oldest therapeutic options that have preserved their relevance to the present day and continue to attract the attention of researchers. More than 100 years ago, in the *British Medical Journal*, A.Goulston described an experience of the successful use of large quantities of sugarcane for the treatment of dilated cardiomyopathy, valvular heart defects and other etiological variants of chronic circulatory failure [1]. In the introduction, the author stated that data on a significant role of glycogen in muscles functioning became a precondition for the treatment of heart dysfunctions. In 1927, M.B.Visscher and E.A.Muller [2] demonstrated that insulin increased the contractile function of an isolated mammal's heart without any direct effect on the intensity of oxidative processes in the myocardium. In 1933, the experiment of C.L.Evans et al. demonstrated that the consumption of glucose increased in the ischemic myocardium.

In the earliest period of the development of cardiac surgery with extracorporeal circulation (ECC), researchers' interest in the possibility of metabolic protection of the myocardium from harmful effects of ischemia-reperfusion using a natural bioenergetic substrate, glucose, and an anabolic hormone, insulin, which regulates the carbohydrate metabolism, revived. A preventive infusion of glucose and insulin to increase intramyocardial stocks of glycogen was supposed to support heart's bioenergetics during the aortic cross-clamping due to anaerobic glycolysis. In 1959, H.L.Conn et al. [4] demonstrated the cardioprotective effect of glycogen stocks augmented due to administration of glucose and insulin had a limited duration without specific protective measures for the myocardium. Lactate accumulation and acidosis quickly become the main factors affecting cardiomyocytes.

ном запас гликогена в условиях полной аноксии обладает очень ограниченным по времени кардиопротекторным эффектом; основными повреждающими кардиомиоциты факторами быстро становятся накопившийся лактат и ацидоз.

В начале 1960-х годов Sodi-Pallares D. и соавт. в серии работ предприняли попытку обосновать назначение глюкозы, инсулина и калия на терапевтической модели ишемии-реперфузии — остром инфаркте миокарда (ОИМ) [5–10]. Инфузия глюкозо-инсулин-калиевой смеси (ГИКС), которую авторы называли «поляризующей», должна была, прежде всего, обеспечить электрическую стабильность миокарда, насыщая кардиомиоциты K^+ и нормализуя мембранный потенциал действия, а также предоставить сердцу дополнительный метаболический субстрат, который требует меньшего количества кислорода при ишемии. Инсулин в этой ситуации служил, по мнению авторов, в основном, «мессенджером» для K^+ и глюкозы. Исследователи продемонстрировали, что ГИКС уменьшает электрокардиографические признаки ОИМ и снижает частоту аритмий [5, 7].

После публикации работ Sodi-Pallares D. и соавт. наметились два основных направления применения ГИКС: интенсивное лечение ОИМ и адьювантная кардиопротекция в сердечной хирургии.

Глюкоза и инсулин при ОИМ

Механизм действия. Обсуждали несколько эффектов ГИКС при остром инфаркте миокарда [11, 12]. Антиаритмические свойства объясняли мембраностабилизацией кардиомиоцитов. Значимым также считалось благоприятное влияние на метаболизм ишемизированного миокарда. Известно, что в условиях ишемии обмен неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) протекает с образованием токсичных метаболитов и свободных радикалов, снижающих сократимость и вызывающих желудочковые аритмии. Кроме того, НЭЖК, увеличивая уровень ацилкарнитина, могут оказывать мембран-повреждающее действие [13]. Увеличение гликолитической продукции АТФ за счет поступления экзогенной глюкозы должно снижать интенсивность окисления НЭЖК. Кроме того, инсулин, ингибируя липолиз, снижает в крови уровень этих соединений. Рассматривали также такие потенциально возможные эффекты ГИКС, как уменьшение ишемической контрактуры миокарда, протекторные эффекты на гладкую мускулатуру коронарных артерий с профилактикой ангиоспазма, усиление спонтанного фибринолиза, уменьшение реперфузионного повреждения и профилактику феномена «no-reflow» после реваскуляризации миокарда и др. [11, 14]. Возможным кардиопротекторным

In early 1960s, in a number of works, Sodi-Pallares D. et al. made an attempt to provide reasons for prescription of glucose, insulin, and potassium using a therapeutic model of ischemia-reperfusion, i.e. an acute myocardial infarction (AMI) [5–10]. An infusion of glucose-insulin-potassium mixtures (GIPM) called a «polarizing» one by authors, first of all, should ensure the electrical stability of the myocardium by saturating cardiomyocytes with K^+ and normalizing the membrane action potential, as well as provide an additional metabolic substrate for the heart which requires less oxygen in ischemia. Authors thought that in this situation insulin served mainly as a «messenger» for K^+ and glucose. Researchers demonstrated that the GIPM relieved electrocardiographic AMI symptoms and reduced the incidence of arrhythmias [5, 7].

When the works of Sodi-Pallares D. and colleagues were published, the GIPM was applied by two principal ways, the intensive AMI treatment and adjuvant cardioprotection in cardiac surgery.

Glucose and Insulin in AMI

The mechanism of action. Several effects of GIPM in acute myocardial infarction have been discussed [11, 12]. Its antiarrhythmic properties were attributed to cardiomyocyte membrane stabilization. Its favorable effect on the metabolism of ischemic myocardium was also considered relevant. The metabolism of non-esterified fatty acids (NEFA) in ischemia is known to take place with the formation of toxic metabolites and free radicals impairing the contractility and causing ventricular arrhythmias. In addition, NEFA may damage membranes by increasing the acylcarnitine level [13]. Increased glycolytic ATP production due to administration of exogenous glucose should reduce the intensity of the NEFA oxidation. In addition, insulin reduces the blood levels of these compounds by inhibiting lipolysis. The potential effects of the GIPM (such as the reduction of ischemic myocardial contracture, protective effects on smooth muscles of coronary arteries, angiospasm prevention, increased spontaneous fibrinolysis, reduction of reperfusion damage, and prevention of the no-reflow phenomenon after myocardial revascularization, etc.) have been discussed [11, 14]. Reduction of cardiomyocyte apoptosis which is activated after the ischemic-reperfusion damage may represent the another possible cardioprotective effect of GIPM. Significant reduction in apoptosis mediators in blood of AMI patients underwent coronary angioplasty and GIPM injections was also described [15].

Results of clinical studies. Increased number of studies was dedicated to the prescription of GIPM or its components in AMI. B. Mittra's articles published in 1965–1967 were the first reports describing a sig-

механизмом ГИКС может быть и уменьшение апоптоза кардиомиоцитов, активация которого наступает при ишемически-реперфузионном повреждении. Описано значимое снижение содержания в крови медиаторов апоптоза у больных ОИМ, которым выполнили коронарную ангиопластику и вводили ГИКС [15].

Результаты клинических исследований.

Назначению ГИКС или ее компонентов при ОИМ посвящено большое число исследований. Первыми сообщениями о существенном снижении летальности от ОИМ за счет назначения больным глюкозы и калия (перорально) и инсулина (подкожно) явились статьи В. Mittra, опубликованные в 1965–1967 гг. [16, 17]. По итогам своих исследований автор рекомендовал изученную лечебную меру в качестве стандартной.

Определенный итог многочисленным исследованиям, выполненным в интервале между 1965–1987 гг., был подведен в мета-анализе, охватившем 1932 больных [11]. Авторы сделали вывод, что ГИКС способствует снижению госпитальной летальности при ОИМ на 28%. В начале 2000-х годов было выполнено развернутое клиническое исследование (GIPS-I), которое продемонстрировало, что 8–12-часовая инфузия ГИКС влияет на 30-дневную летальность у больных без признаков хронической недостаточности кровообращения, которым выполняют коронароангиопластику по поводу ОИМ, однако не оказывает значимого влияния на этот показатель в общей популяции и у больных с сердечной недостаточностью [12]. Затем было показано, что 24-часовая инфузия ГИКС больным ОИМ с подъемом сегмента ST обеспечивает уменьшение ремоделирования левого желудочка через 6 месяцев после ангиопластики [14].

Однако, несмотря на значительное число публикаций, описывающих благоприятные клинические эффекты ГИКС, в настоящее время с позиций доказательной медицины ее нельзя рекомендовать в качестве стандартной лечебной меры при ОИМ. В 2010 г. был выполнен мета-анализ, охвативший результаты лечения 28 374 больных за 40-летний период [18]. Авторы продемонстрировали идентичную 30-дневную летальность в группах больных, получавших и не получавших ГИКС на госпитальном этапе. Был сделан вывод, что при реализации современных протоколов лечения ОИМ, включая фибринолизис и первичную коронарную ангиопластику, назначение ГИКС не влияет на клинические результаты. Более того, не отметили эффективности ГИКС в подгруппе больных, у которых не была достигнута реперфузия миокарда. Таким образом, целесообразность применения ГИКС в процессе госпитального лечения ОИМ в настоящее время считается не доказанной. Однако время оконча-

тельного снижения в АМИ-связанной смертности из-за назначения пероральной глюкозы и калия и подкожного инсулина [16, 17]. На основании своих исследований, автор рекомендовал эту терапевтическую меру к рассмотрению в качестве стандарта.

А мета-анализ, включающий данные о 1932 пациентах, обобщивших клинические исследования, проведенные в период с 1965 по 1987 гг. [11]. Авторы заключили, что ГИКС способствовал снижению смертности от АМИ-связанной госпитальной смертности. В начале 2000-х годов, в рамках клинического исследования (GIPS-I) было проведено исследование. Оно продемонстрировало, что 8–12-часовая инфузия ГИКС повлияла на 30-дневную смертность у пациентов без признаков хронической недостаточности кровообращения, которым выполняли коронарную ангиопластику при АМИ; однако, она не оказала значимого влияния на этот параметр в общей популяции и у пациентов с сердечной недостаточностью [12]. Затем было продемонстрировано, что 24-часовая инфузия ГИКС пациентам с АМИ с подъемом сегмента ST способствовала снижению ремоделирования левого желудочка через 6 месяцев после ангиопластики [14].

Однако, несмотря на большое количество публикаций, описывающих благоприятный клинический эффект ГИКС, его нельзя рекомендовать в качестве стандартной терапевтической опции при АМИ с точки зрения доказательной медицины. В 2010 г. мета-анализ, обобщивший результаты лечения 28 374 пациентов в возрасте более 40 лет, был проведен [18]. Авторы продемонстрировали сходные 30-дневные смертельные исходы в группах пациентов, получивших и не получивших ГИКС во время госпитального лечения. Они заключили, что назначение ГИКС не повлияло на клинические исходы при современном лечении АМИ, включающем фибринолизис и первичную коронарную ангиопластику. Кроме того, исследования не выявили эффекта ГИКС в подгруппе пациентов, у которых не была достигнута реперфузия миокарда. Поэтому, целесообразность назначения ГИКС при АМИ в условиях стационара считается не доказанной. Однако, окончательный вывод о ее эффективности в настоящее время не сделан.

Нельзя исключить, что временной интервал между развитием острой ишемии и началом введения ГИКС является фактором, определяющим его эффект. Результаты многоцентрового исследования IMMEDIATE были опубликованы недавно. Оно продемонстрировало, что назначение ГИКС пациентам с острым коронарным синдромом во время предгоспитального лечения дает ряд положительных эффектов. ГИКС не повлиял на 30-дневную смертность, но снизил частоту кардиальных арестов и смертности в стационаре. Кроме того, площадь инфаркта была равна 10% от массы миокарда левого желудочка в группе пациентов, получивших ГИКС на 30-й день лечения, и только 2% при использовании ГИКС ($P < 0.01$) [19]. Анализ результатов через год после лечения продемонстрировал, что

тельного решения вопроса о назначении ГИКС в рассматриваемой клинической ситуации еще не наступило.

Не исключено, что определяющим эффектом ГИКС фактором является временной интервал между развитием острой ишемии и началом введения смеси. В самое последнее время опубликованы результаты многоцентрового исследования IMMEDIATE, показавшего, что назначение ГИКС больным с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе лечения обеспечивает ряд положительных эффектов. Не влияя на 30-дневную летальность, введение ГИКС снижало частоту остановок сердца и госпитальной летальности. Кроме того, размер зоны инфаркта к 30-м суткам лечения в группе контроля составлял 10% массы миокарда левого желудочка, а при использовании ГИКС — только 2% ($p < 0,01$) [19]. При анализе отдаленных результатов через год после лечения установили, что у больных ОИМ с подъемом сегмента ST, получавших ГИКС, совокупная частота неблагоприятных исходов (годовая летальность и/или остановки сердца и/или госпитализации по поводу хронической недостаточности кровообращения) была значительно ниже, чем в контрольной группе [20]. Таким образом, роль и клиническая эффективность ГИКС при ОИМ остаются предметом и дискуссии, и дальнейших исследований.

Глюкоза и инсулин в кардиохирургии

Вопрос об использовании ГИКС в кардиохирургии еще более сложен и дискусионен, чем ее назначение при ОИМ. В 1969 г. M.V.Braimbridge и соавт. [21] опубликовали сообщение об успешных операциях трехклапанного протезирования, в котором упоминали эффективное послеоперационное назначение ГИКС (50 Ед. инсулина, 50% раствор глюкозы и 50 экв К⁺) для лечения желудочковых аритмий и низкого сердечного выброса, не корригирующегося инотропными средствами.

В дальнейшем, сообщения о применении ГИКС у кардиохирургических больных неоднократно публиковались различными авторами. Причем, в отличие от кардиологии, наряду с использованием «классического» варианта ГИКС, многие клиницисты описывали назначение глюкозо-инсулиновой смеси (ГИС), используя раствор калия хлорида для коррекции уровня калиемии по показаниям. Поэтому в дальнейшем будем использовать аббревиатуру ГИС.

В начале 1980-х годов серию исследований выполнили W.Haider и соавт. [22–27]. Авторы описывали успешное использование ГИС с повышенными дозами инсулина для улучшения кардиопротекции во время пережатия аорты, а также в комплексной терапии острой сердечной недоста-

cumulative frequency of adverse outcomes (1-year mortality and/or cardiac arrest, and/or hospitalization for chronic circulatory insufficiency) was significantly lower in STEMI patients receiving GIPM than that in the reference group [20]. Therefore, the role and the clinical efficacy of the GIPM for AMI remains a subject of discussions and further research.

Glucose and Insulin in Cardiac Surgery

The problem of using the GIPM in cardiac surgery is even more complicated and disputable than its prescription in AMI. In 1969, M. V. Braimbridge et al. [21] published a report on successful tricuspid valve replacement surgeries that included an effective post-operative prescription of GIPM (50 U of insulin, 50% glucose solution and 50 meq of K⁺) for treatment of ventricular arrhythmias and low cardiac output irresponsive to inotropic agents.

After that, several studies demonstrated the use of GIPM in cardiosurgical patients. In addition to a «classic» variant of the GIPM, many clinicians have reported on prescription of glucose-insulin mixture (GIM) using a potassium chloride solution for correction of the potassemia level, when indicated. Therefore, hereinafter the mixture will be referred to as GIM.

In early 1980s, W.Haider et al. carried out a series of studies. [22–27]. The authors described a successful use of the GIM with increased doses of insulin to improve cardioprotection during aortic cross-clamping, as well as a part of combined treatment of acute heart failure. According to their data, the improved myocardial bioenergetics due to GIM administration allowed to reduce the doses of cardiotoxic agents significantly; at that, the cardiac output increased and clinical outcomes improved.

National studies during the same period have also demonstrated favorable effects of the GIM and elevated doses of insulin on myocardial function and severity of perioperative hyperglycemia [28–31]. One experimental study demonstrated that an insulin infusion increased the pumping ability of the heart and velocity characteristics of contractility [29]. Hypothesis was suggested that autoimmune factors contributed to genesis of perioperative hyperglycemia, and possible prevention of the latter with GIM was due to a lower titer of autoantibodies against insulin [30, 31]. In addition, the authors demonstrated that ultrahigh doses of insulin could provide the recovery of myocardial sensitivity to sympathomimetic drugs in case of persistent acute heart failure and inability to discontinue the cardiopulmonary bypass [28].

The mechanism of cardioprotection. Positive clinical effects of the GIM relevant for cardiosurgical patients were explained not only by the improvement of myocardial bioenergetics, but also by sever-

точности. По их данным улучшение биоэнергетики миокарда на фоне введения ГИС позволяло существенно снижать дозировки кардиотонических препаратов, при этом повышался сердечный выброс и улучшались клинические исходы.

Отечественные исследования этого периода времени также показали благоприятное влияние ГИС и повышенных дозровок инсулина на функцию миокарда, а также на выраженность периперационной гипергликемии [28–31]. В эксперименте было установлено, что инфузия инсулина повышает насосную функцию сердца и скоростные характеристики сократимости [29]. Была высказана гипотеза об аутоиммунном компоненте в генезе периперационной гипергликемии и возможности профилактики последней при использовании ГИС за счет снижения титра аутоантител к инсулину [30, 31]. Кроме того, авторы продемонстрировали, что сверхвысокие дозировки инсулина могут обеспечить восстановление чувствительности миокарда к симпатомиметическим препаратам при рефрактерной острой сердечной недостаточности и невозможности прекратить ИК [28].

Механизм кардиопротекции. Положительные клинические эффекты ГИС, важные для кардиохирургических больных, объясняли не только улучшением биоэнергетики миокарда, но и рядом других патофизиологических механизмов. Прежде всего, обсуждали описанное еще в конце 1950-х годов [4] увеличение интрамиокардиальных запасов гликогена. Последний может в течение некоторого времени поддерживать в анаэробных условиях синтез АТФ и фосфокреатина. Полагали, что увеличенные запасы гликогена улучшают переносимость миокардом ишемии и облегчают восстановление его сократительной функции [26, 32, 33]. Высказывалось также мнение, что протекторную роль играют не внутриклеточные запасы гликогена, а инсулиновая стимуляция метаболизма гликогена [34]. Значимость этого протекторного механизма в реальных клинических условиях, очевидно, ограничена, тем более, что во время пережатия аорты поступление инсулина к миокарду практически прекращается. Более того, высказывались опасения, что чрезмерная активизация анаэробного гликолиза может вызывать лактат-ацидоз, сопровождающийся повреждением кардиомиоцитов [16, 35].

Мембранстабилизирующие и антиаритмические эффекты ГИС (ГИКС) обсуждались на начальном этапе клинического внедрения методики. Применительно к кардиохирургии предполагали, что увеличенное поступление калия в кардиомиоциты облегчает восстановление синусового ритма, снижает риск послеоперационных желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий [22, 32, 33]. В более поздних исследованиях роль этого протекторного механизма подвергалась сомнению [36].

al other pathophysiological mechanisms. First of all, the increase in intramyocardial glycogen stocks was discussed in late 1950s [4]. Glycogen was shown to sustain the ATP and phosphocreatine synthesis under anaerobic conditions for limited time. It was believed that increased glycogen stocks improved the myocardial tolerance to ischemia and facilitated the recovery of its contractile functions [26, 32, 33]. There was also a theory that intracellular glycogen stocks were not the factors playing a protective role, but the insulin stimulation of glycogen metabolism did [34]. The significance of this protector mechanism under actual clinical conditions is obviously limited, taking into account that the flow of insulin to the myocardium virtually stops during aortic cross-clamping. Moreover, there were fears that excessive activation of anaerobic glycolysis could cause lactate acidosis accompanied by damage of cardiomyocytes [16, 35].

Membrane stabilizing and antiarrhythmic effects of the GIM (GIPM) were discussed at the initial stage of clinical implementation of the procedure. It was assumed (similarly for cardiac surgery) that an increased inflow of potassium to cardiomyocytes facilitated the restoration of the sinus rhythm and reduced the risk of postoperative ventricular arrhythmias and atrial fibrillation [22, 32, 33]. In later studies, the role of this protector mechanism was challenged [36].

Improved glucose utilization in the myocardium during GIM administration takes place due to the effect of insulin on transmembrane glucose transporters (GLUT). GLUT-4 typical for myocardium is insulin-dependent; under the effect of the hormone, its expression can be increased several times; as a result, the activity of Na-K-ATPases increases and the myocardial contractility improves [16, 22, 28]. Data demonstrated that the glucose utilization in the myocardium increased by more than 50% during reperfusion after warm blood cardioplegia under the effect of GIM [37].

Decreased blood NEFA level due to GIM administration is an important effect because the surgical stress inevitably leads to hypercatecholaminemia resulting in lipolysis. Adverse effects of the NEFA metabolism in ischemic myocardium have been discussed above. Systemic insulin administration is believed to reduce lipolysis due to direct inhibition of hormone-sensitive lipases in fat tissue, as well as due to activation of mitochondrial acetyl-CoA-carboxylase directly inhibiting the NEFA oxidation [16]. In an experimental model of cardiac surgery, it has been demonstrated that reperfusion with GIM after cardioplegia reduces utilization of NEFA in the myocardium by more than 1.5-fold [37].

Reduced insulin resistance typical for cardio-surgical operations with ECC is discussed as one of possible effects of GIM [29–31, 38]. Apparently,

Улучшение утилизации глюкозы в миокарде при введении ГИС обусловлено влиянием инсулина на систему трансмембранных переносчиков глюкозы (GLUT). GLUT-4, характерные для миокарда, являются инсулин-зависимыми; под влиянием гормона их экспрессия может увеличиваться в несколько раз, в результате возрастает активность Na-K-АТФаз и улучшается контрактильность миокарда [16, 22, 28]. В эксперименте показано, что при реперфузии после тепловой кровяной кардиоopleгии под влиянием ГИС утилизация глюкозы в миокарде возрастает более, чем на 50% [37].

Снижение уровня НЭЖК в крови в результате введения ГИС представлялось важным эффектом, так как операционный стресс неизбежно приводит к гиперкатехоламинемии, метаболическим компонентом которой является липолиз. Неблагоприятные эффекты метаболизма НЭЖК в ишемизированном миокарде рассмотрены выше. Считают, что системное введение инсулина обеспечивает уменьшение липолиза за счет прямого ингибирования гормон-чувствительных липаз жировой ткани, а также за счет активации митохондриальной ацетил-КоА-карбоксилазы, прямо ингибирующей окисление НЭЖК [16]. На экспериментальной модели кардиохирургической операции показано, что после кардиоopleгии реперфузия с ГИС обеспечивает снижение утилизации НЭЖК в миокарде более, чем в 1,5 раза [37].

В качестве одного из возможных эффектов ГИС обсуждают также уменьшение инсулинорезистентности, характерной для кардиохирургических операций с ИК [29–31, 38]. По-видимому, подобная концепция не лишена оснований. Введение ГИС в настоящее время продолжают рассматривать в качестве потенциально эффективной меры профилактики периоперационной инсулинорезистентности и гипергликемии у больных диабетом второго типа [39]. Получены данные, что интраоперационное назначение ГИС при выполнении реваскуляризации миокарда с ИК больным диабетом первого и второго типа облегчает коррекцию гипергликемии и снижает потребность в инсулине [40].

Вместе с тем, высказывают опасения, что введение ГИС может усугублять периоперационную гипергликемию [16]. В настоящее время не вызывает сомнений, что гипергликемия «запускает» и усугубляет многочисленные патологические процессы. Гипергликемия усиливает апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток коронарных артерий за счет различных механизмов, в частности увеличения секреции фактора некроза опухолей (TNF- α) и экспрессии его рецепторов, влияния на метаболизм оксида азота и др. [41–44]. При гипергликемии нарушаются фармакологическое прекодиционирование и поскодиционирование миокарда ингаляционными анестетиками и лево-

such a concept is not without reason. At present, administration of GIM is still considered as a potentially effective preventive measure of perioperative insulin resistance and hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [39]. There are data that intraoperative prescription of the GIPM during myocardial revascularization with ECC in type 1 and 2 diabetic patients facilitates correction of hyperglycemia and reduces the need for insulin [40].

However, some fears were expressed that administration of the GIM could worsen the perioperative hyperglycemia [16]. At present, there is no doubt that hyperglycemia «triggers» numerous pathological processes and worsens them. Hyperglycemia enhances the apoptosis of cardiomyocytes and endothelial cells of coronary arteries via a variety of mechanisms, particularly, via increased secretion of tumor necrosis factor (TNF- α) and the expression of its receptor, or affecting the metabolism of nitric oxide, etc. [41–44]. In case of hyperglycemia, pharmacological preconditioning and postconditioning of myocardium is deployed through inhalation anesthetics and levosimendan. This effect is based on inhibition of the activity of ATP-dependent potassium channels in cardiomyocyte mitochondria [45–47]. Hyperglycemia induces impairment of immunity by increasing the secretion of TNF- α and other proinflammatory cytokines including interleukin-18 due to increased expression of pro-inflammatory transcription factors [48]; it also impairs hemostasis system predisposing the patient to hypercoagulation [49], affects the endothelium-dependent vasodilation and worsens the oxidative stress [42, 50]. In the liver, heart, and kidney cells, the excess of glucose causes toxic effects due to impairment of mitochondria and reduces autophagy, a process intended to eliminate damaged organelles and toxic protein disintegration products [42, 51]. Finally, high blood concentrations of glucose can provoke osmotic diuresis causing hypovolemia and reduced cardiac output [52]. Hyperosmolarity can also predispose to cerebral complications [16].

Currently, the need for correction of hyperglycemia in cardiac surgical patients is undisputed [53]. Experts believe that introduction of insulin, which provides «rigid» control of hyperglycemia in the postoperative period, significantly reduces the mortality in this patient population. There are data demonstrating that the achievement of normoglycemia using insulin provides an effective cardioprotection [54]. During an elective myocardial revascularization, the infusion of insulin and glucose in modes that support normoglycemia reduces the postcardioplegic increase in blood troponin I and inhibits the AMP-activated protein kinase, indicating a decrease in cellular consequences of ischemia [55].

A number of other mechanisms of the cardioprotective effects of the GIM or insulin were also dis-

сименданом. В основе этого эффекта лежит торможение активности АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий кардиомиоцитов [45–47]. Гипергликемия вызывает нарушения иммунитета, увеличивая секрецию не только ТНФ- α , но и других провоспалительных цитокинов, интерлейкина-18 и провоспалительных факторов транскрипции [48], оказывает неблагоприятное влияние на систему гемостаза, предрасполагая к гиперкоагуляции [49], нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию и усугубляет оксидативный стресс [42, 50]. В клетках печени, миокарда и почек избыточное содержание глюкозы вызывает токсические эффекты за счет повреждения митохондрий, а также снижает аутофагию, направленную на удаление поврежденных органелл и токсичных продуктов распада белков [42, 51]. Наконец, высокая концентрация глюкозы в крови может провоцировать осмотический диурез, приводя к уменьшению объема циркулирующей крови, гиповолемии и снижению сердечного выброса [52]. Гиперосмолярность также может предрасполагать к мозговым осложнениям [16].

В настоящее время необходимость корректировать выраженную гипергликемию у кардиохирургических больных не вызывает сомнений [53]. По коллегиальному мнению экспертов введение инсулина, обеспечивающее «жесткий» контроль гипергликемии в послеоперационный период, существенно снижает летальность у этой категории больных. Получены данные, что достижение нормогликемии за счет инсулина обеспечивает эффективную кардиопротекцию [54]. Во время плановой реваскуляризации миокарда инфузия инсулина и глюкозы в режимах, поддерживающих нормогликемию, снижает посткардиолегический прирост содержания в крови тропонина I и ингибирует АМФ-активируемую протеинкиназу, что свидетельствует об уменьшении клеточных эффектов ишемии [55].

Обсуждается еще ряд механизмов, объясняющих кардиопротекторные эффекты ГИС или инсулина. Предполагают, что ГИС вызывает активизацию анаплерозиса — промежуточных ферментативных реакций, обеспечивающих восстановление достаточного пула субстратов для функционирования цикла Кребса, и повышает доступность аминокислот, необходимых для белкового синтеза в кардиомиоцитах [56–57]. Установлено, что интраоперационное введение ГИС стимулирует синтез гормона и факторов роста после плановой реваскуляризации миокарда [58]. Отдельные исследователи объясняют увеличение сердечного выброса в результате введения ГИС уменьшением постнагрузки за счет снижения периферического сосудистого сопротивления [59–60].

Кроме того, в эксперименте доказано, что инсулин повышает толерантность кардиомиоцитов к

цуссид. It is assumed that the GIM activates anaplerosis, intermediate enzymatic reactions ensuring the restoration of a sufficient pool of substrates for the functioning of the Krebs cycle and increases the availability of amino acids needed for protein synthesis in cardiomyocytes [56–57]. It has been established that the intra-operative introduction of the GIM stimulates the synthesis of hormones and growth factors after an elective myocardial revascularization [58]. Several studies demonstrated an increase in cardiac output as a result of the GIM introduction to decreased afterload due to reduced peripheral vascular resistance [59–60].

In addition, an experiment demonstrated that insulin increased cardiomyocytes' tolerance to ischemia by direct activation of specific intracellular signaling pathways ensuring preservation of the cell viability under the effect of different adverse factors [61–62]. The influence of the GIM on intracellular signaling pathways, in particular, on those regulating the functions of mitochondria-associated proteins has been also demonstrated in clinical trials over recent years [63]. At that, the direct insulin stimulation of intracellular signaling system regulated by the O-linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) [63] was emphasized; the latter is an integral component of the system which provides a cellular response to physiological and pathophysiological stimuli, in particular, protection against the oxidative stress. In addition, the ability of O-GlcNAc to regulate the GLUT system by supporting the transportation of glucose and providing cellular effects of insulin was considered.

Relief of the severity of a systemic inflammatory reaction is an important aspect of organ-protective (in general) and cardioprotective (in particular) effects of insulin, which is confirmed by a decrease in blood levels of proinflammatory cytokines [54, 64]. Finally, insulin enhances the phagocytic activity of neutrophils, thus reducing the risk of infectious complications [65].

Results of clinical studies. A meta-analysis published in 2004 and covering data on 468 patients was the first study with the highest level of evidence evaluating the GIM effectiveness in cardiac surgical patients [66]. It demonstrated that the use of the GIM provides a higher post-perfusion growth of the cardiac output and a 1.8-fold decrease in the incidence of postoperative ciliary arrhythmia. The authors noted that only 11 of 35 works dedicated to the problem carried out in 1970–2002 were suitable for the analysis.

J.D. Schipke et al. [16] explained the small number of studies with a high level of evidence dedicated to the GIM clinical effectiveness in cardiac surgery despite the 40-year experience of its use using a number of reasons. First of all, in most studies, clinicians did not perform a proper randomization to study

ишемии, прямо активируя специфические внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивающие сохранение жизнеспособности клеток при различных патологических воздействиях [61-62]. В последние годы влияние ГИС на внутриклеточные сигнальные пути, в частности, регулирующие функции митохондрий-ассоциированных белков получены и в клинических исследованиях [63]. При этом акцентируют внимание на прямой стимуляции инсулином внутриклеточной сигнальной системы, регулируемой O-связанным β -N-ацетилглюкозаминном (O-GlcNAc) [63], который является интегральным компонентом системы, обеспечивающей клеточный ответ на физиологические и патофизиологические стимулы, в частности, защиту от оксидативного стресса. Кроме того, рассматривают способность O-GlcNAc регулировать систему GLUT, поддерживая транспорт глюкозы и обеспечивая клеточные эффекты инсулина.

Важным аспектом органопротекторных, в целом, и кардиопротекторных, в частности, эффектов инсулина является снижение выраженности системной воспалительной реакции, что подтверждено уменьшением уровня в крови провоспалительных цитокинов [54, 64]. Наконец, инсулин повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, что снижает риск инфекционных осложнений [65].

Результаты клинических исследований

Первым исследованием с высоким уровнем доказательности, посвященным оценке эффективности ГИС у кардиохирургических больных, явился мета-анализ, опубликованный в 2004 г. и охвативший 468 больных [66]. Было установлено, что использование ГИС обеспечивает больший постперфузионный прирост сердечного выброса и снижение в 1,8 раза частоты послеоперационной мерцательной аритмии. Авторы отметили, что из 35 работ по теме, выполненных в 1970–2002 гг., подходящими для анализа оказались только 11.

Малое количество исследований с высоким уровнем доказательности, посвященных клинической эффективности ГИС в кардиохирургии, несмотря на более чем 40-летний опыт ее использования, J. D. Schipke и соавт. [16] объяснили рядом причин. Прежде всего, в большинстве исследований клиницисты не выполняли четкой рандомизации групп, что делает малоубедительными полученные результаты. Кроме того, очень значительно варьировались схемы назначения компонентов ГИС и, особенно, дозировки инсулина: от 10 Ед до 1 Ед/кг/ч или 400 Ед/сут. В одном из исследований дозировка препарата достигла даже 600 Ед в виде болюса с последующей инфузией еще 600 Ед. Отсутствовала стандартизация этапов введения: ГИС инфузирвали

groups, thus providing poor evidence for the findings. In addition, the GIM ingredient dosing regimens differed greatly, especially the insulin dosage: from 10 IU to 1 IU/kg/h or 400 IU/day. In one study, the dose was as high as 600 IU as a bolus dosing followed by an infusion of 600 IU more. There was no standardization of introduction steps: GIM was infused before, during and/or after the surgery. The patient population, performed surgical interventions, ECC and aortic cross-clamping duration, myocardial protection methods and other characteristics of the surgeries demonstrated high variability of laboratory data. Finally, the protocols of the carried out trials differed significantly. For example, of 38 studies carried out in 1981–2003, creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) was evaluated in 8 (21%), and troponin I only 3 (8%) studies. All the above factors made it difficult to analyze the results from the point of view of the evidence-based medicine.

After that, randomized clinical studies demonstrated contradictory results. For example, it was shown that in elective myocardial revascularization with ECC, an intra-operative GIM introduction provided the cardioprotective effect in the form of improved pumping ability of the heart and oxygen transport optimization after ECC [67]. At that, the effect was pronounced when high (2 IU/kg per 1 L of 30% glucose solution) and low (32 IU/L of 10% glucose solution) insulin doses were used.

In another study, it was demonstrated that the intraoperative GIM infusion of (80 IU of insulin in 500 ml of 5% glucose solution) improved the systolic function of the left ventricle and had no cardioprotective effect during the elective myocardial revascularization with ECC in patients with type 2 diabetes [68].

Similarly to the clinical studies, the conclusions of the meta-analyses performed in 2010–2011 are contradictory. One of them analyzed data from 20 studies over the period 1978–2006 (2943 patients who underwent revascularization of the myocardium with ECC) and showed that the GIM did not affect the hospital mortality and the incidence of postoperative ciliary arrhythmia. It was concluded that the GIM should not be prescribed as a standard medical measure because it produced no positive effect and no evidence of its safety were obtained [69]. The feature of this study was the analysis of the endpoints in the general observation group, which included patients with and without diabetes, as well as patients receiving insulin only during cardioplegia. Of 1498 observations in the GIPM group, 857 patients were treated in 4 studies where insulin at a dose of 10 IU/L was included in the cardioplegic solution used during emergency revascularization of the myocardium. Results of these studies did not show any benefits of insulin-containing cardioplegia. It is unlikely that the latter can be characterized as a full-fledged therapy using GIM.

предоперационно, во время или/и после операций. Большой вариабельностью отличались контингент больных, выполненные оперативные вмешательства, длительность ИК и пережатия аорты, методики защиты миокарда и другие характеристики операций. Наконец, протоколы выполненных исследований также существенно отличались. Например, из 38 исследований, выполненных в 1981–2003 гг., МВ-фракцию креатинфосфокиназы (МВ КФК) оценивали в 8 (21%), а тропонин I — только в 3 (8%). Все это закономерно затрудняло анализ с позиций доказательной медицины.

В дальнейшем, рандомизированные клинические исследования давали противоречащие друг другу результаты. Например, было показано, что при плановых реваскуляризациях миокарда в условиях ИК интраоперационное введение ГИС обеспечивает кардиопротекторный эффект, проявляющийся улучшением насосной функции оперированного сердца и оптимизацией транспорта кислорода после ИК [67]. Причем эффект был выражен при использовании высоких (2 Ед/кг в 1 л 30% раствора глюкозы) и низких (32 Ед/л 10% раствора глюкозы) дозировок инсулина.

В другом исследовании авторы показали, что интраоперационная инфузия ГИС (80 Ед инсулина в 500 мл 5% раствора глюкозы) не улучшает систолическую функцию левого желудочка и не оказывает кардиопротекторного эффекта во время плановой реваскуляризации миокарда с ИК у больных диабетом II типа [68].

Также как результаты клинических исследований, противоречат друг другу выводы мета-анализов, выполненных в 2010–2011 гг. Авторы одного из них на основе анализа данных 20 исследований за 1978–2006 гг. (2943 больных, которым выполнили реваскуляризацию миокарда в условиях ИК) показали, что ГИС не влияет на госпитальную летальность и частоту послеоперационной мерцательной аритмии. Был сделан вывод, что ГИС не следует назначать в качестве стандартной лечебной меры, так как положительных эффектов она не вызывает, а доказательства ее безопасности не получены [69]. Особенности этого исследования был анализ конечных точек в общей группе наблюдений, куда были включены больные без диабета и с наличием этого заболевания, а также получавшие инсулин только во время кардиоплегии. Из 1498 наблюдений «группы ГИКС» 857 больных относились к 4 работам, в которых инсулин в дозе 10 Ед/л входил в состав кардиоплегического раствора, использованного во время экстренных реваскуляризаций миокарда. Авторы этих исследований не выявили каких-либо преимуществ инсулин-содержащей кардиоплегии. Вряд ли последнюю можно квалифицировать, как полноценную терапию с помощью ГИС.

Another meta-analysis examined data from 2113 patients published in 33 studies carried out over the period from 1977 till 2008. [70]. Patients with and without diabetes who underwent surgeries with ECC for the coronary heart disease and valve defects were enrolled in the studies. The analysis was performed in both general population and subgroups (with and without diabetes, before and after 2000, etc.). The authors identified a number of positive effects of the GIM: decreased incidence of perioperative myocardial infarctions, decreased intensity of the inotropic support, better values of postoperative cardiac index and decreased duration of postoperative mechanical ventilation, and decreased ICU stay. Favorable effects of the GIM administration were observed in various subgroups; at that, in patients with diabetes, they were registered only when a careful control of glycemia was provided.

Another meta-analysis published in 2012 confirmed that the GIM reduced the incidence of perioperative myocardial infarctions and reduced the need for inotropic support in patients who underwent revascularization of the myocardium. At the same time, postoperative ciliary arrhythmia occurred more frequently in the GIM group [71].

Well-designed clinical studies performed over recent years demonstrated clear clinical advantages of the GIM in different categories of cardiosurgical patients, including those at high risk. GIPM infusions (40 IU of insulin, 500 mL of 10% glucose and 40 meq of KCl at an infusion rate of 1 mL/kg/h) started 10 hours before the surgery and continued until removal of the aortic clamp during revascularization of the myocardium in patients with a low left ventricular ejection fraction provided almost a two-fold decrease in the postoperative growth of natriuretic B-type peptide and a significant reduction of the postoperative mechanical ventilation [72]. During elective myocardial revascularization of the myocardium in diabetic patients, the intraoperative GIM infusion provided a greater of postoperative stability of the cardiac output, lower incidence of ciliary arrhythmia and a better control of glycemia with less insulin requirements as compared to the reference group [40]. Satisfactory results were obtained with GIM in emergency revascularization of the myocardium without AC. The GIM infusion (325 IU of insulin, 500 mL of 50% glucose and 80 meq of potassium at an infusion rate of 0.3 mL/kg/h) in the intraoperative and early postoperative period after a multivessel coronary artery bypass graft surgery provided a significant relief of biochemical signs of myocardial damage: decreased blood level of MB-CPK and troponin T [73]. Recently published data confirming the essential role of hyperglycemia correction during prescription of the GIM to AMI patients undergoing coronary bypass surgery attracted much attention [74]. Based on the

В другом мета-анализе изучили данные 2113 больных из 33 работ, выполненных в 1977–2008 гг. [70]. В исследование были включены больные, оперированные с ИК по поводу ишемической болезни сердца и клапанных пороков, с диабетом и без. Анализ выполнили как в общей популяции, так и в подгруппах (с диабетом и без, до и после 2000 года и др.). Авторы выявили целый ряд положительных эффектов ГИС: снижение частоты периоперационных инфарктов миокарда, уменьшение интенсивности инотропной поддержки, лучшие значения послеоперационного сердечного индекса и укорочение длительности послеоперационного пребывания в отделении интенсивной терапии. Благоприятные последствия введения ГИС проявлялись в различных подгруппах, причем у больных диабетом их регистрировали только тогда, когда был обеспечен тщательный контроль гликемии.

Еще один мета-анализ, опубликованный в 2012 г., подтвердил, что ГИС снижает частоту периоперационных инфарктов миокарда и уменьшает потребность в инотропной поддержке у больных, которым выполняют реваскуляризацию миокарда. Вместе с тем, в «группе ГИС» чаще регистрировали послеоперационную мерцательную аритмию [71].

В последние годы выполнено несколько хорошо организованных клинических исследований, продемонстрировавших отчетливые клинические преимущества ГИС у разных категорий кардиохирургических больных, в том числе высокого риска. Инфузия ГИКС (40 Ед инсулина, 500 мл 10% глюкозы и 40 мЭкв КСI со скоростью 1 мл/кг/ч), которую начинали за 10 ч до операции и продолжали до снятия зажима с аорты, при реваскуляризации миокарда у больных с низкой фракцией изгнания левого желудочка обеспечила практически двукратное снижение послеоперационного прироста натрийуретического пептида В-типа и существенное укорочение послеоперационной ИВЛ [72]. При выполнении плановой реваскуляризации миокарда больным диабетом интраоперационная инфузия ГИС в сравнении с контрольной группой обеспечила большую послеоперационную стабильность сердечного выброса, меньшую частоту мерцательной аритмии и лучший контроль гликемии с меньшей потребностью в инсулине [40]. Вполне удовлетворительный результат получен от применения ГИС при экстренных реваскуляризациях миокарда без ИК. Инфузия ГИС (325 Ед инсулина, 500 мл 50% глюкозы и 80 мЭкв калия со скоростью 0,3 мл/кг/ч) в интраоперационный и ранний послеоперационный период многосудистых коронарных шунтирований обеспечила существенное уменьшение биохимических признаков повреждения миокарда — снижение уровня в крови МВ КФК и тропонина Т [73]. Большой интерес представили не-

immunohistochemical study of stem cells, myocytes precursors and proliferation markers in myocardial biopsies obtained from the peri-infarction area during the surgery, the authors found that a «rigid» control of glycemia provided the best regenerative potential of the cardiac muscle after the infarction.

Adjuvant cardioprotection in the surgical treatment of patients with severe myocardial hypertrophy is an individual aspect of the GIM application in cardiac surgery. In 2011, results of a randomized clinical trial of clinical and metabolic effects of the perioperative GIM introduction in the surgical treatment of aortic stenosis were published [63]. After examination of 217 patients randomized in 2 groups the authors found that the GIPM reduces the incidence of low cardiac output episodes after aortic valve replacement by more than 3-fold; it also significantly reduces the need for inotropic medications. This study confirmed the assumption about the potential effectiveness of the GIPM in the surgical treatment of aortic stenosis published in early 1980s. Then it was shown that increased sensitivity to insulin and high glucose utilization regressing after aortic valve replacement was typical for patients with myocardial hypertrophy [75–76]. The authors interpreted the obtained data as manifestations of metabolic heart adaptation which created a basis for prescription of the GIPM in the perioperative period. Modern researchers [63] suggest the involvement of the cardioprotection mechanism provided by O-GlcNAc. The latter affects the function of the mitochondria-associated proteins that increase cardiomyocyte resistance to ischemia-reperfusion, stimulates the transport of glucose through the GLUT system, etc. [77, 78].

Conclusion

Therefore, there is a more than 50-year experience in the use of GIM (GIPM) as a cardioprotective measure. Large number of randomized clinical trials and meta-analyses carried out over the recent years allows to consider the use of GIM (GIPM) in cardiac surgery and pre-admission intensive treatment of AMI as a clinically effective preventive measure which can be prescribed at a clinician's discretion. However, the use of GIM (GIPM) cannot be considered a routine and standardized technique of adjuvant cardioprotection so far. Recently, the interest to the therapeutic and preventive use of the GIM (GIPM) in both emergency cardiology and cardiac surgery has been revived. Further research in this field is undoubtedly reasonable.

давно опубликованные данные, подтверждающие важнейшую роль коррекции гипергликемии при назначении ГИС больным ОИМ, которым выпол-

няют коронарное шунтирование [74]. На основании гистохимического изучения стволовых клеток — предшественников миоцитов и маркеров пролиферации в биоптатах миокарда, полученных во время операций из перинфарктной зоны, авторы установили, что «жесткий» контроль гликемии обеспечивает лучший регенеративный потенциал сердечной мышцы, перенесшей инфаркт.

Отдельным аспектом использования ГИС в кардиохирургии является адыювантная кардиопротекция при хирургическом лечении больных с выраженной гипертрофией миокарда. В 2011 г. опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования клинических и метаболических эффектов периоперационного введения ГИС при хирургическом лечении аортального стеноза [63]. В результате обследования 217 больных, рандомизированных на 2 группы, авторы установили, что ГИКС более, чем в 3 раза снижает частоту эпизодов низкого сердечного выброса после протезирования аортального клапана, а также значительно уменьшает потребность в инотропных препаратах. Это исследование подтвердило предположение о потенциальной эффективности ГИКС при хирургическом лечении аортального стеноза, высказанное еще в начале 1980-х годов. Тогда было показано, что для больных с гипертрофией миокарда характерны повышенная чувствительность к инсулину и высокая утилизации глюкозы, регрессирующие после аортального протезирования [75–76]. Авторы трактовали по-

лученные данные как проявления метаболической адаптации сердца, создающей основания для активного назначения ГИКС в интраоперационный период. Современные исследователи [63] предполагают реализацию механизма кардиопротекции, обеспечиваемого O-GlcNAc. Последний влияет на функции митохондрий-ассоциированных белков, повышающих устойчивость кардиомиоцитов к ишемии-реперфузии, стимулирует транспорт глюкозы через систему GLUT и др. [77, 78].

Заключение

Опыт использования ГИС (ГИКС) в качестве кардиопотекторной меры насчитывает более 50 лет. Значительная часть выполненных за последние годы рандомизированных клинических исследований и мета-анализов дает основания считать применение ГИС (ГИКС) во время кардиохирургических операций, а возможно и на догоспитальном этапе интенсивного лечения ОИМ, клинически эффективной лечебно-профилактической мерой и дает основания назначать ее по усмотрению клиницистов. Тем не менее, применение ГИС (ГИКС) до настоящего времени нельзя считать рутинной и стандартизированной мерой адыювантной кардиопротекции. Вместе с тем, в последние годы отмечается отчетливый возврат интереса к лечебно-профилактическому использованию ГИС (ГИКС) как в экстренной кардиологии, так и в кардиохирургии. Несомненно, це-

Литература

1. Goulston A. A note on the beneficial effect of the ingestion of cane sugar in certain forms of heart disease. *Br. Med. J.* 1911; 1 (2620): 615. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.2620.615>. PMID: 20765508
2. Visscher M.B., Müller E.A. The influence of insulin upon the mammalian heart. *J. Physiol.* 1927; 62 (4): 341–348. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1927.sp002364>. PMID: 16993855
3. Evans C.L., De Graff A.C., Kosaka T., Mackenzie K., Murphy G.E., Vacek T., Williams D.H., Young F.G. The utilization of blood sugar and lactate by the heart-lung preparation. *J. Physiol.* 1933; 80 (1): 21–40. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1933.sp003068>. PMID: 16994482
4. Conn H.L., Wood J.C., Morales G.S. Rate of change in myocardial glycogen and lactic acid following arrest of coronary circulation. *Circ. Res.* 1959; 7 (5): 721–727. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.7.5.721>. PMID: 13811523
5. Sodi-Pallares D., Testelli M.R., Fishleder B.L., Bisteni A., Medrano G.A., Friedland C., De Micheli A. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am. J. Cardiol.* 1962; 9 (2): 166–181. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90035-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(62)90035-8). PMID: 13914751
6. Sodi-Pallares D., De Micheli A., Medrano G., Fishleder B., Bisteni A., Friedland C., Testelli M. Effect of glucose-insulin-potassium solutions on the electrocardiogram in acute and chronic coronary insufficiency. *Mal. Cardiovasc.* 1962; 3: 41–79. PMID: 13989829
7. Sodi-Pallares D., Bisteni A., Medrano G.A., Testelli M.R., De Micheli A. The polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. *Dis. Chest.* 1963; 43 (4): 424–432. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.43.4.424>. PMID: 13993178
8. Calva E., Mujica A., Bisteni A., Sodi-Pallares D. Oxidative phosphorylation in cardiac infarct. Effect of glucose-KCl-insulin solution. *Am. J. Physiol.* 1965; 209: 371–375. PMID: 14321136
9. DeMicheli A., Medrano G.A., Sodi-Pallares D. Effects of some electrolyte solutions on the electrocardiographic course in experimental acute myocardial infarct. *Rev. Investig. (Guadalajara)*. 1964; 4: 53–63. PMID: 14322700

References

1. Goulston A. A note on the beneficial effect of the ingestion of cane sugar in certain forms of heart disease. *Br. Med. J.* 1911; 1 (2620): 615. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.2620.615>. PMID: 20765508
2. Visscher M.B., Müller E.A. The influence of insulin upon the mammalian heart. *J. Physiol.* 1927; 62 (4): 341–348. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1927.sp002364>. PMID: 16993855
3. Evans C.L., De Graff A.C., Kosaka T., Mackenzie K., Murphy G.E., Vacek T., Williams D.H., Young F.G. The utilization of blood sugar and lactate by the heart-lung preparation. *J. Physiol.* 1933; 80 (1): 21–40. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1933.sp003068>. PMID: 16994482
4. Conn H.L., Wood J.C., Morales G.S. Rate of change in myocardial glycogen and lactic acid following arrest of coronary circulation. *Circ. Res.* 1959; 7 (5): 721–727. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.7.5.721>. PMID: 13811523
5. Sodi-Pallares D., Testelli M.R., Fishleder B.L., Bisteni A., Medrano G.A., Friedland C., De Micheli A. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am. J. Cardiol.* 1962; 9 (2): 166–181. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90035-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(62)90035-8). PMID: 13914751
6. Sodi-Pallares D., De Micheli A., Medrano G., Fishleder B., Bisteni A., Friedland C., Testelli M. Effect of glucose-insulin-potassium solutions on the electrocardiogram in acute and chronic coronary insufficiency. *Mal. Cardiovasc.* 1962; 3: 41–79. PMID: 13989829
7. Sodi-Pallares D., Bisteni A., Medrano G.A., Testelli M.R., De Micheli A. The polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. *Dis. Chest.* 1963; 43 (4): 424–432. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.43.4.424>. PMID: 13993178
8. Calva E., Mujica A., Bisteni A., Sodi-Pallares D. Oxidative phosphorylation in cardiac infarct. Effect of glucose-KCl-insulin solution. *Am. J. Physiol.* 1965; 209: 371–375. PMID: 14321136
9. DeMicheli A., Medrano G.A., Sodi-Pallares D. Effects of some electrolyte solutions on the electrocardiographic course in experimental acute myocardial infarct. *Rev. Investig. (Guadalajara)*. 1964; 4: 53–63. PMID: 14322700

10. Sodi-Pallares D., De Micheli A., Martinesi L., Medrano G.A. Effects of some electrolyte solutions on the electrocardiographical evolution of acute experimental infarct. *Atti. Soc. Ital. Cardiol.* 1964; 25: 107–112. PMID: 14135096
11. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation.* 1997; 96 (4): 1152–1156. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.96.4.1152>. PMID: 9286943
12. van der Horst I.C., Zijlstra F., van 't Hof A.W., Doggen C.J., de Boer M.J., Suryapranata H., Hoorntje J.C., Dambrink J.H., Gans R.O., Bilo H.J.; Zwolle Infarct Study Group. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (5): 784–791. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00830-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00830-1). PMID: 12957421
13. Schipke J.D., Friebe R., Gams E. Forty years of glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery: a review of randomized, controlled trials. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29 (4): 479–485. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.01.023>. PMID: 16481185
14. Bucciarelli-Ducci C., Bianchi M., De Luca L., Battagliese A., Di Russo C., Proietti P., Vizza C.D., Fedele F. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial perfusion and left ventricular remodeling in patients treated with primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (10): 1349–1353. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.025>. PMID: 17134627
15. Zhang L., Zhang L., Li Y.H., Zhang H.Y., Chen M.L., Gao M.M., Hu A.H., Yang H.S., Yang H.S. High-dose glucose-insulin-potassium treatment reduces myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35 (3): 164–170. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01468.x>. PMID: 15733070
16. Mittra B. Potassium, glucose, and insulin in treatment of myocardial infarction. *Lancet.* 1965; 2 (7413): 607–609. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)90516-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(65)90516-7). PMID: 4157501
17. Mittra B. Potassium, glucose, and insulin in treatment of myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1967; 29 (4): 616–620. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.29.4.616>. PMID: 6029132
18. Mamas M.A., Neyses L., Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010; 15 (2): e20–e24. PMID: 20631859
19. Selker H.P., Beshansky J.R., Ruthazer R., Sheehan P.R., Sayah A.J., Atkins J.M., Aufderheide T.P., Pirralo R.G., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Griffith J.L. Emergency medical service predictive instrument-aided diagnosis and treatment of acute coronary syndromes and ST-segment elevation myocardial infarction in the IMMEDIATE trial. *Prehosp. Emerg. Care.* 2011; 15 (2): 139–148. <http://dx.doi.org/10.3109/10903127.2010.545478>. PMID: 21366431
20. Selker H.P., Udelson J.E., Massaro J.M., Ruthazer R., D'Agostino R.B., Griffith J.L., Sheehan P.R., Desvigne-Nickens P., Rosenberg Y., Tian X., Vickery E.M., Atkins J.M., Aufderheide T.P., Sayah A.J., Pirralo R.G., Levy M.K., Richards M.E., Braude D.A., Doyle D.D., Frascione R.J., Kosiak D.J., Leaming J.M., Van Gelder C.M., Walter G.P., Wayne M.A., Woolard R.H., Beshansky J.R. One-year outcomes of out-of-hospital administration of intravenous glucose, insulin, and potassium (GIK) in patients with suspected acute coronary syndromes (from the IMMEDIATE [Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care] Trial). *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (10): 1599–1605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.010>. PMID: 24792735
21. Braimbridge M.V., Clement A.J., Brown A.H., Sabar E., Mendel D. Triple Starr valve replacement. *Br. Med. J.* 1969; 3 (5672): 683–638. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.3.5672.683>. PMID: 5809243
22. Haider W., Benzer H., Coraim F., Khosropour R., Mohl W., Müller M. Postoperative therapy by means of acute parenteral alimentation (APA) with high doses of insulin and glucose after open heart surgery. *Anaesthesist.* 1981; 30 (2): 53–63. PMID: 6261607
23. Haider W., Benzer H., Schütz W., Wolner E. Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984; 88 (2): 294–300. PMID: 6379307
24. Haider W., Coraim F., Duma I., Eckersberger F., Kassal H., Semsroth M. Effect of insulin on cardiac output after open heart surgery. *Anaesthesist.* 1981; 30 (7): 350–354. PMID: 7023272
25. Haider W., Eckersberger F., Losert U., Wolner E. Improved myocardial protection in open heart surgery by massive preoperative insulin supply. *Anaesthesist.* 1982; 31 (3): 124–128. PMID: 7041691
26. Haider W., Eckersberger F., Wolner E. Preventive insulin administration for myocardial protection in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1984; 60 (5): 422–429. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-198405000-00006>. PMID: 6424513
27. Haider W., Schütz W., Eckersberger F., Kolacny M. Optimizing myocardial energy potentials by preoperative high-dose insulin administration for myocardial protection in open-heart surgery. *Anaesthesist.* 1982; 31 (8): 377–382. PMID: 6753640
10. Sodi-Pallares D., De Micheli A., Martinesi L., Medrano G.A. Effects of some electrolyte solutions on the electrocardiographical evolution of acute experimental infarct. *Atti. Soc. Ital. Cardiol.* 1964; 25: 107–112. PMID: 14135096
11. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation.* 1997; 96 (4): 1152–1156. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.96.4.1152>. PMID: 9286943
12. van der Horst I.C., Zijlstra F., van 't Hof A.W., Doggen C.J., de Boer M.J., Suryapranata H., Hoorntje J.C., Dambrink J.H., Gans R.O., Bilo H.J.; Zwolle Infarct Study Group. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (5): 784–791. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00830-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00830-1). PMID: 12957421
13. Schipke J.D., Friebe R., Gams E. Forty years of glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery: a review of randomized, controlled trials. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29 (4): 479–485. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.01.023>. PMID: 16481185
14. Bucciarelli-Ducci C., Bianchi M., De Luca L., Battagliese A., Di Russo C., Proietti P., Vizza C.D., Fedele F. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial perfusion and left ventricular remodeling in patients treated with primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (10): 1349–1353. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.025>. PMID: 17134627
15. Zhang L., Zhang L., Li Y.H., Zhang H.Y., Chen M.L., Gao M.M., Hu A.H., Yang H.S., Yang H.S. High-dose glucose-insulin-potassium treatment reduces myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35 (3): 164–170. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01468.x>. PMID: 15733070
16. Mittra B. Potassium, glucose, and insulin in treatment of myocardial infarction. *Lancet.* 1965; 2 (7413): 607–609. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)90516-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(65)90516-7). PMID: 4157501
17. Mittra B. Potassium, glucose, and insulin in treatment of myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1967; 29 (4): 616–620. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.29.4.616>. PMID: 6029132
18. Mamas M.A., Neyses L., Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010; 15 (2): e20–e24. PMID: 20631859
19. Selker H.P., Beshansky J.R., Ruthazer R., Sheehan P.R., Sayah A.J., Atkins J.M., Aufderheide T.P., Pirralo R.G., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Griffith J.L. Emergency medical service predictive instrument-aided diagnosis and treatment of acute coronary syndromes and ST-segment elevation myocardial infarction in the IMMEDIATE trial. *Prehosp. Emerg. Care.* 2011; 15 (2): 139–148. <http://dx.doi.org/10.3109/10903127.2010.545478>. PMID: 21366431
20. Selker H.P., Udelson J.E., Massaro J.M., Ruthazer R., D'Agostino R.B., Griffith J.L., Sheehan P.R., Desvigne-Nickens P., Rosenberg Y., Tian X., Vickery E.M., Atkins J.M., Aufderheide T.P., Sayah A.J., Pirralo R.G., Levy M.K., Richards M.E., Braude D.A., Doyle D.D., Frascione R.J., Kosiak D.J., Leaming J.M., Van Gelder C.M., Walter G.P., Wayne M.A., Woolard R.H., Beshansky J.R. One-year outcomes of out-of-hospital administration of intravenous glucose, insulin, and potassium (GIK) in patients with suspected acute coronary syndromes (from the IMMEDIATE [Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care] Trial). *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (10): 1599–1605. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.010>. PMID: 24792735
21. Braimbridge M.V., Clement A.J., Brown A.H., Sabar E., Mendel D. Triple Starr valve replacement. *Br. Med. J.* 1969; 3 (5672): 683–638. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.3.5672.683>. PMID: 5809243
22. Haider W., Benzer H., Coraim F., Khosropour R., Mohl W., Müller M. Postoperative therapy by means of acute parenteral alimentation (APA) with high doses of insulin and glucose after open heart surgery. *Anaesthesist.* 1981; 30 (2): 53–63. PMID: 6261607
23. Haider W., Benzer H., Schütz W., Wolner E. Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984; 88 (2): 294–300. PMID: 6379307
24. Haider W., Coraim F., Duma I., Eckersberger F., Kassal H., Semsroth M. Effect of insulin on cardiac output after open heart surgery. *Anaesthesist.* 1981; 30 (7): 350–354. PMID: 7023272
25. Haider W., Eckersberger F., Losert U., Wolner E. Improved myocardial protection in open heart surgery by massive preoperative insulin supply. *Anaesthesist.* 1982; 31 (3): 124–128. PMID: 7041691
26. Haider W., Eckersberger F., Wolner E. Preventive insulin administration for myocardial protection in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1984; 60 (5): 422–429. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-198405000-00006>. PMID: 6424513
27. Haider W., Schütz W., Eckersberger F., Kolacny M. Optimizing myocardial energy potentials by preoperative high-dose insulin administration for myocardial protection in open-heart surgery. *Anaesthesist.* 1982; 31 (8): 377–382. PMID: 6753640

Review

28. Козлов И.А., Пилыева И.Е., Жигарева Е.Ю., Сазонцева И.Е. Использование сверхвысоких доз инсулина для лечения тяжелой сердечной недостаточности во время кардиохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология*. 1992; 3: 22–27. PMID: 1453229
29. Мещерыяков А.В., Козлов И.А., Деметиева И.И., Лакхтер М.А. Использование инсулиноглюкозной терапии с целью коррекции углеводного метаболизма во время операций на открытом сердце. *Анестезиология и реаниматология*. 1987; 4: 3–8. PMID: 3314601
30. Mescheryakov A.V., Kozlov I.A., Demetyeva I.I., Lakhter M.A., Ermolyn A.J., Galybin A.A. Glucose metabolism and insulin activity during cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Anesth.* 1989; 3 (5): 536–543. [http://dx.doi.org/10.1016/0888-6296\(89\)90149-X](http://dx.doi.org/10.1016/0888-6296(89)90149-X). PMID: 2520930
31. Мещерыяков А.В., Лакхтер М.А., Козлов И.А., Деметиева И.И., Ермолин Г.А., Галыбин А.А. Нарушение метаболизма глюкозы и изменение активности инсулина при операциях на открытом сердце. *Анестезиология и реаниматология*. 1989; 5: 12–18. PMID: 2688480
32. Lazar H.L. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (3A): 90A–93A. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00462-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00462-1). PMID: 9293960
33. Oldfield G.S., Commerford P.J., Opie L.H. Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 91 (6): 874–878. PMID: 3520160
34. Girard C., Quentin P., Bouvier H., Blanc P., Bastien O., Lehot J.J., Mikaeloff P., Estanove S. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54 (2): 259–263. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91380-R](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(92)91380-R). PMID: 1637215
35. Neely J.R., Grotyohann L.W. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. *Circ. Res.* 1984; 55 (6): 816–824. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.55.6.816>. PMID: 6499136
36. Groban L., Butterworth J., Legault C., Rogers A.T., Kon N.D., Hammon J.W. Intraoperative insulin therapy does not reduce the need for inotropic or antiarrhythmic therapy after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002; 16 (4): 405–412. <http://dx.doi.org/10.1053/jcan.2002.125152>. PMID: 12154416
37. Elvenes O.P., Korvald C., Irtun O., Larsen T., Surlie D. Both glucose-insulin-potassium and glutamine in warm blood cardioplegia increase the rates of myocardial glucose and free fatty acid oxidation. *Scand. Cardiovasc. J.* 2002; 36 (1): 19–26. <http://dx.doi.org/10.1080/140174302317282348>. PMID: 12018762
38. Doenst T., Bothe W., Beyersdorf F. Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (2): S721–S728. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04698-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04698-2). PMID: 12607718
39. Polderman J.A.W., Houweling P.L., Hollmann M.W., DeVries J.H., Preckel B., Hermanides J. Study protocol of a randomised controlled trial comparing perioperative intravenous insulin, GIK or GLP-1 treatment in diabetes-PILGRIM trial. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 91. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-91>. PMID: 25419179
40. Straus S., Gerc V., Kacila M., Faruk C. Glucosa-Insulin-Potassium (GIK) solution used with diabetic patients provides better recovery after coronary bypass operations. *Med. Arch.* 2013; 67 (2): 84–87. <http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2013.67.84-87>. PMID: 24341049
41. Ceriello A., Quagliaro L., D'Amico M., Di Filippo C., Marfella R., Nappo F., Berrino L., Rossi F., Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes.* 2002; 51 (4): 1076–1082. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1076>. PMID: 11916928
42. Ellger B., Langouche L., Richir M., Debaveye Y., Vanhorebeek I., Teerlink T., van Leeuwen P.A., van den Berghe G. Modulation of regional nitric oxide metabolism: blood glucose control or insulin? *Intensive Care Med.* 2008; 34 (8): 1525–1533. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1118-4>. PMID: 18427775
43. Haga K.K., McClymont K.L., Clarke S., Grounds R.S., Ng K.Y., Glyde D.W., Loveless R.J., Carter G.H., Alston R.P. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 6: 3. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-6-3>. PMID: 21219624
44. Zhang R.H., Guo H., Kandadi M.R., Wang X.M., Ren J. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase mediates glucose toxicity-induced cardiomyocyte contractile dysfunction. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 829758. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/829758>. PMID: 22745633
45. Engbersen R., Riksen N.P., Mol M.J., Bravenboer B., Boerman O.C., Meijer P., Oyen W.J.G., Tack C., Rongen G.A., Smits P. Improved resistance to ischemia and reperfusion, but impaired protection by ischemic preconditioning in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 124. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-124>. PMID: 23051145
28. Kozlov I.A., Pilyaeva I.E., Zhigareva E.Yu., Sazontseva I.E. The use of ultra-high doses of insulin for the treatment of severe heart failure during cardiosurgical interventions. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1992; 3: 22–27. PMID: 1463229. [In Russ.]
29. Meshcheryakov A.V., Kozlov I.A., Demetyeva I.I., Lakhter M.A. Use of insulin-glucose therapy for the correction of carbohydrate metabolism during open-heart surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1987; 4: 3–8. PMID: 3314601. [In Russ.]
30. Mescheryakov A.V., Kozlov I.A., Demetyeva I.I., Lakhter M.A., Ermolyn A.J., Galybin A.A. Glucose metabolism and insulin activity during cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Anesth.* 1989; 3 (5): 536–543. [http://dx.doi.org/10.1016/0888-6296\(89\)90149-X](http://dx.doi.org/10.1016/0888-6296(89)90149-X). PMID: 2520930
31. Meshcheryakov A.V., Lakhter M.A., Kozlov I.A., Demetyeva I.I., Ermolin G.A., Galybin A.A. Impairment of glucose metabolism and changes in insulin activity during open heart surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1989; 5: 12–18. PMID: 2688480. [In Russ.]
32. Lazar H.L. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (3A): 90A–93A. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00462-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00462-1). PMID: 9293960
33. Oldfield G.S., Commerford P.J., Opie L.H. Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 91 (6): 874–878. PMID: 3520160
34. Girard C., Quentin P., Bouvier H., Blanc P., Bastien O., Lehot J.J., Mikaeloff P., Estanove S. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54 (2): 259–263. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91380-R](http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(92)91380-R). PMID: 1637215
35. Neely J.R., Grotyohann L.W. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. *Circ. Res.* 1984; 55 (6): 816–824. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.55.6.816>. PMID: 6499136
36. Groban L., Butterworth J., Legault C., Rogers A.T., Kon N.D., Hammon J.W. Intraoperative insulin therapy does not reduce the need for inotropic or antiarrhythmic therapy after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002; 16 (4): 405–412. <http://dx.doi.org/10.1053/jcan.2002.125152>. PMID: 12154416
37. Elvenes O.P., Korvald C., Irtun O., Larsen T., Surlie D. Both glucose-insulin-potassium and glutamine in warm blood cardioplegia increase the rates of myocardial glucose and free fatty acid oxidation. *Scand. Cardiovasc. J.* 2002; 36 (1): 19–26. <http://dx.doi.org/10.1080/140174302317282348>. PMID: 12018762
38. Doenst T., Bothe W., Beyersdorf F. Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (2): S721–S728. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04698-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04698-2). PMID: 12607718
39. Polderman J.A.W., Houweling P.L., Hollmann M.W., DeVries J.H., Preckel B., Hermanides J. Study protocol of a randomised controlled trial comparing perioperative intravenous insulin, GIK or GLP-1 treatment in diabetes-PILGRIM trial. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 91. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-91>. PMID: 25419179
40. Straus S., Gerc V., Kacila M., Faruk C. Glucosa-Insulin-Potassium (GIK) solution used with diabetic patients provides better recovery after coronary bypass operations. *Med. Arch.* 2013; 67 (2): 84–87. <http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2013.67.84-87>. PMID: 24341049
41. Ceriello A., Quagliaro L., D'Amico M., Di Filippo C., Marfella R., Nappo F., Berrino L., Rossi F., Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes.* 2002; 51 (4): 1076–1082. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1076>. PMID: 11916928
42. Ellger B., Langouche L., Richir M., Debaveye Y., Vanhorebeek I., Teerlink T., van Leeuwen P.A., van den Berghe G. Modulation of regional nitric oxide metabolism: blood glucose control or insulin? *Intensive Care Med.* 2008; 34 (8): 1525–1533. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1118-4>. PMID: 18427775
43. Haga K.K., McClymont K.L., Clarke S., Grounds R.S., Ng K.Y., Glyde D.W., Loveless R.J., Carter G.H., Alston R.P. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 6: 3. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-6-3>. PMID: 21219624
44. Zhang R.H., Guo H., Kandadi M.R., Wang X.M., Ren J. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase mediates glucose toxicity-induced cardiomyocyte contractile dysfunction. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 829758. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/829758>. PMID: 22745633
45. Engbersen R., Riksen N.P., Mol M.J., Bravenboer B., Boerman O.C., Meijer P., Oyen W.J.G., Tack C., Rongen G.A., Smits P. Improved resistance to ischemia and reperfusion, but impaired protection by ischemic preconditioning in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 124. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-124>. PMID: 23051145

46. Kersten J.R., Montgomery M.W., Ghassemi T., Gross E.R., Toller W.G., Pagel P.S., Warltier D.C. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280 (4): H1744–H1750. PMID: 11247788
47. Matsumoto S., Cho S., Tosaka S., Higashijima U., Maekawa T., Hara T., Sumikawa K. Hyperglycemia raises the threshold of levosimendan- but not milrinone-induced postconditioning in rat hearts. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 4. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-4>. PMID: 22239823
48. Lazzeri C., Tarquini R., Giunta F., Gensini G.F. Glucose dysmetabolism and prognosis in critical illness. *Intern. Emerg. Med.* 2009; 4 (2): 147–156. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-008-0206-3>. PMID: 19030949
49. Collier B., Dossett L.A., May A.K., Diaz J.J. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23 (1): 3–15. <http://dx.doi.org/10.1177/011542650802300103>. PMID: 18203960
50. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5 (4): 260–268. <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2008.038>. PMID: 18958835
51. Vanhorebeek I., Ellger B., De Vos R., Boussemaere M., Debaveye Y., Perre S.V., Rabbani N., Thornalley P.J., van den Berghe G. Tissue-specific glucose toxicity induces mitochondrial damage in a burn injury model of critical illness. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (4): 1355–1364. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819cec17>. PMID: 19242345
52. Benzing G., Francis P.D., Kaplan S., Helmsworth J.A., Sperling M.A. Glucose and insulin changes in infants and children undergoing hypothermic open-heart surgery. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52 (1): 133–136. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90083-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(83)90083-8). PMID: 6344608
53. Landoni G., Augoustides J.G., Guarracino F., Santini F., Ponschab M., Pasero D., Rodseth R.N., Biondi-Zoccai G., Silvay G., Salvi L., Camporesi E., Comis M., Conte M., Bevilacqua S., Cabrini L., Cariello C., Caramelli F., De Santis V., Del Sarto P., Dini D., Forti A., Galdieri N., Giordano G., Gottin L., Greco M., Maglioni E., Mantovani L., Manzato A., Meli M., Paternoster G., Pittarello D., Rana K.N., Ruggeri L., Salandini V., Sangalli F., Zambon M., Zucchetti M., Bignami E., Alfieri O., Zangrillo A. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2011; 55 (3): 259–266. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02381.x>. PMID: 21288207
54. Vlasselaers D., Mesotten D., Langouche L., Vanhorebeek I., van den Heuvel I., Milants I., Wouters P., Wouters P., Meyns B., Bjerre M., Hansen T.K., van den Berghe G. Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90 (1): 22–29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.093>. PMID: 20609741
55. Carvalho G., Pelletier P., Albacker T., Lachapelle K., Joannise D.R., Hatzakorizan R., Lattermann R., Sato H., Murette A., Schricker T. Cardioprotective effects of glucose and insulin administration while maintaining normoglycemia (GIN therapy) in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (5): 1469–1477. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1934>. PMID: 21346060
56. Lazar H.L., Philippides G., Fitzgerald C., Lancaster D., Shemin R.J., Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113 (2): 354–360. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70333-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70333-7). PMID: 9040630
57. Taegtmeier H., Goodwin G.W., Doenst T., Frazier O.H. Substrate metabolism as a determinant for posts ischemic functional recovery of the heart. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (3A): 3A–10A. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00452-9). PMID: 9293950
58. Wallin M., Barr G., öWall A., Lindahl S.G., Brismar K. The influence of glucose-insulin-potassium (GIK) on the GH/IGF-1/IGFBP-1 axis during elective coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17 (4): 470–477. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(03\)00152-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(03)00152-6). PMID: 12968235
59. Gradinac S., Coleman G.M., Taegtmeier H., Sweeney M.S., Frazier O.H. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aorto-coronary bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48 (4): 484–489. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)66844-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(10)66844-0). PMID: 2679462
60. Lindholm L., Bengtsson A., Hansdottir V., Westerlind A., Jeppsson A. Insulin (GIK) improves central mixed and hepatic venous oxygenation in clinical cardiac surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2001; 35 (5): 347–352. PMID: 11771827
61. Jonassen A.K., Sack M.N., Mjøs O.D., Yellon D.M. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ. Res.* 2001; 89 (12): 1191–1198. <http://dx.doi.org/10.1161/hh2401.101385>. PMID: 11739285
62. Sack M.N., Yellon D.M. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (8): 1404–1407. PMID: 12706939
63. Howell N.J., Ashrafian H., Drury N.E., Ranasinghe A.M., Contractor H., Isackson H., Calvert M., Williams L.K., Freemantle N., Quinn D.W., Green
46. Kersten J.R., Montgomery M.W., Ghassemi T., Gross E.R., Toller W.G., Pagel P.S., Warltier D.C. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280 (4): H1744–H1750. PMID: 11247788
47. Matsumoto S., Cho S., Tosaka S., Higashijima U., Maekawa T., Hara T., Sumikawa K. Hyperglycemia raises the threshold of levosimendan- but not milrinone-induced postconditioning in rat hearts. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 4. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-4>. PMID: 22239823
48. Lazzeri C., Tarquini R., Giunta F., Gensini G.F. Glucose dysmetabolism and prognosis in critical illness. *Intern. Emerg. Med.* 2009; 4 (2): 147–156. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-008-0206-3>. PMID: 19030949
49. Collier B., Dossett L.A., May A.K., Diaz J.J. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23 (1): 3–15. <http://dx.doi.org/10.1177/011542650802300103>. PMID: 18203960
50. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5 (4): 260–268. <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2008.038>. PMID: 18958835
51. Vanhorebeek I., Ellger B., De Vos R., Boussemaere M., Debaveye Y., Perre S.V., Rabbani N., Thornalley P.J., van den Berghe G. Tissue-specific glucose toxicity induces mitochondrial damage in a burn injury model of critical illness. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (4): 1355–1364. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819cec17>. PMID: 19242345
52. Benzing G., Francis P.D., Kaplan S., Helmsworth J.A., Sperling M.A. Glucose and insulin changes in infants and children undergoing hypothermic open-heart surgery. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52 (1): 133–136. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90083-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(83)90083-8). PMID: 6344608
53. Landoni G., Augoustides J.G., Guarracino F., Santini F., Ponschab M., Pasero D., Rodseth R.N., Biondi-Zoccai G., Silvay G., Salvi L., Camporesi E., Comis M., Conte M., Bevilacqua S., Cabrini L., Cariello C., Caramelli F., De Santis V., Del Sarto P., Dini D., Forti A., Galdieri N., Giordano G., Gottin L., Greco M., Maglioni E., Mantovani L., Manzato A., Meli M., Paternoster G., Pittarello D., Rana K.N., Ruggeri L., Salandini V., Sangalli F., Zambon M., Zucchetti M., Bignami E., Alfieri O., Zangrillo A. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2011; 55 (3): 259–266. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02381.x>. PMID: 21288207
54. Vlasselaers D., Mesotten D., Langouche L., Vanhorebeek I., van den Heuvel I., Milants I., Wouters P., Wouters P., Meyns B., Bjerre M., Hansen T.K., van den Berghe G. Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90 (1): 22–29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.093>. PMID: 20609741
55. Carvalho G., Pelletier P., Albacker T., Lachapelle K., Joannise D.R., Hatzakorizan R., Lattermann R., Sato H., Murette A., Schricker T. Cardioprotective effects of glucose and insulin administration while maintaining normoglycemia (GIN therapy) in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (5): 1469–1477. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1934>. PMID: 21346060
56. Lazar H.L., Philippides G., Fitzgerald C., Lancaster D., Shemin R.J., Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113 (2): 354–360. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70333-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70333-7). PMID: 9040630
57. Taegtmeier H., Goodwin G.W., Doenst T., Frazier O.H. Substrate metabolism as a determinant for posts ischemic functional recovery of the heart. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (3A): 3A–10A. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00452-9). PMID: 9293950
58. Wallin M., Barr G., öWall A., Lindahl S.G., Brismar K. The influence of glucose-insulin-potassium (GIK) on the GH/IGF-1/IGFBP-1 axis during elective coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17 (4): 470–477. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(03\)00152-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(03)00152-6). PMID: 12968235
59. Gradinac S., Coleman G.M., Taegtmeier H., Sweeney M.S., Frazier O.H. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aorto-coronary bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48 (4): 484–489. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)66844-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(10)66844-0). PMID: 2679462
60. Lindholm L., Bengtsson A., Hansdottir V., Westerlind A., Jeppsson A. Insulin (GIK) improves central mixed and hepatic venous oxygenation in clinical cardiac surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2001; 35 (5): 347–352. PMID: 11771827
61. Jonassen A.K., Sack M.N., Mjøs O.D., Yellon D.M. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ. Res.* 2001; 89 (12): 1191–1198. <http://dx.doi.org/10.1161/hh2401.101385>. PMID: 11739285
62. Sack M.N., Yellon D.M. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (8): 1404–1407. PMID: 12706939
63. Howell N.J., Ashrafian H., Drury N.E., Ranasinghe A.M., Contractor H., Isackson H., Calvert M., Williams L.K., Freemantle N., Quinn D.W., Green

Review

- D., Frenneaux M., Bonser R.S., Mascaro J.G., Graham T.R., Rooney S.J., Wilson I.C., Pagano D.* Glucose-insulin-potassium reduces the incidence of low cardiac output episodes after aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular hypertrophy: results from the Hypertrophy, Insulin, Glucose, and Electrolytes (HINGE) trial. *Circulation*. 2011; 123 (2): 170–177. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.945170>. PMID: 21200004
64. *Albacker T., Carvalho G., Schrickler T., Lachapelle K.* High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (1): 20–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.046>. PMID: 18573392
65. *Rassias A.J., Givan A.L., Marrin C.A.S., Whalen K., Pahl J., Yeager M.P.* Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2002; 94 (5): 1113–1119. <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-200205000-00010>. PMID: 11973171
66. *Bothe W., Olschewski M., Beyersdorf F., Doenst T.* Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (5): 1650–1657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.007>. PMID: 15511450
67. *Jovic M., Gradinac S., Lausevic-Vuk L., Nezic D., Stevanovic P., Mилоjevic P., Djukanovic B.* Preconditioning with glucose-insulin-potassium solution and restoration of myocardial function during coronary surgery. *Gen. Physiol. Biophys.* 2009; 28 Spec No: 262–270. PMID: 19893109
68. *Seied-Hosseini S.M., Pourmoghadas A., Aghadavoudi O., Amimi M., Mirmohammad-Sadeghi M., Golabchi A., Hedayatpour B., Haratian E., Ghaem-Maghani N., Khanoom Sharegh L.* Efficacy of glucose-insulin-potassium infusion on left ventricular performance in type II diabetic patients undergoing elective coronary artery bypass graft. *Dy. ARYA Atheroscler.* 2010; 6 (2): 62–68. PMID: 22577416
69. *Rabi D., Clement F., McAlister F., Majumdar S., Sauve R., Johnson J., Ghali W.* Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on mortality and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2010; 26 (6): 178–184. [http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X\(10\)70394-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X(10)70394-9). PMID: 20548978
70. *Fan Y., Zhang A.M., Xiao Y.B., Weng Y.G., Hetzer R.* Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40 (1): 192–199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.10.007>. PMID: 21075642
71. *Liang Y., Zheng H., Chen C., Guo H.* Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on the prognosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2012; 50 (11): 1021–1026. PMID: 23302489
72. *Foroughi M., Rahimian H., Dabbagh A., Majidi M., Hekmat M., Beheshti M., Shahzamani M.* Postoperative N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in coronary artery bypass surgery with ventricular dysfunction after perioperative glucose-insulin-potassium treatment. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 631–636. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.11.013>. PMID: 22285123
73. *Shim J.K., Yang S.Y., Yoo Y.C., Yoo K.J., Kwak Y.L.* Myocardial protection by glucose-insulin-potassium in acute coronary syndrome patients undergoing urgent multivessel off-pump coronary artery bypass surgery. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110 (1): 47–53. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes324>. PMID: 22986417
74. *Marfella R., Sasso F.C., Cacciapuoti F., Portoghese M., Rizzo M.R., Siniscalchi M., Carbonara O., Ferraraccio F., Torella M., Petrella A., Balestrieri M.L., Stiuso P., Nappi G., Paolisso G.* Tight glycemic control may increase regenerative potential of myocardium during acute infarction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (3): 933–942. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2037>. PMID: 22170713
75. *E Kroth R., Berggren H., Björntorp P., Hammarsten J., Holm G., Holm J., Scherstén T., Waldenström A., William-Olsson G.* Effect of valvular aortic stenosis on insulin sensitivity. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982; 16 (2): 141–144. <http://dx.doi.org/10.3109/14017438209101800>. PMID: 6760388
76. *E Kroth R., Nilsson F., Berggren H., Feddersen K., Holm G., Holm J., Milocco I., Scherstén T., William-Olsson G.* Insulin sensitivity and glucose uptake in the course of surgical treatment for valvular aortic stenosis. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982; 16 (2): 137–140. <http://dx.doi.org/PMID: 6760387>
77. *Darley-Usmar V.M., Ball L.E., Chatham J.C.* Protein O-linked ν -N-acetylglucosamine: a novel effector of cardiomyocyte metabolism and function. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2012; 52 (3): 538–549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.08.009>. PMID: 21878340
78. *Laczy B., Hill B.G., Wang K., Paterson A.J., White C.R., Xing D., Chen Y.F., Darley-Usmar V., Oparil S., Chatham J.C.* Protein O-GlcNAcylation: a new signaling paradigm for the cardiovascular system. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 296 (1): H113–H128. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01056.2008>. PMID: 19028792
- D., Frenneaux M., Bonser R.S., Mascaro J.G., Graham T.R., Rooney S.J., Wilson I.C., Pagano D.* Glucose-insulin-potassium reduces the incidence of low cardiac output episodes after aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular hypertrophy: results from the Hypertrophy, Insulin, Glucose, and Electrolytes (HINGE) trial. *Circulation*. 2011; 123 (2): 170–177. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.945170>. PMID: 21200004
64. *Albacker T., Carvalho G., Schrickler T., Lachapelle K.* High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (1): 20–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.046>. PMID: 18573392
65. *Rassias A.J., Givan A.L., Marrin C.A.S., Whalen K., Pahl J., Yeager M.P.* Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2002; 94 (5): 1113–1119. <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-200205000-00010>. PMID: 11973171
66. *Bothe W., Olschewski M., Beyersdorf F., Doenst T.* Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (5): 1650–1657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.03.007>. PMID: 15511450
67. *Jovic M., Gradinac S., Lausevic-Vuk L., Nezic D., Stevanovic P., Mилоjevic P., Djukanovic B.* Preconditioning with glucose-insulin-potassium solution and restoration of myocardial function during coronary surgery. *Gen. Physiol. Biophys.* 2009; 28 Spec No: 262–270. PMID: 19893109
68. *Seied-Hosseini S.M., Pourmoghadas A., Aghadavoudi O., Amimi M., Mirmohammad-Sadeghi M., Golabchi A., Hedayatpour B., Haratian E., Ghaem-Maghani N., Khanoom Sharegh L.* Efficacy of glucose-insulin-potassium infusion on left ventricular performance in type II diabetic patients undergoing elective coronary artery bypass graft. *Dy. ARYA Atheroscler.* 2010; 6 (2): 62–68. PMID: 22577416
69. *Rabi D., Clement F., McAlister F., Majumdar S., Sauve R., Johnson J., Ghali W.* Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on mortality and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2010; 26 (6): 178–184. [http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X\(10\)70394-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X(10)70394-9). PMID: 20548978
70. *Fan Y., Zhang A.M., Xiao Y.B., Weng Y.G., Hetzer R.* Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40 (1): 192–199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.10.007>. PMID: 21075642
71. *Liang Y., Zheng H., Chen C., Guo H.* Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on the prognosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2012; 50 (11): 1021–1026. PMID: 23302489
72. *Foroughi M., Rahimian H., Dabbagh A., Majidi M., Hekmat M., Beheshti M., Shahzamani M.* Postoperative N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in coronary artery bypass surgery with ventricular dysfunction after perioperative glucose-insulin-potassium treatment. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 631–636. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.11.013>. PMID: 22285123
73. *Shim J.K., Yang S.Y., Yoo Y.C., Yoo K.J., Kwak Y.L.* Myocardial protection by glucose-insulin-potassium in acute coronary syndrome patients undergoing urgent multivessel off-pump coronary artery bypass surgery. *Br. J. Anaesth.* 2013; 110 (1): 47–53. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes324>. PMID: 22986417
74. *Marfella R., Sasso F.C., Cacciapuoti F., Portoghese M., Rizzo M.R., Siniscalchi M., Carbonara O., Ferraraccio F., Torella M., Petrella A., Balestrieri M.L., Stiuso P., Nappi G., Paolisso G.* Tight glycemic control may increase regenerative potential of myocardium during acute infarction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (3): 933–942. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2037>. PMID: 22170713
75. *E Kroth R., Berggren H., Björntorp P., Hammarsten J., Holm G., Holm J., Scherstén T., Waldenström A., William-Olsson G.* Effect of valvular aortic stenosis on insulin sensitivity. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982; 16 (2): 141–144. <http://dx.doi.org/10.3109/14017438209101800>. PMID: 6760388
76. *E Kroth R., Nilsson F., Berggren H., Feddersen K., Holm G., Holm J., Milocco I., Scherstén T., William-Olsson G.* Insulin sensitivity and glucose uptake in the course of surgical treatment for valvular aortic stenosis. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982; 16 (2): 137–140. <http://dx.doi.org/PMID: 6760387>
77. *Darley-Usmar V.M., Ball L.E., Chatham J.C.* Protein O-linked ν -N-acetylglucosamine: a novel effector of cardiomyocyte metabolism and function. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2012; 52 (3): 538–549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.08.009>. PMID: 21878340
78. *Laczy B., Hill B.G., Wang K., Paterson A.J., White C.R., Xing D., Chen Y.F., Darley-Usmar V., Oparil S., Chatham J.C.* Protein O-GlcNAcylation: a new signaling paradigm for the cardiovascular system. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 296 (1): H113–H128. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01056.2008>. PMID: 19028792

Поступила 06.10.2016

Received 06.10.2016

О VIII Конгрессе Международного общества по изучению шока

On the VIII Congress of the International Federation of Shock Studies

VIII Конгресс Международного общества по изучению шока состоялся 3–5 октября 2016 г. в Токио (Япония). В нем приняли участие представители всех международных обществ по изучению шока (Российское, Европейское, Американское, Японское, Бразильское и др.). Российское Общество по изучению шока (www.russianshocksociety.ru) представляли: президент Общества, член-корреспондент РАН, профессор В. В. Мороз, доктор медицинских наук, профессор Н. В. Белобородова, доктор медицинских наук А. Н. Кузовлев.

В день открытия Конгресса Пленарное заседание было посвящено достижениям региональных обществ по изучению шока. Широко представлена мировая статистика, роль наиболее тяжелых заболеваний и состояний в структуре летальности в реаниматологии, эпидемиология сепсиса и септического шока. Президент Российского Общества по изучению шока, член-корреспондент РАН, профессор В. В. Мороз выступил с докладом «Российское Общество по изучению шока — настоящее состояние и перспективы развития» (Фото 1).

Программа Конгресса была чрезвычайно интересной для клиницистов, ученых и исследователей разных специальностей, работающих в области реаниматологии и интенсивной терапии. Пленарные лекции были прочитаны ведущими учеными по темам «Врожденный иммунитет и воспаление» (Shizuo Akira, Япония), «Молекулярные основы биоэлектронной медицины» (Kevin J. Tracey, США). За 3 насыщенных рабочих дня в рамках Конгресса проведено 12 симпозиумов, посвященных таким актуальным проблемам, как: сепсис и септический шок, травма, кровопотеря, коагулопатия, иммуносупрессия, роль кишечной микробиоты при критических состояниях, ведение больных в постреанимационном периоде, экстракорпоральные методы лечения и др. Кроме того, в обеденный перерыв и в вечерние часы участники Конгресса имели возможность бесплатно принять участие в обучающих семинарах по самым новым технологиям в реаниматологии.

Большая постерная сессия проведена 5 октября в шести залах по темам: сепсис, шок, воспаление, органная дисфункция. Соответственно темам, было создано шесть комиссий, председатели комиссий — руководители отделов Critical Care Medicine в университетах японских городов Токио, Fukuoka, Gifu, Okayama, Yamanashi. Формат участия в постерной сессии включал демонстрацию большого иллюстрированного постера (90x180), устное представление основного содержания доклада перед комиссией и участниками



Фото 1. Доклад Президента Российского общества по изучению шока, члена-корреспондента РАН, профессора В. В. Мороза.

Конгресса, с ответами на вопросы, обсуждением и заключением председателя комиссий.

Российская делегация приняла самое активное участие в работе Конгресса по шоку. На устной секции с докладом «Новые молекулярные биомаркеры повреждения аэрогематического барьера при ОРДС у больных септическим шоком» выступил д. м. н. А. Н. Кузовлев. Два постерных доклада от Российского общества по изучению шока были успешно представлены: профессором Н. В. Белобородовой с соавторами («Связь между ароматическими микробными метаболитами, гормонами и биомаркерами у больных в критическом состоянии с инфекциями и артериальной гипотензией») и д. м. н. А. Н. Кузовлевым с соавторами («Искусственная вентиляция легких в безопасном режиме с целью профилактики развития острого респираторного дистресс-синдрома»). По результатам конкурса молодых ученых А. Н. Кузовлев был удостоен награды Оргкомитета Конгресса.

В рамках Конгресса состоялись встречи и переговоры президента Российского Общества по изучению шока В. В. Мороза с президентом Международного общества по изучению шока профессором Soheil Bahrami (Фото 2), президентом Европейского общества по изучению шока профессором Jean-Marc Cavillon, президентом Японского общества по изучению шока профессором Hiroyuki Hirasawa, главным редактором журнала Shock, профессором Irshad H. Chaudry и другими участниками Конгресса. В рамках встреч были обсуждены принципиальные вопросы даль-



Фото 2. На VIII Конгрессе Международного общества по изучению шока.

Примечание. Слева направо: д. м. н. А. Н. Кузовлев, к. б. н. Т. Л. Алейникова, чл.-корр. РАН В. В. Мороз, проф. Soheil Bahrami, профессор Н. В. Белобородова.

нейшего сотрудничества, совместных исследований, научных публикаций и конгрессов.

Материалы Конгресса традиционно публикуются в журнале Shock. Редационный совет этого

журнала включает более 150 ученых со всех континентов. Журнал имеет достаточно высокий импакт-фактор, присланные работы потенциальных участников претерпевают серьезный отбор. В октябрьском номере 2016 г. журнала Shock по итогам VIII Конгресса по шоку опубликовано несколько работ, выполненных в НИИОР им. В. А. Неговского, кроме перечисленных выше в том числе работа М. Ш. Аврущенко с соавторами («Протективная роль миметика фактора роста нервов GK-2 в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс»). Подробнее с материалами Конгресса можно ознакомиться по ссылке http://www.congre.co.jp/ifss2016/papers/pdf/list_of_abst.pdf и <http://journals.lww.com/shockjournal/toc/2016/10002>

Следующее запланированное мероприятие: XVII конгресс Европейского общества по изучению шока (Париж, Франция, 13–15.09.2017, <http://www.essparis2017.org/>)

**д. м. н., профессор Н. В. Белобородова,
д. м. н. А. Н. Кузовлев**



НСР

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СОВЕТ
ПО РЕАНИМАЦИИ



Курсы Европейского совета по реанимации

Курсы по навыкам оказания помощи
при внезапной сердечной смерти проводятся
на регулярной основе

в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
совместно с Российским Национальным советом по реанимации
и Европейским советом по реанимации

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

E-mail: artemkuzovlev@gmail.com

www.niioramn.ru/council/courses.php

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2

Сайт Национального Совета по реанимации

www.rusnrc.com

Указатель авторов и статей, опубликованных
в журнале «Общая реаниматология» за 2016 год*

Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2016*

- Абдусаламов С. Н. 6 (27–38)
 Абралов Х. К. 3 (78–83)
 Авдеева Е. Д. 1 (50–60)
 Авдейкин С. Н. 3 (24–33)
 Аверина О. А. 2 (6–19)
 Аврущенко М. Ш. 1 (6–15), 2 (6–19)
 Акулинин В. А. 4 (24–36)
 Алейникова Т. Л. 5 (23–31)
 Александрович Ю. С. 5 (32–41)
 Антонова А. М. 6 (64–81)
 Арифжанов А. Ш. 3 (78–83)
- Байкова Е. Е. 3 (62–70)
 Баранов Д. В. 6 (64–81)
 Батоцыренов Б. В. 6 (64–81)
 Бедова А. Ю. 4 (37–48)
 Белобородова Н. В. 4 (37–48), 4 (92–94)
 Белопахов Д. С. 4 (79–88)
 Беляевская А. А. 4 (79–88)
 Бессонов И. В. 6 (82–107)
 Блинов С. А. 5 (32–41)
 Бобринская И. Г. 1 (35–42), 2 (90–99)
 Бондарь Т. П. 5 (16–22)
 Борисов А. С. 3 (71–77)
 Борисов К. Ю. 6 (8–15)
 Бояринов Г. А. 2 (20–29), 5 (42–51)
 Бояринова Л. В. 2 (20–29), 5 (42–51)
- Власенко А. В. 4 (37–48)
 Военнов О. В. 5 (42–51)
- Галкина М. В. 2 (20–29)
 Гапонов А. М. 3 (8–23), 4 (8–23)
 Глушков С. И. 6 (64–81)
 Говорова Н. В. 1 (26–34)
 Голубев А. М. 3 (8–23),
 4 (8–23), 5 (8–15)
 Голубев М. А. 3 (8–23), 5 (8–15),
 6 (16–26)
 Гребенчиков О. А. 6 (8–15)
 Гриценко Н. С. 1 (16–25)
 Гудкова О. Е. 5 (8–15), 6 (49–63)
 Гусаров В. Г. 6 (39–48)
- Дерюгина А. В. 2 (20–29), 5 (42–51)
 Дементьев М. В. 6 (39–48)
 Долгих В. Т. 1 (16–25), 1 (26–34),
 2 (56–65), 5 (52–64)
- Егоров М. В. 2 (6–19)
 Елизарьева Н. Л. 3 (34–40)
 Елистратов А. А. 2 (30–42)
 Ершов А. В. 1 (16–25)
- Жуламанова Д. И. 3 (78–83)
- Забелина Т. С. 3 (48–61)
 Зайцев Р. Р. 2 (20–29), 5 (42–51)
- Закарян А. В. 4 (79–88)
 Замятин М. Н. 6 (39–48)
 Заржецкий Ю. В. 2 (6–19)
 Захарова А. Е. 1 (50–60)
 Ибадов Р. А. 3 (78–83)
 Ибрагимов С. Х. 3 (78–83)
 Иванов А. В. 1 (26–34)
- Калиниченко В. Н. 5 (8–15)
 Каримов Б. Р. 3 (41–47)
 Карпов О. Э. 6 (39–48)
 Карпун Н. А. 3 (24–33)
 Касьямов А. В. 3 (34–40)
 Качур С. В. 5 (52–64)
 Коваленко А. Л. 6 (64–81)
 Козлов И. А. 1 (61–64), 3 (24–33)
 Козлова Е. К. 5 (8–15)
 Колесников С. В. 3 (71–77)
 Конарева Т. И. 3 (62–70)
 Корпачева О. В. 1 (16–25), 2 (56–65),
 5 (52–64)
 Кудрявцев А. Н. 2 (43–55)
 Кудряков О. Н. 2 (90–99)
 Кузьмичев К. А. 6 (27–38)
 Кузовлев А. Н. 2 (100–101), 3 (8–23),
 4 (8–23), 6 (27–38)
 Кулабухов В. В. 2 (43–55)
 Кутриянова М. С. 4 (79–88)
- Лагутин М. Б. 1 (50–60)
 Лашенкова Н. Н. 6 (39–48)
 Лебедева М. Н. 2 (30–42)
 Леонов О. В. 2 (56–65), 5 (52–64)
 Ливанов Г. А. 6 (64–81)
 Лихванцев В. В. 3 (48–61), 6 (8–15)
 Ловать М. Л. 2 (6–19)
 Лодягин А. Н. 6 (64–81)
 Лолодзе А. Т. 6 (64–81)
 Ломиворотов В. В. 3 (48–61),
 3 (71–77)
 Лукач В. Н. 1 (26–34)
- Магруппов Б. А. 3 (41–47)
 Мальцев В. В. 1 (65–67)
 Мальхин С. В. 4 (68–78)
 Малышев Ю. П. 3 (62–70)
 Манченко Е. А. 6 (49–63)
 Мартусевич А. А. 2 (20–29)
 Марченко Д. Н. 3 (48–61)
 Мельченко Е. А. 5 (16–22)
 Мороз В. В. 2 (6–19), 2 (66–89),
 2 (90–99), 3 (8–23), 4 (37–48),
 4 (68–78), 4 (89–91), 5 (8–15),
 5 (65–94), 6 (16–26)
 Морозов А. С. 6 (82–107)
 Мошина Е. В. 5 (42–51)
 Муратова А. Ю. 5 (16–22)
 Мыщик А. В. 4 (24–36)
 Мязин А. Е. 3 (8–23), 4 (8–23)
- Назырова Л. А. 3 (78–83)
 Нестерова Е. Е. 6 (39–48)
 Никифоров Ю. В. 1 (50–60)
 Николаев С. В. 1 (35–42)
 Никольский В. О. 2 (20–29)
 Новицкая-Усенко Л. В. 4 (49–56)
 Нурждина А. В. 6 (82–107)
 Орлов Ю. П. 1 (26–34)
 Осипов А. А. 4 (37–48)
 Острова И. В. 1 (6–15), 2 (6–19)
- Павшинцев В. В. 2 (6–19)
 Пальмаш А. В. 2 (30–42)
 Паршин Е. В. 5 (32–41)
 Паутова А. К. 4 (37–48)
 Первухин С. А. 2 (30–42)
 Перепелица С. А. 1 (43–49),
 6 (16–26)
 Петрова М. М. 1 (35–42)
 Петрова Н. В. 6 (39–48)
 Писарев В. М. 3 (8–23), 4 (8–23),
 6 (82–107)
 Плавунин Н. Ф. 1 (50–60)
 Пороховник Л. Н. 4 (8–23)
 Постников М. А. 4 (79–88)
 Пшениснов К. В. 5 (32–41)
- Разумовский В. С. 4 (24–36)
 Рахманов Р. О. 4 (57–67)
 Русаков В. В. 1 (16–25)
 Рыжков И. А. 2 (66–89), 5 (65–94)
- Сабиров Д. М. 4 (95–97)
 Савилов П. Н. 5 (23–31)
 Саликов А. В. 3 (24–33)
 Сатвалдиева Э. А. 4 (95–97)
 Сергеенко Е. В. 4 (79–88)
 Сергунова В. А. 1 (61–64), 5 (8–15),
 6 (49–63)
 Скрипкин Ю. В. 3 (48–61), 6 (8–15)
 Смолина С. П. 1 (35–42)
 Солдатова В. Ю. 2 (90–99)
 Соловьев А. О. 2 (56–65)
 Соловьева О. Д. 2 (20–29), 5 (42–51)
 Спиридонова Е. А. 1 (50–60), 2 (90–99)
 Стаценко И. А. 2 (30–42)
 Степанов А. С. 4 (24–36)
 Степанов С. С. 4 (24–36)
 Стрижков Н. А. 3 (78–83)
 Султанов П. К. 4 (57–67)
 Сунгуров В. А. 3 (48–61)
- Таран Н. И. 1 (16–25)
 Тиляков А. Б. 3 (41–47)
 Тутельян А. В. 3 (8–23), 4 (8–23)
 Тюрин И. Н. 3 (24–33)
- Убайдуллаев Б. С. 3 (41–47)
 Убасев Ю. В. 3 (48–61)
 Уразметова М. Д. 3 (41–47)
 Уфимцева И. Ю. 3 (24–33)

* Цифра перед скобкой – № журнала; цифры в скобках – страницы статьи.

* The Number before the Bracket is the Number of the Journal; the Numbers in the Brackets are the Pages of the Paper.

- Хаджибаев А. М.* 4 (57–67)
Харитонова Т. В. 6 (64–81)
- Царев А. В.* 4 (49–56)
- Черныш А. М.* 4 (79–88), 5 (8–15)
Черпаков Р. А. 6 (8–15)
- 1 (6–15) *Аврущенко М. Ш., Острова И. В.* Значение основного фактора роста фибробластов (bFGF) в развитии постреанимационных изменений популяции клеток Пуркинье мозжечка
- 1 (16–25) *Ершов А. В., Долгих В. Т., Корпачева О. В., Русаков В. В., Таран Н. И., Гриценко Н. С.* Патогенетические факторы кардиодепрессии при остром деструктивном панкреатите
- 1 (26–34) *Орлов Ю. П., Иванов А. В., Долгих В. Т., Говорова Н. В., Лукач В. Н.* Свободно-радикальное окисление, индуцированное расстройством обмена железа при переломах бедра и костей таза. Возможный путь коррекции
- 1 (35–42) *Смолина С. П., Петрова М. М., Шаробаро В. И., Николаев С. В., Бобринская И. Г.* Оксидативный дистресс в патогенезе алкогольной болезни печени и пути его коррекции
- 1 (43–49) *Перепелица С. А.* Ранняя постнатальная адаптация новорожденного от матери с сахарным диабетом 1-го типа
- 1 (50–60) *Захарова А. Е., Спиридонова Е. А., Плавунов Н. Ф., Авдеева Е. Д., Никифоров Ю. В., Лагутин М. Б.* Анализ факторов риска неблагоприятного прогноза течения острейшего периода инфаркта миокарда
- 1 (61–64) *Козлов И. А., Сергунова В. А.* 17-я Всероссийская научная конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»
- 1 (65–67) *Мальцев В. В.* Профессору А. П. Зильберу 85 лет
- 2 (6–19) *Ловать М. Л., Аврущенко М. Ш., Аверина О. А., Павшинцев В. В., Острова И. В., Заржецкий Ю. В., Егоров М. В., Мороз В. В.* Действие антиоксиданта SkQ1 на структурно-функциональное состояние мозга в постреанимационном периоде
- 2 (20–29) *Бояринов Г. А., Дерюгина А. В., Бояринова Л. В., Яковлева Е. И., Соловьева О. Д., Зайцев Р. Р., Никольский В. О., Мартусевич А. А., Галкина М. В.* Морфологические изменения в кровеносных сосудах миокарда при экспериментальной черепно-мозговой травме
- 2 (30–42) *Первухин С. А., Лебедева М. Н., Елистратов А. А., Пальмаш А. В., Стаценко И. А.* Респираторная терапия при осложненной травме шейного отдела позвоночника
- 2 (43–55) *Кудрявцев А. Н., Кулабухов В. В., Чижов А. Г.* Выбор режима гемофильтрации при сепсисе
- 2 (56–65) *Соловьев А. О., Долгих В. Т., Леонов О. В., Корпачева О. В.* «Стресс-ответ» организма при различных видах анестезии в онкохирургии
- 2 (66–89) *Мороз В. В., Рыжков И. А.* Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (Обзор, часть 1)
- 2 (90–99) *Бобринская И. Г., Мороз В. В., Яковенко В. Н., Кудряков О. Н., Спиридонова Е. А., Солдатова В. Ю.* Селективная полиграфия и резонансная стимуляция желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде при перитоните
- 2 (100–101) *Кузовлев А. Н.* О работе национального совета по реанимации в 2015 г.
- Чижов А. Г.* 2 (43–55)
Чумаченко А. Г. 3 (8–23), 4 (8–23)
- Шаротова В. Х.* 3 (41–47), 4 (57–67)
Шаробаро В. И. 1 (35–42)
Шилкин Д. Н. 6 (39–48)
Шмаков А. Н. 3 (34–40)
- Шогенов И. М.* 4 (79–88)
Шумилова А. В. 5 (42–51)
- Яковенко В. Н.* 2 (90–99)
Яковлева Е. И. 2 (20–29)
Ярема В. И. 4 (68–78)
- Мязин А. Е., Чумаченко А. Г., Кузовлев А. Н., Голубев А. М., Мороз В. В., Гапонов А. М., Тутельян А. В., Голубев М. А., Писарев В. М.* Генетические варианты интронной области гена аквапорина AQP5 при септическом шоке
- 3 (24–33) *Козлов И. А., Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Уфимцева И. Ю., Саликов А. В., Карпун Н. А.* Биомаркер NT-proBNP у больных тяжелой внебольничной пневмонией
- 3 (34–40) *Шмаков А. Н., Елизарьева Н. Л., Касьямов А. В.* Влияние заболевания на расход энергии у новорожденных
- 3 (41–47) *Тяляков А. Б., Магзупов Б. А., Уразметова М. Д., Каримов Б. Р., Убайдуллаев Б. С., Шаротова В. Х.* Экспериментальное изучение процесса регенерации хрящевой ткани после трансплантации аллофибробластов
- 3 (48–61) *Лихванцев В. В., Убасев Ю. В., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Сунгуров В. А., Ломиворотов В. В., Марченко Д. Н.* Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии
- 3 (62–70) *Конарева Т. И., Байкова Е. Е., Мальшев Ю. П.* Упреждающая комплексная гормонотерапия при подготовке потенциальных доноров органов
- 3 (71–77) *Колесников С. В., Борисов А. С., Ломиворотов В. В.* Продленная «бескальциевая» гемодиализация у кардиохирургического больного с острым повреждением почек
- 3 (78–83) *Ибадов Р. А., Абралов Х. К., Назырова Л. А., Арифжанов А. Ш., Стрижков Н. А., Жуламанова Д. И., Ибрагимов С. Х.* Лечение гиперволеми малого круга после операции Растелли у больной с тетрадой Фалло и атрезией легочной артерии
- 4 (8–23) *Чумаченко А. Г., Мязин А. Е., Кузовлев А. Н., Гапонов А. М., Тутельян А. В., Пороховник Л. Н., Голубев А. М., Писарев В. М.* Аллельные варианты генов NRF2 и TLR9 при критических состояниях
- 4 (24–36) *Акулинин В. А., Степанов С. С., Мызык А. В., Степанов А. С., Разумовский В. С.* Тормозные интернейроны неокортекса человека после клинической смерти
- 4 (37–48) *Мороз В. В., Белобородова Н. В., Осипов А. А., Власенко А. В., Бедова А. Ю., ПлаUTOва А. К.* Фенилкарбоновые кислоты в оценке тяжести состояния и эффективности лечения больных в реаниматологии
- 4 (49–56) *Новицкая-Усенко Л. В., Царев А. В.* Кардиопротективный эффект реамберина при ишемическом реперфузионном повреждении миокарда
- 4 (57–67) *Хаджибаев А. М., Рахманов Р. О., Султанов П. К., Шарипова В. Х.* Диагностика и хирургическая тактика при неотложных состояниях, обусловленных травмой и заболеваниями органов грудной полости
- 4 (68–78) *Мороз В. В., Ярема В. И., Мальхин С. В.* Оптимизация лечения острого панкреатита, осложненного алкогольным делирием
- 4 (79–88) *Черныш А. М., Белонахов Д. С., Беляевская А. А., Закарян А. В., Куртиянова М. С., Постников М. А.,*

	<i>Сергеенко Е. В., Шогенов И. М.</i> Научный практикум для студентов по специальности «Медицинская биофизика»	5 (65–94)	<i>Мороз В. В., Рыжков И. А.</i> Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (Обзор, часть 2)
4 (89–91)	<i>Мороз В. В.</i> Приглашение к участию в конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях»	6 (8–15)	<i>Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А., Чертаков Р. А., Скрипкин Ю. В., Борисов К. Ю.</i> Влияние прекодиционирования десфлюраном на содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы 3 β в эксперименте
4 (92–94)	<i>Белобородова Н. В.</i> О конференции «Проблема инфекции при критических состояниях»		<i>Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В.</i> Расстройства микроциркуляции при респираторном дистресс-синдроме новорожденных (морфологическое исследование)
4 (95–97)	<i>Сабиров Д. М., Сатвалдиева Э. А.</i> О научно-практической конференции «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии»	6 (16–26)	<i>Кузовлев А. Н., Абдусаламов С. Н., Кузьмичев К. А.</i> Оценка качества базовых и расширенных реанимационных мероприятий в многопрофильном стационаре (симуляционный курс)
5 (8–15)	<i>Голубев А. М., Мороз В. В., Козлова Е. К., Сергунова В. А., Гудкова О. Е., Голубев М. А., Калинин В. Н., Черныш А. М.</i> Наноструктура интимы аорты человека при развитии атеросклероза (поисково-экспериментальное исследование)	6 (27–38)	<i>Карпов О. Э., Гусаров В. Г., Лашенкова Н. Н., Петрова Н. В., Дементюченко М. В., Шилкин Д. Н., Нестерова Е. Е., Замятин М. Н.</i> Реестр микроорганизмов как инструмент автоматизированного планирования потребления антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности в отделениях реанимации и профильных отделениях
5 (16–22)	<i>Бондарь Т. П., Муратова А. Ю., Мельченко Е. А.</i> Спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов при беременности и родах	6 (39–48)	<i>Сергунова В. А., Манченко Е. А., Гудкова О. Е.</i> Гемоглобин: модификации, кристаллизация, полимеризация (обзор)
5 (23–31)	<i>Савилов П. Н., Алейникова Т. Л.</i> Кинетика мочевины в организме после резекции печени в эксперименте	6 (49–63)	<i>Лоладзе А. Т., Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Коваленко А. Л., Лодягин А. Н., Глушков С. И., Баранов Д. В., Антонова А. М., Харитонова Т. В.</i> Острые отравления диацетилморфином (героином) (обзор)
5 (32–41)	<i>Александрович Ю. С., Паршин Е. В., Пишенинов К. В., Блинов С. А.</i> Кислородный статус при критических состояниях новорожденных	6 (64–81)	<i>Морозов А. С., Бессонов И. В., Писарев В. М.</i> Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор)
5 (42–51)	<i>Бояринов Г. А., Бояринова Л. В., Дерюгина А. В., Соловьева О. Д., Зайцев Р. Р., Военнов О. В., Мошина Е. В., Шуმიлова А. В.</i> Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме	6 (82–107)	
5 (52–64)	<i>Качур С. В., Долгих В. Т., Корпачева О. В., Леонов О. В.</i> Применение мультимодальной анестезии при хирургических вмешательствах по поводу злокачественных новообразований легких		

Информация для авторов журнала «Общая реаниматология»

Правила подготовки, подачи и публикации рукописи, дополненные в соответствии с рекомендациями АНРИ (Ассоциации Научных Редакторов и Издателей, РФ) и ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) для научных изданий, входящих в международные базы данных, в редакции от 17.02.2017 г.

Information for English-Speaking Authors

Requirements for publication in the journal General Reanimatology based on «International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», which is available at <http://www.ICMJE.org>.

Правовые аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: www.reanimatology.com).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и отклонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

Редакция оставляет за собой право считать, что автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Автор получает информационные электронные письма обо всех этапах продвижения рукописи, включая уведомление о несоответствии рукописи профилю журнала и правилам оформления; тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского допуска к печати. Дополнительную информацию о продвижении рукописи автор может получить по адресу: journal_or@mail.ru; www.reanimatology.com.

Гарантии Автора

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов других авторов допускается только с их разрешения и при обязательной ссылке на этих авторов.

Список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Рукопись не содержит материалов, запрещенных в открытой печати действующим законодательством России.

Гарантии редакции

Любые рукописи, полученные редакцией для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулирующими публикацию рукописей в медицинских журналах.

Согласие или несогласие на публикацию отредактированного варианта рукописи выражается в электронном письме автора, ответственного за переписку с редакцией.

Формы письма:

1) Авторы не имеют замечаний после ознакомления с версткой и согласны на публикацию материала в представленном виде.

2) Авторы согласны на публикацию материала после внесения в верстку следующих правок и/или замечаний (далее следует перечень).

3) Авторы не согласны на публикацию материала в представленном виде в связи... (объяснение причины отказа).

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Сроки продвижения рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии — 1 раз в 2 месяца не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

— Оповещение автора о решении редколлегии и ознакомление с версткой отредактированного варианта — не позднее 3-х рабочих дней с момента выхода соответствующей информации.

Отправка материалов для публикации

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде электронных файлов на сайт журнала: www.reanimatology.com, или по адресу редакции: journal_or@mail.ru. Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). Внимание: полностью автоматизированный перевод с русского языка на английский имеет низкое качество и не принимается. НКО Фонд «Медицина критических состояний» оказывает содействие в переводе материалов для публикации с русского языка на английский (справки по адресу редакции: journal_or@mail.ru).

Материал статей включает: 1) титульный лист; 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов, под-

тверждающими участие в выполнении представляемой работы и удостоверяющими согласие с содержанием рукописи (в виде скана страницы); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо на русском языке на имя главного редактора журнала, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа.

Форма сопроводительного письма

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»

Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим рассмотреть вопрос о публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи).

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов, предоставленной редакцией журнала «Общая реаниматология», и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.

Сопроводительное письмо должно быть напечатано на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

Требования к печати

Вид: ориентация книжная, выравнивание по ширине, формат А4.

Шрифт: Times New Roman 12-го размера черного цвета.

Интервалы и отступы: межстрочный интервал в тексте — 1,5; межстрочный интервал в подписях к таблицам и иллюстрациям, в примечаниях — 1; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки — 1,25 см; поля — 2,5 см со всех сторон.

Нумерация страниц: в правом нижнем углу.

Формат файлов: текст, таблицы, подписи к таблицам и иллюстрациям — Word; графики, диаграммы — Excel; рисунки — jpeg; фотографии — высокого разрешения, сохраненные в любом формате.

Рекомендуемое разрешение при сканировании: изображения с использованием линий и рисунки — 1200 dpi; фотографии, радиографии — не менее 300 dpi; фотографии, радиографии с текстом — не менее 600 dpi.

Единицы измерения должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), температура — шкале Цельсия.

Формулы должны иметь четкую разметку всех элементов: строчных и прописных, а также латинских и греческих букв; подстрочных и надстрочных индексов. В случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, O — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

Названия

При описании аппаратуры в скобках указывается фирма и страна производитель.

Пример: Световой зонд одноканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

При упоминании лекарств и препаратов используются международные непатентованные названия (INN). Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся с указанием фирмы-изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Пример: таривид (офлоксацин, «Хехст Мэрион Руссель»).

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид, при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы.

Пример:

Escherichia coli, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*; *E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*.

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*); кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

Виды и рекомендуемый объем рукописи

Обзорная статья: не более 25-и страниц; список цитируемой литературы — не менее 100-а наименований.

Заказанная статья: по договоренности.

Оригинальная статья: не более 17-и страниц, включая общее количество таблиц и иллюстраций не более 7-и; список цитируемой литературы — не менее 25-и наименований.

Краткая статья: не более 8-и страниц, включая общее количество таблиц и иллюстраций не более 2-х.

Дискуссионная статья (включает 1–2 вопроса для обсуждения): не более 5-и страниц, включая общее количество таблиц и иллюстраций не более 2-х; список цитируемой литературы — не более 20-и наименований.

Резюме (часть статьи): не более 260-и слов.

Письмо в редакцию: не более 600-а слов. Письма, адресованные сотрудникам редакции, не публикуются.

Структурные разделы статей и рекомендации по их написанию

Все структурные разделы начинаются с нового абзаца. Их названия выделяются жирным шрифтом.

Титульный лист содержит:

1) полное название статьи, которое должно быть информативным, кратким (около 80 знаков), не включать аббревиатур (за исключением общепринятых в научной литературе), напечатанным как предложение: с прописной буквы, далее строчными буквами;

2) Инициалы имен, отчество и фамилии всех авторов;

Внимание: в английском варианте имя указывается полностью.

3) краткую информацию об авторах (полные имена, отчества и фамилии всех авторов должность, ученое звание);

4) полное название и почтовый адрес учреждений, откуда представляется работа, включая индекс;

Внимание: в английском варианте адрес указывается в обратном порядке, для названий улиц применяется транслитерация.

5) адрес электронной почты, номер телефона, фамилию, имя, отчество автора, ответственного за переписку с редакцией.

Пример оформления п. п. 1, 2, 4:

Глюкозо-инсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии (обзор)

И. А. Козлов^{1,2}, Т. В. Клыпа³

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,

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Федеральный научно-клинический центр

Федерального медико-биологического агентства России,

Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Glucose-insulin Mixture as a Cardioprotective Agent in Cardiology and Cardiac Surgery (Review)

Igor A. Kozlov^{1,2}, Tatiana V. Klypa³

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, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

³ Federal Scientific and Clinical Center,

Federal Medico-Biological Agency of the Russia, 28 Orekhoviy bulvar, Moscow 115682, Russia

Резюме — наиболее читаемая часть работы. Оно не должно содержать аббревиатур и сокраще-

ний, за исключением единиц измерения, математических величин и терминов. Резюме включает 4 обязательных раздела: 1) цель исследования; 2) материалы и методы; 3) результаты (изложение основных полученных результатов и их статистической значимости); 4) заключение (выводы, основанные на собственных результатах исследования /клинического наблюдения).

Ключевые слова (до 6), предназначенные для индексирования статьи в информационно-поисковых системах. Они размещаются на странице с резюме курсивом, через точку с запятой и без точки в конце. От адекватного подбора ключевых слов зависят эффективность поиска статьи и ее последующее цитирование. В связи с этим рекомендуется избегать лексики, редко употребляемой в научной литературе.

Введение раскрывает актуальность исследования и освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется цель, отражающая необходимость проведения исследования (формулировка цели во введении должна совпадать с формулировкой цели в резюме).

Материалы и методы содержат обоснование выбора материала и методов исследования; включают информацию о факторах, ограничивающих исследование (критерии включения/исключения). Если исследование проводили в рамках определенной программы, то здесь указывается ее название. Если клиническая и научная части работы были выполнены на базе разных учреждений, то в этом разделе указывают название учреждения, на базе которого был получен материал для исследования. В этом разделе описывают количественные и качественные характеристики включенных в исследование больных/обследованных или экспериментальных животных; дизайн исследования, использованные клинические, лабораторные, инструментальные, экспериментальные и прочие методики, в том числе методы статистической обработки данных.

Результаты — основная часть рукописи. Их следует представлять в логической последовательности в виде текста, таблиц и иллюстраций. При этом дублирование данных в таблицах и иллюстрациях не допускается. В тексте следует упоминать только наиболее важные данные из таблиц и иллюстраций. Место, где в тексте должны быть расположены таблицы или иллюстрации, отмечается на странице пустой строкой, в середине которой помещается номер таблицы или иллюстрации.

Пример:

Рис. 1.

Собственные результаты настоятельно **НЕ рекомендуется** описывать в безличной форме, которая применяется для описания результатов, полученных другими авторами.

Пример использования глаголов:

получили, обнаружили, показали и т. д. — для собственных результатов; было получено, обнаружено, показано и т. д. — для чужих результатов.

Обсуждение включает в себя интерпретацию собственных результатов и их значимости при сопоставлении с соответствующими данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». Необходимо отметить ограничения исследования и его практическую значимость. В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации. **Внимание:** в журнале «Общая реаниматология» принято объединение разделов «Результаты» и «Обсуждение» в раздел «Результаты и обсуждение».

Заключение содержит выводы, основанные на собственных данных. Оно должно быть кратким и не сводиться к перечислению результатов.

Информация о конфликте интересов (при наличии) приводится после заключения.

Благодарности должны быть помещены в конце текста. В этом разделе могут быть отмечены лица, внесшие существенный вклад в работу, но не отвечающие критериям авторства.

Таблицы должны дополнять, но не дублировать текст. Каждая таблица должна иметь порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте и краткий заголовок, размещаемые над таблицей и напечатанные жирным шрифтом. Оформление нумерации и заголовка таблицы показано в приведенном примере. Если материал содержит только одну таблицу — ее номер не указывается. Каждый столбец и строка таблицы должны иметь краткий заголовок. Можно использовать аббревиатуры, которые должны быть расшифрованы в разделе «материалы и методы» или в примечании к таблице. В примечании также приводятся все пояснения и статистические критерии достоверности различий. Примечание на английском языке располагается после таблицы. За ним следует примечание на русском языке. **Внимание:** поскольку таблицы и иллюстрации публикуются в журнале на английском языке, примечание на английском языке приводится только при необходимости расшифровок; примечание на русском языке — обязательно, т.к. в нем содержится перевод с английского языка.

Пример:

См. Таблица 1. Неспецифические гемосорбенты.

Иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки)

Фотографии и рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями. Нумерация, заголовки и примечания к иллюстрациям оформляются по правилам, приведенным для таблиц, но

Таблица 1. Неспецифические гемосорбенты.
Table 1. Nonspecific hemosorbents.

Name of the application system	Manufacturer	Composition	References
<i>Liver dialysis unit</i> BioLogic-DT, BioLogic DTPF	Hemocleanse, HemoTherapies, USA	Charcoal + Cation-exchange resin	[7]
<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.

порядковый номер и заголовок помещаются под иллюстрацией. За ними следует примечание (см. примеры). Статистические критерии достоверности различий могут быть помещены или в примечании, или в поле иллюстрации. В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения и метод окрашивания (если применялся). Для графиков обязательно отмечается,

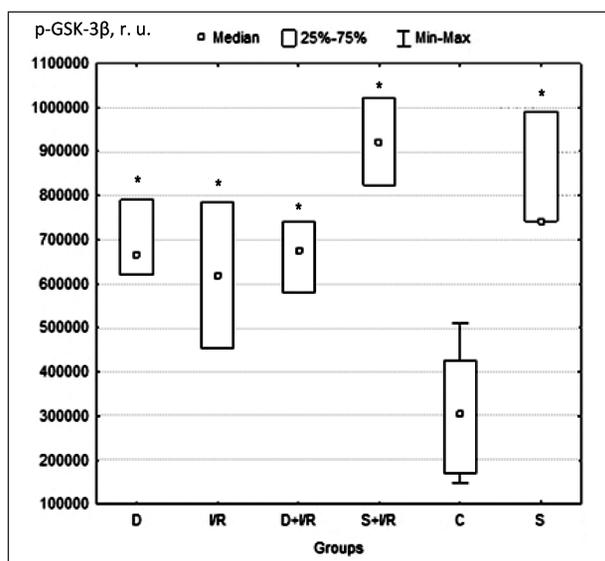


Рис. 2. Межгрупповые различия по концентрации фосфорилированной формы гликоген синтаза-киназы-3β.

Fig. 2. Between-group differences in concentration of p-GSK-3β.

Note. * – $P < 0.05$ compared with the control group.
Примечание. г. у. – отн. ед.; * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

что дано по осям координат; для рисунков – приводится объяснение деталей и обозначающих символов (стрелок, кругов и др.).

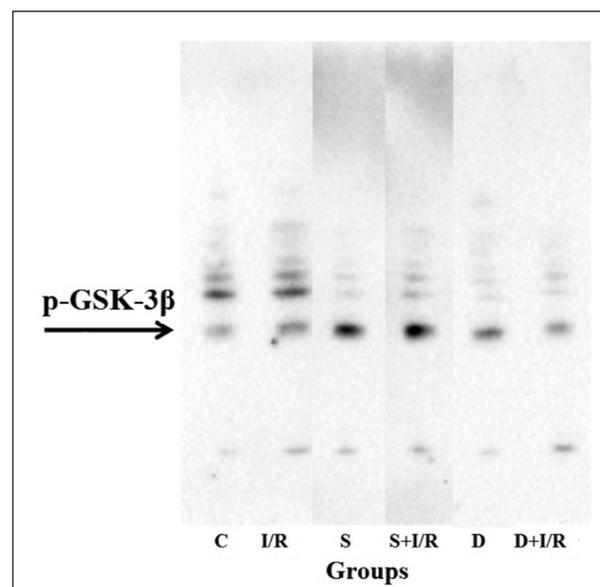


Рис. 1. Скан блот-пленок.

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-3β – фосфо-ГСК-3β; Groups – группы; C – контроль; I/R – «ишемия/реперфузия»; S – «севофлуран»; S+I/R – «севофлуран + ишемия/реперфузия»; D – десфлуран; D+И/Р – «десфлуран + ишемия/реперфузия».

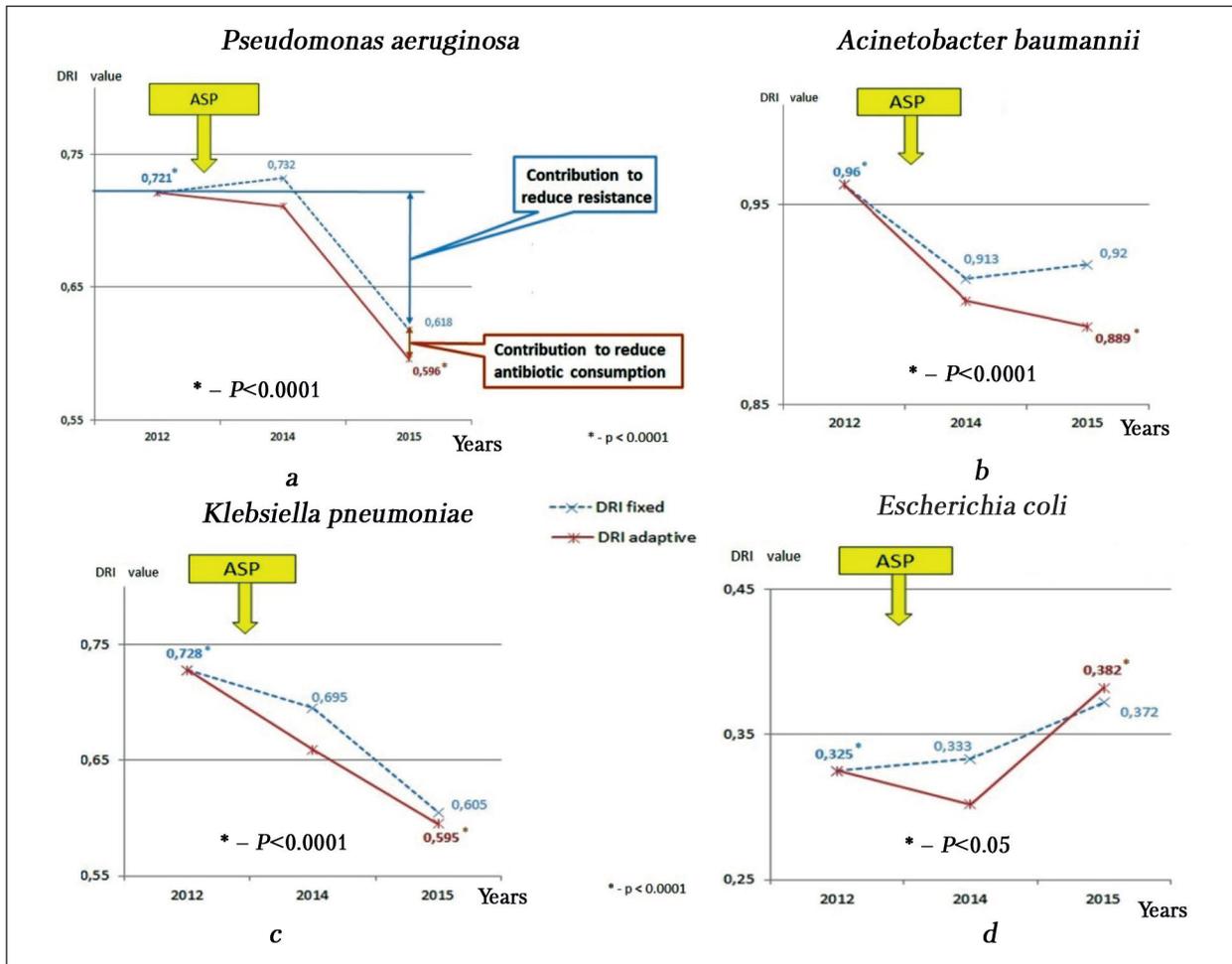


Рис. 2. Изменения индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ).

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.

Пример:

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

Систематические обзоры и мета-анализ рекомендуется готовить по стандартам PRISMA (подробнее на сайте www.reanimatology.com).

Библиография (список литературы) печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

В список литературы **НЕ ДОПУСКАЕТСЯ** включение диссертационных работ и авторефератов диссертаций, основное содержание которых

изложено в приводимых там публикациях. Ссылки на данные публикации представляются более корректными. **НЕ ДОПУСКАЮТСЯ** также ссылки на тезисы докладов и материалы конференций, содержание которых, как правило, является подготовительным или заключительным этапом написания статьи, ссылка на которую представляется более уместной. Эти положения соответствуют международной практике приведения библиографических ссылок.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи (курсивом). Включаются **ВСЕ (!)** авторы (с инициалами после фамилий); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить (ред.), в иностранных ссылках (ed.).

В библиографическом описании книги после ее названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия – название издательства, после

точки с запятой — год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки — с заглавной буквы ставится «В кн.:» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы **ВСЕХ (!)** авторов курсивом, название статьи, журнала (название журнала — курсивом), год, том (указывается только **АРАБСКИМИ** цифрами), номер журнала, номера страниц «от» и «до». После названий статьи и журнала ставятся точки. Сокращённые названия иностранных журналов приводятся в соответствии с базой данных PubMed (см. примеры).

Ссылки на иностранные источники должны содержать электронный адрес размещения (PMID) и цифровой идентификатор объекта (doi), которые определяются на сайтах <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed> и <http://www.crossref.org/guestquery/>, соответственно. Эти же реквизиты должны быть приведены также для отечественных изданий, включаемых в международные базы данных. Примеры:

КНИГИ

1. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М., Долгих В.Т., Яковлева И.И. Сепсис: клинико-патологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск: Интел Тек; 2004: 291.

2. Полушин Ю.С. Периоперационная кровопотеря и принципы инфузионно-трансфузионной

терапии. В кн.: Бунытян АА., Мизиков В.М. (ред.). Анестезиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 141–155.

3. Mayer AL., Sessler D.L. (eds.). Therapeutic hypothermia. N.Y.: Marcel Dekker; 2005: 62.

4. Redwan M., Odemuyiwa S.O., Lacy P, Adamko DJ. The human eosinophil. In: Greer J.P, Foerster J., Rodgers G.M., Paraskevas F., Glader B., Arber D.A., Means R.T. Wintrobe's Clinical Hematology. vol. 1. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 217–223.

ЖУРНАЛЫ

1. Мороз В.В., Козлова Е.К., Черныш А.М., Гудкова О.Е., Бушуева А.В. Изменения структуры мембран эритроцитов при действии гемина. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 5–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-5>

2. Хайруллина А.Я., Ольшанская Т.В., Филимоненко Д.С., Козлова Н. М., Гармаза Ю.М., Слобожанкина Е.И. Оптические, наноструктурные и биофизические свойства Zn-индуцированных изменений мембран эритроцитов человека. *Оптика и спектроскопия*. 2011; 110 (4): 574–580.

3. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., Meier-Hellmann A., Ragaller M., Weiler N., Moerer O., Gruendling M., Oppert M., Grond S., Olthoff D., Jaschinski U., John S., Rossaint R., Welte T., Schaefer M., Kern P, Kuhnt E., Kiehntopf M., Hartog C., Natanson C., Loeffler M., Reinhart K.; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pen-tastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008; 358 (2): 125–139. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070716>. PMID: 18184958

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2017

ФГБНУ «НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского»
г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.
Телефон: +7 (495) 650-25-17
E-mail: niiorramn@niiorramn.ru
<http://www.niiorramn.ru/>

Сертификационный цикл повышения квалификации врачей
по специальности «Анестезиология-реаниматология»

20.03.2017

(продолжительность: 144 часа = 20 дней)

Симпозиум «Фармакотерапия критических состояний»
в рамках XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство»

10.04.2017

XIII Всероссийская ежегодная конференция с международным участием
«Проблема инфекции при критических состояниях»

01.06.2017

(продолжительность: 2 дня)

Сертификационный цикл повышения квалификации врачей
по специальности «Анестезиология-реаниматология»

20.11.2017

(продолжительность: 144 часа = 20 дней)

XIX Всероссийская конференция с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»

30.10.2017

(продолжительность: 2 дня)

Ежегодная конференция молодых ученых
«Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии»

01.11.2017



Join us, Paris,
Sept. 13th-15th 2017

- ❖ Good or bad gases
- ❖ Hemorrhagic shock
- ❖ Non-bacterial sepsis
- ❖ Biomarkers of infection
- ❖ Resolution of inflammation
- ❖ New tracks for new therapies
- ❖ Physiopathology of sepsis and MODS
- ❖ Antibiotics and anti-microbial strategies
- ❖ Consequences of shock and sepsis on brain
- ❖ Animal models for human shock and sepsis
- ❖ Long term consequences of trauma and sepsis
- ❖ Metabolic changes during sepsis/critical illness
- ❖ Immune dysregulation during sepsis and shock
- ❖ Revisiting sepsis definitions: impact and consequences
- ❖ Role of comorbidities in the danger responses to shock

15 SESSIONS

FIRST TIME

An ESS Summer school on sepsis
during the World Sepsis Day

A joint session with the
US shock Society

A joint session with the
Chinese Shock Society



XVIIth CONGRESS OF
THE EUROPEAN SHOCK SOCIETY

FLUCTUAT
NEC MERGITUR

<http://www.essparis2017.org>