



[www.reanimatology.com](http://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**

**№ 3**

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**

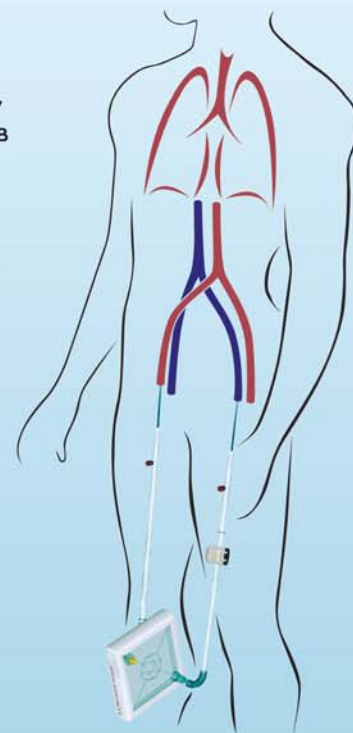
**Система iLA** обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию  $\text{CO}_2$ , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами ИВЛ.

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

**iLA** позволяет успешно лечить пациентов с не купируемым астматическим статусом, эффективно удаляя  $\text{CO}_2$  из организма в протективных режимах вентиляции.

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

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



– эксклюзивный дистрибьютор в России

[www.schag.ru](http://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 ФНКИЦ РР*

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Г. А. РЯБОВ,**

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

**А. М. ГОЛУБЕВ,**

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

### 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 Keck, 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, профессор кафедры анестезиологии и реанимации  
Московского областного научно-исследовательского  
клинического института им. М. Ф. Владимирского*

**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  
ФНКИЦ 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,  
Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitation*

### 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,  
Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitation*

**Arkady M. GOLUBEV,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of Russia,  
Deputy Director (Science), V. A. Negovsky Scientific  
Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitation*

### 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 1<sup>st</sup> Moscow  
State Medical University (Moscow, Russia)*

**Olga A. DOLINA,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, I. M. Sechenov 1<sup>st</sup> 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 68<sup>th</sup> Moscow City Hospital  
(Moscow, Russia)*

**Igor A. KOZLOV,**

*MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology  
and Resuscitation, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional  
Research Clinical Institute*

**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, Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Assistant Professor  
of the Anesthesiology Department of the A. I. Evdokimov  
Medical-Dental University, Course Director of the European  
Resuscitation Council (Russia)*

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

---

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

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

**Г. В. ГВАК,**  
д.м.н., зав. отделением анестезиологии-реаниматологии  
Областной детской клинической больницы (Иркутск)

**Г. А. ГОРОДНИК,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии,  
интенсивной терапии и медицины неотложных состояний  
Донецкого национального медицинского университета  
им. М. Горького, зав. отделением нейрохирургической  
интенсивной терапии Донецкого клинического  
территориального медицинского объединения (Донецк)

**Е. В. ГРИГОРЬЕВ,**  
профессор, зам. директора по научной и лечебной работе  
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых  
заболеваний СО РАН (Кемерово)

**А. И. ГРИЦАН,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии  
Красноярского государственного медицинского университета  
(Красноярск)

**В. Т. ДОЛГИХ,**  
профессор, зав. кафедрой патологической физиологии  
с курсом клинической патофизиологии  
Омской государственной медицинской академии (Омск)

**М. Н. ЗАМЯТИН,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии  
Института усовершенствования врачей  
Национального медико-хирургического центра  
им. Н. И. Пирогова (Москва)

**И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ,**  
профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии  
и трансфузиологии Кубанского государственного  
медицинского университета (Краснодар)

**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)

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

**Margarita A. VYZHIGINA,**  
MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology  
and Reanimatology, I. M. Sechenov 1<sup>st</sup> 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. ZABOLOTSKIY,**  
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)

---

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

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

**Н. Д. УШАКОВА,**  
профессор, руководитель отдела  
экстракорпоральных методов лечения  
Ростовского научно-исследовательского  
онкологического института, (Ростов-на-Дону)

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

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

Технический секретарь Н. В. Голубева

Учредитель журнала  
«Общая реаниматология»

© Фонд «Медицина критических состояний»

Издатель журнала

«Общая реаниматология»

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии  
им. В. А. Неговского ФНКЦ  
реаниматологии и реабилитологии, 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.

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  
ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии  
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.

Подписано в печать 29.06.17.

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 (ВИНИТИ РАН),
- **входит в Перечень ВАК** периодических научных и  
научно-технических изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, в которых рекомендуется публикация основ-  
ных результатов диссертаций на соискание ученой степе-  
ни доктора или кандидата наук
- имеет двухлетний импакт-фактор в РИНЦ — 1,374
- публикует рукописи бесплатно

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

**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, Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 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,  
Federal Research and Clinical Center  
of Intensive Care Medicine and Rehabilitology  
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 № 3  
is scheduled to be published 29.06.17

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

**ПРОГНОЗ ИСХОДА  
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

- Переоперационные предикторы  
неблагоприятного исхода  
сосудистых вмешательств  
*В. В. Мороз, Д. Н. Марченко,  
Ю. В. Скрипкин, Т. С. Забелина,  
А. М. Овезов, В. В. Лихванцев*
- Ранние особенности кровообращения  
у больных с неблагоприятным исходом  
абдоминального сепсиса  
(предварительное сообщение)  
*И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт, И. А. Козлов*

**PREDICTION OF OUTCOME  
IN CRITICAL STATES**

- 6 Perioperative Predictors  
of Unfavorable Outcome  
of Vascular Surgery  
*Viktor V. Moroz, Denis N. Marchenko,  
Yury V. Skripkin, Tatiana S. Zabelina,  
Alexey M. Ovezov, Valery V. Likhvantsev*
- 13 Early Characteristics of Circulation  
in Patients with Poor Outcome  
of Abdominal Sepsis  
(Preliminary Report)  
*Igor N. Tyurin, Sergey A. Rautbart, Igor A. Kozlov*

**КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ  
НОВОРОЖДЕННЫХ**

- Комплексная оценка кислородного статуса  
и показателей липидного обмена  
у новорожденных с перинатальной гипоксией  
и гиповолемическим шоком  
*С. А. Перепелица*

**CRITICAL STATES  
IN NEWBORNS**

- 25 Complex Evaluation of Oxygen Status  
and Lipid Metabolism Indexes in Newborns  
with Perinatal Hypoxia  
and Hypovolemic Shock  
*Svetlana A. Perepelitsa*

**ТРАВМА И КРОВОПОТЕРЯ**

- Кислородный статус пострадавших  
с повреждениями органов брюшной полости  
во время операции  
*В. Х. Тимербаев, А. В. Драгунов,  
П. В. Конохов*

**INJURY, BLOOD LOSS**

- 35 Intraoperative Oxygen Status  
in Patients with Injuries  
of Abdominal Cavity Organs  
*Vladimir H. Timerbaev, Anton V. Dragunov,  
Pavel V. Konokhov*

**ОБЗОРЫ**

- Острые отравления метадонном  
(дольфином) (обзор)  
*Г. А. Ливанов, А. Т. Лоладзе,  
Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин,  
С. И. Глушков, Т. В. Харитоновна,  
А. А. Иванова, Д. В. Баранов,  
А. М. Антонова*
- Особенности периоперационного ведения  
пожилых больных при эндоскопическом  
транссфеноидальном удалении опухолей  
хиазмально-селлярной области (обзор)  
*А. Б. Курносов, А. Ю. Лубнин,  
П. Л. Калинин*
- Патофизиологические аспекты гипероксии  
в практике анестезиолога-реаниматолога  
(мини-обзор)  
*В. Т. Долгих, Н. В. Говорова,  
Ю. П. Орлов, О. В. Корпачева,  
Г. Н. Доровских, А. В. Ершов*

**REVIEWS**

- 48 Acute Poisoning with Methadone (Dolphin)  
(Review)  
*Georgy A. Livanov, Alexander T. Loladze,  
Bair V. Batotsyrenov, Alexey N. Lodyagin,  
Sergey I. Glushkov, Tatiana V. Kharitonova,  
Alexandra A. Ivanova, Dmitry V. Baranov,  
Anna M. Antonova*
- 64 Peculiarities of the Perioperative Care  
of Elderly Patients Undergoing Endoscopic  
Transsphenoidal Removal of Tumors  
in the Chiasmatic-Sellar Area (Review)  
*Alexey B. Kurnosov, Andrey Yu. Lubnin,  
Pavel L. Kalinin*
- 83 Pathophysiological Aspects of Hyperoxia  
in Anesthesiologist-Reanimatologist's Practice  
(Mini-Review)  
*Vladimir T. Dolgikh, Natalia V. Govorova,  
Yury P. Orlov, Olga V. Korpacheva,  
Galina N. Dorovskikh, Anton V. Ershov*

**СОБЫТИЯ**

- Профессору В. А. Вострикову 70 лет

**EVENTS**

- 94 Professor Vyacheslav A. Vostikov is 70 (in Rus)

## Prediction of Outcome in Critical States

### Периоперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств

В. В. Мороз<sup>1</sup>, Д. Н. Марченко<sup>2</sup>, Ю. В. Скрипкин<sup>3</sup>,  
Т. С. Забелина<sup>3</sup>, А. М. Овезов<sup>3</sup>, В. В. Лихванцев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Россия, 127644, г. Москва ул. Лобненская, д. 10

<sup>3</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского,  
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

### Perioperative Predictors of Unfavorable Outcome of Vascular Surgery

Viktor V. Moroz<sup>1</sup>, Denis N. Marchenko<sup>2</sup>, Yury V. Skripkin<sup>3</sup>,  
Tania S. Zabelina<sup>3</sup>, Alexey M. Ovezov<sup>3</sup>, Valery V. Likhvantsev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,  
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

<sup>2</sup> V. V. Veresaev State Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department,  
10 Lobnenskaya Str., Moscow 127644, Russia

<sup>3</sup> M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute  
61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

Сопутствующая сердечная недостаточность является общепризнанным фактором риска у хирургических пациентов в кардиальной, так и в некардиальной хирургии.

**Цель работы** состояла в поиске и выделении факторов или маркеров, позволяющих прогнозировать ранний (до 30 дней) и поздний (до 1 года) неблагоприятный исход у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) в сосудистой хирургии.

**Материалы и методы.** Провели рандомизированное, мультицентровое, ретроспективно — проспективное исследование, рандомизировали 89 пациентов, подписавших информированное согласие. На 4-х этапах проводимого исследования фиксировали значения сердечного индекса (СИ), фракцию изгнания левого желудочка (ФИЛЖ), брали пробу крови для определения содержания NT-proBNP. Содержание Тропонина Т (TnT) определяли только на 3-ем этапе исследования. Фиксировали необходимое время пребывания в палате отделения анестезиологии-реаниматологии (ПИТ) и в стационаре, частоту развития инфарктов и инсультов в ранние (до 30 суток) сроки после перенесенной операции, 30-ти дневную и годовую летальность.

**Результаты.** Предикторы неблагоприятных событий изучали в смешанной группе больных, для которых использовали различные методы профилактики ОСН в периоперационном периоде. Частота развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) составила 12%; инсульта 2%. Госпитальная летальность составила 2%; годовая летальность — 10%. Пациенты провели в палате интенсивной терапии 3 (2—4) дня; время пребывания в стационаре составило 11 (10—13) дней, неблагоприятный композитный исход оперативного лечения отметили у 15% пациентов. Единственным значимым предиктором оказалось содержание тропонина Т в 1-е сутки постоперационного периода. При изучении прогностической значимости различных показателей годовой летальности получили сходный результат. Для прогнозирования возможных сроков лечения наиболее значимым критерием оказался Vasoactive Inotropes Score (VIS).

**Заключение.** Подтвердили прогностическую значимость определения TnT в ранние сроки после выполнения реконструктивных сосудистых операций у пациентов со сниженной фракцией изгнания левого желудочка. Диагностическая ценность расчета VIS требует дальнейшего подтверждения.

**Ключевые слова:** сосудистая хирургия; послеоперационная летальность; левосимендан; анестетическая кардиопротекция; тропонин

Concurrent cardiac failure is an universally accepted risk factor in surgical patients undergoing cardiac or non-cardiac surgery.

**The aim** of this study was to search for and identify factors or markers, which would permit to predict early (up to 30 days) or late (up to 1 year) adverse outcomes in patients with acute heart failure (AHF) in the vascular surgery.

Адрес для корреспонденции:

Валерий Лихванцев  
E-mail: lik0704@gmail.com

Correspondence to:

Valery Likhvantsev  
E-mail: lik0704@gmail.com

**Materials and Methods.** A randomized, multicenter, prospective — retrospective study was performed. 89 patients who had signed the Informed Consent Form were randomized. Throughout the four stages of the study, the cardiac index (CI) and the left ventricle ejection fraction (LVEF) values were recorded. At the same stages, blood was sampled to be tested for the NT-proBNP level. The TnT level was tested only at the 3rd stage of the study. The required stay in the intensive care unit (ICU) and in the in-patient hospital, the incidence of infarctions and strokes during the early postoperative period (up to 30 days), the 30-day and one-year mortality rates were recorded.

**Results.** Different AHF prevention methods were used in patients included into this study in the postoperative period. Predictors of adverse events were studied in a combined population.

The incidence of acute myocardial infarction (AMI) was 12% and that of stroke was 2%.

The in-hospital mortality rate in the combined group was 2%; the one-year mortality was 10%. Patients stayed in the intensive care unit for 3 (2–4) days; the hospital stay was 11 (10–13) days; the composite adverse outcome of the surgical treatment was registered in 15% of patients. As a result, the Troponin T level was the only significant prognostic factor during the first 24 hours of the postoperative period. A study of the prognostic significance of different parameters in relation to their effect on the one-year mortality rate demonstrated a similar result. Vasoactive Inotropes Score (VIS) turned out to be the most significant criterion for prediction of possible treatment duration.

**Conclusion.** The study results confirmed the predictive value of early determination of TnT levels after reparative vascular surgeries in patients with decreased left ventricular ejection fraction. The diagnostic value of the VIS calculation needs further confirmation.

**Keywords:** *vascular surgery; postoperative mortality; levosimendan; anesthetic cardioprotection; troponin*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-6-12

## Введение

Известно, что сопутствующая ИБС является дополнительным серьезным фактором риска наступления неблагоприятных событий, в том числе, в сосудистой хирургии [1–5, 12].

О рисках операции пациентов с сердечной недостаточностью (СН) анестезиолог, как правило, осведомлен несколько меньше. По крайней мере, диагностике и профилактике острой сердечной недостаточности (ОСН) уделяется значительно меньше внимания, чем профилактике и лечению периоперационного инфаркта миокарда.

Вместе с тем, периоперационная летальность в некардиальной хирургии у пациентов с ОСН в 2–4 раза выше, чем у пациентов с ИБС [6–8]. Не позволяет игнорировать сопутствующую ОСН и частота встречаемости данного состояния — у пациентов возрастной группы «старше 65 лет» она составляет от 8 до 15% [9]. С учетом фактора «старения» пациентов общехирургических стационаров, данную проблему никак нельзя назвать редкой или малозначительной [7].

В этой связи, особое значение приобретает поиск маркеров неблагоприятных событий у выбранной популяции больных.

Цель настоящей работы состояла в поиске и выделении факторов или маркеров, позволяющих прогнозировать ранний (до 30 дней) и поздний (до 1 года) неблагоприятный исход у пациентов с ОСН в сосудистой хирургии.

## Материал и методы

Провели рандомизированное, мультицентровое, ретроспективно — проспективное исследование в 2013–2015 гг.

## Introduction

Concurrent CAD is known to be an additional severe risk factor for adverse events, for example, in vascular surgery [1–5, 12].

As for other surgery-related risks for patients with heart failure (HF), the anesthesiologist frequently is not so well aware of them. At any rate, diagnosis and prevention of AHF receive considerably less attention than prevention and treatment of perioperative myocardial infarction.

In the meantime, the perioperative mortality rate in non-cardiac surgery of patients with AHF is 2–4 times as high as in patients with CAD [6–8]. Concomitant AHF cannot be ignored also due to the incidence of this state: it comprises 8% to 15% of cases among in patients over 65 years [9]. Since the age of surgical patients becomes more advanced, this problem cannot be called rare or insignificant [7].

In this connection, the search for adverse event markers in the selected population of patients becomes particularly significant.

The aim of this study was to search for and identify factors or markers, which would permit to predict early (up to 30 days) or late (up to 1 year) adverse outcomes in AHF patients in the vascular surgery.

## Materials and Methods

A prospective — retrospective, multicenter, randomized control study was carried out.

Inclusion criteria:

1. Surgery type: reparative surgery of abdominal aorta.
2. Age: >45 years old and <75 years old;
3. Left ventricular ejection fraction <50%;

## Prediction of Outcome in Critical States

**Таблица 1. Общая характеристика больных.**  
**Table 1. General patients' characteristics.**

| Parameters                                   | Values of parameters |
|----------------------------------------------|----------------------|
| Number of patients                           | 91                   |
| Male (%)                                     | 81 (89)              |
| Age, years                                   | 66 [56–69]           |
| ASA                                          | 3 [3–4]              |
| NYHA                                         | 3 [3–3]              |
| Left ventricular ejection fraction (LVEF), % | 37 [32–43]           |
| Cardiac index (CI), l/min/m <sup>2</sup>     | 2.9±0.4              |
| NT-proBNP, ng/ml                             | 845 [669–1238]       |

**Note.** The data are presented in the form of a mean value ± standard deviation or median [interquartile interval].

**Примечание.** Данные представлены средним значением ± стандартное отклонение или медиана [межквартильный интервал]. Для табл. 1, 2: Parameters — параметры; Value of parameters — значения параметров; Left ventricular ejection fraction (LVEF) — фракция изгнания левого желудочка; Cardiac index (CI), l/min/m<sup>2</sup> — сердечный индекс, л/мин/м<sup>2</sup>; Number of patients — число пациентов; Male — мужчин; Age, years — возраст, годы; ng/ml — нг/мл.

#### Критерии включения:

1. Вид операции: реконструктивная операция на брюшном отделе аорты.
2. Возраст — >45 лет и <75 лет;
3. Фракция изгнания левого желудочка ≤50%;
4. Отсутствие инфаркта или инсульта в предшествующие 6 месяцев;
5. Отсутствие не скорректированной гиповолемии.
6. АДср в исходе > 65 мм рт. ст. без инотропной поддержки;

#### Критерии исключения:

1. Жизнеопасные нарушение ритма сердца (желудочковая экстрасистолия и т.д.)
2. Аортальный стеноз;
3. Повторная операция во время пребывания в стационаре;
4. Отказ подписать информированное согласие об участии в исследовании.

В указанный период времени 125 больных соответствовали критериям включения. Однако, в дальнейшем в исследование рандомизировали 89 пациентов.

Общая характеристика больных сравниваемых групп представлена в табл. 1.

Детальное описание методик анестезии и параметров проводимого исследования содержится в статье, опубликованной нами ранее [10].

Всем больным выполняли операции на инфраренальном отделе аорты (Аорто-бедренное шунтирование или протезирование) по срочным показаниям, в связи с развитием критической ишемии нижних конечностей и угрозой ампутации. Общим для всех пациентов являлась низкая фракция изгнания левого желудочка. Все больные, получавшие аспирин и бета блокаторы в предоперационном периоде, продолжали прием препаратов до дня операции и возобновляли его сразу после снятия ограничений на прием жидкости *per os*.

#### Выделили 4 этапа исследования:

1. 24 часа до начала операции.
2. После введения в наркоз но до начала операции.
3. Через 2–4 часа после окончания операции.
4. Через 26–30 часов после окончания операции.

На каждом этапе фиксировали значения сердечного индекса (СИ), фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ), брали пробу крови для определения содержа-

4. Absence of infarction or stroke within the last 6 months

5. Absence of uncorrected hypovolemia.

6. BPav in the outcome >65 mm Hg without inotropic support;

#### Exclusion criteria:

1. Life-threatening cardiac arrhythmia (ventricular premature beats, etc.)

2. Aortic stenosis;

3. Repeated surgery during the hospital stay;

4. Refusal to sign an informed consent form to participate in the study.

Within the specified period of time, there were 125 patients eligible for the study. However, later on, 89 patients who signed the informed consent were randomized in the study.

General characteristics of patients in the compared groups are presented in Table 1.

A detailed description of anesthesia methods and study parameters is presented in the article we published earlier [10].

All patients underwent surgeries in the infrarenal part of aorta (aortofemoral bypass surgery or grafting) for life-saving indications because of critical ischemia of the lower extremities and the risk of amputation. A low left ventricle ejection fraction was common for all patients. All patients treated with aspirin and beta blockers before the surgery continued administration of the drugs till the day of the surgery and resumed, when oral intake of fluids was allowed again.

#### There were four test stages identified:

1. 24 hours before the surgery.
2. After induction of anesthesia prior to the surgery;
3. 2–4 hours after the surgery;
4. 26–30 hours after the surgery.

At each stage, CI and LVEF values were recorded. At the same stages, blood samples were harvested to test the NT-proBNP level. The TnT level was determined only at the 3rd stage of the study.

The required stay in the intensive care unit (ICU) and in-patient hospital, the incidence of infarctions and strokes in the early postoperative period (up to 30 days), the 30-day and one-year mortality rates were recorded.

The vasoactive inotropes score (VIS) was determined as the maximum sympathomimetic infusion rate

ния NT-proBNP. Содержание TnT определяли только на 3-ем этапе исследования.

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

Vasoactive Inotropes score (VIS) определяли как максимальное значение скорости инфузии симпатомиметиков по формуле добутамин (мкг/кг/мин) + норадреналин  $[(\text{мкг/кг/мин}) \times 100] +$  адреналин  $[(\text{мкг/кг/мин}) \times 100]$  в течение анестезии и первых 24-х часов послеоперационного периода.

Коэффициенты логистической регрессии потенциальных предикторов неблагоприятного композитного исхода NT-proBNP (разница начало-исход), СИ (разница начало-исход), ФИЛж (разница начало-исход) рассчитывались как разница данных 2-го этапа исследования и этапа — исход.

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

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

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

Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением, а ненормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом.

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

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

## Результаты и обсуждение

У больных, включенных в настоящее исследование, использовали различные методы профилактики ОСН в периоперационном периоде [10]. Однако, предикторы неблагоприятных событий изучали в смешанной группе.

Частота развития ОИМ составила 12%; инсульта — 2%; госпитальная летальность составила 2%; годовая летальность — 10%. Пациенты провели в палате интенсивной терапии 3 (2–4) дня; время пребывания в стационаре составило 11 (10–13) дней, неблагоприятный композитный исход оперативного лечения отмечен у 15% пациентов.

Предприняли попытку выявить наиболее значимый предиктор неблагоприятного композитного исхода у рассматриваемой категории пациентов (табл. 2).

В результате, единственным значимым предиктором оказался уровень тропонина Т в 1-е сут-

using the following formula: dobutamine ( $\mu\text{g/kg/min}$ ) + noradrenaline  $[(\mu\text{g/kg/min}) \times 100] +$  adrenaline  $[(\mu\text{g/kg/min}) \times 100]$  during the anesthesia and within the first 24 hours of the postoperative period.

Logistic regression coefficients of potential predictors of an adverse composite outcome (NT-proBNP (baseline-outcome difference), cardiac index (baseline-outcome difference), and LV ejection fraction (baseline-outcome difference)) were calculated as a difference between the second stage and outcome stage data.

Quantitative parameters were analyzed for normality of distribution using Lilliefors and Shapiro-Wilk tests. The *t*-test was used for comparison of normally distributed quantitative parameters. Abnormally distributed findings were compared using the Whitney-Mann *U*-test. The  $\chi^2$  (chi-square) test and Fisher's exact test were used for comparison of qualitative data. Friedman test with a posteriori analysis using the Wilcoxon rank-sum test with Bonferroni's correction was used to analyze the dynamics of abnormally distributed data.

Mean values of normally distributed quantitative parameters are represented by an arithmetical mean with a standard deviations, while those of not normal distributed — by a median with an interquartile interval.

The results were considered statistically significant at the level of  $P < 0.05$ .

Calculations were made using Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba) software.

## Results and Discussion

Different AHF prevention methods were used in patients included into this study in the postoperative period [10]. However, we studied predictors of adverse events in a combined population.

The incidence of AMI was 12% and that of stroke was 2%.

The hospital (30-day) mortality in the mixed group was 2%; the one-year mortality was 10%. Patients stayed in intensive therapy unit for 3 (2–4) days; the hospital stay was 11 (10–13) days; an adverse composite outcome of the surgical treatment was registered in 15% of patients.

There was an effort made to detect the most significant predictor of the adverse composite outcome in the tested patient population (Table 2).

As a result, Troponin T level within the first 24 hours of the postoperative period turned out to be the only predictor with a statistically significant regression coefficient. It seems all the more surprising that the comparison was performed with such important AHF diagnostic tests as CI, LVEF and NT-proBNP. It appears that the risk of adverse outcomes after vascular surgeries performed on AHF patients is more likely related to the development of a peri-operative infarction than to AHF decompensation.

A similar result was obtained during studies of the predictive significance of various indicators

## Prediction of Outcome in Critical States

**Таблица 2. Прогностическая значимость исследуемых параметров для неблагоприятного композитного исхода, годовой послеоперационной летальности и сроков лечения.****Table 2. Predictive value of parameters in adverse composite outcome, yearly post-operative mortality and hospital stay time.**

| Parameters                              | Values of parameters in study cases |      |                                 |      |                                |      |                           |       |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|------|---------------------------------|------|--------------------------------|------|---------------------------|-------|
|                                         | Adverse composite outcome (n=89)    |      | Yearly post-operative mortality |      |                                |      | Hospital stay time (n=89) |       |
|                                         |                                     |      | whole study group (n=89)        |      | with LVEF less than 35% (n=17) |      |                           |       |
|                                         | Coefficient *                       | P    | Coefficient*                    | P    | Coefficient*                   | P    | Coefficient**             | P     |
| Vasoactive Inotropic Score              | 0.978±0.671                         | 0.15 | 0.767±0.436                     | 0.08 | 0.262±0.638                    | 0.68 | 0.300±0.097               | 0.003 |
| NT-proBNP (baseline-outcome difference) | -0.006±0.007                        | 0.41 | -0.006±0.005                    | 0.23 | -0.001±0.004                   | 0.75 | -0.002±0.003              | 0.577 |
| CI (baseline-outcome difference)        | 4.828±5.004                         | 0.33 | -1.975±2.456                    | 0.42 |                                |      | -0.204±0.898              | 0.821 |
| Troponin T                              | 27.739±10.637                       | 0.01 | 10.121±4.580                    | 0.03 | 22.606±9.145                   | 0.01 | 1.199±1.681               | 0.478 |
| LVEF(baseline-outcome difference)       | -0.552±0.441                        | 0.21 | 0.0105±0.180                    | 0.95 |                                |      | 0.677±4.565               | 0.883 |
| Cardioprotection                        |                                     |      |                                 |      |                                |      | -0.204±0.898              | 0.821 |

**Note.** \* — Logistic regression coefficients; \*\* — Multiple regression coefficients.

**Примечание.** Adverse composite outcome — неблагоприятный композитный исход; Yearly post-operative mortality — годовая послеоперационная летальность; whole study group — вся исследуемая группа; less than — менее чем; Hospital stay time — сроки лечения; Troponin — тропонин; Cardioprotection — кардиопротекция; in study cases — в исследовании; baseline-outcome difference — разница начало-исход. \* — коэффициенты логистической регрессии; \*\* — коэффициенты множественной регрессии.

ки послеоперационного периода. Это кажется тем более удивительным, что сравнение проводили с такими важными диагностическими тестами ОН, как СИ; ФИЛж и NT-proBNP. По-видимому, риск неблагоприятного исхода после сосудистых операций у пациентов с ОН связан в большей степени с развитием периоперационного инфаркта, чем с декомпенсацией ОН.

При изучении прогностической значимости различных показателей в плане влияния на годовую летальность получили сходный результат (табл. 2).

Наши данные подтверждают высокую прогностическую значимость теста на тропонин в ранние сроки у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью [9, 11].

Для прогнозирования возможных сроков лечения наиболее значимым критерием оказался VIS (табл. 2).

Для объяснения данного факта следует вспомнить физиологическое значение VIS — это суммарная доза кардиотоников и вазопрессоров, использованных для терапии ОН и сосудистой недостаточности. Очевидно, что наиболее тяжелой ситуацией для анестезиолога является сердечно-сосудистая недостаточность, требующая мощного и длительного лечения. Таким образом, прогностическая значимость обсуждаемого показателя вполне объяснима. Для прогнозирования композитного исхода и годовой летальности обсуждаемый показатель является вторым по значимости после ТнТ (хотя и статистически недостоверным). Нельзя исключить получение значимого результата, при большей мощности исследования.

regarding their effect on the one-year mortality (Table 2).

Our data prove the high predictive value of early Troponin tests in patients with concurrent heart failure [9, 11].

However, VIS proved to be the most significant criterion for prediction of potential treatment duration (Table 2).

To explain this fact, one should recall that the physiological significance of VIS is the total dose of cardiotonics and vasoconstrictors used in the therapy of AHF and circulatory insufficiency. It is evident that the cardiovascular inefficiency is the most severe situation for an anesthesiologist, which demands intense and long-term treatment. Therefore, the predictive value of the considered parameter is quite understandable. Incidentally, regarding the prediction of the composite outcome and the one-year mortality, the parameter considered here comes second in significance (although statistically insignificant) following the TnT. One cannot exclude that in the case of a more profound study we would get a significant result here, as well.

While realizing that a group of patients with a decreased left ventricular ejection fraction (less than 50%) is after all a rather «vague» category of patients (ejection fraction (EF)=50% is «almost» normal value, less than 25% are severely disabled patients with AHF), it was decided to perform this study in a subgroup of patients with a low left ventricular ejection fraction (less than 35%). There were 17 such patients in this study.

Группа больных со сниженной ФЛЖ (менее 50%) — достаточно «размытая» категория пациентов: около 50% — «почти» норма, менее 25% — глубокие инвалиды по ОЧН. В связи с этим провели анализ в подгруппе, состоящей из 17-и больных с низкой фракцией изгнания левого желудочка (менее 35%). Единственным предиктором годовой летальности со статистически значимым результатом в этой подгруппе также оказался показатель ТнТ (табл. 2).

## Заключение

В результате проведенного исследования еще раз подтверждена прогностическая значи-

ТнТ again was the only predictor of the one-year mortality with a statistically significant result (Table 2).

The result of performed study has again confirmed the predictive value of early determination of ТнТ after reparative vascular surgeries in patients with decreased left ventricular ejection fraction. The diagnostic value of VIS calculation still needs further studies.

мость определения ТнТ в ранние сроки после выполнения реконструктивных сосудистых операций у пациентов со сниженной ФЛЖ.

Диагностическая ценность расчета VIS требует дальнейшего подтверждения.

## Литература

1. *Devereaux P.J., Sessler D.I.* Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (23): 2258–2269. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1502824>. PMID: 26630144
2. *Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., Villar J.C., Xavier D., Srinathan S., Guyatt G., Cruz P., Graham M., Wang C.Y., Berwanger O., Pearce R.M., Biccari B.M., Abraham V., Malaga G., Hillis G.S., Rodseth R.N., Cook D., Polanczyk C.A., Szczeklik W., Sessler D.I., Sheth T., Ackland G.L., Leuwer M., Garg A.X., Lemanach Y., Pettit S., Heels-Ansdell D., Luratibuse G., Walsh M., Sapsford R., Schünemann H.J., Kurz A., Thomas S., Mrkobrada M., Thabane L., Gerstein H., Paniagua P., Nagele P., Raina P., Yusuf S., Devereaux P.J., Devereaux P.J., Sessler D.I., Walsh M., Guyatt G., McQueen M.J., Bhandari M., Cook D., Bosch J., Buckley N., Yusuf S., Chow C.K., Hillis G.S., Halliwell R., Li S., Lee V.W., Mooney J., Polanczyk C.A., Furtado M.V., Berwanger O., Suzumura E., Santucci E., Leite K., Santo J.A., Jardim C.A., Cavalcanti A.B., Guimaraes H.P., Jacka M.J., Graham M., McAlister F., McMurtry S., Townsend D., Pannu N., Bagshaw S., Bessissow A., Bhandari M., Duceppe E., Eikelboom J., Ganame J., Hankinson J., Hill S., Jolly S., Lamy A., Ling E., Magloire P., Pare G., Reddy D., Szalay D., Tittley J., Weitz J., Whitlock R., Darvish-Kazim S., Debeer J., Kavsak P., Kearon C., Mizera R., O'Donnell M., McQueen M., Pinthus J., Ribas S., Simunovic M., Tandon V., Vanhelder T., Winemaker M., Gerstein H., McDonald S., O'Bryne P., Patel A., Paul J., Punthakee Z., Raymer K., Salehian O., Spencer F., Walter S., Worster A., Adili A., Clase C., Cook D., Crowther M., Douketis J., Gangji A., Jackson P., Lim W., Lovrics P., Mazzadi S., Orvan W., Rudkowski J., Soth M., Tiboni M., Acedillo R., Garg A., Hildebrand A., Lam N., Macneil D., Mrkobrada M., Roshanov P.S., Srinathan S.K., Ramsey C., John P.S., Thorlacius L., Siddiqui F.S., Grocott H.P., McKay A., Lee T.W., Amadeo R., Funk D., McDonald H., Zacharias J., Villar J.C., Cortés O.L., Chaparro M.S., Vázquez S., Castañeda A., Ferreira S., Coriat P., Monneret D., Goarin J.P., Esteve C.I., Royer C., Daas G., Chan M.T., Choi G.Y., Gin T., Lit L.C., Xavier D., Sigamani A., Faruqui A., Dhanpal R., Almeida S., Cherian J., Furrugh S., Abraham V., Afzal L., George P., Mala S., Schünemann H., Muti P., Vizza E., Wang C.Y., Ong G.S., Mansor M., Tan A.S., Shariffuddin I.I., Vasanthan V., Hashim N.H., Undok A.W., Ki U., Lai H.Y., Ahmad W.A., Razack A.H., Malaga G., Valderrama-Victoria V., Loza-Herrera J.D., De Los Angeles Lazo M., Rotta-Rotta A., Szczeklik W., Sokolowska B., Musial J., Gorka J., Iwaszczuk P., Kozka M., Chwala M., Mrowiecki T., Kaczmarek B., Biccari B., Cassimjee H., Gopalan D., Kisten T., Mugabi A., Naidoo P., Naidoo R., Rodseth R., Skinner D., Torborg A., Paniagua P., Urrutia G., Maestre M.L., Santaló M., Gonzalez R., Font A., Martínez C., Pelaez X., De Antonio M., Villamor J.M., García J.A., Ferré M.J., Popova E., Alonso-Coello P., Garutti I., Cruz P., Fernández C., Palencia M., Díaz S., Del Castillo T., Varela A., de Miguel A., Muñoz M., Piñero P., Cusati G., Del Barrio M., Membrillo M.J., Orozco D., Reyes F., Sapsford R.J., Barth J., Scott J., Hall A., Howell S., Lobley M., Woods J., Howard S., Fletcher J., Dewhurst N., Williams C., Rushton A., Welters I., Leuwer M., Pearce R., Ackland G., Khan A., Niebrzegowska E., Benton S., Wragg A., Archbold A., Smith A., McAlees E., Ramballi C., Macdonald N., Januszewska M., Stephens R., Reyes A., Paredes L.G., Sultan P., Cain D., Whittle J., Del Arroyo A.G., Sessler D.I., Kurz A., Sun Z., Finnegan P.S., Egan C., Honar H., Shahinyan A., Panjasawatwong K., Fu A.Y., Wang S., Reineks E., Nagele P., Blood J., Kalin M., Gibson D., Wildes T.; Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Investigators; Appendix 1. The Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Study Investigators Writing Group; Appendix 2. The Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN Operations Committee; Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN VISION Study Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day out-*

## References

1. *Devereaux P.J., Sessler D.I.* Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (23): 2258–2269. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1502824>. PMID: 26630144
2. *Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., Villar J.C., Xavier D., Srinathan S., Guyatt G., Cruz P., Graham M., Wang C.Y., Berwanger O., Pearce R.M., Biccari B.M., Abraham V., Malaga G., Hillis G.S., Rodseth R.N., Cook D., Polanczyk C.A., Szczeklik W., Sessler D.I., Sheth T., Ackland G.L., Leuwer M., Garg A.X., Lemanach Y., Pettit S., Heels-Ansdell D., Luratibuse G., Walsh M., Sapsford R., Schünemann H.J., Kurz A., Thomas S., Mrkobrada M., Thabane L., Gerstein H., Paniagua P., Nagele P., Raina P., Yusuf S., Devereaux P.J., Devereaux P.J., Sessler D.I., Walsh M., Guyatt G., McQueen M.J., Bhandari M., Cook D., Bosch J., Buckley N., Yusuf S., Chow C.K., Hillis G.S., Halliwell R., Li S., Lee V.W., Mooney J., Polanczyk C.A., Furtado M.V., Berwanger O., Suzumura E., Santucci E., Leite K., Santo J.A., Jardim C.A., Cavalcanti A.B., Guimaraes H.P., Jacka M.J., Graham M., McAlister F., McMurtry S., Townsend D., Pannu N., Bagshaw S., Bessissow A., Bhandari M., Duceppe E., Eikelboom J., Ganame J., Hankinson J., Hill S., Jolly S., Lamy A., Ling E., Magloire P., Pare G., Reddy D., Szalay D., Tittley J., Weitz J., Whitlock R., Darvish-Kazim S., Debeer J., Kavsak P., Kearon C., Mizera R., O'Donnell M., McQueen M., Pinthus J., Ribas S., Simunovic M., Tandon V., Vanhelder T., Winemaker M., Gerstein H., McDonald S., O'Bryne P., Patel A., Paul J., Punthakee Z., Raymer K., Salehian O., Spencer F., Walter S., Worster A., Adili A., Clase C., Cook D., Crowther M., Douketis J., Gangji A., Jackson P., Lim W., Lovrics P., Mazzadi S., Orvan W., Rudkowski J., Soth M., Tiboni M., Acedillo R., Garg A., Hildebrand A., Lam N., Macneil D., Mrkobrada M., Roshanov P.S., Srinathan S.K., Ramsey C., John P.S., Thorlacius L., Siddiqui F.S., Grocott H.P., McKay A., Lee T.W., Amadeo R., Funk D., McDonald H., Zacharias J., Villar J.C., Cortés O.L., Chaparro M.S., Vázquez S., Castañeda A., Ferreira S., Coriat P., Monneret D., Goarin J.P., Esteve C.I., Royer C., Daas G., Chan M.T., Choi G.Y., Gin T., Lit L.C., Xavier D., Sigamani A., Faruqui A., Dhanpal R., Almeida S., Cherian J., Furrugh S., Abraham V., Afzal L., George P., Mala S., Schünemann H., Muti P., Vizza E., Wang C.Y., Ong G.S., Mansor M., Tan A.S., Shariffuddin I.I., Vasanthan V., Hashim N.H., Undok A.W., Ki U., Lai H.Y., Ahmad W.A., Razack A.H., Malaga G., Valderrama-Victoria V., Loza-Herrera J.D., De Los Angeles Lazo M., Rotta-Rotta A., Szczeklik W., Sokolowska B., Musial J., Gorka J., Iwaszczuk P., Kozka M., Chwala M., Mrowiecki T., Kaczmarek B., Biccari B., Cassimjee H., Gopalan D., Kisten T., Mugabi A., Naidoo P., Naidoo R., Rodseth R., Skinner D., Torborg A., Paniagua P., Urrutia G., Maestre M.L., Santaló M., Gonzalez R., Font A., Martínez C., Pelaez X., De Antonio M., Villamor J.M., García J.A., Ferré M.J., Popova E., Alonso-Coello P., Garutti I., Cruz P., Fernández C., Palencia M., Díaz S., Del Castillo T., Varela A., de Miguel A., Muñoz M., Piñero P., Cusati G., Del Barrio M., Membrillo M.J., Orozco D., Reyes F., Sapsford R.J., Barth J., Scott J., Hall A., Howell S., Lobley M., Woods J., Howard S., Fletcher J., Dewhurst N., Williams C., Rushton A., Welters I., Leuwer M., Pearce R., Ackland G., Khan A., Niebrzegowska E., Benton S., Wragg A., Archbold A., Smith A., McAlees E., Ramballi C., Macdonald N., Januszewska M., Stephens R., Reyes A., Paredes L.G., Sultan P., Cain D., Whittle J., Del Arroyo A.G., Sessler D.I., Kurz A., Sun Z., Finnegan P.S., Egan C., Honar H., Shahinyan A., Panjasawatwong K., Fu A.Y., Wang S., Reineks E., Nagele P., Blood J., Kalin M., Gibson D., Wildes T.; Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Investigators; Appendix 1. The Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Study Investigators Writing Group; Appendix 2. The Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN Operations Committee; Vascular events in noncardiac surgery patients cOhort evaluationN VISION Study Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day out-*

# Prediction of Outcome in Critical States

- comes. *Anesthesiology*. 2014; 120 (3): 564–578. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000113>. PMID: 24534856
3. Landesberg G., Beattie W.S., Mosseri M., Jaffe A.S., Alpert J.S. Perioperative myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119 (22): 2936–2944. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228>. PMID: 19506125
4. Badner N.H., Knill R.L., Brown J.E., Novick T.V., Gelb A.W. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998; 88 (3): 572–578. <https://doi.org/10.1097/00000542-199803000-00005>. PMID: 9523798
5. Devereaux P.J., Xavier D., Pogue J., Guyatt G., Sigamani A., Garutti I., Leslie K., Rao-Melacini P., Chrolavicius S., Yang H., Macdonald C., Avezum A., Lanthier L., Hu W., Yusuf S.; POISE (Perioperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (8): 523–528. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003>. PMID: 21502650
6. 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. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (3): 48–61. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3-48-61>
7. Hammill B.G., Curtis L.H., Bennett-Guerrero E., O'Connor C.M., Jollis J.G., Schulman K.A., Hernandez A.F. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (4): 559–567. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816725ef>. PMID: 18362586
8. van Diepen S., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011; 124 (3): 289–296. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011130>. PMID: 21709059
9. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirtes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383–2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>. PMID: 25086026
10. Лихванцев В.В., Марченко Д.Н., Гребенчиков О.А., Убасев Ю.В., Забелина Т.С., Тимошин С.С. Профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии у пациентов со сниженной фракцией изгнания левого желудочка: левосимендан или анестетическая кардиопротекция? (рандомизированное мультицентровое исследование). *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13 (3): 74–79. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-13-3-74-80>
11. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux P.J., Chan M.T., Alonso-Coello P., Walsh M., Berwanger O., Villar J.C., Wang C.Y., Garutti R.I., Jacka M.J., Sigamani A., Srinathan S., Biccari B.M., Chow C.K., Abraham V., Tiboni M., Pettit S., Szczeklik W., LuratiBuse G., Botto F., Guyatt G., Heels-Ansdell D., Sessler D.I., Thorlund K., Garg A.X., Mrkobrada M., Thomas S., Rodseth R.N., Pearse R.M., Thabane L., McQueen M.J., VanHelder T., Bhandari M., Bosch J., Kurz A., Polanczyk C., Malaga G., Nagele P., LeManach Y., Leuwer M., Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012; 307 (21): 2296–2304. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5502>. PMID: 22706835
12. Корниченко А.Н., Добрушина О.Р., Зинина Е.П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 57–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-57>
- comes. *Anesthesiology*. 2014; 120 (3): 564–578. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000113>. PMID: 24534856
3. Landesberg G., Beattie W.S., Mosseri M., Jaffe A.S., Alpert J.S. Perioperative myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119 (22): 2936–2944. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228>. PMID: 19506125
4. Badner N.H., Knill R.L., Brown J.E., Novick T.V., Gelb A.W. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998; 88 (3): 572–578. <https://doi.org/10.1097/00000542-199803000-00005>. PMID: 9523798
5. Devereaux P.J., Xavier D., Pogue J., Guyatt G., Sigamani A., Garutti I., Leslie K., Rao-Melacini P., Chrolavicius S., Yang H., Macdonald C., Avezum A., Lanthier L., Hu W., Yusuf S.; POISE (Perioperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (8): 523–528. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003>. PMID: 21502650
6. Likhvantsev V.V., Ubasev Y.V., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Sungurov V.A., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. Preoperative prevention of heart failure in noncardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (3): 48–61. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3-48-61> [In Russ., In Engl.]
7. Hammill B.G., Curtis L.H., Bennett-Guerrero E., O'Connor C.M., Jollis J.G., Schulman K.A., Hernandez A.F. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (4): 559–567. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816725ef>. PMID: 18362586
8. van Diepen S., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011; 124 (3): 289–296. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011130>. PMID: 21709059
9. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirtes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383–2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>. PMID: 25086026
10. Likhvantsev V.V., Marchenko D.N., Grebenchikov O.A., Ubasev Yu.V., Zabelina T.S., Timoshin S.S. Prevention of heart failure in non-cardiac surgery in patients with a reduced fraction of left ventricular ejection: levosimendan or anesthetic cardioprotection? (randomized multicenter study). *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2016; 13 (3): 74–79. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-13-3-74-80> [In Russ.]
11. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux P.J., Chan M.T., Alonso-Coello P., Walsh M., Berwanger O., Villar J.C., Wang C.Y., Garutti R.I., Jacka M.J., Sigamani A., Srinathan S., Biccari B.M., Chow C.K., Abraham V., Tiboni M., Pettit S., Szczeklik W., LuratiBuse G., Botto F., Guyatt G., Heels-Ansdell D., Sessler D.I., Thorlund K., Garg A.X., Mrkobrada M., Thomas S., Rodseth R.N., Pearse R.M., Thabane L., McQueen M.J., VanHelder T., Bhandari M., Bosch J., Kurz A., Polanczyk C., Malaga G., Nagele P., LeManach Y., Leuwer M., Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012; 307 (21): 2296–2304. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5502>. PMID: 22706835
12. Kornienko A.N., Dobrushina O.R., Zinina E.P. Differentiated prevention of cardiac complications of extracardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2011; 7 (5): 57–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-57> [In Russ., In Engl.]

Поступила 30.03.17

Received 30.03.17

## Ранние особенности кровообращения у больных с неблагоприятным исходом абдоминального сепсиса (предварительное сообщение)

И. Н. Тюрин<sup>1</sup>, С. А. Раутбарт<sup>1</sup>, И. А. Козлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы, Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26

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

## Early Characteristics of Circulation in Patients with Poor Outcome of Abdominal Sepsis (Preliminary Report)

Igor N. Tyurin<sup>1</sup>, Sergey A. Rautbart<sup>1</sup>, Igor A. Kozlov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V. M. Buyanov State Clinical Hospital, Moscow Department of Health 26 Bakinskaya Str., 115516 Moscow, Russia

<sup>2</sup> M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute 61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

**Цель исследования:** изучить особенности центральной гемодинамики (ЦГД) у больных тяжелым абдоминальным сепсисом при различных исходах заболевания.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включили 18 больных абдоминальным сепсисом в возрасте  $50,2 \pm 3$  лет с тяжестью состояния по шкале APACHE II  $13,7 \pm 0,8$  балла, SOFA —  $8,4 \pm 0,5$  балла. ЦГД изучали с помощью транспульмональной термодилуции. Выделили группы больных: 1-я (умершие,  $n=9$ ) и 2-я (выжившие,  $n=9$ ). Группы не различались ( $p>0,05$ ) по возрасту, половому составу и тяжести состояния больных при поступлении в отделение реаниматологии. Достоверность отличий оценивали по критерию t-критерию Стьюдента и критерию Хи-квадрат. Прогностическую значимость показателей изучали с помощью ROC-анализа.

**Результаты.** В 1-е сутки межгрупповые отличия выявлены в уровне среднего артериального давления (АДср.) —  $85,3 \pm 3,3$  и  $101,6 \pm 4,6$  мм рт. ст. ( $p<0,05$ ) и индекса мощности сердца (ИМС) —  $306 \pm 22$  и  $429,9 \pm 48,9$  Вт/м<sup>2</sup> ( $p<0,05$ ). На 3-и сутки сохранялись межгрупповые отличия значений ИМС, проявлялись отличия величины глобальной фракции изгнания сердца (ГФИС) —  $22,3 \pm 2,3$  и  $29,3 \pm 1,5\%$  ( $p<0,05$ ); других отличий не было. На 5-е сутки сохранялось межгрупповое отличие значений ГФИС. На 7-е сутки показатели ЦГД не имели межгрупповых отличий. Тяжесть состояния по SOFA у больных 1-й группы становилась больше, чем во 2-й, начиная с 5-х суток. По данным ROC-анализа в 1-3-и сутки наиболее значимыми предикторами летального исхода (площади под ROC-кривыми  $0,765-0,840$ ;  $p<0,05$ ) явились АДср. ( $\leq 95$  мм рт. ст., чувствительность 88,9%, специфичность 88,9%), ИМС ( $\leq 373$  Вт/м<sup>2</sup>, чувствительность 88,9%, специфичность 77,8%) и ГФИС ( $\leq 26,1\%$ , чувствительность 66,7%, специфичность 77,8%). На 5–7-е сутки наиболее значимым предиктором летальности (площади под ROC-кривой  $0,957-0,994$ ;  $p<0,05$ ) становилась тяжесть состояния по шкале SOFA  $>7$  баллов (чувствительность 88,9%, специфичность 88,9%).

**Заключение:** в течение первых 5-и суток интенсивного лечения тяжелого сепсиса у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания отмечено умеренное снижение показателей мощности и общей систолической функции сердца. Прогностическая значимость таких показателей, как ИМС и ГФИС, может проявляться в первые трое суток интенсивного лечения.

**Ключевые слова:** абдоминальный сепсис; септическая кардиопатия; предикторы летальности при сепсисе; центральная гемодинамика при сепсисе

**Aim:** to study characteristics of the central hemodynamics (CHD) in patients with severe abdominal sepsis with different outcomes of the disease.

**Materials and Methods.** 18 patients with abdominal sepsis, aged  $50.2 \pm 3$ , with the APACHE II and SOFA severity scoring of  $13.7 \pm 0.8$  and  $8.4 \pm 0.5$ , respectively, were enrolled in the retrospective study. The CHD was studied using the transpulmonary thermodilution. The following groups were identified: Group 1 (deceased,  $n=9$ ) and Group 2 (survivors,  $n=9$ ). The groups did not differ ( $P>0.05$ ) in age, sex, and the severity of the condition at admission to the ICU. The significance of differences was assessed using the t-test and the chi-squared test. The prognostic value of the parameters was studied using the ROC analysis.

Адрес для корреспонденции:

Сергей Раутбарт  
E-mail: raut2s@mail.ru

Correspondence to:

Sergey Rautbart  
E-mail: raut2s@mail.ru

## Prediction of Outcome in Critical States

**Results.** On Day 1, the intergroup differences included the average blood pressure (BPav) ( $85.3 \pm 3.3$  and  $101.6 \pm 4.6$  mmHg, respectively ( $P < 0.05$ )) and the cardiac power index (CPI) ( $306 \pm 22$  and  $429.9 \pm 48.9$  W/m<sup>2</sup>, respectively) ( $P < 0.05$ ). The intergroup difference in the CPI and the global ejection fraction (GEF) persisted on Day 3:  $22.3 \pm 2.3$  and  $29.3 \pm 1.5\%$ , respectively ( $P < 0.05$ ); there was no other difference. The intergroup difference in the GEF remained on Day 5. On Day 7, the CHD parameters demonstrated no intergroup difference. The SOFA severity scoring in Group 1 patients became greater than that in Group 2 starting from Day 5. According to ROC analysis, BPav ( $\leq 95$  mmHg, sensitivity: 88.9%, specificity: 88.9%), CPI ( $\leq 373$  W/m<sup>2</sup>, sensitivity: 88.9%, specificity: 77.8%), and GEF ( $\leq 26.1\%$ , sensitivity: 66.7%, specificity: 77.8%) were the most important predictors of the lethal outcome on Days 1–3 (areas under ROC curves: 0.765–0.840;  $P < 0.05$ ). On days 5–7, the SOFA scoring  $> 7$  (sensitivity: 88.9%, specificity: 88.9%) was the most important predictor of the lethal outcome (areas under ROC curves: 0.957–0.994;  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** during the first five days of the intensive treatment of severe sepsis in patients with unfavorable prognosis, a moderate decrease in the cardiac power index and overall cardiac systolic function was registered. The prognostic significance of such parameters as CPI and GEF may become obvious within the first 3 days of the intensive treatment.

**Keywords:** abdominal sepsis; septic cardiopathy; predictors of mortality in sepsis; central hemodynamics in sepsis

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-13-24

### Введение

Улучшение результатов интенсивного лечения сепсиса является одной из наиболее актуальных задач современной реаниматологии [1]. Увеличивается число публикаций, посвященных расстройствам центральной гемодинамики (ЦГД) при тяжелых инфекционных заболеваниях, нередко осложняющихся сепсисом [2, 3]. Развитие миокардиальной дисфункции при тяжелом сепсисе в настоящее время не вызывает сомнений [4, 5]. В этой связи, особенности состояния ЦГД у больных тяжелым сепсисом привлекают пристальное внимание исследователей [6]. С одной стороны, указывают, что мониторинг ЦГД необходим для комплексной оценки состояния больного, уточнения возможных причин нарушений кровообращения и оценки эффективности лечебных мер [7, 8], с другой — остается неясным, какие именно показатели могут явиться предикторами неблагоприятного исхода [9, 10]. Ведется дискуссия о показателях ЦГД, которые могут влиять на выбор оптимальной лечебной тактики [6, 11].

В отдельных исследованиях показано, что единственным предиктором неблагоприятного исхода при тяжелом сепсисе является уровень среднего артериального давления (АДср.), а показатель систолической функции левого желудочка (ЛЖ) — его фракция изгнания (ФИ) и содержание в крови натрийуретического пептида В-типа не связаны с летальностью [6]. Вместе с тем, при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ) продемонстрировано, что летальные исходы ассоциируются с наличием у больных диастолической дисфункции ЛЖ [12, 13]. Некоторые исследователи констатируют, что летальность возрастает при сочетании диастолической и систолической дисфункции ЛЖ [9], а в качестве независимого предиктора последней описывают снижение индекса ударного объема (ИУО) ЛЖ [9].

### Introduction

Improvement of outcomes of the intensive care of sepsis is one of the most actual problems of modern reanimatology [1]. The number of publications on disorders of central hemodynamics (CHD) in severe infectious diseases often complicated with sepsis has been growing [2, 3]. Development of the myocardial dysfunction in severe sepsis is generally recognized at present [4, 5]. Therefore, the CHD characteristics of patients with severe sepsis have attracted close attention of researchers [6]. On the one hand, there are reports that CHD monitoring is necessary for a complex assessment of patient's state, clarification of possible causes of circulatory disorders and evaluation of the effectiveness of therapeutic measures [7, 8]; on the other hand, it remains unclear which indicators may serve as exact predictors of the adverse outcome [9, 10]. CHD parameters that may affect the choice of an optimal therapeutic strategy is still a matter of discussion [6, 11].

Several studies have shown that the average blood pressure level (BPav) is the only predictor of the adverse outcome in severe sepsis, whereas the parameter of the left ventricle (LV) systolic function (its ejection fraction (EF)) and blood levels of B-type natriuretic peptide do not affect the risk of the lethal outcome [6]. However, echocardiography (EchoCG) demonstrated that the lethal outcomes are associated with the presence of the LV diastolic dysfunction [12, 13]. Some researchers state that the risk of the lethality increases in the case of combined of LV diastolic and systolic dysfunction [9], and a decreased LV stroke volume index is described as an independent predictor of the latter [9].

It remains unclear which CHD monitoring option should be used in patients with sepsis [7, 11, 14]. Guidelines for the treatment of patients with sepsis include only BPav and central venous pressure (CVP) as the CHD parameters to be assessed and

Остается не вполне ясным, какой вариант мониторинга ЦГД следует использовать у больных сепсисом [7, 11, 14]. В рекомендации по лечению больных сепсисом в качестве оцениваемых и корректируемых параметров ЦГД включены только АДср. и центральное венозное давление (ЦВД). Вместе с тем, обсуждают целесообразность инвазивного мониторинга ЦГД с помощью катетеризации легочной артерии и препульмональной или транспульмональной (ТП) термодилуцией (ТД) [7, 11]. Накоплен значительный опыт применения ТПТД при сепсисе [11, 14, 15], однако клиническая эффективность методики остается предметом дискуссии. Опубликовано крайне мало исследований, описывающих ранние изменения ЦГД у больных с неблагоприятным исходом тяжелого сепсиса. Изложенное определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — изучить особенности ЦГД у больных тяжелым абдоминальным сепсисом при различных исходах заболевания.

### Материал и методы

В исследование включили 18 больных абдоминальным сепсисом (9 мужчин и 9 женщин) в возрасте 26–71 ( $50.2 \pm 3$ ) лет. Исследование носило ретроспективный характер, основными условиями отбора историй болезни больных с абдоминальным сепсисом для ретроспективного анализа было наличие письменного информированного согласия на использование инвазивных мер наблюдения и лечения, применение транспульмональной термодилуции, начиная с 1-х суток пребывания в отделение реаниматологии (ОР) и по 7-е сутки интенсивного лечения при обязательном наличии данных мониторинга на 1, 3, 5 и 7-е сутки. Также обязательным условием включения клинического наблюдения в ретроспективный анализ было отсутствие у больных при поступлении в ОР клинико-диагностических признаков септического шока [16]: на фоне инфузионной и в отдельных наблюдениях — симпатомиметической терапии, величина АДср. была более 65 мм рт.ст., а концентрация лактата — менее 2 ммоль/л.

Причинами сепсиса являлись: острый деструктивный панкреатит ( $n=10$ ), острый гангренозный аппендицит (1), перфоративная язва двенадцатиперстной кишки (2), перфоративная язва желудка (1), перфорация тощей кишки (1), перфорация ободочной кишки (2) и перфорация сигмовидной кишки (1). Тяжесть состояния больных при поступлении в ОР: по шкале APACHE II от 9 до 22 ( $13.7 \pm 0.8$ ) балла, SOFA — от 5 до 14 ( $8.4 \pm 0.5$ ) балла.

В зависимости от исхода сепсиса выделили 2 группы больных: 1-я (умершие,  $n=9$ ) и 2-я (выжившие,  $n=9$ ). Больные 1-й группы умерли на 13–22 ( $19.2 \pm 3.5$ ) сутки после поступления в ОР. Группы не различались ( $p>0.05$ ) по возрасту ( $54.5 \pm 4.5$  и  $46 \pm 3.2$  года), половому составу (мужчин/женщин 4/5 и 5/4), тяжести состояния по шкалам APACHE II ( $13.8 \pm 1.4$  и  $13.7 \pm 0.9$  балла) и SOFA ( $9.1 \pm 0.6$  и  $7.8 \pm 0.9$  балла) при поступлении в ОР.

В 1-е сутки интенсивного лечения больным выполняли катетеризацию магистральной вены (под-

corrected. At the same time, the appropriateness of the CHD invasive monitoring using catheterization of the pulmonary artery with prepulmonary thermomodulation (TD) or transpulmonary (TP) TD is discussed [7, 11]. There is considerable experience in application of TPTD in sepsis [11, 14, 15], but the clinical effectiveness of the procedure remains a subject of debate. Very few studies were published describing early CHD changes in patients with the adverse outcome of severe sepsis. The above information determined the purpose of this study.

Aim: to study characteristics of central hemodynamics (CHD) in patients with severe abdominal sepsis with different outcomes of the disease.

### Materials and Methods

18 patients with abdominal sepsis (9 men and 9 women) aged 26–71 ( $50.2 \pm 3$ ) years were enrolled in the study. The study was a retrospective one; the basic terms for the selection of case history records of patients with abdominal sepsis for the retrospective analysis was the presence of a written informed consent for the use of invasive monitoring and treatment measures, the use of transpulmonary thermomodulation from Day 1 of the ICU stay until Day 7 of the intensive treatment with the mandatory presence of monitoring data on Days 1, 3, 5, and 7. In addition, the absence of clinical and diagnostic signs of septic shock at admission to the ICU is the mandatory term for inclusion of a clinical case into the retrospective analysis [16]: the BPav level was more than 65 mmHg and lactatemia was less than 2 mmol/l on the background of the infusion therapy and in some cases of the sympathomimetic therapy.

There were the following causes of sepsis: acute destructive pancreatitis ( $n=10$ ), acute gangrenous appendicitis (1), perforative duodenal ulcer (2), perforative gastric ulcer (1), perforation of the jejunum (1), perforation of the colon (2) and perforation of the sigmoid colon (1). Patients' severity at admission to the intensive care unit (ICU): the APACHE II scoring from 9 to 22 ( $13.7 \pm 0.8$ ), the SOFA scoring from 5 to 14 ( $8.4 \pm 0.5$ ).

Depending on the outcome of sepsis, 2 groups of patients were identified: Group 1 (deceased,  $n=9$ ) and Group 2 (survivors,  $n=9$ ). Group 1 patients died on Day 13–22 ( $19.2 \pm 3.5$ ) after admission to the ICU. The groups did not differ ( $P>0.05$ ) in age ( $54.5 \pm 4.5$  and  $46 \pm 3.2$  years, respectively), gender (male/female: 4/5 and 5/4, respectively), the APACHE II ( $13.8 \pm 1.4$  and  $13.7 \pm 0.9$ , respectively) and SOFA ( $9.1 \pm 0.6$  and  $7.8 \pm 0.9$ , respectively) severity scoring at admission to the ICU.

On Day 1 of the intensive care, the central vein catheter (subclavian and/or internal jugular vein) and the femoral artery catheter was placed using the Pulsioath PV2015L204F catheter (Pulsion Medical Systems Company), which was then connected with the PiCCO-plus unit (Pulsion Medical Systems Company) of the Dräger monitoring system. The TPTD was performed in accordance with a standard procedure [15]. All patients received a standard care, which included a starting de-escalation antibiotic therapy with a further change of drugs according to the results of bacteriological inocula-

ключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии катетером Pulsioath PV2015L204F (фирма «Pulsion Medical Systems»), который соединяли с модулем PiCCO-plus (фирма «Pulsion Medical Systems») мониторинговой системы Dräger. ТПТД осуществляли по стандартной методике [15]. Все больные получали стандартное лечение, включавшее стартовую деэскалационную антибиотикотерапию с дальнейшей сменой препаратов согласно результатам бактериологических исследований биологических сред, инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям Сепсис-3 [16].

Регистрировали АДср., частоту сердечных сокращений (ЧСС), СИ, ИУО, индексы глобального диастолического объема (ИГКДО) и общего периферического сопротивления (ИОПСС), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС) и индекс мощности сердца (ИМС), который рассчитывали по формуле:  $СИ \times АДср./451$ . Данные регистрировали в 1, 3, 5 и 7-е сутки интенсивного лечения.

Хранение и статистическую обработку данных выполняли с помощью персонального компьютера с операционной системой Windows 10. Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Развернутый статистический анализ проводили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel, Statistica 10 и MedCalc. Проверку правильности распределения данных выполнили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представили в виде средних величин ( $M$ ) и ошибок средних ( $m$ ) и средней частоты ( $P$ ). Выполняли межгрупповое сравнение параметров, а также определили значимость изменений по отношению к уровню, зарегистрированному в первые сутки наблюдения. Достоверность отличий средних значений оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента, а отличия средних частот по критерию Хи-квадрат.

Прогностическую значимость в отношении летального исхода анализировали для возраста, пола, оценок по шкалам APACHE II и SOFA и показателей ЦГД. Влияние независимых переменных на зависимую и определение пороговых значений независимых переменных при прогнозировании исхода выполняли с помощью ROC-анализа. Для оценки разделительной способности моделей (разграничение больных с благоприятными и неблагоприятными исходами) использовали анализ характеристик ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК). В зависимости от величины ППК оценивали качество модели:  $ППК \geq 0,9$  — отличное,  $0,8-0,9$  — очень хорошее,  $0,7-0,8$  — хорошее,  $0,6-0,7$  — среднее,  $0,5-0,6$  — неудовлетворительно. По уровню  $p$  оценивали статистическую достоверность выявленной зависимости.

Пороговое значение (порог отсечения, точка «cut-off») на начальном этапе анализа определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности). Проверку корректности порогового значения выполняли с учетом требования минимальной чувствительности теста около 80%. В этом случае оптимальным порогом считали максимальную специфичность, которая достигается при близкой

тион биологических сред и инфузии сбалансированных кристаллоидных растворов. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям Сепсис-3 Guidelines [16].

BPav, heart rate (HR), CI, SVI, global end-diastolic volume Index (GEDV) and total peripheral resistance index (TPRI), global ejection fraction (GEF), cardiac function index (CFI) and the cardiac power index (CPI) were registered; the latter was calculated using the following formula:  $CI \times BPav/451$ . The data were registered on Days 1, 3, 5, and 7 of the intensive treatment.

Data storage and statistical data processing were performed using a personal computer with Windows 10 operating system. Database generated in Microsoft Office Excel software was used for data storage and processing. A detailed statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel, Statistica 10 and MedCalc software. The correctness of data distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov criterion. The data were presented as mean values ( $M$ ), errors of mean ( $m$ ), and average frequency ( $P$ ). The inter-group comparison of parameters was performed, as well as the significance of changes in relation to the level registered on the first day of observation was identified. The significance of difference between mean values was assessed using the  $t$ -test, and the differences between the average frequency values were assessed using the Chi-square test.

The prognostic value of the age, sex, APACHE II and SOFA scoring, and CHD parameters for the lethal outcome was assessed. The effect of the independent variables on the dependent one and the identification of threshold values of the independent variables in predicting the outcome were performed using the ROC analysis. To assess the separation power of the models (separation of patients with favorable and unfavorable outcomes) an analysis of ROC curves characteristics with the calculation of the area under the curve (AUC) was used. The quality of the model was assessed depending on the AUC value:  $AUC \geq 0.9$  — excellent,  $0.8-0.9$  — very good,  $0.7-0.8$  — good,  $0.6-0.7$  — medium,  $0.5-0.6$  — unsatisfactory. The statistical significance of the identified dependence was assessed based on the  $P$  level.

The threshold value («cut-off» point) at the initial stage of analysis was determined using the Youden's index (requirement of the maximum sum of sensitivity and specificity). The correctness of the threshold value was checked based on the requirements of the test minimum sensitivity equal to about 80%. In this case, the maximum specificity achieved at the sensitivity of about 80% was considered an optimal threshold. The requirement of a balance between sensitivity and specificity, i.e. the minimum difference between these parameters, was also taken into consideration.

## Results and Discussion

Most standard hemodynamic parameters (see the Table) did not demonstrate any intergroup differences. On observation Day 1, the BPav in patients of Group 1 was lower than that in Group 2. Later the parameter increased due to the sympathomimetic therapy and remained the same in both groups till Day 7. The severity of tachycardia also demonstrat-

**Гемодинамические показатели, использование симпатомиметиков и общая тяжесть состояния больных абдоминальным сепсисом при различном исходе заболевания.**

**Hemodynamic parameters, the use of sympathomimetics and overall severity of the state of patients with abdominal sepsis with different outcomes of the disease.**

| Parameters                                   | Groups          | Values of parameters at the days of study |                |                 |                 |
|----------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                                              |                 | 1 <sup>st</sup>                           | 3 <sup>d</sup> | 5 <sup>th</sup> | 7 <sup>th</sup> |
| BPav., mmHg                                  | 1 <sup>st</sup> | 85.28±3.28                                | 88.08±7.7      | 99.44±4.65      | 90.63±4.68      |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 101.6±4.56*                               | 101.8±4.14     | 102.9±3.04      | 100.6±2.52      |
| HR, min <sup>-1</sup>                        | 1 <sup>st</sup> | 91.54±7.15                                | 101.3±6.23     | 106.7±4.84      | 96.06±5.67      |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 95.88±3.85                                | 98.3±3.5       | 95.11±5.22      | 92.61±5.52      |
| CI, l/min/m <sup>2</sup>                     | 1 <sup>st</sup> | 3.63±0.3                                  | 3.77±0.2       | 4.39±0.41       | 4.05±0.29       |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 4.19±0.37                                 | 4.37±0.34      | 4.36±0.2        | 4.62±0.29       |
| SVI, ml/m <sup>2</sup>                       | 1 <sup>st</sup> | 42.41±4.32                                | 37.76±2.06     | 41.44±3.48      | 42.33±2.85      |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 44.46±3.89                                | 46.14±4.1      | 47.83±2.16      | 50.39±3.2       |
| TPRI, din·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> | 1 <sup>st</sup> | 1853±224.8                                | 1789±187.15    | 1653±132.3      | 1681±173.4      |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 1973±210.7                                | 1817±155.9     | 1760±86.75      | 1739±120        |
| GEDI, ml/m <sup>2</sup>                      | 1 <sup>st</sup> | 757.2±112.3                               | 733.98±88.33   | 733.8±57.7      | 729.6±57.7      |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 672.9±66.3                                | 637.94±62.16   | 676.1±49        | 698.5±53        |
| GEF, %                                       | 1 <sup>st</sup> | 24.12±2.57                                | 22.3±2.3       | 23.05±2.2       | 24.24±2.2       |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 26.99±1.84                                | 29.3±1.47*     | 29.2±1.46*      | 29.5±1.6        |
| CFI, min <sup>-1</sup>                       | 1 <sup>st</sup> | 3.83±0.44                                 | 3.76±0.195     | 4.49±0.43       | 4.025±0.3       |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 4.24±0.39                                 | 4.45±0.336     | 4.5±0.2         | 4.62±0.26       |
| CPI, W/m <sup>2</sup>                        | 1 <sup>st</sup> | 306±22.1                                  | 333.4±34.3     | 442.5±49.5#     | 371.3±38.3      |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 429.9±48.9*                               | 445.1±40.23*   | 448.4±24.89     | 468.2±37.7      |
| Prescription of sympathomimetics             | 1 <sup>st</sup> | 33.3                                      | 33.3           | 33.3            | 55.5            |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 11.1                                      | 33.3           | 22.2            | 0##             |
| SOFA, score                                  | 1 <sup>st</sup> | 9.1±0.6                                   | 8.77±0.52      | 9.3±0.6         | 10.44±0.66      |
|                                              | 2 <sup>nd</sup> | 7.77±0.87                                 | 7.44±0.9       | 5.3±0.64*#      | 4.77±0.66*#     |

**Note.** For table and fig. 1–3: the meanings of abbreviations refer to materials and methods. \* – the significance of differences ( $P<0.05$ ) according to the  $t$ -test when comparing between groups; # – the significance of differences ( $P<0.05$ ) when compared values with Day 1 using the  $t$ -test; ## – the significance of differences ( $P<0.05$ ) when comparing between groups on the basis of the Chi-square.

**Примечание.** Parameters – параметры; Values of parameters at the days of study – значения параметров по дням исследования. Для таблицы и рис. 1–3 расшифровку аббревиатур см. в материалах и методах: BPav., mmHg – АДср., мм рт. ст.; HR, min<sup>-1</sup> – ЧСС, мин<sup>-1</sup>; CI, l/min/m<sup>2</sup> – СИ, л/мин/м<sup>2</sup>; SVI, ml/m<sup>2</sup> – ИУО, мл/м<sup>2</sup>; ИОПСС, дин·с·см<sup>-5</sup>·м<sup>2</sup> – TPRI, дин·с·см<sup>-5</sup>·м<sup>2</sup>; ИГКДО, мл/м<sup>2</sup> – GEDI, мл/м<sup>2</sup>; ГФИС – GEF; ИФС, мин<sup>-1</sup> – CFI, мин<sup>-1</sup>; ИМС, Вт/м<sup>2</sup> – CPI, W/m<sup>2</sup>. Prescription of sympathomimetics – назначение симпатомиметиков; score – баллы. \* – достоверность отличий ( $p<0,05$ ) по  $t$ -критерию Стьюдента при сравнении между группами; # – достоверность отличий ( $p<0,05$ ) при сравнении по  $t$ -критерию Стьюдента с первыми сутками; ## – достоверность отличий ( $p<0,05$ ) при сравнении между группами по критерию Хи-квадрат.

к 80% чувствительности. Также учитывали требование баланса между чувствительностью и специфичностью, т.е. минимальной разности между этими показателями.

## Результаты и обсуждение

Большинство стандартных гемодинамических показателей (таблица) у не имели межгрупповых отличий. В 1-е сутки наблюдения у больных 1-й группы АДср. было ниже, чем во 2-й. В дальнейшем на фоне симпатомиметической терапии этот показатель возрастал и вплоть до 7-х суток оставался одинаковым в обеих группах. Выраженность тахикардии также не имела межгрупповых отличий. Вместе с тем, потребность в назначении вазопрессорных препаратов имела разнонаправленную динамику: 1-й группе частота применения симпатомиметиков постепенно возрастала, во 2-й, напротив, снижалась. В результате, к 7-м суткам наблюдения у больных с неблагоприятным исходом заболевания вазо-

ed no intergroup differences. At the same time, the need in the prescription of vasopressors demonstrated multidirectional tendencies: in Group 1, the frequency of use of sympathomimetics gradually increased, whereas in Group 2 it decreased. As a result, by observation Day 7 vasopressors were used in more than half of the cases in patients with unfavorable outcomes of the disease, and the use sympathomimetics was discontinued in the rest of patients.

Normal or moderately elevated CI values with almost normal SVI, TPRI, and CFI levels throughout the observation period were typical for both groups. Only a tendency to slightly elevated CI values and decreased GEDI and CFI values in Group 2 patients at early stages of the observation can be noted. The intergroup differences became obvious at the level of such calculated CHD parameters as GEF and CPI. On Day 1, the GEF in Group 1 patients demonstrated a tendency ( $P>0.05$ ) to decrease as compared to Group 2; then it became lower by 5–7%. At that, the average GEF in Group 1 patients was below the nor-

прессоры использовали более чем в половине наблюдений, а у остальных использование симпатомиметиков прекращали.

Для больных обеих групп были характерны нормальные или умеренно повышенные значения СИ при практически нормальном уровне ИУО, ИОПСС и ИФС в течение всего периода наблюдения. Можно отметить лишь тенденцию ( $p>0,05$ ) к несколько большим значениям СИ и меньшим — ИГКДО и ИФС у больных 2-й группы на начальных этапах наблюдения. Межгрупповые отличия проявились в уровне расчетных параметров ЦГД — ГФИС и ИМС. В 1-е сутки у больных 1-й группы ГФИС проявлял тенденцию ( $p>0,05$ ) к меньшим значениям, чем во 2-й, а затем становился на 5–7% ниже. При этом средняя ГФИС у больных 1-й группы была ниже нормы, а во 2-й — соответствовала диапазону нормальных значений (25–35%) [15]. ИМС в 1 и 3-и сутки наблюдения у больных 1-й группы был ниже, чем во 2-й, на 100–120 Вт/м<sup>2</sup>. На 5-е сутки межгрупповых отличий ИМС не было, т.к. в 1-й группе показатель кратковременно возрастал. На 7-е сутки исследования отличия значений расчетных показателей ЦГД исчезали, очевидно, за счет тенденции к их увеличению, по сравнению с исходными (см. таблицу). Можно полагать, что это было обусловлено нарастающей интенсивностью симпатомиметической терапии. Более чем у 50% больных 1-й группы для поддержания кровообращения использовали комбинации дофамина (5–10 мкг/кг/мин) или адреналина (300 нг/кг/мин) с норадреналином в дозе 400 нг/кг/мин.

Межгрупповые отличия тяжести состояния больных, оцененной по шкале SOFA, проявлялись с 5-х суток наблюдения и становились максимальными к 7-м. Появление отличий, очевидно, было обусловлено уменьшением величины балльной оценки по SOFA во 2-й группе при тенденции ( $p>0,05$ ) к нарастанию тяжести состояния больных в 1-й.

Предпринятый ROC-анализ был направлен на выявление ранних предикторов летального исхода. Возраст обследованных больных, их пол, балльная оценка по шкалам APACHE II и SOFA в 1-е сутки наблюдения не обладали прогностической значимостью: ППК=0,537–0,73 при  $p>0,05$ .

ROC-анализ уровня АДср. в 1-е сутки наблюдения выявил очень хорошее качество модели: ППК составила 0,840 ( $p=0,0038$ ) (рис. 1, а). АДср $\leq$ 95 мм рт. ст. указывало на риск летального исхода с чувствительностью 88,9% и специфичностью 88,9%. Практически такой же оказалась разделительная способность у параметра ИМС (рис. 1, б): ППК=0,815 ( $p=0,0052$ ). Уровень ИМС $\leq$ 373 Вт/м<sup>2</sup> предсказывал вероятность летальности с чувствительностью 88,9% и специфичностью 77,8%.

mal limit, while in Group 2 it was within the limits (25–35%) [15]. On observation Days 1 and 3, the CPI was lower in Group 1 patients than that in Group 2 by 100–120 W/m<sup>2</sup>. On Day 5, there were no intergroup differences in the CPI, because the parameter demonstrated a transient growth in Group 1. On study Day 7, the differences in the level of calculated CHD parameters disappeared, apparently due to the trend towards elevation of their values as compared to the baseline (see the Table). It may be assumed that this was due to the increasing intensity of the sympathomimetic therapy. A combination of dopamine (5–10  $\mu$ g/kg/min) or adrenaline (300 ng/kg/min) with noradrenaline at a dose of 400 ng/kg/min was used in more than 50% of patients in Group 1 to maintain circulation.

The intergroup differences in the SOFA scoring of the patient's state severity became obvious on observation Day 5 and reached their maximum by Day 7. These differences, obviously, were due to a decrease in SOFA scoring in Group 2 with a tendency ( $P>0.05$ ) to elevation of the gravity of Group 1 patients' state.

The ROC analysis was intended to identify early predictors of the lethal outcome. The age of the examined patients, their gender and APACHE II and SOFA scoring did not have any prognostic significance on observation Day 1: AUC=0.537–0.73,  $P>0.05$ .

The ROC analysis of the BPav level demonstrated a very good quality of the model on Day 1: AUC was equal to 0.840 ( $P=0.0038$ ) (Fig. 1, a). BPav $\leq$ 95 mmHg indicated the risk of the lethal outcome with a sensitivity of 88.9% and specificity of 88.9%. The separating power of the CPI parameter was also the same (Fig. 1, b): AUC = 0.815 ( $P=0.0052$ ). The CPI level $\leq$ 373 W/m<sup>2</sup> predicted the probability of the lethal outcome with a 88.9 – percent sensitivity and 77.8 – percent specificity.

Only 2 calculated CHD parameters had a valid predictive significance on Day 3: CPI and GEF, whose ROC-models turned out to be of a good quality. The CPI study (Fig. 2, a) demonstrated the AUC equal to 0.765 ( $P=0.0232$ ). The CPI $\leq$ 355.8 W/m<sup>2</sup> predicted the lethal outcome with a 66.7% of sensitivity and a 77.8% of specificity. At this stage of the study, the prognostic significance of the GEF became obvious (Fig. 2, b): AUC=0.790 ( $P=0.008$ ). The GEF $\leq$ 26.1% predicted the lethality with a 66.7% of sensitivity and a 77.8% of specificity. Other parameters including the SOFA scoring had no predictive significance within a specified time since the beginning of monitoring.

On Day 5, the only CHD parameter that demonstrated the prognostic significance was the GEF (Fig. 3, a): AUC=0.753 ( $P=0.0384$ ). The GEF level  $\leq$ 27.2% indicated the risk of the lethal outcome with a 77.8% of sensitivity and a 55.6% of specificity.

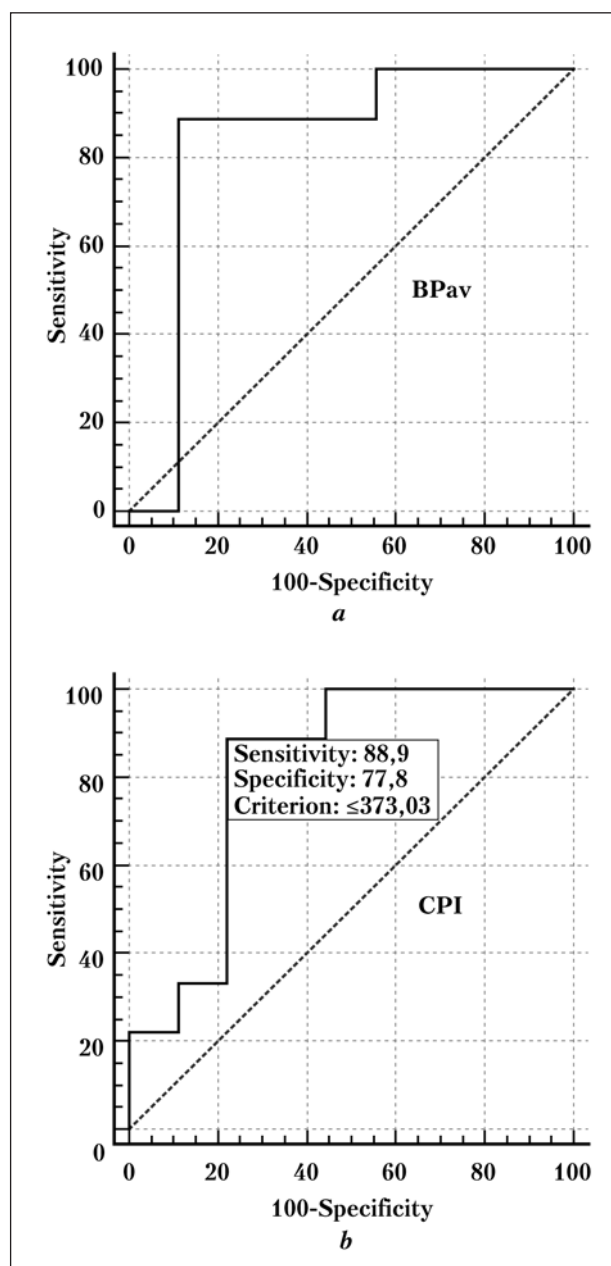


Рис. 1. Прогноз летального исхода сепсиса в 1-е сутки интенсивного лечения по графикам «чувствительность-специфичность» АДср (a) и ИМС (b).

Fig. 1. The BPav (a) and CPI (b) sensitivity-specificity plots on Day 1 of the intensive treatment for the prediction of the lethal outcome of sepsis.

Примечание. Для рис. 1–3: Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность; Criterion — критерий.

На 3-и сутки наблюдения достоверной прогностической значимостью обладали только два расчетных параметра ЦГД: ИМС и ГФИС, ROC-модели которых оказались хорошего качества. При исследовании ИМС (рис. 2, a) ППК составила 0,765 ( $p=0,0232$ ). ИМС  $\leq 355,8$  Вт/м<sup>2</sup> предсказывал летальный исход с чувствительностью 66,7% и специфичностью 77,8%. На этом этапе исследования проявилась прогностичес-

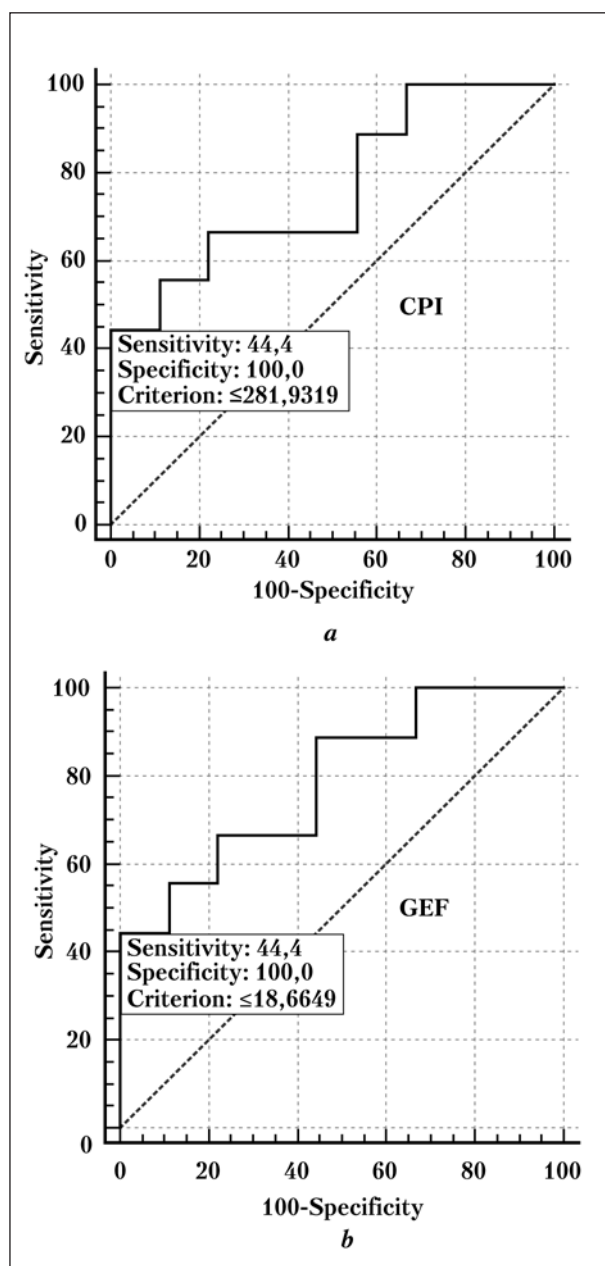


Рис. 2. Прогноз летального исхода сепсиса на 3-е сутки интенсивного лечения по графикам «чувствительность-специфичность» ИМС (a) и ГФИС (b).

Fig. 2. The CPI (a) and GEF (b) sensitivity-specificity plots on Day 3 of the intensive treatment for the prediction of the lethal outcome of sepsis.

Despite the good quality of the model, the specificity of the predictor was clearly reduced. At the same time, a great separating power of the SOFA scoring was demonstrated (Fig. 3, b): AUC=0.957 ( $P<0.0001$ ). SOFA  $>7$  predicted the lethal outcome with an 88.9% sensitivity and an 88.9% specificity.

On observation Day 7, all studied CHD parameters lacked the separating power in relation to the lethal outcome. At that, the sensitivity of the SOFA

## Prediction of Outcome in Critical States

кая значимость ГФИС (рис. 2, *b*): ППК=0,790 ( $p=0,008$ ). ГФИС $\leq 26,1\%$  предсказывал летальность с чувствительностью 66,7% и специфичностью 77,8%. Остальные показатели, включая оценку по шкале SOFA, в указанные сроки от начала наблюдения прогностической значимости не имели.

На 5-е сутки среди параметров ЦГД сохранялась прогностическая значимость только у ГФИС (рис. 3, *a*): ППК=0,753 ( $p=0,0384$ ). Уровень ГФИС $\leq 27,2\%$  свидетельствовал о риске летальности с чувствительностью 77,8% и специфичностью 55,6%. Несмотря на хорошее качество модели, специфичность предиктора была явно сниженной. Вместе с тем, проявлялась отличная разделительная способность оценки по SOFA (рис. 3, *b*): ППК=0,957 ( $p<0,0001$ ). SOFA $>7$  баллов предсказывала летальный исход с чувствительностью 88,9% и специфичностью 88,9%.

На 7-е сутки наблюдения все исследованные показатели ЦГД не обладали разделительной способностью в отношении летального исхода. При этом нарастала чувствительность оценки по SOFA как предиктора летальности (ППК=0,994;  $p<0,0001$ ). Максимально вероятным был летальный исход у больных с тяжестью состояния более 7 баллов.

Обсуждая полученные результаты, отметим, что наилучшим предиктором летальности оказалась оценка тяжести состояния больных по шкале SOFA, однако разделительная способность показателя проявлялась только с пятых суток интенсивного лечения. Эти данные согласуются с многочисленными исследованиями, оценивающими клиническую значимость шкалы SOFA при динамическом контроле за состоянием тяжелых больных [17–19]. Вместе с тем, шкала не явилась ранним предиктором летальности. В равной степени не проявилась прогностическая значимость шкалы APACHE II, полезность которой остается предметом дискуссии до настоящего времени. Одни авторы подчеркивают клиническую значимость этой шкалы [18–20], другие — критикуют [12]. Отдельные клиницисты даже считают, что интегральные шкалы оценки недостаточно информативны у тяжелых больных, так как не учитывают наличие и/или развитие сопутствующей патологии [21].

Отсутствие прогностической значимости гендерного признака (ППК=0,556 — неудовлетворительное качество модели при ROC-анализе) подтвердили данные многочисленных исследований [9, 12, 22], отвергающих роль пола в риске летального исхода. Не столь однозначны результаты ROC-анализа при оценке разделительной способности возраста: ППК=0,735 ( $p=0,079$ ). Изученная модель имела хорошее ка-

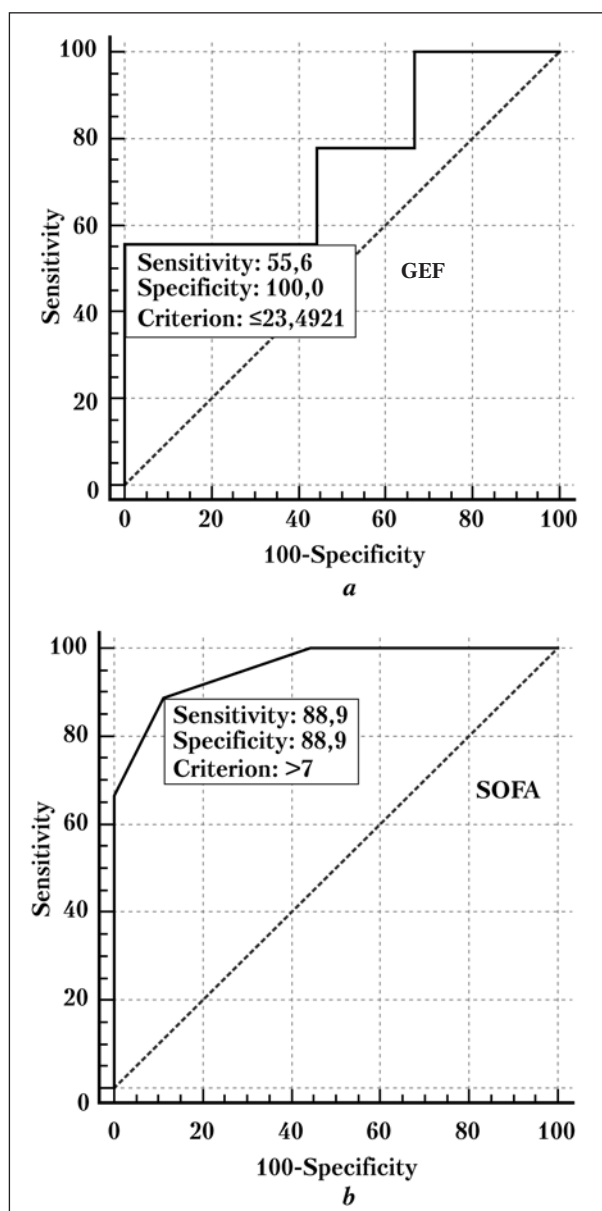


Рис. 3. Прогноз летального исхода сепсиса на 5-е сутки интенсивного лечения по графикам «чувствительность-специфичность» ГФВ (*a*) и SOFA (*b*).

Fig. 3. The GEF (*a*) and SOFA (*b*) sensitivity-specificity plots on Day 5 of the intensive treatment for the prediction of the lethal outcome of sepsis.

scoring as a predictor of the mortality increased (AUC=0.994;  $P<0.0001$ ). The lethal outcome was most likely in patients with the severity of the condition of more than 7 points.

While discussing the results, we should note that the SOFA scoring proved to be the best predictor of the lethality; however, the separating power of the parameter was obvious only since the fifth day of the intensive treatment. These data are consistent with numerous studies assessing the clinical significance of the SOFA scale in the dynamic monitoring of patients [17–19]. However, the scale was not an

чество и тенденцию к статистической достоверности. Вполне вероятно, что при увеличении числа наблюдений определенный возраст станет предиктором летального исхода в рассматриваемой клинической ситуации. Это предположение представляется логичным, так как опубликовано достаточное число исследований, подчеркивающих важную роль возрастного фактора в развитии неблагоприятных исходов абдоминального сепсиса [9, 22].

Наиболее ранним (в 1-е сутки наблюдения) предиктором летального исхода оказался показатель АДср. Чувствительность и специфичность снижения АДср составила около 90% при очень хорошем качестве ROC-модели. Значимость величины АДср как возможного предиктора летальности при сепсисе продемонстрирована в ряде исследований [23, 24]. Большинство клиницистов подчеркивают крайне неблагоприятную прогностическую роль снижения АДср., как клинко-функционального маркера развития септического шока (АДср.<65 мм рт. ст.) [6]. Прогностически значимая величина АДср, установленная нами (<95 мм рт. ст.), оказалась значительно выше, чем в других исследованиях. На момент обследования в первые сутки пребывания в ОР никто из больных не находился в состоянии септического шока, что, в частности проявлялось отсутствием артериальной гипотензии и гиперлактатемии [16]. Тем не менее, в отсутствие артериальной гипотензии умеренное снижение АДср. на фоне начала интенсивного лечения сепсиса явилось значимым неблагоприятным признаком. Можно предположить, что у больных 2-й группы сохраненные функциональные резервы сердечно-сосудистой системы определяли более выраженную гемодинамическую реакцию с повышением АДср. на меры интенсивного лечения, чем у более тяжелых больных. Это предположение, несомненно, нуждается в дальнейшем исследовании.

Наряду с АДср., ранним предиктором летальности оказался расчетный ИМС. Этот параметр ЦГД редко оценивают при сепсисе. Лишь в отдельных исследованиях указано, что снижение ИМС может быть проявлением септической кардиомиопатии, определяющей неблагоприятный исход заболевания [25]. Вместе с тем, высокая значимость ИМС как предиктора летального исхода, превосходящая другие гемодинамические показатели, продемонстрирована при кардиогенном шоке [26, 27]. Видимо, целесообразно дальнейшее изучение прогностической значимости ИМС при сепсисе в обширной выборке клинических наблюдений.

Исследования, посвященные изменениям систолической функции сердца при сепсисе, крайне немногочисленны. Эхокардиографическая оценка левого желудочка (ЛЖ), как пра-

early predictor of the mortality. The predictive significance of the APACHE II scale was not that obvious, thus remaining a subject of debate up to the present time. Some authors emphasize the clinical significance of this scale [18–20], while others criticize it [12]. Some clinicians even believe that the integral rating scales are not enough informative in severely ill patients, because they do not take into account the existence and/or development of the concomitant pathology [21].

The lack of the predictive significance of gender (AUC=0.556 — poor quality of the model according to the ROC analysis) confirmed the data of numerous studies [9, 12, 22] rejecting the role of gender in the risk of the lethal outcome. The results of ROC analysis in the assessment of the separating power of gender are ambiguous: AUC=0.753 ( $P=0.079$ ). The studied model had a good quality and a trend of the statistical significance. It is likely that with the increased number of observations a specific age will become a predictor of the lethal outcome in this clinical situation. This assumption seems logical, because a sufficient number of studies emphasizing the important contribution of the age factor to the development of unfavorable outcome of abdominal sepsis has been published [9, 22].

The BPav level became the earliest (on observation Day 1) predictor of the lethal outcome. The sensitivity and specificity of the BPav reduction was about 90% with a very good quality the ROC model. The significance of the BPav level as a possible predictor of the mortality in sepsis has been demonstrated in a number of studies [23, 24]. Most clinicians emphasize the extremely unfavorable prognostic role of decreased BPav as a clinical and functional marker of the development of septic shock (BPav<65 mmHg) [6]. The BPav level (<95 mmHg) established in this study was significantly higher than that in other studies. During the study, on the first day of their ICU stay, none of the patients was in septic shock, which was manifested, in particular, through lack of arterial hypotension and hyperlactatemia [16]. However, in the absence of arterial hypotension, the moderate BPav decrease after the initiation of the intensive care of sepsis has become a significant unfavorable sign. It can be assumed that in Group 2 patients intact functional reserves of the cardiovascular system have determined a more severe hemodynamic reaction with BPav elevation at the beginning of intensive care than in more severely ill patients. This assumption clearly needs further research.

In addition to BPav, the calculated CPI parameter became the earlier predictor of the lethality. This CHD parameter is rarely assessed in sepsis. Only a few studies indicate that the decreased CPI can be a manifestation of septic cardiomyopathy that determines an adverse outcome of the disease [25].

вило, выявляет нарушение диастолической функции без снижения фракции изгнания (ФИ) ЛЖ [12, 28]. Лишь в отдельных исследованиях показано, что риск неблагоприятного исхода у больных сепсисом повышается, если к диастолической дисфункции ЛЖ присоединяется систолическая, причем оценку систолической дисфункции выполняют не только по ФИЛЖ, но и по ИУО [9]. Отличием ТПТД в рассматриваемой клинической ситуации является возможность оценивать показатели общей (глобальной) сократительной функции сердца [15, 29], к которым можно отнести ГФИС и ИФС. Информативность последнего показателя у больных сепсисом была продемонстрирована ранее [29].

По нашим данным, прогностической значимостью в отношении летального исхода обладала только ГФИС, определенная на 3–5-е сутки интенсивного лечения. В дальнейшем, на фоне возрастающей интенсивности симпатомиметической терапии в одной группе и отказа от симпатомиметиков — в другой, значения показателя теряли межгрупповые отличия. Можно полагать, что снижение ГФИС отражает развитие септической кардиомиопатии, предрасполагающей к неблагоприятному исходу сепсиса [25]. Преполлагают [25], что недостаточный прирост сердечного выброса в ответ на снижение постнагрузки, характерный для сепсиса, указывает на повышенный риск летальности. Отметим, что, хотя в обеих обследованных группах СИ находился в пределах нормы, у больных с неблагоприятным исходом сепсиса прослеживалась тенденция к меньшим значениям этого показателя.

Не вызывает сомнений, что к седьмым суткам пребывания больных в ОР ранние межгрупповые отличия параметров ЦГД нивелировались за счет активного назначения вазопрессорных и инотропных препаратов у более тяжелых больных. Использование симпатомиметиков нашло свое отражение в оценке по шкале SOFA, которая в эти сроки наблюдения приобрела максимальную информативность.

Вместе с тем, зарегистрированные гемодинамические отличия в совокупности с данными немногочисленных целенаправленных исследований [9, 25, 29] дают основания предположить, что ранняя миокардиальная дисфункция, имеющая определенные клинико-функциональные признаки и определяющая нарушение нормальных взаимоотношений детерминант сердечного выброса, является возможным фактором неблагоприятного исхода тяжелого сепсиса. Полагая, что следует продолжать исследования в этом направлении и вести поиск патогенетически обоснованных мер кардиотропной терапии и коррекции ЦГД.

At the same, the high significance of the CPI as a predictor of the lethal outcome surpassing other hemodynamic parameters was demonstrated in cardiogenic shock [26, 27]. Apparently, it is advisable to conduct further studies of the predictive significance of the CPI in sepsis in an extensive sample of clinical observations.

Studies of changes in the cardiac systolic function in sepsis are extremely few. Echocardiography of the left ventricle (LV) usually demonstrates impairment of the diastolic function without reducing the LV ejection fraction (EF) [12, 28]. Only a few studies have demonstrated that the risk of adverse outcome in patients with sepsis increased if the LV diastolic dysfunction is combined with the systolic one; at that, the assessment of systolic dysfunction was performed not only using LVEF, but also the SVI [9]. The difference of the TPTD in this clinical situation is in its ability to assess the performance of the overall (global) contractile function of the heart [15, 29], which include the GEF and the CFI. The informative value of the latter in patients with sepsis has been demonstrated previously [29].

According to our data, only the GEF demonstrated the predictive significance with respect to the lethal outcome, which became obvious only on Day 5 of the intensive treatment. Further, the increasing intensity of the sympathomimetic therapy in one group and discontinuation of sympathomimetics in the another one resulted in the loss of inter-group differences. It can be assumed that the decreased GEF reflects the development of septic cardiomyopathy predisposing to the adverse outcome of sepsis [25]. It is supposed [25] that insufficient growth in the cardiac output in response to decreased afterload typical for sepsis indicates an increased risk of the mortality. We should note that although the CI was within the normal limits in both groups, in patients with the adverse outcome of sepsis there was tendency towards lower values of this parameter.

There is no doubt that by the seventh days of the ICU stay the early intergroup differences of CHD parameters were leveled by the active prescription of vasopressors and inotropes in more severely ill patients. The use of sympathomimetics was reflected in the SOFA scoring, which became the most informative within the observation period.

However, registered hemodynamic changes in conjunction with data of a few targeted studies [9, 25, 29] suggest that early myocardial dysfunction possessing certain clinical and functional characteristics and determining impairment of normal relationship of cardiac output determinants is a possible factor of the adverse outcome of severe sepsis. We believe that studies in this field and a search for pathogenetically justified measures of cardiotropic therapy and CHD correction should be continued.

## Заключение

Таким образом, в течение первых суток интенсивного лечения тяжелого сепсиса у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания отмечено умеренное снижение показателей мощности и общей систолической функции сердца при нарастающей потребности в симпатомиметической терапии. Прогностическая значимость таких показателей, как ИМС и ГФИС, может проявляться в первые трое суток интенсивного лечения. Целесообразны дальнейшие углубленные исследования ЦГД при абдоминальном сепсисе.

## Литература

1. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>
2. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Карпун Н.А., Саликов А.В. Центральная гемодинамика и индекс внесосудистой воды легких при внебольничной пневмонии различной тяжести течения. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 23–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-23-32>
3. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Карпун Н.А. Оптимизация мониторинга гемодинамики у больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 18–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24>
4. Lv X., Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil. Med. Res.* 2016; 3: 30. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9>. PMID: 27708836
5. Celes M.R., Prado C.M., Rossi M.A. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology*. 2013; 80 (2): 70–86. <http://dx.doi.org/10.1159/000341640>. PMID: 22986917
6. Sasko B., Butz T., Prull M.W., Liebeton J., Christ M., Trappe H.J. Earliest bedside assessment of hemodynamic parameters and cardiac biomarkers: their role as predictors of adverse outcome in patients with septic shock. *Int. J. Med. Sci.* 2015; 12 (9): 680–688. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.11720>. PMID: 26392804
7. Velissaris D., Karamouzou V., Kotroni I., Pierrakos C., Karanikolas M. The use of pulmonary artery catheter in sepsis patients: a literature review. *J. Clin. Med. Res.* 2016; 8 (11): 769–776. <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2719w>. PMID: 27738477
8. Мороз Г.Б., Фоминский Е.В., Шилова А.Н., Караськов А.М., Корнилов И.А., Пустоветова М.Г., Ломиворотов В.В. Влияние целенаправленной терапии различными инфузионными средами на содержание внесосудистой воды легких у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 54–64. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-54-64>
9. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y., Georgieva M., Levin P.D., Goodman S., Avidan A., Beeri R., Weissman C., Jaffe A.S., Sprung C.L. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (7): 895–903. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr351>. PMID: 21911341
10. Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N., Landesberg G., Benedetto U., Foex P., Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 1004–1013. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3748-7>. PMID: 25800584
11. Cecconi M., De Backer D., Antonelli M., Beale R., Bakker J., Hofer C., Jaeschke R., Mebazaa A., Pinsky M.R., Teboul J.L., Vincent J.L., Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40 (12): 1795–1815. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>. PMID: 25392034
12. Rolando G., Espinoza E.D., Avid E., Welsh S., Pozo J.D., Vazquez A.R., Arzani Y., Masevicius F.D., Dubin A. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2015; 27 (4): 333–339. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150057>. PMID: 26761470
13. Brown S.M., Pittman J.E., Hirshberg E.L., Jones J.P., Lanspa M.J., Kuttler K.G., Litwin S.E., Grissom C.K. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit. Ultrasound J.* 2012; 4 (1): 8. <http://dx.doi.org/10.1186/2036-7902-4-8>. PMID: 22870900

## Conclusion

Therefore, during the first five days of the intensive treatment of severe sepsis in patients with unfavorable prognosis, a moderate decreases in the cardiac power index and overall cardiac systolic function were registered along with the increasing need in sympathomimetic therapy. The prognostic significance of CPI and GEF may become obvious within the first 3 days of the intensive treatment. Further studies of the CHD in abdominal sepsis seem warranted.

## References

1. Bazhina E.S., Nikulin A.V., Khoroshilov S.E. Extracorporeal treatments for abdominal sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>. [In Russ., In Engl.]
2. Avdeykin S.N., Tyurin I.N., Karpun N.A., Salikov A.V. Central hemodynamics and extravascular lung water index in varying degrees of community-acquired pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (4): 23–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-23-32>. [In Russ., In Engl.]
3. 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.]
4. Lv X., Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil. Med. Res.* 2016; 3: 30. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9>. PMID: 27708836
5. Celes M.R., Prado C.M., Rossi M.A. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology*. 2013; 80 (2): 70–86. <http://dx.doi.org/10.1159/000341640>. PMID: 22986917
6. Sasko B., Butz T., Prull M.W., Liebeton J., Christ M., Trappe H.J. Earliest bedside assessment of hemodynamic parameters and cardiac biomarkers: their role as predictors of adverse outcome in patients with septic shock. *Int. J. Med. Sci.* 2015; 12 (9): 680–688. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.11720>. PMID: 26392804
7. Velissaris D., Karamouzou V., Kotroni I., Pierrakos C., Karanikolas M. The use of pulmonary artery catheter in sepsis patients: a literature review. *J. Clin. Med. Res.* 2016; 8 (11): 769–776. <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2719w>. PMID: 27738477
8. Moroz G.B., Fominsky E.V., Shilova A.N., Karashev A.M., Kornilov I.A., Pustovetova M.G., Lomivorotov V.V. Impact of goal-oriented therapy with different infusion media on pulmonary extravascular water levels in cardiac surgery patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 54–64. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-54-64>. [In Russ., In Engl.]
9. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y., Georgieva M., Levin P.D., Goodman S., Avidan A., Beeri R., Weissman C., Jaffe A.S., Sprung C.L. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (7): 895–903. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr351>. PMID: 21911341
10. Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N., Landesberg G., Benedetto U., Foex P., Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 1004–1013. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3748-7>. PMID: 25800584
11. Cecconi M., De Backer D., Antonelli M., Beale R., Bakker J., Hofer C., Jaeschke R., Mebazaa A., Pinsky M.R., Teboul J.L., Vincent J.L., Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40 (12): 1795–1815. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>. PMID: 25392034
12. Rolando G., Espinoza E.D., Avid E., Welsh S., Pozo J.D., Vazquez A.R., Arzani Y., Masevicius F.D., Dubin A. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2015; 27 (4): 333–339. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150057>. PMID: 26761470
13. Brown S.M., Pittman J.E., Hirshberg E.L., Jones J.P., Lanspa M.J., Kuttler K.G., Litwin S.E., Grissom C.K. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit. Ultrasound J.* 2012; 4 (1): 8. <http://dx.doi.org/10.1186/2036-7902-4-8>. PMID: 22870900

# Prediction of Outcome in Critical States

14. Liu X., Ji W., Wang J., Pan T. Application strategy of PiCCO in septic shock patients. *Exp. Ther. Med.* 2016; 11 (4): 1335–1339. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2016.3040>. PMID: 27073445
15. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. Архангельск: Северный Государственный медицинский университет; 2015: 392.
16. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. PMID: 26903338
17. Safari S., Shojaei M., Rahmati F., Barartloo A., Hahshemi B., Forouzanfar M.M., Mohammadi E. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turk. J. Emerg. Med.* 2016; 16 (4): 146–150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjem.2016.09.005>. PMID: 27995206
18. Pulido J.N., Afessa B., Masaki M., Yuasa T., Gillespie S., Herasevich V., Brown D.R., Oh J.K. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87 (7): 620–628. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.018>. PMID: 22683055
19. Marin-Marín D., Soto A. Comparison of prognostic scoring systems in the prediction of mortality and complications from sepsis. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica.* 2016; 33 (1): 51–57. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2016.331.1924>. PMID: 27384622
20. Godinjak A., Iglia A., Rama A., Tančica I., Jusufović S., Ajanović A., Kukuljac A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med. Acad.* 2016; 45 (2): 97–103. <http://dx.doi.org/10.5644/ama2006-124.165>. PMID: 28000485
21. Kuzkov V.V., Kirov M.Y., Sovershaev M.A., Kuklin V.N., Suborov E.V., Waerhaug K., Bjertnaes L.J. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1647–1653. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000218817.24208.2E>. PMID: 16625129
22. Azkárte I., Choperena G., Salas E., Sebastián R., Lara G., Elósegui I., Barrutia L., Eguibar I., Salaberria R. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years. *Med. Intensiva.* 2016; 40 (1): 18–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medint.2015.01.006>. PMID: 25746120
23. Bernardin G., Pradier C., Tiger F., Deloffre P., Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (1): 17–25. <https://doi.org/10.1007/BF01728326>. PMID: 8857433
24. Lee Y.I., Smith R.L., Gartshteyn Y., Kwon S., Caraher E.J., Nolan A. Predictors of acute hemodynamic decompensation in early sepsis: an observational study. *J. Clin. Med. Res.* 2016; 8 (8): 575–581. <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2597w>. PMID: 27429677
25. Werdan K., Oelke A., Hettwer S., Nuding S., Bubel S., Hoke R., Russ M., Lautenschläger C., Mueller-Werdan U., Ebel H. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100 (8): 661–668. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-011-0292-5>. PMID: 21308379
26. Fincke R., Hochman J.S., Lowe A.M., Menon V., Slater J.N., Webb J.G., Lefemtel T.H., Cotter G.; SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (2): 340–348. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060>. PMID: 15261929
27. Popovic B., Fay R., Cravoisy-Popovic A., Levy B. Cardiac power index, mean arterial pressure, and Simplified Acute Physiology Score II are strong predictors of survival and response to revascularization in cardiogenic shock. *Shock.* 2014; 42 (1): 22–26. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000170>. PMID: 24827392
28. Dantas V.C., Costa E.L. A look at the diastolic function in severe sepsis and septic shock. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2015; 27 (4): 307–308. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150052>. PMID: 26761465
29. Ritter S., Rudiger A., Maggiorini M. Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study. *Crit. Care.* 2009; 13 (4): R133. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7994>. PMID: 19671146
14. Liu X., Ji W., Wang J., Pan T. Application strategy of PiCCO in septic shock patients. *Exp. Ther. Med.* 2016; 11 (4): 1335–1339. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2016.3040>. PMID: 27073445
15. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology. 2-nd ed. Arkhangelsk: Severnyi Gosudarstvennyi Meditsinsky Universitet; 2015: 392. [In Russ.]
16. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. PMID: 26903338
17. Safari S., Shojaei M., Rahmati F., Barartloo A., Hahshemi B., Forouzanfar M.M., Mohammadi E. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turk. J. Emerg. Med.* 2016; 16 (4): 146–150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjem.2016.09.005>. PMID: 27995206
18. Pulido J.N., Afessa B., Masaki M., Yuasa T., Gillespie S., Herasevich V., Brown D.R., Oh J.K. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87 (7): 620–628. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.018>. PMID: 22683055
19. Marin-Marín D., Soto A. Comparison of prognostic scoring systems in the prediction of mortality and complications from sepsis. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica.* 2016; 33 (1): 51–57. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2016.331.1924>. PMID: 27384622
20. Godinjak A., Iglia A., Rama A., Tančica I., Jusufović S., Ajanović A., Kukuljac A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med. Acad.* 2016; 45 (2): 97–103. <http://dx.doi.org/10.5644/ama2006-124.165>. PMID: 28000485
21. Kuzkov V.V., Kirov M.Y., Sovershaev M.A., Kuklin V.N., Suborov E.V., Waerhaug K., Bjertnaes L.J. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1647–1653. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000218817.24208.2E>. PMID: 16625129
22. Azkárte I., Choperena G., Salas E., Sebastián R., Lara G., Elósegui I., Barrutia L., Eguibar I., Salaberria R. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years. *Med. Intensiva.* 2016; 40 (1): 18–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medint.2015.01.006>. PMID: 25746120
23. Bernardin G., Pradier C., Tiger F., Deloffre P., Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (1): 17–25. <https://doi.org/10.1007/BF01728326>. PMID: 8857433
24. Lee Y.I., Smith R.L., Gartshteyn Y., Kwon S., Caraher E.J., Nolan A. Predictors of acute hemodynamic decompensation in early sepsis: an observational study. *J. Clin. Med. Res.* 2016; 8 (8): 575–581. <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2597w>. PMID: 27429677
25. Werdan K., Oelke A., Hettwer S., Nuding S., Bubel S., Hoke R., Russ M., Lautenschläger C., Mueller-Werdan U., Ebel H. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100 (8): 661–668. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-011-0292-5>. PMID: 21308379
26. Fincke R., Hochman J.S., Lowe A.M., Menon V., Slater J.N., Webb J.G., Lefemtel T.H., Cotter G.; SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (2): 340–348. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060>. PMID: 15261929
27. Popovic B., Fay R., Cravoisy-Popovic A., Levy B. Cardiac power index, mean arterial pressure, and Simplified Acute Physiology Score II are strong predictors of survival and response to revascularization in cardiogenic shock. *Shock.* 2014; 42 (1): 22–26. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000170>. PMID: 24827392
28. Dantas V.C., Costa E.L. A look at the diastolic function in severe sepsis and septic shock. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2015; 27 (4): 307–308. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150052>. PMID: 26761465
29. Ritter S., Rudiger A., Maggiorini M. Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study. *Crit. Care.* 2009; 13 (4): R133. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7994>. PMID: 19671146

Поступила 08.02.17

Received 08.02.17

# Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком

С. А. Перепелица<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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

## Complex Evaluation Oxygen Status and Lipid Metabolism Indexes in Newborns with Perinatal Hypoxia and Hypovolemic Shock

Svetlana A. Perepelitsa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University,  
14 Aleksandr Nevsky Str., Kaliningrad 236041, Russia

**Цель работы.** Оценить показатели метаболизма, липидного обмена и кислородного статуса у новорожденных с перинатальной гипоксией.

**Материал и методы.** В исследование включили 53 новорожденных ребенка, родившихся с признаками тяжелой гипоксии и низкой оценкой по шкале Апгар, которая составляла на 1-й минуте жизни 2 балла. Новорожденных разделили на 2 группы, в зависимости от наличия клинической картины шока: 1-я группа «Шок», 2-я группа «ОИГ» (острая интранатальная гипоксия). У всех новорожденных исследовали показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови, содержание лактата, холестерина и триглицеридов в центральной венозной крови сразу после рождения и на 5-е сутки жизни. Регистрировали режим и параметры искусственной вентиляции легких. Проводили расчет среднего давления в дыхательных путях (MAP) и кислородного индекса насыщения (OSI).

**Результаты.** При рождении у новорожденных группы «Шок» выявили глубокий декомпенсированный метаболический лактат — ацидоз, что свидетельствует о перенесенной тяжелой перинатальной гипоксии, которая была пусковым механизмом для развития шока. Для новорожденных группы «ОИГ» характерна только гиперлактатемия. При рождении наиболее тяжелая гипоксемия была у новорожденных группы «Шок», показатель OSI был достоверно выше у детей этой группы, по сравнению с детьми группы «ОИГ» ( $p < 0,01$ ). Несмотря на проводимое лечение и ИВЛ, течение постгипоксического периода у новорожденных группы «Шок» характеризовалось увеличением OSI в течение 12 часов после рождения, достоверно высокий его уровень сохранялся в течение 48 часов постнатального возраста. У новорожденных обеих групп при рождении выявили выраженные гипотриглицеридемию и гипохолестеринемию.

**Заключение.** При перинатальной гипоксии интранатально происходит комплексное нарушение метаболизма, проявляющееся при рождении метаболическим ацидозом различной степени выраженности, дисбалансом триглицеридов и холестерина. Чем продолжительнее и тяжелее гипоксия, тем больше выражены нарушения кислотно-основного состава и содержания лактата крови при рождении. Критические показатели pH, лактата, дефицита буферных оснований крови, гипотриглицеридемия, гипохолестеринемия являются патогномоничными для перинатальной гипоксии, развития шока у новорожденных. Проведенное исследование показывает взаимосвязь содержания триглицеридов и холестерина с показателями кислотно-основного состояния и содержанием лактата крови, длительностью ИВЛ.

**Ключевые слова:** перинатальная асфиксия; шок; триглицериды; холестерин; новорожденные

**Aim.** To assess of metabolism, lipid metabolism and oxygen status parameters in newborns with perinatal hypoxia.

**Materials and Methods.** 53 newborn babies born with signs of severe hypoxia and low Apgar scoring equal to 2 at the 1st minute of life were enrolled in the study. Newborns were divided into 2 groups depending on the presence of the clinical presentation of shock: Group 1 «Shock» and Group 2 «Acute intranatal hypoxia» (AIH). All newborns underwent testing for blood gas and acid-base balance, lactate level. Cholesterol and triglyceride levels in the central venous blood were also tested immediately after the birth and on the 5<sup>th</sup> day of life. Mechanical ven-

Адрес для корреспонденции:

Светлана Перепелица  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana Perepelitsa  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

## Critical States in Newborns

tilation mode and parameters were registered. The mean airway pressure (MAP) and the oxygen saturation index (OSI) were calculated.

**Results.** Severe decompensated metabolic lactic acidosis was diagnosed in a «Shock» group newborns at birth, thus indicating severe perinatal hypoxia which had triggered the development of shock. As for the «AIH» group newborns, they had hyperlactatemia alone. The most severe hypoxemia at birth was diagnosed in newborns of the «Shock» group; the OSI value in these infants was significantly higher than that in «AIH» infants ( $P<0.01$ ). Despite the treatment and mechanical ventilation, during the posthypoxic period, newborns from the «Shock» group were characterized by increased OSI values over 12 hours after birth. Significantly high levels of OSI persisted for 48 hours after the delivery. Severe hypotriglyceridemia and hypocholesterolemia were found in both group newborns.

**Conclusion.** The study demonstrated that there was intranatal complex metabolism impairment in the case of perinatal hypoxia; at birth, it manifested by metabolic acidosis of various degrees of severity and imbalance of triglycerides and cholesterol levels. The longer and more severe hypoxia is, the more severe acid-base balance and blood lactate level impairment at birth become. Critical pH and lactate values, blood buffer base deficiency, hypotriglyceridemia, are hypocholesterolemia are pathognomonic for perinatal hypoxia and shock development in newborns. This study demonstrated a relationship between the levels of triglycerides and cholesterol with parameters of the acid-base balance and blood lactate levels, and the duration of the mechanical ventilation.

**Keywords:** *perinatal asphyxia; shock; triglycerides; cholesterol; newborns*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-25-34

## Введение

Перинатальная асфиксия является многофакторным состоянием, развивающимся при воздействии на плод и новорожденного ряда неблагоприятных факторов. Она затрагивает около четырех миллионов новорожденных в год по всему миру и приводит к гибели одного миллиона детей [1–3]. Асфиксия вызывает глубокие изменения гомеостаза, способствующие нарушениям центральной гемодинамики и церебрального кровотока, развитию шока, а также вызывает развитие дыхательной недостаточности, вследствие интранатальной аспирации околоплодными водами, повреждения структур аэрогематического барьера (альвеолярного эпителия, эндотелия, базальных мембран) у недоношенных новорожденных [4]. Вышеперечисленные состояния требуют оказания неотложной квалифицированной помощи новорожденным. В этом случае эффективно экстренное терапевтическое вмешательство в течение первого часа жизни, который многие специалисты называют «золотым часом», т.к. именно за это время решается исход асфиксии новорожденного: стабилизация и улучшение состояния или прогрессивное ухудшение, развитие шока, постнатальных осложнений, наступление необратимых изменений и летальный исход [5]. Шок является одной из ведущих причин ранней неонатальной смертности. Понимание патофизиологии шока у новорожденных помогает распознать его в ранней стадии и начать соответствующее лечение. В основе шока у новорожденных лежат метаболические, эндокринные, желудочно-кишечные, неврологические нарушения, а также родовая травма [6]. Как правило, имеет место сочетание неблагоприятных факторов, ведущих к его развитию.

## Introduction

Perinatal asphyxia is a multiple-factor condition that develops during exposure of the fetus and the newborn to a number of adverse factors. This disease affects approximately four million newborns and results in deaths of one million infants worldwide each year [1–3]. Asphyxia causes deep changes in homeostasis contributing to impairment of central hemodynamics and cerebral circulation, and development of shock; it also causes the development of respiratory failure due to intranatal aspiration of amniotic fluid and damage of the blood air barrier structures (alveolar epithelium, endothelium, basal membranes) in preterm newborns [4]. The above conditions require urgent professional medical aid to the newborns. In this case, urgent therapeutic intervention during the first hour of life called the «golden hour» by many specialists is effective, because the outcome of newborn's asphyxia is at issue: stabilization and improvement or progressive worsening, development of shock, postnatal complications, onset of irreversible changes and the lethal outcome [5]. Shock is one of the leading causes of early neonatal mortality. Understanding the pathophysiology of shock in newborns contributes to its early diagnosis and to initiation of an appropriate treatment. The shock in newborn infants is based on metabolic, endocrine, gastrointestinal, and neurological disorders, as well as birth trauma [6]. Usually, there is a combination of adverse factors leading to its development.

Consequences of hypoxia and shock have a negative effect on newborns, causing damage to organs and systems, contributing to the development of multiple organ failure. The more severe the perinatal hypoxia is, the greater the imbalance of oxygen becomes: low oxygen partial pressure ( $pO_2$ ), decreased hemoglobin satu-

Последствия гипоксии и развитие шока оказывают негативное влияние на новорожденных, вызывая повреждение органов и систем, способствуя развитию полиорганной недостаточности. Чем тяжелее перенесенная перинатальная гипоксия, тем значительней дисбаланс кислорода: низкий уровень напряжения кислорода ( $pO_2$ ), снижение насыщения гемоглобина крови кислородом, гиперлактатемия [7–9], а также нарушения обмена холестерина [10]. Течение шока сопровождается развитием нарушений метаболизма, лактацидоза, который является одной из наиболее распространенных биологических проблем в практике интенсивной терапии. При развитии шока происходит увеличение продукции лактата и снижение эффективности лактатного клиренса на клеточном уровне, что приводит к гиперлактатемии и снижению значения внутриклеточного pH [11, 12]. Негативные гемодинамические эффекты тяжелого лактацидоза подтверждаются экспериментальными данными [11]. При шоке наиболее распространенным является лактат-ацидоз, как результат тканевой гипоксии, который, в свою очередь, обычно является следствием гипоперфузии [13–15]. Внутриутробная и интранатальная гипоксия влияют на внутриутробную и постнатальную концентрацию холестерина и триглицеридов в крови новорожденных. Быстро формирующаяся дыхательная недостаточность, в сочетании с сохраняющейся гипоксемией, глубокими нарушениями метаболизма (гиперлактатемия, дефицит оснований, гипотриглицеридемия, гипохолестеринемия), резистентные к проводимой терапии, свидетельствует о тяжести и длительности антенатальной гипоксии, являются факторами, способствующими развитию шока у новорожденных [16, 17].

Перинатальная гипоксия, нарушения центральной гемодинамики и развитие шока с формированием полиорганной недостаточности у новорожденных остаются актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценка показателей метаболизма, липидного обмена и кислородного статуса у новорожденных с перинатальной гипоксией.

### Материал и методы

В исследование включили 53 новорожденных ребенка, родившихся с признаками тяжелой перинатальной гипоксии и низкой оценкой по шкале Апгар, которая составляла на 1-й минуте жизни 2 балла. Новорожденных разделили на 2 группы, в зависимости от наличия клинической картины шока:

- 1-я группа «Шок», у новорожденных этой группы сразу после рождения или в раннем неонатальном периоде развился гиповолемический шок. Диагноз выставлен на основании клинической картины заболевания, показателей центральной гемодинамики;

ration with oxygen, hyperlactatemia [7–9] and there is cholesterol metabolism impairment in the case of perinatal hypoxia [10]. The shock is accompanied by the development of metabolic disorders and lactic acidosis, which is one of the most common biological problems in the intensive therapy practice. When shock develops, lactate production increases and the effectiveness of the lactate clearance decreases at the cellular level, thus leading to hyperlactatemia and decreased intracellular pH [11, 12]. The negative hemodynamic effects of severe lactic acidosis are confirmed by experimental data [11]. Lactic acidosis is the most common condition at shock as a result of tissue hypoxia, which, in turn, is commonly caused by hypoperfusion [13–15]. Intrauterine and intranatal hypoxia affects the intrauterine and postnatal concentration of blood cholesterol and triglyceride levels in newborns. Rapidly developing respiratory failure in combination with persistent hypoxemia, severe metabolism disorders (hyperlactatemia, base deficiency, hypotriglyceridemia, and hypocholesterolemia) resistant to the therapy indicates the severity and long-term duration of antenatal hypoxia; all these ones represent factors contributing to the development of shock in newborns [16, 17].

Perinatal hypoxia, central hemodynamic disorders, and the development of shock with multiple organ failure in newborns remain an urgent problem requiring further studies.

The aim of the study is to evaluate lipid metabolism and oxygen status parameters in infants with perinatal hypoxia.

### Materials and Methods

53 newborn infants born with signs of severe hypoxia and low Apgar score equal to 2 at the 1st minute of life were enrolled in the study. Newborns were divided into 2 groups depending on the presence of the clinical presentation of shock:

- the 1<sup>st</sup> group «Shock»; newborns of this group developed hypovolemic shock immediately after birth or in the early neonatal period. The condition was diagnosed on the basis of the clinical presentation of the disease and central hemodynamic parameters;
- the 2<sup>nd</sup> group «AИH»; in this group, newborns with perinatal hypoxia, presented no clinical and instrumental signs of shock.

The main clinical characteristics of the newborns are presented in table 1.

There were no significant differences in the gestational age, body weight, and Apgar scoring between the groups, i.e. newborns of both groups are similar according to the studied parameters and represent two samples of the same population. Newborns received resuscitation care at birth including tracheal intubation and switching to mechanical ventilation. All newborns received professional care in accordance with the procedure for rendering medical care in neonatology [18]. The newborns were transferred from the delivery room to the ICU, where mechanical ventilation (MV) was started.

The following methods were used in the study:

## Critical States in Newborns

**Таблица 1. Основные клинические характеристики новорожденных ( $M \pm \sigma$ ).**  
**Table 1. Principal clinical characteristics of newborn babies ( $M \pm \sigma$ ).**

| Parameters                                     | Values of parameters in groups |                     |
|------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
|                                                | «Shock», $n=27$                | «АИГ», $n=26$       |
| Gestational age, weeks                         | 32.7 $\pm$ 4.6                 | 33.2 $\pm$ 5        |
| Body weight, g                                 | 2179.6 $\pm$ 968.5             | 2133.5 $\pm$ 1050.5 |
| Apgar score at the 1 <sup>st</sup> minute      | 2 (1; 4)                       | 2 (1; 3)            |
| Apgar score at the 5 <sup>th</sup> minute      | 5(4; 6)                        | 6                   |
| The number of children on MV                   | 27 (100%)                      | 26 (100%)           |
| The number of children who received surfactant | 14 (51.8%)                     | 13 (50%)            |
| Dose of surfactant, mg/kg                      | 142.2 $\pm$ 52                 | 159.2 $\pm$ 40      |

**Примечание.** Для табл. 1, 2: Parameters — параметры; Values of parameters in groups — значения параметров в группах. Для табл. 1, 2 и рис. 1–5: «Shock» — «Шок»; «АИГ» — «ОИГ» — острая интранатальная гипоксия. Gestational age, weeks — срок гестации, недель; Body weight, g — масса тела, грамм; Apgar score at the 1<sup>st</sup> (5<sup>th</sup>) minute — шкала Апгар на 1-й (5-й) мин, балл; The number of children on MV/ who received surfactant — количество детей на ИВЛ/ получивших сурфактант; Dose of surfactant, mg/kg — доза сурфактанта, мг/кг.

• 2-я группа «Острая интранатальная гипоксия» («ОИГ»), в которой у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, не было клинических и инструментальных признаков шока.

Основные клинические характеристики новорожденных представлены в таблице 1.

Достоверных отличий по сроку гестации, массе тела, оценке по шкале Апгар, между группами не выявили, т. е. новорожденные обеих групп одинаковы по исследуемым параметрам и являлись двумя выборками одной генеральной совокупности. При рождении новорожденным оказали реанимационную помощь, включающую интубацию трахеи, перевод на искусственную вентиляцию легких. Всем новорожденным оказали квалифицированную помощь в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [18]. Из родильного зала новорожденных переводили в палату реанимации, где детей подключали к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В работе использовали следующие методы:

1. Клиническая оценка состояния ребенка при рождении, включающая оценку по шкале Апгар (ОА) на 1-й минуте после рождения.

2. Для проведения инфузионной терапии и лабораторных исследований выполняли катетеризацию v. Umbilicalis термопластичным катетером. Для полного биохимического исследования крови, включающего определение показателей газового состава и кислотно-основного состояния (КОС), лактата, концентрации холестерина и триглицеридов забор осуществляли в объеме 2 мл.

3. ИВЛ проводили на аппарате SLE 5000 (SLE Limited Twin Bridges Business Park).

4. Во время проведения ИВЛ исследовали газовый состав, кислотно-основное состояние и содержание лактата центральной венозной крови на анализаторе Gem Premier 3000 (USA).

5. Математический расчет среднего давления в дыхательных путях (MAP) проводили по формуле:

$$MAP = K * (PIP - PEEP) * (Tin / (Tin + Tex)) + PEEP,$$

где **K** — константа; **PIP** — пиковое давление вдоха, **PEEP** — положительное давление в конце выдоха; **Tin** — время вдоха; **Tex** — время выдоха.

6. Математический расчет кислородного индекса насыщения (OSI, oxygen saturation index) проводили по формуле:

1. Clinical assessment of the baby's birth status, including Apgar scoring (AS) at the 1st minute after the birth;

2. Catheterization of v.umbilicalis using a thermo-plastic catheter was performed for the infusion therapy and lab tests; 2 ml of blood was sampled for a complete blood chemistry test, including tests for blood gases and acid-base status (ABS), lactate levels, cholesterol and triglyceride levels.

3. MV was performed using the SLE 5000 unit (SLE Limited Twin Bridges Business Park).

4. Tests for blood gases, acid-base status and level of central venous blood lactate levels were performed during the MV using the Gem Premier 3000 Analyzer (USA).

5. The mathematical calculations of the mean airway pressure (MAP) were performed using the following formula:

$$MAP = K * (PIP - PEEP) * (Tin / (Tin + Tex)) + PEEP,$$

where **K** -constant; **PIP** -peak inspiratory pressure, **PEEP** — positive end-expiratory pressure; **Tin** -inspiration time; **Tex** — expiration time.

6. The mathematical calculations of the oxygen saturation index (OSI) were performed using the following formula:

$$OSI = MAP \times FiO_2 \times 100 \times SpO_2,$$

where **FiO<sub>2</sub>** — inspiratory oxygen fraction (%); **MAP** — mean airway pressure (cm H<sub>2</sub>O); **SpO<sub>2</sub>** — blood oxygen saturation (%).

7. The tests for triglyceride levels in the central venous blood of newborns during the first hours of life and on Day 5 were performed using the 400 SAPPHIR unit, version 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). The enzymatic photometric test with glycerol-3-phosphate oxidase and a reagent kit Triglycerides DiaS were used.

8. The tests for cholesterol levels in the central venous blood of newborns during the first hours of life and on Day 5 were performed using the 400 SAPPHIR unit, version 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). The enzymatic photometric test CHOD-PAP and a reagent kit Cholesterol DiaS were used.

9. The obtained results were processed by methods of descriptive and non-parametric statistics using the Statistica 6.0 software package. The differences were considered significant when the level of the statistical significance was  $p < 0.01$ .

$$OSI = MAP \times FiO_2 \times 100 \times SpO_2,$$

где  $FiO_2$  — инспираторная фракция кислорода (%);  $MAP$  (Mean Airway Pressure) — среднее давление в дыхательных путях (см  $H_2O$ );  $SpO_2$  — насыщение гемоглобина кислородом (%).

7. Определение содержания триглицеридов в центральной венозной крови новорожденных в первые часы постнатальной жизни и на 5-е сутки жизни проводили на аппарате SAPHIR 400, версия 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). Использовался ферментативный фотометрический тест с глицерол-3-фосфатоксидазой, набор реагентов Triglycerides DiaS.

8. Определение количества холестерина в центральной венозной крови новорожденных в первые часы постнатальной жизни и на 5-е сутки жизни проводили на аппарате SAPHIR 400, версия 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). Использовали ферментативный фотометрический тест «CHOD-PAP», набор реагентов Cholesterol DiaS.

9. Полученные результаты обрабатывали методами дескриптивной и непараметрической статистики с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,01$ .

## Результаты и обсуждение

Острая интранатальная гипоксия и шок у новорожденных характеризуются глубокими расстройствами кислотно-основного состояния крови (рис. 1). При рождении у новорожденных группы «Шок» выявлен глубокий декомпенсированный метаболический лактат — ацидоз, что свидетельствует о перенесенной тяжелой перинатальной гипоксии, которая была пусковым механизмом для развития шока. Для новорожденных группы «ОИГ» характерна только гиперлактатемия, остальные показатели, отражающие перинатальное кислотно-основное состояние, соответствовали «легкому» метаболическому ацидозу. Выявили статистически достоверные отличия исследуемых показателей между группами пациентов ( $p < 0,01$ ).

Для комплексной оценки выраженности гипоксии оценивали кислородный индекс насыщения (oxygen saturation index, OSI), который является результирующей величиной, отражающей степень выраженности гипоксемии [19]. Как видно из графика (рис. 3) при рождении наиболее тяжелая гипоксемия была у новорожденных группы «Шок», показатель OSI был достоверно выше у детей этой группы, по сравнению с детьми группы «ОИГ» ( $p < 0,01$ ). Несмотря на проводимое лечение и ИВЛ, течение постгипоксического периода у новорожденных группы «Шок» характеризовалось увеличением OSI в течение 12 часов после рождения, достоверно высокий его уровень сохранялся в течение 48 часов постнатального возраста, по сравнению с новорожденными группы «ОИГ» ( $p < 0,01$ ). У детей группы «ОИГ» исследу-

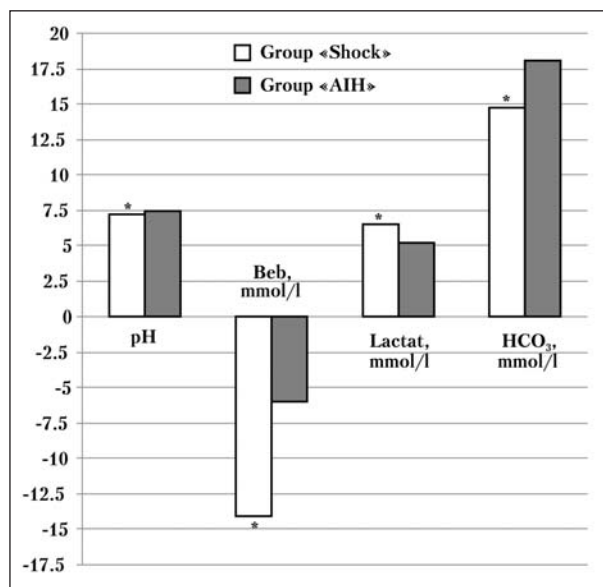


Рис. 1. Показатели кислотно-основного состояния и лактата крови новорожденных при рождении.

Fig. 1. Parameters of the acid-base balance and blood lactate levels in newborns at birth.

Note. \* —  $P < 0.01$  — significance of differences between groups.

Примечание. Для рис. 1, 2, 5: mmol/l — ммоль/л. \* —  $p < 0,01$  — достоверность отличий между группами.

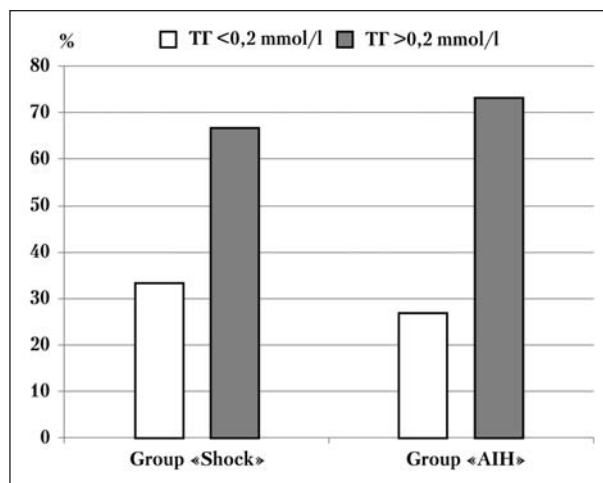


Рис. 2. Процент новорожденных с различным содержанием ТГ.

Fig. 2. Newborns with different values of TG, %.

## Results and Discussion

Acute intranatal hypoxia and shock in newborns are characterized by severe disorders of the acid-base balance (Fig. 1). Severe decompensated metabolic lactic acidosis was diagnosed in «Shock» group newborns at birth, thus indicating severe perinatal hypoxia which had triggered the development of shock. As for newborns of the «AIH» group, hyperlactatemia alone was typical; other indicators of the perinatal acid-base status corresponded to

## Critical States in Newborns

емый показатель снижался, что свидетельствует о кратковременности гипоксии и восстановлении газообменной функции легких.

Основная задача лечения шока и гипоксии — нормализация кислородного статуса новорожденных с помощью ИВЛ. У новорожденных обеих групп стартовым режимом являлась синхронизирующая перемежающаяся принудительная вентиляция (SIMV). Для оценки эффективности проведения ИВЛ изучена результирующая величина параметров вентиляции — МАР (рис. 4). Выбранные параметры вентиляции легких обеспечивали эффективный газообмен и необходимый уровень оксигенации у новорожденных группы «ОИГ». Исходный показатель МАР у этих детей был приближен к физиологическим значениям, его кратковременное повышение отмечали к 24 часам проведения вентиляции легких, в дальнейшем были изменены параметры ИВЛ, и МАР постепенно снижалось. Для новорожденных группы «Шок» характерна иная картина: для достижения приемлемого уровня оксигенации в течение 12 часов после рождения параметры ИВЛ изменяли в сторону увеличения МАР. В дальнейшем средняя величина МАР в течение всего времени лечения оставалась прежней, без тенденции к снижению, что свидетельствует о необходимости проведения ИВЛ с «жесткими» параметрами, для достижения приемлемого уровня оксигенации. В группе «Шок» в проведении высокочастотной объемной (ВЧО) ИВЛ нуждалась половина новорожденных, в группе «ОИГ» не было показаний для применения этого метода ИВЛ (табл. 2).

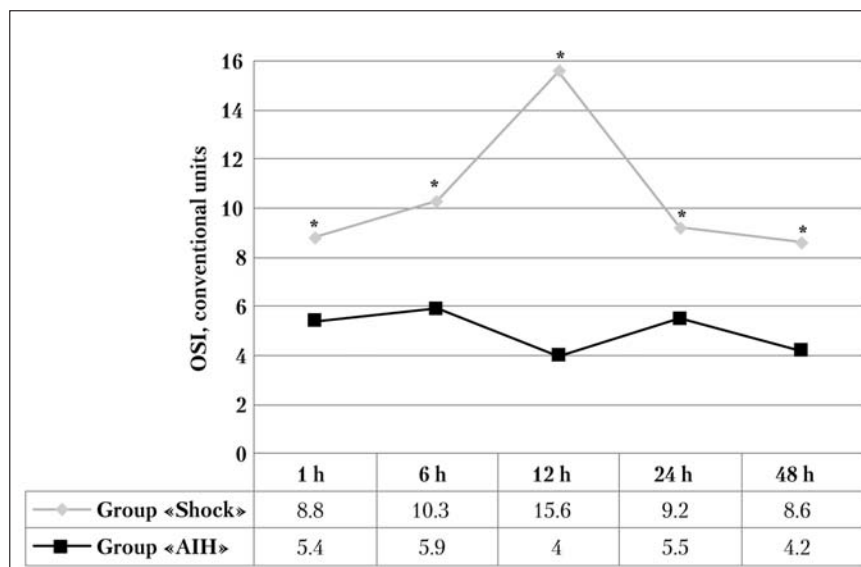


Рис. 3. Динамика OSI у новорожденных.

Fig. 3. OSI dynamics in the newborns.

Note. \* —  $P < 0.01$  — significance of differences between groups.

Примечание. Для рис. 3, 4: h — час; Conventional units — условные единицы. \* —  $p < 0,01$  — достоверность отличий между группами.

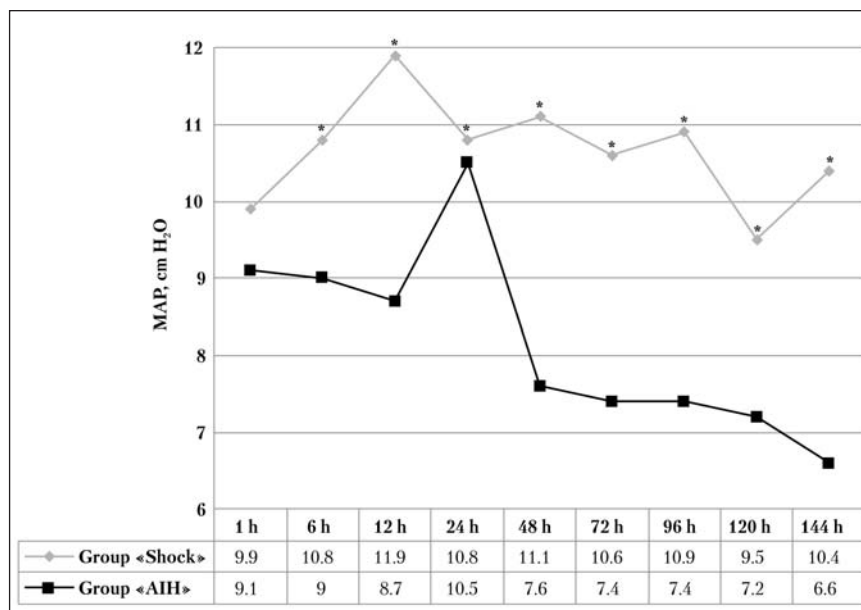


Рис. 4. Динамика среднего давления в дыхательных путях у новорожденных во время проведения ИВЛ.

Fig. 4. MAP dynamics in the newborns during the MV.

Note. \* —  $P < 0.01$  — significance of differences between groups.

Примечание. cm H<sub>2</sub>O — см водн. ст. \* —  $p < 0,01$  — достоверность отличий между группами.

mild metabolic acidosis. Statistically significant differences in the studied parameters between groups of patients were found ( $P < 0.01$ ).

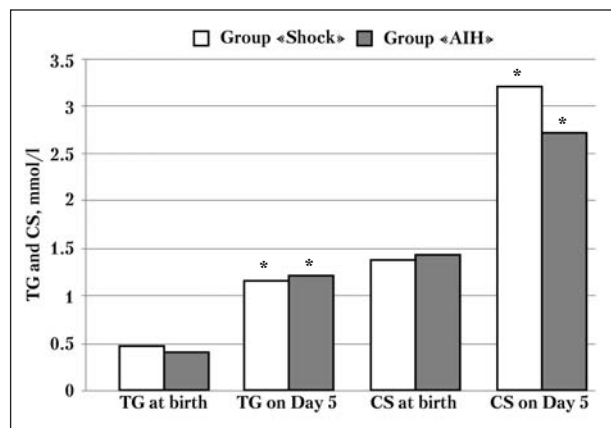
To assess the severity of hypoxia, the oxygen saturation index (OSI) was calculated, that was resulted from the severity of hypoxemia [19]. As it can be seen from the plot (Fig. 3), the most severe

**Таблица 2. Показатели респираторной терапии ( $M \pm \sigma$ ).**  
**Table 2. Parameters of respiratory therapy ( $M \pm \sigma$ ).**

| Parameters                     | Values of parameters in groups |               |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------|
|                                | «Shock», $n=27$                | «АИХ», $n=26$ |
| MV duration, h                 | 119.7 $\pm$ 82                 | 101 $\pm$ 80  |
| The number of children on HFOV | 14 (51.8%)*                    | —             |
| Start of HFOV, h               | 17.6 $\pm$ 5.2*                | —             |
| HFOV duration, h               | 39.5 $\pm$ 13.6*               | —             |

**Note.** \* —  $P < 0.01$  — significance of differences between groups.

**Примечание.** MV duration, h — длительность ИВЛ, час; The number of children on HFOV — количество детей на ВЧО ИВЛ; Start of HFOV — начало ВЧО ИВЛ; HFOV duration — длительность ВЧО ИВЛ. \* —  $p < 0,01$  — достоверность различий между группами.



**Рис. 5. Содержание ТГ и ХС у новорожденных в процессе лечения.**

**Fig. 5. TG and cholesterol levels in the newborns during treatment.**

**Note.** For the meanings of abbreviations refer to materials and methods. \* — was a significant growth of TG and CS levels as compared to the first 24 hours of life ( $P < 0.01$ ).

**Примечание.** Расшифровку аббревиатур см. в материалах и методах: TG at birth — ТГ при рождении; TG on Day 5 — ТГ на 5 сутки; CS at birth — ХС при рождении; CS on Day 5 — ХС 5 сутки. \* — достоверный рост показателей, по сравнению с 1-и сутками жизни ( $p < 0,01$ ).

Исследовали некоторые показатели липидного обмена, в частности, триглицериды (ТГ) и холестерин (ХС), которые являются важнейшими компонентами клеточных мембран, играют роль в ранней постнатальной адаптации новорожденного ребенка (рис. 5). Содержание ТГ и ХС крови при рождении достоверно не отличалось между группами ( $p > 0,01$ ). У детей группы «Шок» содержание ТГ составляло  $0,46 \pm 0,4$  ммоль/л, в группе «ОИГ» —  $0,39 \pm 0,2$  ммоль/л. При детальном анализе у 26,9% детей группы «ОИГ» выявили глубокую гипотриглицеридемию, концентрация ТГ в крови не превышала 0,2 ммоль/л (рис. 2). Это были глубоконедоношенные новорожденные со сроком гестации  $30,1 \pm 1,7$  нед., массой тела при рождении  $1510 \pm 428$  г, длительность ИВЛ у них составила  $130,3 \pm 98$  час. У 33,3% новорожденных группы «Шок» также выявили глубокую гипотриглицеридемию, которая

hypoxemia at the birth was registered in newborns of the «Shock» group; the OSI value was significantly higher in children of this group than that in the «АИХ» ( $P < 0.01$ ). Despite the treatment and mechanical ventilation, during the posthypoxic period, newborns from the «Shock» group were characterized by increased OSI values over 12 hours after birth; its significantly high level persisted for 48 hours after the delivery, as compared to newborns of the «АИХ» group ( $P < 0.01$ ). In infants of the «АИХ» group, the studied parameter decreased indicating the short duration of hypoxia and recovery of the gas-exchange function of lungs.

The main objective of shock and hypoxia treatment was newborns' oxygen status normalization using the MV. In newborns of both groups, the synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) became the starting ventilation mode. To assess the MV effectiveness, the resulting value of the ventilation parameters, MAP, was studied (Fig. 4). The selected ventilation parameters ensured an effective gas exchange and the required level of oxygenation in newborns of the «АИХ» group. The baseline MAP parameter in these children was close to the physiological values; its transient increase was registered by the 24<sup>th</sup> hour of the ventilation; then MV parameters were reduced, and the MAP values gradually decreased. A different situation was typical for newborns of the «Shock» group: to achieve an acceptable level of oxygenation within 24 hours after birth, MV settings were increased. Later, the mean MAP value throughout the treatment period remained the same with no trend to decrease indicating the need for MV with rigid parameters to achieve an acceptable oxygenation status. In the «Shock» group, a half of newborns required HFOV; however, in the «АИХ» group, there were no indications for this procedure (Table 2).

Some indicators of lipid metabolism particularly triglycerides (TG) and cholesterol (CS) levels were studied as essential components of cell membranes contributing to the early postnatal adaptation of a newborn baby (Fig. 5). TG and cholesterol levels did not significantly differ between groups

характерна для недоношенных детей со сроком гестации  $30,4 \pm 3,4$  нед., массой тела при рождении  $1896,7 \pm 700$  г. и длительностью ИВЛ  $161,7 \pm 86,4$  час. Выявили статистически достоверные отличия длительности ИВЛ между группами пациентов ( $p < 0,01$ ). При рождении у новорожденных обеих групп определяли гипохолестеринемию:  $1,36 \pm 0,5$  ммоль/л у детей группы «Шок» и  $1,42 \pm 0,6$  ммоль/л в группе «ОИГ», достоверных отличий между группами не выявили ( $p > 0,01$ ).

Проводимая терапия, направленная на устранение последствий перинатальной гипоксии, разрешению шока, способствовала нормализации показателей газообмена, КОС, содержания лактата, ТГ и ХС (рис. 5). Течение раннего восстановительного периода характеризовалось нормализацией показателей липидного обмена. К 5-м суткам жизни у детей группы «Шок» содержание ТГ составило  $1,1 \pm 0,6$ , ХС —  $3,2 \pm 1,2$  ммоль/л, у новорожденных группы «ОИГ» содержание ТГ составило  $1,2 \pm 0,8$  ммоль/л, ХС —  $2,8 \pm 0,8$  ммоль/л, т. е. произошел достоверный рост показателей, по сравнению с первыми сутками жизни ( $p < 0,01$ ).

Перинатальная асфиксия и ее осложнения остаются главными причинами смертности и заболеваемости новорожденных. Несмотря на разработанные стандартные методы лечения и контроля, крайне важно восстановление функций в ближайшее время и дни постгипоксического периода, т.к. в это время гипоксическое повреждение органов и тканей, а также головного мозга, может находиться в доклинической, обратимой стадии [20].

Новорожденные очень чувствительны к гипоксии и оксидативному стрессу, которые оказывают негативное влияние на пациентов в критическом состоянии, вызывая повреждение органов и систем на различном морфологическом уровне. Важна ранняя комплексная диагностика перинатальной гипоксии, шока с использованием как быстрых и достоверных лабораторных критериев, так и современных чувствительных маркеров гипоксии [1]. Лактат, как наиболее быстрый и доступный маркер, широко используется в диагностике этих состояний. Он является показателем адекватной доставки кислорода эритроцитами к органам и тканям, и позволяет оценить степень и длительность «кислородного голодания» тканей. Увеличение концентрации лактата свидетельствует об усилении анаэробного пути метаболизма в организме в условиях гипоксии, в том числе и в эритроцитах.

В настоящее время в основе патогенеза шока лежит мультимодальная концепция, позволяющая рассматривать возможные факторы развития постгипоксических осложнений у новорожденных. Крайне необходим диагностический и тера-

( $P > 0,01$ ). In the «Shock» group and in the «AIH» group, the TG level was  $0.46 \pm 0.4$  mmol/l and  $0.39 \pm 0.2$  mmol/l, respectively. A detailed analysis demonstrated that 26.9% of children in the «AIH» group presented severe hypotriglyceridemia; the TG blood level did not exceed 0.2 mmol/l (Fig. 2). These were small preterm infants with a gestational age of  $30.1 \pm 1.7$  weeks and a birth weight of  $1510 \pm 428$  g; the MV duration was equal to  $130.3 \pm 98$  h. 33.3% of newborns of the «Shock» group also presented severe hypotriglyceridemia which is typical for preterm infants with a gestational age of  $30.4 \pm 3.4$  weeks, birth weight of  $1896.7 \pm 700$ , and MV duration of  $161.7 \pm 86.4$  h. Statistically significant differences in the MV duration between groups of patients were found ( $P < 0.01$ ). Hypcholesterolemia was diagnosed in newborns of both groups at birth:  $1.36 \pm 0.5$  mmol/l in infants of the «Shock» group and  $1.42 \pm 0.6$  mmol/l in the «AIH» group; no significant differences between groups were found ( $P > 0.01$ ).

The therapy directed to eliminate consequences of perinatal hypoxia and resolve the shock contributed to normalization of gas exchange parameters, ABS, lactate, TG and CS levels (Fig. 5). The course of the early recovery period was characterized by normalization of lipid metabolism parameters. By the 5th day of life, the TG level in infants of the «Shock» group was equal to  $1.1 \pm 0.6$ , the CS level was  $3.2 \pm 1.2$  mmol/l; in newborns of the «AIH» group, the TG level was  $1.2 \pm 0.8$  mmol/l, and the CS level was  $2.8 \pm 0.8$  mmol/l, i.e. there was a significant growth as compared to the first 24 hours of life ( $P < 0.01$ ).

Perinatal asphyxia and its complications remain the main causes of mortality and morbidity of the newborns. Despite the existing standard methods of treatment and monitoring, it is extremely important to recover the function within the first hours and days of the post-hypoxic period, because at this time the hypoxic damage of organs and tissues, as well as of the brain might be in a pre-clinical, i.e. reversible stage [20].

Newborns are very sensitive to hypoxia and oxidative stress, which have a negative impact on critical state patients, causing damage of organs and systems at different morphological levels. Early complex diagnosis of perinatal hypoxia and shock using both fast and reliable laboratory criteria and modern sensitive markers of hypoxia is important [1]. Lactate as the quickest and most accessible method is widely used in the diagnosis of these conditions. It is an indicator of adequate oxygen delivery to organs and tissues by erythrocytes, and it allows assessing the degree and duration of tissue «oxygen starvation». The increased lactate levels indicate the enhancement of metabolic anaerobic pathway in a body in case of hypoxia, including erythrocytes.

At present, a multimodal concept is the basis of the pathogenesis of shock; it permits to consider pos-

педвический подход к критическому состоянию новорожденного, для проведения дифференциальной диагностики сепсиса и декомпенсированного порока сердца. Знание потенциальных опасных для жизни новорожденного состояний, в том числе и шока, позволяет значительно улучшить диагностику и улучшить результаты лечения [6].

Для лечения шока применяются различные тактики, но данные по долгосрочному выживанию и неврологическим результатам после различных методов лечения недостаточны, и будущие научно-исследовательские работы должны сосредоточиться на этом [21].

## Заключение

При перинатальной гипоксии интранатально происходит комплексное нарушение метаболизма, проявляющееся при рождении метаболическим ацидозом различной степени выраженности, дисбалансом ТГ и ХС. Чем длительнее и тяжелее гипоксия, тем больше выражены нарушения кислотно-основного состава и содержания лактата крови при рождении. «Критические» показатели pH, лактата, дефицита буферных оснований крови (развитие декомпенсированного лактат-ацидоза) гипотриглицеридемия, гипохолестеринемия являются патогномоничными для развития шока у новорожденных.

## Литература

1. Fattuoni C., Palmas F., Noto A., Fanos V., Barberini L. Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective. *Molecules*. 2015; 20 (4): 7000–7016. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20047000>. PMID: 25898414
2. Jones J.G., Smith S.L. Shock in the critically ill neonate. *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2009; 23 (4): 346–354. <http://dx.doi.org/10.1097/JPN.0b013e3181ba5842>. PMID: 19915418
3. Boskabadi H., Zakerihamidi M., Sadeghian M.H., Avan A., Ghayour-Mobarhan M., Ferns G.A. Nucleated red blood cells count as a prognostic biomarker in predicting the complications of asphyxia in neonates. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 24: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1256988>. PMID: 27809621
4. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В. Причины острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 17–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-17>
5. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life: part 2: term neonate. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1261399>. PMID: 27844484
6. Gardiner M., Ruttan T.K., Kienstra A.J., Wilkinson M. Making the quick diagnosis: a case of neonatal shock. *J. Emerg. Med.* 2016; 13: pii: S0736-4679(16)30991-X. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.11.003>. PMID: 27986330
7. Фарейтор Е.В., Литвинова А.М., Захарова С.Ю., Пестряева Л.А. Состояние газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей первого года жизни с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Рос. вестн. перинатол. педиатр.* 2015; 60 (2): 57–65.
8. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пшенисннов К.В., Нурмагамбетова Б.К. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 62–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-62>
9. Simovic A., Stojkovic A., Savic D., Milovanovic D.R. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl. Lek. Listy*. 2015; 116 (10): 591–595. [https://doi.org/10.4149/bll\\_2015\\_115](https://doi.org/10.4149/bll_2015_115). PMID: 26531869
10. Перепелица С.А., Седнев О.В. Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 67–74. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-67-74>

sible factors of development of posthypoxic complications in newborns. A diagnostic and therapeutic approach to manage the newborn's critical state is essential for differential diagnosis of sepsis or critical heart defect. Knowledge of potential life-threatening conditions of newborns including shock can significantly improve the diagnosis and improve the results of treatment [6].

Different strategies are applied to treat shock, but data on long-term survival and neurological outcomes after different treatment options are insufficient, and future research should focus on this [21].

## Conclusion

Therefore, the study demonstrated that there was intranatal complex metabolism impairment in the case of perinatal hypoxia; at birth, it manifested by metabolic acidosis of various degrees of severity and imbalance of triglycerides and cholesterol levels. The longer and more severe hypoxia is, the more severe acid-base balance and blood lactate level impairment at birth become. Critical pH and lactate values, blood buffer base deficiency (development of decompensated lactic acidosis), hypotriglyceridemia, and hypocholesterolemia are pathognomonic for perinatal hypoxia and shock development in newborns.

## References

1. Fattuoni C., Palmas F., Noto A., Fanos V., Barberini L. Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective. *Molecules*. 2015; 20 (4): 7000–7016. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20047000>. PMID: 25898414
2. Jones J.G., Smith S.L. Shock in the critically ill neonate. *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2009; 23 (4): 346–354. <http://dx.doi.org/10.1097/JPN.0b013e3181ba5842>. PMID: 19915418
3. Boskabadi H., Zakerihamidi M., Sadeghian M.H., Avan A., Ghayour-Mobarhan M., Ferns G.A. Nucleated red blood cells count as a prognostic biomarker in predicting the complications of asphyxia in neonates. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 24: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1256988>. PMID: 27809621
4. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseyeva S.V. Causes of acute intranatal and postnatal hypoxia in neonatal infants. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (6): 17–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-17>. [In Russ., In Engl.]
5. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life: part 2: term neonate. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1261399>. PMID: 27844484
6. Gardiner M., Ruttan T.K., Kienstra A.J., Wilkinson M. Making the quick diagnosis: a case of neonatal shock. *J. Emerg. Med.* 2016; 13: pii: S0736-4679(16)30991-X. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.11.003>. PMID: 27986330
7. Fareitor E.V., Litvinova A.M., Zakharova S.Yu., Pestryaeva L.A. Blood gas homeostasis and oxygen-transport function in very low and extremely low birth weight infants during the first year of life. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2015; 60 (2): 57–65. [In Russ.]
8. Parshin E.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenisnov K.V., Nurmagambetova B.K. Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (2): 62–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-62>. [In Russ., In Engl.]
9. Simovic A., Stojkovic A., Savic D., Milovanovic D.R. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl. Lek. Listy*. 2015; 116 (10): 591–595. [https://doi.org/10.4149/bll\\_2015\\_115](https://doi.org/10.4149/bll_2015_115). PMID: 26531869
10. Perepelitsa S.A., Sednev O.V. Pathogenetic role of cholesterol and triglyceride metabolic disturbances in the development of critical con-

## Critical States in Newborns

11. Kimmoun A., Novy E., Auchet T., Ducrocq N., Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit. Care.* 2015; 19: 175. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0896-7>. PMID: 25887061
12. Bröer S., Schneider H.P., Bröer A., Rahman B., Hamprecht B., Deitmer J.W. Characterization of the monocarboxylate transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes by changes in cytosolic pH. *Biochem. J.* 1998; 333 (Pt 1): 167–174. <https://doi.org/10.1042/bj3330167>. PMID: 9639576
13. Gunnerson K.J., Saul M., He S., Kellum J.A. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (1): R22. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3987>. PMID: 16507145
14. Jung B., Rimmel T., Le Goff C., Chanques G., Corne P., Jonquet O., Muller L., Lefrant J.Y., Guervilly C., Papazian L., Allaouchiche B., Jaber S.; AzuRea Group. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit. Care.* 2011; 15 (5): R238. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10487>. PMID: 21995879
15. Vavilala M.S., Richards T.L., Roberts J.S., Chiu H., Pihoker C., Bradford H., Deeter K., Marro K.I., Shaw D. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11 (3): 332–338. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181c013f4>. PMID: 19838141
16. Перепелица С.А., Седнев О.В. Перинатальные нарушения 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>
17. Перепелица С.А., Алексеева С.В., Лучина А.А. Влияние перинатальных нарушений метаболизма на выбор режима искусственной вентиляции легких у новорожденных. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 61 (4): 275–280. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-4-275-280>
18. Володин Н.Н. (ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 749.
19. Rawat M., Chandrasekharan P.K., Williams A., Gugino S., Koenigsnecht C., Swartz D., Ma C.X., Mathew B., Nair J., Lakshminrusimha S. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology.* 2015; 107 (3): 161–166. <http://dx.doi.org/10.1159/000369774>. PMID: 25592054
20. Satriano A., Pluchinotta F., Gazzolo F., Serpero L., Gazzolo D. The potentials and limitations of neuro-biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia. *Early Hum. Dev.* 2017; 105: 63–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.005>. PMID: 27993431
21. Bhat B.V., Plakkal N. Management of shock in neonates. *Indian J. Pediatr.* 2015; 82 (10): 923–929. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-015-1758-7>. PMID: 25990594
- ditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2015; 11 (5): 67–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-67-74>. [In Russ., In Engl.]
11. Kimmoun A., Novy E., Auchet T., Ducrocq N., Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit. Care.* 2015; 19: 175. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0896-7>. PMID: 25887061
12. Bröer S., Schneider H.P., Bröer A., Rahman B., Hamprecht B., Deitmer J.W. Characterization of the monocarboxylate transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes by changes in cytosolic pH. *Biochem. J.* 1998; 333 (Pt 1): 167–174. <https://doi.org/10.1042/bj3330167>. PMID: 9639576
13. Gunnerson K.J., Saul M., He S., Kellum J.A. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (1): R22. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3987>. PMID: 16507145
14. Jung B., Rimmel T., Le Goff C., Chanques G., Corne P., Jonquet O., Muller L., Lefrant J.Y., Guervilly C., Papazian L., Allaouchiche B., Jaber S.; AzuRea Group. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit. Care.* 2011; 15 (5): R238. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10487>. PMID: 21995879
15. Vavilala M.S., Richards T.L., Roberts J.S., Chiu H., Pihoker C., Bradford H., Deeter K., Marro K.I., Shaw D. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11 (3): 332–338. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181c013f4>. PMID: 19838141
16. 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.]
17. Perepelitsa S.A., Alekseyeva S.V., Luchina A.A. The impact of perinatal metabolic disorders choice mode mechanical ventilation in newborns. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2016; 61 (4): 275–280. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-4-275-280>. [In Russ.]
18. Volodin N.N. (red.). Neonatology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 749. [In Russ.]
19. Rawat M., Chandrasekharan P.K., Williams A., Gugino S., Koenigsnecht C., Swartz D., Ma C.X., Mathew B., Nair J., Lakshminrusimha S. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology.* 2015; 107 (3): 161–166. <http://dx.doi.org/10.1159/000369774>. PMID: 25592054
20. Satriano A., Pluchinotta F., Gazzolo F., Serpero L., Gazzolo D. The potentials and limitations of neuro-biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia. *Early Hum. Dev.* 2017; 105: 63–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.005>. PMID: 27993431
21. Bhat B.V., Plakkal N. Management of shock in neonates. *Indian J. Pediatr.* 2015; 82 (10): 923–929. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-015-1758-7>. PMID: 25990594

Поступила 19.02.17

Received 19.02.17

**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.*

## Кислородный статус пострадавших с повреждениями органов брюшной полости во время операции

В. Х. Тимербаев, А. В. Драгунов, П. В. Конохов

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

## Intraoperative Oxygen Status in Patients with Injuries of Abdominal Cavity Organs

Vladimir H. Timerbaev, Anton V. Dragunov, Pavel V. Konokhov

N. V. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department  
3 Bolshaya Sukharevskaya pl., Moscow 129090, Russia

**Цель исследования:** провести анализ состояния кислородного баланса у пострадавших с повреждениями органов брюшной полости и острой кровопотерей в период оперативного вмешательства и остановки кровотечения.

**Материалы и методы.** В исследованную группу включили 50 пострадавших — 49 мужчин и 1 женщина, возраст которых составил в среднем 33 (25,75; 44,5) года, с повреждениями органов брюшной полости, осложнившимися острой массивной кровопотерей, требующими проведения экстренного оперативного вмешательства. Тяжесть состояния пациентов по шкале ISS оценивали в 38 (27,75; 48) баллов. В работе исследовали: объем кровопотери, показатели гемоглобина, гематокрита, газового состава крови, кислородного баланса, кислотно-основного состояния, содержания электролитов, состояния тканевого метаболизма. Проводили непрерывное мининвазивное определение показателей центральной гемодинамики. Статистическую обработку материала проводили с помощью программы SPSS (SPSS Inc., USA).

**Результаты.** При поступлении в операционную показатели системной гемодинамики пострадавших не отражали тяжести их состояния. Имелись признаки гиповолемии при нормальных сосудистом тоне и сердечном выбросе. В то же время, тяжесть состояния пострадавших демонстрировали показатели кислородного баланса — высокие ИПО<sub>2</sub> и КЭО<sub>2</sub>, и низкое SvO<sub>2</sub>. Эти данные свидетельствовали о том, что в период травмы пострадавшие перенесли тяжелый эпизод дыхательной и/или циркуляторной гипоксии, которая к моменту поступления в операционную была скорректирована в период оказания первичной помощи и при транспортировке. Пострадавшие имели также лабораторные признаки «кислородной задолженности». К завершению операции показатели ИПО<sub>2</sub> оставались высокими наряду с ростом КЭО<sub>2</sub>. При этом низкие значения SvO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub> свидетельствовали о сохраняющейся циркуляторной недостаточности.

**Закключение.** У пациентов, поступающих в операционную с выраженными нарушениями транспорта кислорода, в послеоперационном периоде развивались осложнения. Эти пострадавшие «не выходили» из состояния шока, ведущую роль в сохранении которого играла низкая производительность сердца. Выявлено наличие связи между величиной СИ в конце операции и летальными исходами в послеоперационном периоде у данной категории пострадавших.

**Ключевые слова:** кислородный баланс; кислородная задолженность; острая кровопотеря; циркуляторная недостаточность; гипоксия

**Aim:** to analyze the oxygen balance in patients with injuries of abdominal cavity organs and acute blood loss during surgery and arrest of bleeding.

**Material and methods:** the study group consisted of 50 patients (49 men and 1 woman, average age: 33 (25.75; 44.5) years) who experienced injuries of abdominal cavity organs complicated by acute massive blood loss requiring urgent surgical interventions. The severity of patients' state was 38 (27.75; 48) by ISS scoring. The study examined the following parameters: the blood loss volume, hemoglobin (Hb) level, hematocrit (HCT), blood gases, oxygen balance, acid-base balance, electrolyte levels, and the tissue metabolism status. A continuous minimally invasive monitoring of central hemodynamics parameters was performed. The statistical data processing was performed using the SPSS software (SPSS Inc., USA).

**Results:** the central hemodynamics parameters did not reflect the severity of patients' state at their admission into an operating room. The signs of hypovolemia were observed along with normal vascular tone and cardiac output. At the same time, such parameters of oxygen balance as high VO<sub>2</sub>I and O<sub>2</sub>ER, as well as low SvO<sub>2</sub> indicated

Адрес для корреспонденции:

Антон Драгунов E-mail: reanest@yandex.ru  
Павел Конохов E-mail: konohov.pavlik@mail.ru

Correspondence to:

Anton Dragunov E-mail: reanest@yandex.ru  
Pavel Konokhov E-mail: konohov.pavlik@mail.ru

## Injury, Blood Loss

the severity of patients' state. These data demonstrated that patients experienced a severe episode of respiratory or circulatory hypoxia during trauma, which had been corrected during first aid treatment and transportation by patient's admission into the operating room, so patients presented lab test findings of «oxygen debt». The  $\text{VO}_2\text{I}$  values remained high in addition to the increase in  $\text{O}_2\text{ER}$  values by the end of the surgery. However, low  $\text{CvO}_2$ ,  $\text{PvO}_2$ , and  $\text{SvO}_2$  values indicated the persisting circulatory hypoxia.

**Conclusion:** All patients with postoperative complications were admitted into the operating room with already existing impairment of oxygen delivery. The patients did not recover from shock, the low cardiac efficiency was the main reason for its persistence. The correlation between postoperative lethal outcomes and the value of cardiac index (CI) at the end of surgery in this group of patients was demonstrated.

**Keywords:** oxygen balance, oxygen debt; acute blood loss; circulatory insufficiency; hypoxia

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-35-47

### Введение

В экстренной хирургии острая кровопотеря остается основной причиной летальных исходов на операционном столе и в ближайшем послеоперационном периоде [1–6, 28, 30–32, 40]. Патопиология гиповолемии, в том числе при кровотечении, достаточно хорошо изучена. Однако методы коррекции гиповолемии и острой анемии, а также их последствий (нарушение транспорта кислорода, гипоксия органов и тканей, перестройка клеточного метаболизма и гибель клетки) продолжают обсуждаться в отечественной и зарубежной литературе [7–17, 26, 27, 35, 37–39, 45].

Концепция современной интенсивной терапии критических состояний сформировалась в 1980–1990-е годы, когда стали возможными развернутые исследования центральной гемодинамики и кислородного обмена [18–25, 29, 33, 34, 36, 41–44]. Однако, и в настоящее время в доступной отечественной и зарубежной литературе сведения об изменениях центральной гемодинамики, кислородного баланса и гомеостаза во время экстренного хирургического лечения пострадавших с массивной кровопотерей представлены недостаточно.

### Материал и методы

В исследованную группу были включены 50 пострадавших с повреждениями органов брюшной полости, осложнившимися острой массивной кровопотерей, — 49 мужчин и 1 женщина, возраст которых составил в среднем 33 (25,75; 44,5) года. Показанием к проведению оперативного вмешательства служили следующие повреждения внутренних органов: селезенки — 14 (28%); кишечника — 12 (24%); печени — 9 (18%); почек — 3 (6%); сосудов — 4 (8%); мочевого пузыря — 3 (6%); желудка — 1 (2%); желчного пузыря — 2 (4%); тканей забрюшинного пространства — 1 (2%); надпочечников — 1 (2%). Тяжесть состояния пострадавших по шкале ISS оценивали в 38 (27,75; 48) баллов.

Пострадавшим данной группы выполнили следующие оперативные вмешательства: спленэктомия — 14 (28%); ушивание разрывов печени — 5 (10%); гемигепатэктомия — 4 (8%); холецистэктомия — 2 (4%); ушивание дефектов или резекция тонкой и толстой кишки с/без формированием анастомозов — 12 (24%); ушива-

### Introduction

The acute blood loss remains the main cause of lethal outcomes in the urgent surgery both during the intervention and in the early postoperative period [1–6, 28, 30–32, 40]. The pathophysiology of hypovolemia, including that due to hemorrhage, has been sufficiently studied. However, the methods of correction of hypovolemia and acute anemia, as well as their consequences (impairment of oxygen transportation, organs and tissues hypoxia, alteration of cellular metabolism and cell death) are still the subject of discussion in world literature [7–17, 26, 27, 35, 37–39, 45].

The modern intensive care concept for any critical conditions was developed in the 1980–1990s, when full-scaled tests of central hemodynamics and oxygen exchange characteristics became available [18–25, 29, 33, 34, 36, 41–44]. However, even at present, there are still scarce data on changes of central hemodynamics, oxygen balance and homeostasis during the urgent surgical treatment of patients suffered from massive acute blood loss. Taking into consideration the essential importance of the tissue oxygen exchange disorders in the pathogenesis of shock it is necessary to supplement the existing concept of oxygen balance changes during the intraoperative management of hemorrhage and its influence on the course of the perioperative period.

### Materials and Methods

The study group consisted of 50 patients (49 men and 1 woman, average age: 33 (25.75; 44.5) years) who experienced injuries of abdominal cavity organs complicated by acute massive blood loss. Injuries of the following organs served as the indications for surgery: spleen — 14 (28%); intestines — 12 (24%); liver — 9 (18%); kidneys — 3 (6%); vessels — 4 (8%); urinary bladder — 3 (6%); stomach — 1 (2%); gall bladder — 2 (4%); retroperitoneal tissues — 1 (2%); adrenal glands — 1 (2%). The severity of patients' state was 38 (27.75; 48) according to the ISS scoring.

The following surgeries were performed for examined patients: splenectomy — 14 (28%); suturing of liver ruptures (hepatorrhaphy) — 5 (10%); hemihepatectomy — 4 (8%); cholecystectomy — 2 (4%); suturing of defects or

ние разрывов желудка — 1 (2%); нефрэктомия — 2 (4%); ушивание разрывов почек — 1 (2%); ушивание разрывов мочевого пузыря с выполнением эпицистостомы — 3 (6%); прошивание, коагуляция поврежденных сосудов — 4 (8%); ревизия и удаление забрюшинной гематомы — 1 (2%); назоинтестинальная интубация — 39 (78%); ревизия, санация, дренирование брюшной полости и/или забрюшинного пространства — 50 (50%).

Всех пострадавших оперировали в экстренном порядке по жизненным показаниям для остановки кровотечения. Анестезия была стандартной. Вводную анестезию проводили бензодиазепинами: дормикум (мидазолам, «Сенеки САС», Франция) 0,1–0,15 мг/кг, реланиум (диазепам, «Варшавский фармацевтический завод») 0,15–0,2 мг/кг, кетамин (кетамин, «Московский эндокринный завод») 1,5–2 мг/кг и фентанилом (фентанил, «Московский эндокринный завод») 3–5 мкг/кг. Интубацию трахеи производили после введения нимбекса (цисатракурия безилат, «ГлаксоСмитКляйн С.п.А.» 0,15 мг/кг или эсмерона (рокурония бромид, Хамельн Фармасьютикалз ГмбХ, Германия) 0,9 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли дробным введением кетамина 0,35–1 мг/кг и фентанила 1,4–1,5 мкг/кг, миоплегию поддерживали нимбексом 0,03–0,15 мг/кг или эсмероном 0,3–0,6 мг/кг/ч. Искусственную вентиляцию легких проводили в режиме нормовентиляции воздушно-кислородной смесью ( $FiO_2$  0,5–0,8). Интраоперационная ИТТ включала коллоидные и кристаллоидные среды, свежемороженную плазму (СЗП), донорские эритроциты и клеточный компонент аутокрови, получаемый с помощью интраоперационной аппаратной реинфузии излившейся крови на непрерывной аутоотрансфузионной системе CATS (Fresenius) до достижения показателей гемодинамики, соответствующих нормоволемии (ЧСС 60–90 в мин., СИ 2,5–4,5 л/мин/м<sup>2</sup>, ЦВД 8–12 см водн. ст., АД ср. выше 65 мм рт. ст.). Тактика ИТТ строилась на определении объема кровопотери и различалась на этапах хирургического вмешательства.

Объем кровопотери определяли количественным методом по объему излившейся жидкой крови (с помощью аппарата Cell Saver и подсчета утраченных эритроцитов по величине гематокрита), крови на операционном материале (взвешивание салфеток, отмывание эритроцитов и определение их количества по гематокриту), крови в сгустках.

До остановки кровотечения преимущественно использовали коллоидные растворы в сочетании с кристаллоидными в соотношении 2:1. После осуществления гемостаза применяли, в основном, кристаллоидные инфузионные среды, а также компоненты крови.

Для уменьшения потери эритроцитов и факторов свертывания крови на фоне продолжающегося кровотечения, начало гемотрансфузии стремились отложить до момента достижения хирургического гемостаза. Показаниями к немедленной интраоперационной трансфузии донорских эритроцитов до осуществления хирургического гемостаза являлись: критическое снижение уровня гемоглобина (менее 70 г/л); высокий темп кровотечения; нестабильная гемодинамика; отказ от реинфузии крови в связи с наличием противопоказаний.

Аутоэритроциты непрерывно обрабатывали в аппарате Cell Saver и сразу же возвращали в кровеносное

ressection of small and large intestine with or without anastomosis — 12 (24%); suturing of stomach injuries (gastrorrhaphy) — 1 (2%); nephrectomy — 2 (4%); suturing of kidney ruptures (nephrorrhaphy) — 1 (2%); suturing of urinary bladder ruptures with epicystostomy — 3 (6%); ligature and coagulation of damaged vessels — 4 (8%); revision and removal of retroperitoneal hematoma — 1 (2%); nasointestinal intubation — 39 (78%); revision, sanitation and drainage of abdominal cavity and/or retroperitoneal space — 50 (50%).

All patients underwent urgent life-saving surgeries to stop bleeding. The applied anesthesia was routine. The induction anesthesia was carried out using benzodiazepines: dormicum (midazolam, Cenexi SAS, France) 0.1–0.15 mg/kg, relanium (diazepam, Warsaw Pharmaceutical Work Polfa) 0.15–0.2 mg/kg, ketamine (ketamine, Moscow Endocrine Factory) 1.5–2 mg/kg, and fentanyl (fentanyl, Moscow Endocrine Factory) 3–5 µg/kg. The tracheal intubation was performed after administration of nimbox (cisatracurium besylate, GlaxoSmithKline S.p.A, Italy) 0.15 mg/kg or esmeron (rocuronium bromide, Hameln Pharmaceutical GmbH, Germany) 0.9 mg/kg. The anesthesia was maintained by means of intermittent administration of ketamine 0.35–1 mg/kg and fentanyl 1.4–1.5 µg/kg, the myoplegia was maintained by means of nimbox 0.03–0.15 mg/kg or esmeron 0.3–0.6 mg/kg/h. The mechanical ventilation was performed in the normal ventilation mode using the air-oxygen mixture ( $FiO_2$  0.5–0.8). The intraoperative transfusion therapy (ITT) included colloidal and crystalloid solutions, fresh-frozen plasma (FFP), donor erythrocytes and the cellular component of autoblood obtained by the intraoperative automatic reinfusion of the drain blood using a continuous autotransfusion CATS (Fresenius) system till the achievement of hemodynamic parameters corresponding to normovolemia (HR = 60–90 per min., CI = 2.5–4.5 L/min/m<sup>2</sup>, CVP = 5.9–8.8 mmHg, mean BP higher than 65 mm Hg). The ITT strategy was based on evaluation of the blood loss volume and varied depending on the stage of the surgical intervention.

The blood loss volume was calculated using a quantitative method taking into account the volume of drain blood (using the Cell Saver device and calculation of lost RBCs using HCT), the volume of blood left in soaked surgical materials (weighing of drapes, washing of erythrocytes and calculation of their count based on HCT), and the volume of blood clots.

A combination of colloidal and crystalloid solutions (at a ratio of 2:1) was used to arrest bleeding. After the hemostasis had been performed, crystalloid solutions were mainly used along with the blood components transfusion.

The initiation of the blood transfusion was delayed until the complete surgical hemostasis in order to reduce the RBC and blood coagulation factors loss due to continuous bleeding. The indications for the immediate intraoperative transfusion of donor erythrocytes before the complete surgical hemostasis included the following: critical drop of the Hb level below 70 g/l; high rate of bleeding; unstable hemodynamics; renunciation of reinfusion due to contraindications.

The autoerythrocytes had been continuously processed using the Cell Saver unit and they were immediately returned into the circulatory bed without interrupting the ongoing process of drain blood collection. Since the

## Injury, Blood Loss

русло пациента, не прерывая при этом сбор изливающейся крови. Ввиду большого объема кровопотери и продолжающегося интенсивного кровотечения, эритроциты могли неоднократно попадать в контур аппарата Cell Saver, вновь отмываться и возвращаться в кровеносное русло больного несколько раз на протяжении операции. Утраченные эритроциты и факторы свертывания компенсировали на основном этапе операции и после остановки кровотечения.

Симпатомиметики назначали при неэффективности объемной инфузии и нестабильных показателях гемодинамики. Использовали дофамин (допамин, «ОАО «Биохимик» Республика Мордовия) в дозе от 2 мкг/кг/мин. или адреналин в дозе от 0,1 мкг/кг/мин (эпинефрин, «Московский эндокринный завод») или их комбинацию. Коррекцию электролитных и метаболических расстройств осуществляли на протяжении всего оперативного вмешательства в зависимости от выявляемых нарушений.

Всем больным проводили стандартный интраоперационный мониторинг жизненно важных функций (монитор Agilent Anaesthesia V24C, Франция). Регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АДсис., АДср., АДдиаст.) прямым и непрямим методами, центральное венозное давление (ЦВД), пульсоксиметрическую кривую (SpO<sub>2</sub>). ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении.

Проводили непрерывное миниинвазивное определение показателей центральной гемодинамики (сердечный индекс СИ, индекс общего периферического сосудистого сопротивления ИОПСС) с помощью аппарата Vigileo FloTrac (Edwards LifeScience Laboratories Ltd., USA).

Исследовали показатели кислородного баланса: газы артериальной и венозной крови, индекс потребления кислорода (ИПО<sub>2</sub>), индекс доставки кислорода (ИДО<sub>2</sub>), коэффициент экстракции кислорода (КЭО<sub>2</sub>). Расчетные показатели: индекс потребления кислорода (ИПО<sub>2</sub>), индекс доставки кислорода (ИДО<sub>2</sub>), коэффициент экстракции кислорода (КЭО<sub>2</sub>) определяли по общепринятым формулам.

Также исследовали показатели тканевого метаболизма (кислотно-основное состояние, содержание лактата в артериальной и венозной крови, глюкозы в крови).

Газовый состав артериальной и венозной крови, кислотно-основное состояние, показатели гемоглобина, гематокрита, содержание электролитов, глюкозы, лактата определяли при помощи анализатора «Radiometer Copenhagen ABL 700/800» («Radiometer», Дания).

Исследование вышеуказанных показателей производили в экспресс-лаборатории. Забор проб крови больных, а также фиксацию показателей гемодинамики проводили при поступлении больного в операционную, сразу после вводной анестезии или в начале оперативного вмешательства (I этап) и в конце операции, когда было остановлено кровотечение и проведена хирургическая реконструкция повреждений (II этап). Пробы артериальной крови забирали через катетер в лучевой артерии, венозной — при помощи катетера, проведенного через правую внутреннюю яремную вену в полость правого предсердия.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы SPSS (SPSS Inc., USA). При ана-

blood loss is great and the severe bleeding persists, the erythrocytes could return to the Cell Saver unit, be washed and returned into the circulation several times during the surgery. The lost erythrocytes and blood coagulation factors were compensated during the main stage of surgery and after the arrest of bleeding.

The sympathomimetics were administered to the patients in the case of volumetric infusion inefficiency and unstable hemodynamics. Dopamine (dopamine, Biokhimic, Republic of Mordovia) was used at a dose of 2 µg/kg/min and more or adrenaline (epinephrine, Moscow Endocrine Factory) at a dose of 0.1 µg/kg/min and more or their combination. The correction of electrolytic and metabolic disorders was performed during the surgery depending on the diagnosed disorders.

All patients underwent routine intraoperative monitoring of the vital signs using the Agilent Anaesthesia V24C monitor, Franc. The heart rate (HR), blood pressure (BPsys, BPav, BPDias) evaluated using direct and indirect methods as well as central venous pressure (CVP) and pulse oxymetry (SpO<sub>2</sub>) were registered. The ECG was registered using the II standard lead.

The continuous minimally invasive evaluation of central hemodynamic parameters (cardiac index (CI), Systemic Vascular Resistance Index (SVRI)) was conducted using the Vigileo FloTrac unit (Edwards LifeScience Laboratories Ltd., USA).

The following parameters of oxygen balance were examined: arterial and venous blood gases, oxygen consumption index (VO<sub>2</sub>I), oxygen delivery index (DO<sub>2</sub>I), oxygen extraction ratio (O<sub>2</sub>ER). The calculated parameters such as the oxygen consumption index (VO<sub>2</sub>I), oxygen delivery index (DO<sub>2</sub>I) and oxygen extraction ratio (O<sub>2</sub>ER) were calculated using the commonly accepted formulas.

The following parameters of tissue metabolism such as acid-base balance, arterial and venous blood lactate and blood glucose levels were evaluated.

The arterial and venous blood gases, acid-base balance, Hb level, HCT, electrolytes level as well as glucose and lactate levels were calculated using the Radiometer Copenhagen ABL 700/800 analyzer (Radiometer, Denmark).

Tests of the above parameters were performed in an express laboratory. The blood sampling and registration of hemodynamic parameters were carried out at patient's admission into the operating room, immediately after the induction anesthesia or at the beginning of surgery (stage I) and at the end of the surgery when the bleeding was stopped and surgical reconstruction of injured organs (stage II) was completed. The arterial blood samples were taken through a catheter in the radial artery, and venous blood samples were collected using a catheter placed into the right atrial cavity via the right internal jugular vein.

The statistical analysis of findings was performed using the SPSS software (SPSS Inc., USA). Median (*Me*), standard deviation (*s*), lower quartile (*LQ*) and top quartile (*HQ*) were calculated during the analysis of quantitative data. Since the number of observations was small and the data distribution differed from the normal one, the descriptive statistic factors of quantitative data were represented in the form *Me (LQ, HQ)*. The qualitative characteristics distribution was presented as the percentage from the total number of patients in a subgroup. The nonparametric criteria such

**Таблица 1. Показатели гемодинамики пострадавших [ $n=50$ ; Me (25%; 75%)].**  
**Table 1. Parameters of central hemodynamics of patients [ $n=50$ ; Me (25%; 75%)].**

| Parameters                                      | Values of parameters on the study stage |                   | P value |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|---------|
|                                                 | 1 <sup>st</sup>                         | 2 <sup>nd</sup>   |         |
| HR, bpm                                         | 100 (96; 113)                           | 90 (85; 99)       | <0.001  |
| MAP, mmHg                                       | 71 (57; 97)                             | 88 (80; 94)       | 0.004   |
| CVP, mmHg                                       | 0 (0; 0.5)                              | 4.2 (3.5; 5.8)    | <0.001  |
| CI, L/min/m <sup>2</sup>                        | 2.7 (2.28; 3.65)                        | 2.9 (2.68; 3.17)  | 0.297   |
| SVRI, dynes•sec/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> | 1761 (1246; 2265)                       | 2150 (1902; 2698) | 0.031   |

**Примечание.** Для табл. 1–4: Parameters — параметры; Values of parameters on the study stage — значения параметров на этапах исследования; P value — значение  $p$ . HR, bpm — частота сердечных сокращений, уд/мин; MAP, mmHg — среднее АД, мм рт. ст.; CVP, mmHg — центральное венозное давление (мм рт. ст.); CI, L/min/m<sup>2</sup> — сердечный индекс, л/(мин/м<sup>2</sup>). SVRI, dynes•sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup> — индекс общего периферического сосудистого сопротивления, дин•сек/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>.

лизе количественных признаков определяли медиану ( $Me$ ), среднее квадратичное отклонение ( $s$ ), а также нижний квартиль ( $LQ$ ) и верхний квартиль ( $HQ$ ). Учитывая малое число наблюдений и отличающееся от нормального распределение признаков, показатели описательной статистики количественных признаков представлены в виде  $Me$  ( $LQ$ ,  $HQ$ ). Распределение качественных признаков представлены в процентах от общего числа пациентов в подгруппе. При сравнении признаков и оценке результатов лечения использовали непараметрические критерии — критерий Манна–Уитни, анализ рангов Крускала–Уоллиса, критерий знаковых рангов согласованных пар Вилкоксона, двухфакторный анализ Фридмана. Для определения связи признаков применяли критерий  $\chi^2$  (кси-квадрат), коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $R$ . Результаты признавали статистически значимыми при вероятности  $p < 0.05$ .

## Результаты и обсуждение

При поступлении в операционную у пострадавших отмечалась умеренная тахикардия, ЧСС — 100 (96; 113) ударов в минуту и артериальная гипотония (среднее АД (АДср.) составляло 71 (57; 97) мм рт. ст.). Наличие гиповолемии при поступлении в операционную подтверждали также низкие значения ЦВД 0 (0; 0,5) мм рт. ст. (табл. 1). Реакция системы кровообращения была нормо- или даже ближе к гипокINETической — СИ 2,7 (2,28; 3,65) л/мин/м<sup>2</sup>. ИОПСС приближался к референсным значениям — 1761 (1246; 2265) дин•сек/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>. Следовательно, на момент поступления в операционную показатели гемодинамики пострадавших отражали выраженную степень гиповолемии, однако, за счет повышенного сосудистого тонуса, достигалась относительная стабильность артериального давления (табл. 1).

Сразу после поступления в операционную у пациентов, несмотря на продолжающееся внутреннее кровотечение, средние показатели гемоглобина и гематокрита не были критически снижены (Hb 100 (86; 118,3) г/л и Ht 30,9 (26,6; 36,3)%) (табл. 3), хотя у 18% пострадавших уже имелись показания к гемотрансфузии (Ht менее 25%).

as Mann–Whitney criterion, the Kruskal–Wallis analysis of ranks, the Wilcoxon signed-rank test criterion and the Friedman two-factor analysis were used for comparison of characteristics between groups and the assessment of treatment results. Both the  $\chi^2$  (chi-square) test and the Spearman's rank correlation coefficient were used to determine the correlation between characteristics. The results were considered statistically significant at  $P < 0.05$ .

## Results and Discussion

Moderate tachycardia (HR = 100 (96; 113) per minute) and arterial hypotension (BPav = 71 (57; 97) mm Hg) were observed in all patients at admission into the operating room. Hypovolemia at admission was confirmed by low CVP values: CVP = 0 (0; 0.5) mm Hg (tab. 1). The circulatory system reaction was normokinetic or close to hypokinetic (CI 2.7 (2.28; 3.65) L/min/m<sup>2</sup>); the SVRI was close to the reference limits: 1761 (1246; 2265) dynes•sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>. Therefore, the hemodynamic parameters of patients demonstrated severe hypovolemia at admission into the operating room; however, relative stability of the blood pressure (tab. 1) has been achieved due to the increased vascular tone.

Median Hb values and HCT had not reflected the critical drop of these parameters immediately after admission into operative room despite ongoing internal bleeding: Hb=10.0 (8.6; 11.83) g/dL and Hct=30.9 (26.6; 36.3)% (tab. 3); although 18% of patients had already had indications for hemotransfusion (Hct<25%).

Such parameters as PaO<sub>2</sub>=164 (119; 212) mmHg and PaCO<sub>2</sub>=39 (35; 46) mm Hg were within the normal range, but the overall arterial blood oxygen level was reduced (CaO<sub>2</sub>=14.1 (11.9; 16.4) mL/dL because of anemia (tab. 2, 3) at patients' admission into operating room.

The decreased oxygen delivery index (DO<sub>2</sub>I) at admission (tab. 3) was related to the continuous bleeding, hypovolemia, moderate anemia and the decreased cardiac efficiency DO<sub>2</sub>I 409 (304; 495) mL/min/m<sup>2</sup>. However, VO<sub>2</sub>I remained within the normal range: 195 (158; 256) mL/min/m<sup>2</sup>; it was

## Injury, Blood Loss

**Таблица 2. Динамика показателей газообмена и КОС у пострадавших [ $n=50$ ; Ме (25%; 75%)].**  
**Table 2. Dynamics of gas exchange and acid-base balance parameters in patients [ $n=50$ ; Ме (25%; 75%)].**

| Parameters                 | Values of parameters on the study stage |                      | P value |
|----------------------------|-----------------------------------------|----------------------|---------|
|                            | 1 <sup>st</sup>                         | 2 <sup>nd</sup>      |         |
| pHa                        | 7.311 (7.277; 7.369)                    | 7.358 (7.321; 7.405) | 0.001   |
| PaO <sub>2</sub> , mmHg    | 163.5 (118.5; 212.3)                    | 162.5 (127.8; 189.8) | 0.919   |
| HCO <sub>3a</sub> , mmol/L | 19.9 (18.1; 21.9)                       | 22.5 (21.3; 24.0)    | <0.001  |
| PaCO <sub>2</sub> , mmHg   | 39.3 (35.2; 46.3)                       | 40.2 (36.3; 43.7)    | 0.721   |
| BEa, mmol/L                | -5.25 (-7.03; -2.5)                     | -3 (-4.18; 0.2)      | 0.001   |
| PvCO <sub>2</sub> , mmHg   | 43.7 (40.8; 50.9)                       | 44.6 (41.8; 49.7)    | 0.824   |
| PvO <sub>2</sub> , mmHg    | 38.5 (29.0; 45.9)                       | 46.9 (37.4; 56.3)    | <0.001  |
| ScvO <sub>2</sub> , %      | 54.4 (48.5; 67.5)                       | 74.6 (62.5; 80.7)    | <0.001  |

**Примечание.** ScvO<sub>2</sub> — сатурация кислородом центральной венозной крови.

**Таблица 3. Динамика показателей кислородного баланса пострадавших [ $n=50$ ; Ме (25%; 75%)].**  
**Table 3. Dynamics of oxygen balance parameters in patients [ $n=50$ ; Ме (25%; 75%)].**

| Parameters                               | Values of parameters on the study stage |                   | P value |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|---------|
|                                          | 1 <sup>st</sup>                         | 2 <sup>nd</sup>   |         |
| C(a-v)O <sub>2</sub> , mL/dL             | 5.75 (4.0; 7.95)                        | 3.75 (3.2; 5.2)   | <0.001  |
| Hb, g/L                                  | 100 (86; 118.3)                         | 92 (81.3; 105)    | 0.015   |
| Ht, %                                    | 30.9 (26.6; 36.3)                       | 28.4 (23.9; 32.4) | 0.008   |
| Glucose, mmol/L                          | 9.5 (6.9; 12.3)                         | 8.9 (7.4; 12.2)   | 0.585   |
| Lactate, mmol/L                          | 2.7 (1.72; 3.68)                        | 2.8 (1.0; 3.85)   | 0.242   |
| DO <sub>2</sub> I, mL/min/m <sup>2</sup> | 409 (304; 495)                          | 384 (321; 452)    | 0.377   |
| VO <sub>2</sub> I, mL/min/m <sup>2</sup> | 195 (158; 256)                          | 131 (102; 201)    | <0.001  |
| O <sub>2</sub> ER, %                     | 50 (45.1; 60)                           | 38 (25.3; 52)     | <0.001  |
| CaO <sub>2</sub> , mL/dL                 | 14.1 (11.9; 16.4)                       | 13.2 (11.6; 14.9) | 0.099   |
| CvO <sub>2</sub> , mL/dL                 | 8.0 (5.95; 9.4)                         | 9.4 (7.8; 11.2)   | 0.001   |

**Примечание.** C(a-v)O<sub>2</sub>, mL/dL — артериовенозная разница по кислороду, мл/дл; Ht — гематокрит. Для табл. 3, 4: Hb, g/L — гемоглобин, г/л; Glucose, mmol/L — глюкоза, ммоль/л; Lactate — лактат; DO<sub>2</sub>I, mL/min/m<sup>2</sup> — индекс доставки кислорода, мл/мин/м<sup>2</sup>; VO<sub>2</sub>I — индекс потребления кислорода; O<sub>2</sub>ER — индекс экстракции кислорода; CaO<sub>2</sub>, mL/dL — содержание кислорода в артериальной крови, мл/дл; CvO<sub>2</sub> — содержание кислорода в центральной венозной крови.

При поступлении в операционную показатели среднего PaO<sub>2</sub> — 164 (119; 212) мм рт. ст. и PaCO<sub>2</sub> — 39 (35; 46) мм рт. ст. были в пределах нормальных значений, но общее содержание кислорода в артериальной крови было снижено (CaO<sub>2</sub> — 14,1 (11,9; 16,4) мл/дл) в связи с анемией (табл. 2, 3).

Снижение индекса транспорта кислорода (ИТО<sub>2</sub>) (табл. 3) было связано с продолжающимся кровотечением, гиповолемией, умеренной анемией и снижением производительности сердца (ИТО<sub>2</sub> — 409 (304; 495) мл/мин/м<sup>2</sup>). Однако, ИПО<sub>2</sub> находился в границах нормальных значений (195 (158; 256) мл/мин/м<sup>2</sup>), что обеспечивалось повышенной экстракцией кислорода (КЭО<sub>2</sub> — 50 (45,1; 60)%).

В анализах крови при поступлении в операционную у пострадавших отмечались также признаки умеренного декомпенсированного метаболического ацидоза со снижением значения pH и дефицитом оснований BE (табл. 2). Средние значения SvO<sub>2</sub> были ниже референсных у 68% больных, а у 8% этот показатель превышал 80%. Тем не менее, артериовенозная разница по кислороду была в пределах нормальных значений, а содер-

provided by the increased oxygen extraction ratio (O<sub>2</sub>ER=50 (45.1; 60)%).

The blood work at admission also demonstrated symptoms of moderately decompensated metabolic acidosis with decreased pH level and BE bases deficiency (tab. 2). Median SvO<sub>2</sub> values in 68% patients were lower than the reference ones, and 8% of patients presented a more than 80% increase of this parameter. However, the arteriovenous oxygen difference was within normal values, and the lactate blood level did not indicate the prevalence of anaerobic metabolism in body tissues (tab. 3).

The total blood loss was equal to 2000 (1975; 2825) ml by the end of the surgical intervention. The average intraoperative infusion-transfusion therapy volume was 7605 (5563; 10395) ml including the following: colloid solutions — 1550 (900; 2500) ml; crystalloid solutions — 3100 (2675; 4250) ml; fresh frozen plasma — 1280 (699; 1704) ml; donor erythrocytes — 625 (375; 1109) ml; autocell component — 860 (349; 1426) ml. The average urine output during the operation was 700 (500; 1200) ml.

The majority of hemodynamic parameters had significantly improved by the end of the surgery: HR — 90 (85; 99) per minute ( $P<0.001$ ), BPav —

жание лактата в крови не указывало на преобладание анаэробного метаболизма в тканях организма (табл. 3).

К окончанию оперативного вмешательства суммарная кровопотеря составила в среднем 2000 (1975; 2825) мл. Объем интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии у пациентов был равен в среднем 7605 (5563; 10395) мл и включал: коллоиды — 1550 (900; 2500) мл; кристаллоиды — 3100 (2675; 4250) мл; свежезамороженную плазму — 1280 (699; 1704) мл; донорские эритроциты — 625 (375; 1109) мл; аутоклеточный компонент — 860 (349; 1426) мл. Объем мочеотделения за время операции составил в среднем 700 (500; 1200) мл.

К моменту завершения оперативного вмешательства большая часть показателей гемодинамики пострадавших статистически значимо улучшилась: ЧСС — 90 (85; 99) ударов в мин ( $p<0,001$ ), АДср. — 88 (80; 94) мм рт. ст. ( $p=0,004$ ), ЦВД — 4,2 (3,5; 5,8) мм рт. ст. ( $p<0,001$ ), СИ — 2,9 (2,68; 3,17) л/мин/м<sup>2</sup> ( $p=0,297$ ), ИОПСС — 2150 (1902; 2698) дин•сек/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup> ( $p=0,031$ ).

Несмотря на остановку кровотечения и трансфузию гемоглобинсодержащих сред, уровни Hb и Ht к окончанию операции достоверно снизились, что, возможно, было связано с гемодилюцией после проведения ИТТ (табл. 3). После окончания хирургического вмешательства у 34% больных сохранялись показания к продолжению гемотрансфузии.

Оксигенирующая и вентиляционная функция легких пациентов данной группы в течение всего периода наблюдения оставалась нормальной, а содержание кислорода в артериальной крови — практически неизменным.

Статистически значимая динамика медиан PvO<sub>2</sub> и SvO<sub>2</sub> отражала стабилизацию кислородного баланса, несмотря на низкие значения CaO<sub>2</sub>. Тем не менее, в конце операции у 42% больных SvO<sub>2</sub> была ниже 60%, а у 26% пострадавших превышала 80%. Такое различие показателей указывало на сохраняющееся напряжение механизмов кислородного обмена и наличие значительной доли пострадавших с артериовенозным шунтированием крови. Снижение CaO<sub>2</sub>–CvO<sub>2</sub> к концу операции отражало дисбаланс между доставкой кислорода и потребностью в нем. Значение показателя CaO<sub>2</sub>–CvO<sub>2</sub> было существенно ниже нормы — 3,75 (3,2; 5,2) мл/дл (табл. 3).

Статистический анализ материала обнаружил наличие слабых корреляционных связей между уровнем ИОПСС на этапах исследования и показателями кислородного баланса. Так, уровень SvO<sub>2</sub> при поступлении в операционную был тем ниже, чем выше были значения ИОПСС ( $\rho=-0,301$ ;  $p=0,034$ ). Прямая корреляционная связь слабой силы имела между ИОПСС и зна-

88 (80; 94) mmHg ( $P=0,004$ ), CVP — 4.2 (3.5; 5.8) mmHg ( $P<0.001$ ), CI 2.9 (2.68; 3.17) L/min/m<sup>2</sup> ( $P=0.297$ ), SVRI 2150 (1902; 2698) dynes•sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup> ( $P=0.031$ ).

Despite stopping the bleeding and transfusion of hemoglobin-containing media, Hb levels and Hct insignificantly decreased by the end of the surgery possibly due to hemodilution after the ITT (tab. 3). The indications for hemotransfusion remained in 34% of patients after completion of the surgical intervention.

The oxygenation and ventilation lung functions in this group of patients were normal and the arterial blood oxygen level remained almost unchanged throughout the follow-up period.

The statistically significant dynamics of PvO<sub>2</sub> and SvO<sub>2</sub> medians reflected the stabilization of the oxygen balance despite the low values of CaO<sub>2</sub>. Nevertheless, the SvO<sub>2</sub> value was lower than 60% at 42% of patients by the end of the surgery, and in 26% of patients the SvO<sub>2</sub> exceeded 80%. Such variation of the parameters demonstrated the persistent tension of the oxygen exchange mechanisms and the existence of a high percentage of patients with arteriovenous fistula. The drop in C(a-v)O<sub>2</sub> values by the end of the surgery reflected the disbalance between the oxygen delivery and oxygen requirement. The C(a-v)O<sub>2</sub> level was significantly below the normal limit: 3.75 (3.2; 5.2) mL/dL (tab. 3).

The statistical analysis of the data demonstrated poor correlations between the SVRI levels in different stages and the parameters of oxygen balance. For example, the higher SVRI values ( $\rho=-0.301$ ;  $P=0.034$ ) were at admission to the operating room, the lower the SvO<sub>2</sub> level was. Poor direct correlation was found between SVRI and DavO<sub>2</sub> values ( $\rho=0.329$ ;  $P=0.021$ ). Both at admission and at the end of the surgery, the higher SVRI values ( $\rho=-0.31$ ;  $P=0.028$ ) inversely correlated with the SvO<sub>2</sub> levels. The higher SVRI values were, the lower PvO<sub>2</sub> values ( $\rho=-0.36$ ;  $P=0.01$ ) became. The found correlations confirmed that the vascular tone increase was followed by deterioration of the integrated indicator of oxygen exchange in peripheral tissues.

The alterations of compensatory mechanisms in the case of unbalanced oxygen exchange was also manifested itself by moderate hyperglycemia and lactatemia (tab. 3). No significant dynamics of these parameters were found after the surgery. There has already been a statistically significant correlation between glycaemia and lactate parameters ( $\rho=0.482$ ;  $P<0.001$ ) at patients' admission reflecting the relationship between the metabolic response and tissues ischemia. This correlation disappeared by the end of the surgery; however, there were poor inverse relationship between the PvO<sub>2</sub> level and glycemia ( $\rho=-0.377$ ;  $P=0.007$ ), PvO<sub>2</sub> and lactate ( $\rho=-0.322$ ;  $P=0.023$ ), SvO<sub>2</sub> and lactate ( $\rho=-0.293$ ;  $P=0.039$ ).

чениями  $\text{CaO}_2\text{--CvO}_2$  при поступлении ( $\rho=0,329$ ;  $p=0,021$ ). Значимые слабые корреляционные зависимости между ИОПСС и  $\text{CaO}_2\text{--CvO}_2$  сохранялись и в конце операции. Как при поступлении, так и в конце вмешательства уровень  $\text{SvO}_2$  был тем ниже, чем выше были значения ИОПСС ( $\rho=-0,31$ ;  $p=0,028$ ). Чем выше были показатели ИОПСС, тем ниже были значения  $\text{PvO}_2$  ( $\rho=-0,36$ ;  $p=0,01$ ). Выявленные корреляционные связи подтверждают, что повышение сосудистого тонуса у пострадавших сопровождалось ухудшением интегрального показателя кислородного обмена в периферических тканях.

Напряжение компенсаторных механизмов при дисбалансе кислородного обмена у пострадавших также проявлялось умеренными гипергликемией и лактатемией (табл. 3). Существенной динамики этих показателей после операции мы не выявили. Уже на момент поступления имела статистически значимая корреляция между показателями гликемии и лактата ( $\rho=0,482$ ;  $p<0,001$ ), отражавшая связь между метаболическим ответом и ишемией тканей. К концу хирургического вмешательства эта связь исчезла, однако имелись слабые обратные корреляционные зависимости между значениями  $\text{PvO}_2$  и гликемии ( $\rho=-0,377$ ;  $p=0,007$ ),  $\text{PvO}_2$  и лактата ( $\rho=-0,322$ ;  $p=0,023$ ),  $\text{SvO}_2$  и лактата ( $\rho=-0,293$ ;  $p=0,039$ ).

У пострадавших медиана  $\text{ИТО}_2$  была ниже референсных значений, но превышала критический уровень. Детальный анализ показал, что при поступлении в операционную у 34% пациентов  $\text{ИТО}_2$  был ниже 320 мл/мин/м<sup>2</sup>, а после завершения операции низкие значения  $\text{ИТО}_2$  регистрировали у 26% обследованных.

При поступлении в операционную  $\text{ИПО}_2$  превышал нормальные значения у 76% пострадавших. После хирургического вмешательства и завершения ИТТ показатели  $\text{ИПО}_2$  соответствовали референсным значениям (табл. 3), но у 36% больных он превышал норму. Вероятно, более высокое потребление кислорода было следствием предшествующей кислородной задолженности или стресс-реакции на травму и хирургическую операцию.

Несоответствие между потребностью в кислороде и его доставкой при поступлении отразилось в повышенных значениях  $\text{КЭО}_2$  практически у всех пострадавших. Нормализация  $\text{ИПО}_2$  к концу операции у 50% больных сопровождалась снижением  $\text{КЭО}_2$  до референсных значений.

$\text{ИТО}_2$  к концу операции снизился, однако выраженной декомпенсации кислородного баланса не произошло, так как одновременно значимо снизился  $\text{ИПО}_2$ . Интересно, что имелись слабые корреляционные зависимости между уровнем метаболитов и  $\text{ИТО}_2$  в конце операции. Так, чем выше был уровень  $\text{ИТО}_2$ , тем ниже значения глике-

The median  $\text{DO}_2\text{I}$  was below the reference limits, but it exceeded the critical level. The detailed analysis demonstrated that 34% of patients had the  $\text{DO}_2\text{I}$  value lower than 320 mL/min/m<sup>2</sup> at admission into operating room in comparison with lower  $\text{DO}_2\text{I}$  values at 26% of patients after the surgery.

The  $\text{VO}_2\text{I}$  value exceeded the normal limits in 76% of patients at admission. The  $\text{VO}_2\text{I}$  values were within the reference limits (tab. 3) after the surgical intervention and at the end of ITT, but they exceeded the normal limits in 36% of patients. It is possible that the higher oxygen consumption resulted from the previous oxygen debt or stress reaction to the trauma and the surgery.

The lack of compliance between the oxygen requirements and delivery at patients' admission into operating room was reflected in the increased  $\text{O}_2\text{ER}$  values in all patients. The normalization of  $\text{VO}_2\text{I}$  in 50% of patients by the end of the surgery was followed by a decrease in  $\text{O}_2\text{ER}$  to reference values.

The  $\text{DO}_2\text{I}$  values decreased by the end of the surgery; however, there was no severe decompensation of the oxygen balance, because the  $\text{VO}_2\text{I}$  level significantly decreased at the same time. It should be noted, that there were poor correlations between the level of metabolites and  $\text{DO}_2\text{I}$  by the end of the surgery. For example, the higher the  $\text{DO}_2\text{I}$  level was, the lower the values of a glycemia ( $\rho=-0,311$ ;  $P=0,028$ ) and the lactate level ( $\rho=-0,289$ ;  $P=0,042$ ) became. The correlations between  $\text{O}_2\text{ER}$  and oxygen balance parameters were not revealed different stages of the surgery.

The study demonstrated no positive correlations between the ITT volumes and oxygen balance by the end of the surgery. The correlation between the large volumes of hemotransfusion and low values of  $\text{PvO}_2$  ( $\rho=-0,446$ ;  $P=0,001$ ) as well as low  $\text{DO}_2\text{I}$  values ( $\rho=-0,319$ ;  $P=0,024$ ) by the end of the surgery was absolutely natural. The increase of the intraoperative ITT volume was followed by an increase of glycemia ( $\rho=0,534$ ;  $P=0,049$ ) and lactate ( $\rho=0,368$ ;  $P=0,009$ ). The use of large volumes of colloid solutions correlated with decreased  $\text{CvO}_2$  ( $\rho=-0,419$ ;  $P=0,003$ ), increased lactate ( $\rho=0,397$ ;  $P=0,005$ ) levels and Hb drop ( $\rho=-0,398$ ;  $P=0,005$ ). Therefore, the increase of the infusion volume of colloidal solutions correlated with the increase of hemotransfusion requirement ( $\rho=0,302$ ;  $P=0,035$ ), and the crystalloid solutions infusion was related to the increase of glycemia level ( $\rho=0,283$ ;  $P=0,047$ ) and FFP requirement ( $\rho=0,386$ ;  $P=0,007$ ).

The reverse correlation between arterial pH and volumes of infusion solutions (for colloids  $\rho=-0,449$ ;  $P=0,001$ ; for crystalloids  $\rho=-0,322$ ;  $P=0,023$ ) was registered by the end of the surgery, that could be easily explained by the existence of a large amount of acid anions in the transfused solutions. The volume of hemotransfusion, including the volume of donor

мии ( $\rho=-0,311$ ;  $p=0,028$ ) и тем меньше уровень лактата ( $\rho=-0,289$ ;  $p=0,042$ ). Корреляций между КЭО<sub>2</sub> на этапах операции и показателями кислородного баланса мы не выявили.

Мы не выявили у пострадавших положительных корреляционных зависимостей между объемами ИТТ и кислородным балансом в конце операции. Совершенно естественной оказалась взаимосвязь больших объемов гемотрансфузии с низкими показателями РvО<sub>2</sub> в конце операции ( $\rho=-0,446$ ;  $p=0,001$ ) и низкими значениями ИТО<sub>2</sub> ( $\rho=-0,319$ ;  $p=0,024$ ). Увеличение объема интраоперационной ИТТ сопровождалось повышением показателей гликемии ( $\rho=0,534$ ;  $p=0,049$ ) и лактата ( $\rho=0,368$ ;  $p=0,009$ ). Использование больших объемов коллоидов коррелировало со снижением значений СvО<sub>2</sub> ( $\rho=-0,419$ ;  $p=0,003$ ), повышением значений лактата ( $\rho=0,397$ ;  $p=0,005$ ) и снижением значений Hb ( $\rho=-0,398$ ;  $p=0,005$ ). Поэтому увеличение инфузии коллоидных сред коррелировало с повышением потребности в гемотрансфузии ( $\rho=0,302$ ;  $p=0,035$ ), а инфузия кристаллоидных сред — с ростом показателей гликемии ( $\rho=0,283$ ;  $p=0,047$ ) и потребности в СЗП ( $\rho=0,386$ ;  $p=0,007$ ).

Существовала обратная корреляционная зависимость между величиной рН артериальной крови в конце операции и объемами инфузионных сред (для коллоидов  $\rho=-0,449$ ;  $p=0,001$ ; для кристаллоидов  $\rho=-0,322$ ;  $p=0,023$ ), что вполне объяснимо наличием большого количества кислых анионов в переливаемых растворах. Объем гемотрансфузии, в том числе объем донорских эритроцитов, не был связан с показателями кислотно-основного состояния крови.

Объем ИТТ превышал объем кровопотери в 2,25 (1,77; 2,68) раза. Связи между этим показателем и характеристиками кислородного баланса были незначимыми.

Не выявили статистически значимой корреляционной зависимости между показателями Hb/Ht в конце операции, объема гемотрансфузии и интраоперационной ИТТ.

Течение послеоперационного периода осложнилось у 9 (18%) пострадавших: у 1 больного (2%) была пневмония, у 5 больных (10%) — гнойно-септические осложнения, у 2 пациентов (4%) — острая сердечно-сосудистая недостаточность, у 1 больного (2%) — постипоксическая энцефалопатия. Из данных таблицы 4 видно, что у пострадавших с развившимися в послеоперационном периоде осложнениями уже в начале операции были статистически значимо меньшими показатели гемоглобина, СИ и, соответственно, доставка кислорода. Так как производительность сердца и доставка кислорода были ниже критического уровня, дефицит транспорта кислорода приводил к снижению его потребления и кислородной долгадолженности. Высокое содержание глюко-

erythrocytes, was not correlated with parameters of the blood acid-base balance.

The ITT volume exceeded the blood loss volume by 2.25-fold (1.77; 2.68). The relationship between this parameter and the oxygen balance characteristics were insignificant.

The study did not demonstrate any statistically significant correlation between the Hb/Hct by the end of the and the hemotransfusion volume, as well as the intraoperative ITT volume.

There were the following complications in the postoperative period in 9 (18%) patients: 1 patient (2%) had pneumonia, 5 patients (10%) suffered from purulent — septic complications, 2 patients (4%) had acute cardiovascular insufficiency, 1 patient (2%) had post-hypoxemic encephalopathy.

The data from table No. 4 demonstrated that patients from the subgroup with the postoperative complications exhibited significantly lower level of Hb, CI and the oxygen delivery, respectively, at the beginning of the surgery. But since the heart performance and the oxygen delivery were below the critical level, the oxygen transport deficiency led to decrease of its consumption and subsequently to the oxygen debt. The high level of blood glucose was a «marker» of stress and carbohydrates metabolism disorders. Patients from the subgroup with complications received significantly larger volumes of infusion therapy, autoRBCs, donor erythrocytes, and FFP during the surgery and anesthetic support.

The low heart performance and the signs of the «oxygen debt» (PvO<sub>2</sub> drop, significant increase of blood glucose and a lactate levels (tab. 4)) persisted in such patients even after complete hemostasis, intensive treatment and the end of the surgery. These data demonstrate that patients with the postoperative complications were admitted into the operating room with already existing severe deficiency of oxygen transport and consumption. Furthermore, shock developed in such patients, and it could not be corrected by the end of the surgery in spite of high volumes of infusion and transfusion therapy carried out during the surgery including the return of autoerythrocytes, transfusion of donor erythrocytes and FFP. Based on the available data, the low heart performance (CI) was the key factor contributing to the shock persistence.

According to the above data, it may be concluded that patients with postoperative complications had significantly more severe intraoperative impairment of the oxygen transport and consumption (tab. 4).

7 (14%) patients died in the postoperative period. The study demonstrated the correlation between the lethal outcomes in the postoperative period and the CI value at the end of the surgery ( $\chi^2=42.881$ ;  $P=0.036$ ).

**Таблица 4. Показатели центральной гемодинамики, гомеостаза и параметров интенсивной терапии у пострадавших с неосложненным и осложненным течением послеоперационного периода [ $n=50$ ; Me (25%; 75%)].**  
**Table 4. The parameters of central hemodynamics, homeostasis and intensive care in patients with uncomplicated and complicated course of the postoperative period [ $n=50$ ; Me (25%; 75%)].**

| Parameters                                       | Values of parameters in groups |                     | P value |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|---------|
|                                                  | No complications               | Complications       |         |
| CI, I stage L/min/m <sup>2</sup>                 | 2.88 (2.32; 3.38)              | 2.0 (1.83; 2.65)    | 0.022   |
| CI, II stage L/min/m <sup>2</sup>                | 3.03 (2.83; 3.45)              | 2.65 (1.96; 2.97)   | 0.015   |
| VO <sub>2</sub> I, I stage mL/min/m <sup>2</sup> | 187 (139.5; 257)               | 154 (130; 183)      | 0.012   |
| DO <sub>2</sub> I, I stage mL/min/m <sup>2</sup> | 409 (292; 433)                 | 270 (236; 357)      | 0.006   |
| PvO <sub>2</sub> , II stage mmHg                 | 46 (34.7; 58.3)                | 41.2 (32.8; 45.3)   | 0.047   |
| Hb, I stage g/L                                  | 95 (79.5; 107)                 | 90 (59.5; 108)      | 0.023   |
| Glucose, I stage mmol/L                          | 9.15 (6.35; 11.95)             | 14.95 (9.43; 21.95) | 0.005   |
| Glucose, II stage mmol/L                         | 8.45 (6.4; 9.78)               | 18.45 (7.65; 20.3)  | 0.008   |
| Lactate, II stage mmol/L                         | 2.9 (2.45; 4.43)               | 5.4 (2.53; 6.8)     | 0.012   |
| Volume of ITT, mL                                | 5865 (4404; 7332)              | 8335 (6531; 10395)  | 0.001   |
| Hemotransfusion, mL                              | 768 (498; 1203)                | 1840 (1094; 2253)   | 0.008   |
| Donor erythrocytes, mL                           | 490 (336; 643)                 | 938 (375; 1318)     | 0.035   |
| FFP, mL                                          | 600 (513; 866)                 | 1515 (660; 1861)    | 0.002   |

**Примечание.** Values of parameters in groups — значения параметров в группах; Complications — с осложнениями; no — без; Volume of ITT, mL — объем инфузионно-трансфузионной терапии, мл; Hemotransfusion — гемотрансфузия; Donor erythrocytes — донорские эритроциты; FFP — свежесмороженная плазма.

зы в крови служило «маркером» стресса и нарушения метаболизма углеводов. В течение операции и анестезии пострадавшие с осложнениями получали статистически значимо большие объемы инфузионной терапии, аутоэритрокомпонента, донорских эритроцитов и СЗП.

После выполнения гемостаза, проведения интенсивной терапии и завершения операции у пациентов сохранялись низкая производительность сердца и признаки «кислородной задолженности» — снижение PvO<sub>2</sub>, значительное повышение содержания глюкозы и лактата в крови (табл. 4). Эти данные подтверждают тот факт, что пациенты, у которых в послеоперационном периоде развились осложнения, поступали в операционную уже с выраженным дефицитом транспорта и потребления кислорода. Далее, несмотря на проводимую во время операции высокообъемную инфузионную и трансфузионную терапию, включающую возврат аутоэритроцитов, переливание донорских эритроцитов и СЗП, у пострадавших развивался шок, который не удавалось корригировать к концу операции. И, судя по имеющимся данным, ведущую роль в сохранении шока играла низкая производительность сердца (СИ).

На основании вышеперечисленного можно сделать заключение, что у пострадавших с развившимися в послеоперационном периоде осложнениями отмечали значительно более выраженные интраоперационные нарушения транспорта и потребления кислорода (табл. 4).

В послеоперационном периоде умерли 7 (14%) пострадавших. Выявили наличие связи между летальными исходами в послеоперационном периоде и величиной СИ в конце операции ( $\chi^2=42,881$ ;  $p=0,036$ ).

## Conclusion

The average values of system hemodynamic parameters in patients with injuries of abdominal cavity organs complicated with massive hemorrhage did not reflect the severity of patients' state at admission into operating room. The signs of hypovolemia in the form of CVP drop, moderate tachycardia, arterial hypotension with a normal vascular tone and cardiac output were observed. The hemodynamic parameters have improved after surgical arrest of bleeding and intraoperative correction of hemorrhage. This means that HR approach the normal values, systolic BP and CVP values increase, CI values remain stable, however increase of SVRI are becoming evident the same time, thus indicating the excessive increase of the vascular tone.

The severity of the patients' state at admission into operating room could only be determined based the oxygen balance parameters (high VO<sub>2</sub>I and O<sub>2</sub>ER, and low SvO<sub>2</sub>) These data demonstrate that patients experience a severe episode of respiratory and/or circulatory hypoxia at the moment of trauma which is compensated, and the patients exhibit laboratory signs of «oxygen debt».

The alterations of compensatory-adaptive mechanisms of aerobic metabolism persisted on the background of higher VO<sub>2</sub>I values by the end of the surgery were confirmed by the increased O<sub>2</sub>ER values, low CvO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub> and SvO<sub>2</sub> values.

The patients with trauma of abdominal organs and massive blood loss, who developed postoperative complications, were admitted into operating room with existing severe impairment of oxygen transport. Such patients remained in the shock state in spite of high volumes of infusion and transfusion therapy car-

## Заключение

У пострадавших с повреждениями органов брюшной полости, осложнившимися массивной кровопотерей, на момент поступления в операционную показатели системной гемодинамики не отражали тяжести состояния. Отмечали признаки гиповолемии в виде снижения ЦВД, умеренных тахикардии и артериальной гипотонии при нормальных сосудистом тоне и сердечном выбросе. После хирургической остановки кровотечения и интраоперационной коррекции кровопотери показатели гемодинамики улучшились — приблизилась к норме ЧСС, повысились АДср. и ЦВД, оставался стабильным СИ. В то же время наблюдали повышение ИОПСС, указывающее на чрезмерное увеличение сосудистого тонуса.

В момент поступления в операционную тяжесть состояния пострадавших отражали исключительно показатели кислородного баланса — высокие ИПО<sub>2</sub> и КЭО<sub>2</sub>, и низкое SvO<sub>2</sub>. Эти свидетельства о том, что в период травмы пострадавшие перенесли тяжелый эпизод дыхательной и/или циркуляторной гипоксии, которая к моменту поступления в операционную была скорректирована, и пострадавшие имели лабораторные признаки «кислородной задолженности».

К завершению операции на фоне более высоких значений ИПО<sub>2</sub> у пострадавших сохранялось

напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов поддержания аэробного метаболизма, на что указывали повышенные значения КЭО<sub>2</sub>, низкие значения SvO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>.

Пациенты с травмой органов брюшной полости и массивной кровопотерей, у которых в послеоперационном периоде развились осложнения, поступали в операционную с выраженными нарушениями транспорта кислорода. Несмотря на проводимую во время операции высокообъемную инфузионную и трансфузионную терапию, включающую возврат аутоэритроцитов, переливание донорских эритроцитов и СЗП, пострадавшие оставались в состоянии шока, ведущую роль в сохранении которого играла низкая производительность сердца. Выявлено наличие связи между летальными исходами в послеоперационном периоде и величиной СИ в конце операции у данной категории пострадавших ( $\chi^2=42,881$ ;  $p=0,036$ ).

напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов поддержания аэробного метаболизма, на что указывали повышенные значения КЭО<sub>2</sub>, низкие значения SvO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>.

Пациенты с травмой органов брюшной полости и массивной кровопотерей, у которых в послеоперационном периоде развились осложнения, поступали в операционную с выраженными нарушениями транспорта кислорода. Несмотря на проводимую во время операции высокообъемную инфузионную и трансфузионную терапию, включающую возврат аутоэритроцитов, переливание донорских эритроцитов и СЗП, пострадавшие оставались в состоянии шока, ведущую роль в сохранении которого играла низкая производительность сердца. Выявлено наличие связи между летальными исходами в послеоперационном периоде и величиной СИ в конце операции у данной категории пострадавших ( $\chi^2=42,881$ ;  $p=0,036$ ).

## Литература

1. Валетова В.В., Ермолов А.С., Тиммербаев В.Х., Драгунов А.В. Влияние интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии на летальность больных с массивной кровопотерей. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 2: 23–27. PMID: 22834283
2. Яковлев А.Ю., Емельянов Н.В., Мухина И.В., Дворников А.В., Снопова Л.Б., Калентьев Г.В., Рябиков Д.В., Минеева Н.В. Выбор инфузионного препарата для профилактики полиорганной недостаточности при острой массивной кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2010; 6 (3): 48–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-48>
3. Городецкий В.М. Современные принципы трансфузионной терапии травматической массивной кровопотери. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57 (3): 3–5.
4. Зыблев С.Л., Дундаров З.А. Состояние метаболизма при экспериментальной острой массивной кровопотере в зависимости от проводимой терапии. *Новости хирургии*. 2013; 21 (5): 3–10.
5. Akaraborworn O. Damage control resuscitation for massive hemorrhage. *Chin. J. Traumatol*. 2014; 17 (2): 108–111. PMID: 24698581
6. Shoemaker W.C., Appel P.L., Waxman K., Schwartz S., Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit. Care Med*. 1982; 10 (6): 398–403. <https://doi.org/10.1097/00003246-198206000-00015>. PMID: 7042206
7. Adamczyk S., Robin E., Barreau O., Fleyfel M., Tavernier B., Lebuffe G., Vallet B. Contribution of central venous oxygen saturation in postoperative blood transfusion decision. *Ann. Fr. Anesth. Reanim*. 2009; 28 (6): 522–530. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2009.03.013>. PMID: 19467825
8. Ильинский А.А., Молчанов И.В. Сравнение влияния растворов гидроксизилированного крахмала различных концентраций на гомеостаз в периперационном периоде. *Гематология и трансфузиология*. 2011; 56 (2): 13–18.
9. Стуканов М.М., Лукач В.Н., Гирш А.О., Юдакова Т.Н., Горин П.В., Чугулев И.А., Максимов С.В., Рыбаков И.А. Сравнительная оценка вариантов инфузионной терапии у больных с геморрагическим шоком. *Анестезиология и реаниматология*. 2011; 2: 27–30. PMID: 21692218

## References

1. Valetova V.V., Ermolov A.S., Timerbaev V.Kh., Dragunov A.V. The influence of intraoperative infusion-transfusion therapy on massive blood loss patients lethality. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012; 2: 23–27. PMID: 22834283. [In Russ.]
2. Yakovlev A.Yu., Yemelyanov N.V., Mukhina I.V., Dvornikov A.V., Snopova L.B., Kalentyev G.V., Ryabikov D.V., Mineyeva N.V. Choice of an infusion agent for the prevention of multiple organ dysfunction in acute massive blood loss (experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (3): 48–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-48>. [In Russ., In Engl.]
3. Gorodetsky V.M. Modern philosophy of transfusion therapy for traumatic massive blood loss. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2012; 57 (3): 3–5. [In Russ.]
4. Zyblov S.L., Dundarov Z.A. The state of metabolism in experimental acute massive blood loss depending on the conducted therapy. *Novosti Khirurgii*. 2013; 21 (5): 3–10. [In Russ.]
5. Akaraborworn O. Damage control resuscitation for massive hemorrhage. *Chin. J. Traumatol*. 2014; 17 (2): 108–111. PMID: 24698581
6. Shoemaker W.C., Appel P.L., Waxman K., Schwartz S., Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit. Care Med*. 1982; 10 (6): 398–403. <https://doi.org/10.1097/00003246-198206000-00015>. PMID: 7042206
7. Adamczyk S., Robin E., Barreau O., Fleyfel M., Tavernier B., Lebuffe G., Vallet B. Contribution of central venous oxygen saturation in postoperative blood transfusion decision. *Ann. Fr. Anesth. Reanim*. 2009; 28 (6): 522–530. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2009.03.013>. PMID: 19467825
8. Ilyinsky A.A., Molchanov I.V. Effects of hydroxyethylated starch in different concentrations on homeostasis during the perioperative period. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2011; 56 (2): 13–18. [In Russ.]
9. Stukanov M.M., Lukach V.N., Girsh A.O., Yudakova T.N., Gorin P.V., Chugulev I.A., Maksimishin S.V., Rybakov I.A. Comparative study of infusion therapy options in patients with hemorrhagic shock. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2011; 2: 27–30. PMID: 21692218. [In Russ.]
10. Gerasimov L.D., Moroz V.V., Isakova A.A. Microthrombotic disorders in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General*

10. Герасимов Л.Д., Мороз В.В., Исакова А.А. Микрореологические нарушения при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-74>
11. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., Marshall J., Martin C., Pagliarello G., Tweeddale M., Schweitzer I., Yetisir E.A. Multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (6): 409–417. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199902113400601>. PMID: 9971864
12. Юдакова Т.Н., Гирш А.О., Максимов С.В., Мальков О.А. Сопряженность показателей сердечнососудистой системы и эндотелиальной дисфункции у больных с геморрагическим шоком. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 6: 11–14. PMID: 24749256
13. Gerech R. The lethal triad. Hypothermia, acidosis & coagulopathy create a deadly cycle for trauma patients. *JEMS*. 2014; 39 (4): 56–60. PMID: 24779101
14. Nascimento B., Callum J., Rubenfeld G., Neto J.B., Lin Y., Rizoli S. Clinical review: fresh frozen plasma in massive bleedings – more questions than answers. *Crit. Care*. 2010; 14 (1): 202. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8205>. PMID: 20156316
15. Боровкова Н.Б., Валетова В.В., Тиммербаев В.Х., Казаков М.Г., Никитина О.В., Хватов В.Б. Реакция лейкоцитов, апоптоз лимфоцитов периферической венозной крови как маркер тканевой ишемии при острой массивной кровопотере. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-18>
16. Bunn F., Trivedi D., Ashraf S. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 16 (3): CD001319. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001319.pub3>. PMID: 21412871
17. Boldt J., Ince C. The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: a review. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (8): 1299–1308. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1912-7>. PMID: 20502873
18. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
19. De Backer D., Ortiz J.A., Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2010; 16 (3): 250–254. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283383621>. PMID: 20179590
20. Bekar L.K., Wei H.S., Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32 (12): 2135–2145. <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2012.115>. PMID: 22872230
21. Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit. Care Med.* 1993; 21 (7): 977–990. <https://doi.org/10.1097/00003246-199307000-00010>. PMID: 8319478
22. Epstein C.D., Henning R.J. Oxygen transport variables in the identification and treatment of tissue hypoxia. *Heart Lung*. 1993; 22 (4): 328–345. PMID: 8360067
23. Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B. Measurement of tissue perfusion by oxygen transport patterns in experimental shock and in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med.* 1990; 16 (Suppl 2): S135–S144. <https://doi.org/10.1007/BF01785243>. PMID: 2289979
24. Bouglé A., Harrois A., Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Ann. Intensive Care*. 2013; 3 (1): 1. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-1>. PMID: 23311726
25. Любосhevский П.А., Артамонова Н.И., Овечкин А.М. Нарушения гемостаза как компонент хирургического стресс-ответа и возможности их коррекции. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 3: 44–48. PMID: 22993923
26. Мороз В.В., Мягкова Е.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Остапченко Д.А., Черныш А.М., Решетняк В.И. Морфологическое состояние эритроцитов у больных с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 14–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-14>
27. Яковлев А.Ю., Кичин В.В., Никольский В.О., Калентьев Г.В., Рябиков Д.В., Рябикова М.А., Протасов Д.М., Галанина Т.А., Сморкалов А.Ю., Евдокимова О.С. Эффективность применения стерофундина изотонического после острой массивной кровопотери. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 24–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-24>
28. Dawes R., Thomas G.O. Battlefield resuscitation. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2009; 15 (6): 527–535. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833190c3>. PMID: 19812487
29. Alam H.B., Rhee P. New developments in fluid resuscitation. *Surg. Clin. North Am.* 2007; 87 (1): 55–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2006.09.015>. PMID: 17127123
30. ATLS: Advanced Trauma Life Support program for doctors. Committee on Trauma, American College of Surgeons. 8th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2008: 167.
- Reanimatology. 2010; 6 (1): 74–78. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-74>. [In Russ., In Engl.]
11. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., Marshall J., Martin C., Pagliarello G., Tweeddale M., Schweitzer I., Yetisir E.A. Multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (6): 409–417. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199902113400601>. PMID: 9971864
12. Yudakova T.N., Girsh A.O., Maksimishin S.V., Malkov O.A. Relations of cardiovascular system and endothelial dysfunction indicators in patients with hemorrhagic shock. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 6: 11–14. PMID: 24749256. [In Russ.]
13. Gerech R. The lethal triad. Hypothermia, acidosis & coagulopathy create a deadly cycle for trauma patients. *JEMS*. 2014; 39 (4): 56–60. PMID: 24779101
14. Nascimento B., Callum J., Rubenfeld G., Neto J.B., Lin Y., Rizoli S. Clinical review: fresh frozen plasma in massive bleedings – more questions than answers. *Crit. Care*. 2010; 14 (1): 202. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8205>. PMID: 20156316
15. Borovkova N.B., Valetova V.V., Timerbaev V.Kh., Kazakov M.G., Nikitina O.V., Khvatov V.B. Leukocytic response and peripheral venous blood lymphocyte apoptosis as a marker of tissue ischemia in acute massive blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (4): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-18>. [In Russ., In Engl.]
16. Bunn F., Trivedi D., Ashraf S. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 16 (3): CD001319. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001319.pub3>. PMID: 21412871
17. Boldt J., Ince C. The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: a review. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (8): 1299–1308. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1912-7>. PMID: 20502873
18. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (1): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>. [In Russ., In Engl.]
19. De Backer D., Ortiz J.A., Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2010; 16 (3): 250–254. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283383621>. PMID: 20179590
20. Bekar L.K., Wei H.S., Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32 (12): 2135–2145. <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2012.115>. PMID: 22872230
21. Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit. Care Med.* 1993; 21 (7): 977–990. <https://doi.org/10.1097/00003246-199307000-00010>. PMID: 8319478
22. Epstein C.D., Henning R.J. Oxygen transport variables in the identification and treatment of tissue hypoxia. *Heart Lung*. 1993; 22 (4): 328–345. PMID: 8360067
23. Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B. Measurement of tissue perfusion by oxygen transport patterns in experimental shock and in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med.* 1990; 16 (Suppl 2): S135–S144. <https://doi.org/10.1007/BF01785243>. PMID: 2289979
24. Bouglé A., Harrois A., Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Ann. Intensive Care*. 2013; 3 (1): 1. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-1>. PMID: 23311726
25. Lyuboshevsky P.A., Artamonova N.I., Ovechkin A.M. Haemostasis disturbances as the component of the surgical stress-response and possibilities of their correction. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012; 3: 44–48. PMID: 22993923. [In Russ.]
26. Moroz V.V., Myagkova E.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Ostapchenko D.A., Chernysh A.M., Reshetnyak V.I. Morphological features of red blood cells in patients with severe concomitant injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (3): 14–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-14>. [In Russ., In Engl.]
27. Yakovlev A.Yu., Kichin V.V., Nikolsky V.O., Kalentyev G.V., Ryabikov D.V., Ryabikova M.A., Protasov D.M., Galanina T.A., Smerkalov A. Yu., Evdokimova O.S. Efficacy of employment of isotonic sterofundin after experimental hemorrhagic shock. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (3): 24–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-24>. [In Russ., In Engl.]
28. Dawes R., Thomas G.O. Battlefield resuscitation. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2009; 15 (6): 527–535. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833190c3>. PMID: 19812487
29. Alam H.B., Rhee P. New developments in fluid resuscitation. *Surg. Clin. North Am.* 2007; 87 (1): 55–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2006.09.015>. PMID: 17127123

31. Beekley A.C. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (7 Suppl): S267–S274. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817da7dc>. PMID: 18594252
32. Bouillon B., Brohi K., Hess J.R., Holcomb J.B., Parr M.J., Hoyt D.B. Educational initiative on critical bleeding in trauma. *J. Trauma.* 2010; 68 (1): 225–230. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181c42815>. PMID: 20065778
33. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., Magaldi R.B., Schettino G.P., Lorenzi-Filho G., Kairalla R.A., Deheinzelin D., Munoz C., Oliveira R., Takagaki T.Y., Carvalho C.R. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (6): 347–354. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199802053380602>. PMID: 9449727
34. Boyd O., Grounds R.M., Bennett E.D. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA.* 1993; 270 (22): 2699–2707. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510220055034>. PMID: 7907668
35. Callum J.L., Rizoli S. Plasma transfusion for patients with severe hemorrhage: what is the evidence? *Transfusion.* 2012; 52 (Suppl 1): 30S–37S. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03621.x>. PMID: 22578369
36. Spahn D.R., Leone B.J., Reves J.G., Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth. Analg.* 1994; 78 (5): 1000–1021. PMID: 8160966
37. Carrico C.J., Canizaro P.C., Shires G.T. Fluid resuscitation following injury: rationale for the use of balanced salt solutions. *Crit. Care Med.* 1976; 4 (2): 46–54. <https://doi.org/10.1097/00003246-197603000-00002>. PMID: 819213
38. Mitra B., Mori A., Cameron P.A., Fitzgerald M., Paul E., Street A. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation. *Injury.* 2010; 41 (1): 35–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2009.09.029>. PMID: 19833331
39. Frith D., Brohi K. The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *Surgeon.* 2010; 8 (3): 159–163. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2009.10.022>. PMID: 20400026
40. Cherkas D. Traumatic hemorrhagic shock: advances in fluid management. *Emerg. Med. Pract.* 2011; 13 (11): 1–19. PMID: 22164397
41. British Committee for Standards in Haematology, Stainsby D., MacLennan S., Thomas D., Isaac J., Hamilton P.J. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br. J. Haematol.* 2006; 135 (5): 634–641. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06355.x>. PMID: 17107347
42. Shoemaker W.C., Kvietan V., Fyodorov V., Kram H.B. Clinical algorithm for initial fluid resuscitation in disasters. *Crit. Care Clin.* 1991; 7 (2): 363–381. PMID: 2049644
43. Thorsen K., Ringdal K.G., Strand K., Søreide E., Hagemo J., Søreide K. Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. *Br. J. Surg.* 2011; 98 (7): 894–907. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7497>. PMID: 21509749
44. 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>
45. Cohen M.J. Towards hemostatic resuscitation: the changing understanding of acute traumatic biology, massive bleeding, and damage-control resuscitation. *Surg. Clin. North Am.* 2012; 92 (4): 877–891. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2012.06.001>. PMID: 22850152
31. ATLS: Advanced Trauma Life Support program for doctors. Committee on Trauma, American College of Surgeons. 8th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2008: 167.
31. Beekley A.C. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (7 Suppl): S267–S274. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817da7dc>. PMID: 18594252
32. Bouillon B., Brohi K., Hess J.R., Holcomb J.B., Parr M.J., Hoyt D.B. Educational initiative on critical bleeding in trauma. *J. Trauma.* 2010; 68 (1): 225–230. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181c42815>. PMID: 20065778
33. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., Magaldi R.B., Schettino G.P., Lorenzi-Filho G., Kairalla R.A., Deheinzelin D., Munoz C., Oliveira R., Takagaki T.Y., Carvalho C.R. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (6): 347–354. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199802053380602>. PMID: 9449727
34. Boyd O., Grounds R.M., Bennett E.D. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA.* 1993; 270 (22): 2699–2707. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510220055034>. PMID: 7907668
35. Callum J.L., Rizoli S. Plasma transfusion for patients with severe hemorrhage: what is the evidence? *Transfusion.* 2012; 52 (Suppl 1): 30S–37S. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03621.x>. PMID: 22578369
36. Spahn D.R., Leone B.J., Reves J.G., Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth. Analg.* 1994; 78 (5): 1000–1021. PMID: 8160966
37. Carrico C.J., Canizaro P.C., Shires G.T. Fluid resuscitation following injury: rationale for the use of balanced salt solutions. *Crit. Care Med.* 1976; 4 (2): 46–54. <https://doi.org/10.1097/00003246-197603000-00002>. PMID: 819213
38. Mitra B., Mori A., Cameron P.A., Fitzgerald M., Paul E., Street A. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation. *Injury.* 2010; 41 (1): 35–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2009.09.029>. PMID: 19833331
39. Frith D., Brohi K. The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *Surgeon.* 2010; 8 (3): 159–163. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2009.10.022>. PMID: 20400026
40. Cherkas D. Traumatic hemorrhagic shock: advances in fluid management. *Emerg. Med. Pract.* 2011; 13 (11): 1–19. PMID: 22164397
41. British Committee for Standards in Haematology, Stainsby D., MacLennan S., Thomas D., Isaac J., Hamilton P.J. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br. J. Haematol.* 2006; 135 (5): 634–641. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06355.x>. PMID: 17107347
42. Shoemaker W.C., Kvietan V., Fyodorov V., Kram H.B. Clinical algorithm for initial fluid resuscitation in disasters. *Crit. Care Clin.* 1991; 7 (2): 363–381. PMID: 2049644
43. Thorsen K., Ringdal K.G., Strand K., Søreide E., Hagemo J., Søreide K. Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. *Br. J. Surg.* 2011; 98 (7): 894–907. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7497>. PMID: 21509749
44. 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.]
45. Cohen M.J. Towards hemostatic resuscitation: the changing understanding of acute traumatic biology, massive bleeding, and damage-control resuscitation. *Surg. Clin. North Am.* 2012; 92 (4): 877–891. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2012.06.001>. PMID: 22850152

Поступила 31.01.17

Received 31.01.17

**Острые отравления метадон (дольфин) (обзор)**

Г. А. Ливанов, А. Т. Лоладзе, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин,  
С. И. Глушков, Т. В. Харитоновна, А. А. Иванова, Д. В. Баранов, А. М. Антонова

Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,  
Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

**Acute Poisoning with Methadone (Dolphin) (Review)**

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

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

В мировой литературе имеются данные об опыте применения метадона, в основном, как лекарственного средства, однако в последние годы во всем мире отмечается рост нелегального использования метадона, в связи с чем растет число госпитализируемых с острыми отравлениями этим синтетическим опиоидом. Цель настоящего обзора - представление современных данных о механизмах токсического действия, избирательной токсичности, токсикокинетике и токсикодинамике метадона (дольфина). В обзоре рассмотрены поражения ЦНС, дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем при острых отравлениях метадон. Анализировано использование метадона в ряде стран как лекарственного средства «заместительной» терапии при опиатной наркотической зависимости. Показано, что результаты использования антидотной терапии налоксоном при острых отравлениях опиоидами не всегда однозначно свидетельствуют о его достаточной эффективности. Дано обоснование направлений совершенствования интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений метадон путем использования, помимо общереаниматологических мероприятий, комплексного метаболического антигипоксанта цитофлавина.

**Ключевые слова:** острые отравления; опиоиды; метадон; героин; гипоксия; налоксон; субстратные антигипоксанта; цитофлавин

Most publications report on the use of methadone as a medication, however an increase of the illegal use of methadone has been demonstrated worldwide over the recent years, thus increasing the number of hospitalizations due to acute poisoning with this synthetic opioid. The aim of the present review was to summarize current data on the mechanisms of toxicity, selective toxicity, toxicokinetics and toxicodynamics of methadone (Dolphin). The involvement of CNS, respiratory, cardiovascular and urinary systems in acute poisoning with methadone was discussed. The practice of use of methadone in many countries as a medicine for the replacement therapy for opiate addicts was analyzed. In addition, it was suggested that the results of the use of naloxone antidote therapy in acute opioid poisoning do not always clearly demonstrate its sufficient efficacy. Ways to improve of the intensive therapy of severe acute poisoning by methadone were substantiated; in addition to general critical care methods, treatment with a complex metabolic antihypoxant cytoflavin should be considered.

**Keywords:** acute poisoning; opioids; methadone; heroin; hypoxia; naloxone; antihypoxant; cytoflavin

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-48-63

**Введение**

В настоящее время острые отравления наркотическими средствами являются наиболее актуальной проблемой клинической токсикологии, что подтверждается как числом поступающих больных с отравлениями наркотическими средствами, так и высокой летальностью в этой группе [1, 2]. Особое

**Introduction**

Currently acute drug poisoning is the most important problem of clinical toxicology, which is confirmed by both the number of patients with drug poisoning and the high mortality rate in this group [1, 2]. Patients with acute poisoning with a synthetic opioid methadone form a special group among all

Адрес для корреспонденции:

Баир Батоцыренов  
E-mail: bbair@mail.ru

Correspondence to:

Bair Batotsyrenov  
E-mail: bbair@mail.ru

место в группе острых отравлений наркотическими веществами занимают больные с острыми отравлениями синтетическим опиоидом метадонном. В настоящее время отмечается рост нелегального использования метадона во всем мире, что, по данным литературы, связано с развитием технологий, дающих возможность быстрого и массового синтеза этого вещества [3]. Кроме того, отмечается повышенный спрос на метадон со стороны наркозависимых лиц из-за его пролонгированного действия вследствие длительного периода полувыведения. С 1999 по 2004 год рост употребления метадона в мире составил 390% [4]. По данным Американской Ассоциации Токсикологических Центров, в США за период с января 2000 по декабрь 2008 года отмечено 30000 случаев употребления метадона, из которых 2186 больных были в возрасте до 6 лет и 20 из них скончались [5]. В мировой литературе имеются, в основном, данные об опыте применения метадона как лекарственного средства; отравление нередко происходит у больных включенных в «метадоновые программы» (заместительную терапию) [6]. Очень часто у данной категории больных летальный исход наступает в первые две недели от начала проведения заместительной терапии [6]. Известно, что метадон является высокотоксичным средством для больных с отсутствием опиатной зависимости. Следует отметить, что основная часть отравлений метадонном в мире приходится на людей, не включенных в программы «метадоновой заместительной терапии» [7].

По нашим данным, в отделение реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология) Центра лечения острых отравлений Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в 2012 году было госпитализировано 895 больных в критическом состоянии с отравлениями наркотическими веществами. Отравления метадонном было у 84 (9,4%) больных, из которых умерло 3 человека (3,6%). В 2013 году произошло резкое увеличение количества больных с отравлениями наркотическими веществами до 1672 больных, число пациентов с отравлениями метадонном составило 1078 (64,5%). Из 50 умерших от острых отравлений наркотическими средствами от интоксикаций метадонном скончался 41 (3,8%) больной [3]. В 2014 году из 1910 больных с острыми отравлениями наркотическими веществами 840 человек (44%) было с отравлениями метадонном, из которых 40 (4,8%) человек скончались. В 2015 году из 1419 больных с острыми отравлениями опиоидами 1015 (71,5%) было с острыми отравлениями метадонном, из которых 44 (4,3%) скончалось.

Таким образом, острые отравления метадонном в настоящее время являются серьезной социальной, клинко-экономической и медицинской проблемой.

patients with acute drug poisoning. Nowadays, there is an increase in the illegal use of methadone worldwide, as reported, due to the development of technologies that enable rapid synthesis of large quantities of this substance [3]. In addition, there is an increased demand for methadone from drug addicts because of its prolonged effect due to its long half-life. From 1999 until 2004, there has been a 390% increase of methadone consumption worldwide [4]. According to the statistics of American Association of Poison Control Centers, there were 30000 cases of methadone use in the United States between January 2000 and December 2008, of which 2126 were under 6 years of age, and 20 of those died [5]. Most of the published data refer to the experience of using methadone as a medication; poisoning often occurs in patients included into the «methadone programs» (replacement therapy) [6]. The lethal outcomes in this category of patients occur very often within the first two weeks from the beginning of replacement therapy [6]. It is known that methadone is a highly toxic agent for patients without opiate dependence. It should be noted, that the majority of methadone poisonings worldwide occurred in people who were not included into any «methadone replacement therapy» program [7].

According to our data, 895 critically ill patients with acute opioid poisoning were treated in Intensive Care Unit #3 (toxicology ICU) of the Center of Acute Poisonings in the I. I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine in 2012. Methadone poisoning was found in 84 (9.4%) patients, of which 3 patients died (3.6%). In 2013, there was a dramatic increase in the number of patients with poisoning with narcotic substances to 1672 patients, the number of patients with methadone poisoning was 1078 (64.5%). Of 50 deaths from acute opioid poisoning, methadone intoxication accounted for 41 (3.8%) deaths [3]. In 2014, of 1910 patients with acute opioid poisoning, 840 (44%) had methadone poisoning, 40 (4.8%) of them died. In 2015, of 1419 patients with acute opioid poisoning, 1015 (71.5%) had methadone poisoning, of whom 44 (4.3%) died.

Therefore, acute methadone poisoning is currently a serious social, clinical, economical, and medical problem.

## Materials and Methods

A literature search was performed in electronic reference databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register), Web of Science. The search strategy included any combination of key words «acute poisoning», «opioids», «methadone», «heroin», «hypoxia», «naloxone», «antihypoxants», «cytoflavin» related to the subject of the present review. All keywords were used in the search in all included

## Материал и методы

Был проведен поиск публикаций в электронных библиографических базах данных: MEDLINE, EMBASE, Кокрановская библиотека (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register), Web of Science. Стратегия поиска включала любые комбинации ключевых слов «острые отравления», «опиоиды», «метадон», «героин», «гипоксия», «налоксон», «антигипоксанта», «цитофлавин», относящиеся к теме обзора. Все ключевые слова использовались в поиске во всех включенных базах данных. Списки литературы найденных публикаций просмотрены на предмет поиска соответствующих теме обзора дополнительных исследований. Дополнительные источники включали материалы конференций, экспертные заключения, отчеты производителей лекарственных препаратов о результатах клинических испытаний. Ограничения по языку или дате публикации не устанавливались.

**Терминология.** Термин «опиоиды» используется для химических веществ, которые воздействуют на опиатные рецепторы. Под «опиатами» понимаются алкалоиды, выделяемые из опиумного мака (морфин, кодеин, тебаин). Полусинтетические опиоиды (героин, оксикодон) были созданы путем химической модификации опиатов. Синтетические опиоиды — это химические соединения, не имеющие отношения к опиатам, но способные связываться с опиатными рецепторами и оказывать сходное действие. Основным представителем синтетических опиоидов является метадон [8, 9].

## Результаты и обсуждение

Метадон был разработан в Германии в качестве альтернативы морфину во время Второй мировой войны. Впервые был синтезирован в 1937 немецкими исследователями М. Бокмюлем и Г. Эрхартом [10]. В 1942 году был налажен промышленный выпуск препарата амидон, использовавшегося в качестве анальгетика. Существует миф, что название препарата «дольфин» (другое название метадона) является производным от «Адольф Гитлер». На самом деле название утвердилось в качестве торговой марки уже после Второй мировой войны. Вероятнее всего, в основе названия «дольфин» лежит латинское слово «dolor» (боль) и французское «fin» (конец), то есть буквально «болеутолитель» [11].

**Физико-химические свойства.** Метадон (6-(диметиламино)-4,4-дифенилгептанон-3) — синтетический препарат из группы опиоидов, применяемый в ряде стран как анальгетик, а также при лечении наркотической зависимости. Метадон находится в списке наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в России запрещен [12]. В странах, где метадон используется как лекарственное средство, препарат выпускается в форме сиропа (Methadone hydrochloride) по 5, 10, 20, 40 и 60 мг, а также в виде таблеток 5 и 10 мг, те-

дatabases. The reference lists of the relevant publications were reviewed in a search for additional research data for the present review. Additional sources included conference materials, expert opinions, drug manufacturers' reports on the results of clinical trials. Language or publication date restrictions were not established.

**Terminology.** The term «opioids» is used for chemicals that affect opiate receptors. The term «opiates» refers to the alkaloids isolated from opium poppy (morphine, codeine, tebaïn). Semisynthetic opioids (heroin, oxycodone) were created by chemical modification of opiates. Synthetic opioids are chemical compounds that are not related to opiates, but are capable of binding to opiate receptors and have a similar effect. The main representative of synthetic opioids is methadone [8, 9].

## Results and Discussion

Methadone was invented in Germany as an alternative to morphine during World War II. The first sample was synthesized in 1937 by German researchers M. Bockmühl and G. Ehrhart [10]. The industrial production of the drug «Amidone», which was used as an analgesic, was set up in 1942. There is a myth that the name of the drug «dolphin» (another name for methadone) is derived from «Adolf Hitler». In fact, the name was established as a trademark already after World War II. Most likely, the word «dolphin» is derived from a combination of the Latin word «dolor» (pain) and the French word «fin» (end), that means, literally, «pain killer» [11].

**Physical and chemical properties.** Methadone (6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptanone-3) is a synthetic drug from the opioid group used in several countries as an analgesic and as a medicine for the treatment of drug dependence. Methadone is on the list of narcotic drugs and psychotropic substances prohibited for circulation in Russian Federation [12]. In countries where methadone is used as a medicine, it is available in the form of a syrup (Methadone hydrochloride) at 5, 10, 20, 40 and 60 mg and in 5 and 10 mg tablets; the daily therapeutic dose is 60–100 mg. For analgesia, 2.5–10 mg of the drug is administered parenterally [13].

Methadone exists in two isomeric forms. The levorotatory (left-methadone) form produces an approximately 4 times stronger analgesic effect as compared to morphine.

Methadone is manufactured in the form of a hydrochloride salt. It is a white crystalline powder of bitter taste, which melts at a temperature of 233–236°C, is soluble in water, alcohol and chloroform, and insoluble in diethyl ether [14].

**Toxicokinetics, toxicodynamics and toxicity.** Methadone is a phenylephthylamine, a relatively lipophilic substance; as a result, it is widely distributed throughout all tissues of the body. The substance is a racemic mixture of R- and S-methadone. R-methadone is 8–50 times more potent than S-

рапевтическая доза — от 60 до 100 мг/сут. Для анальгезии 2,5–10 мг вводят парентерально [13].

Метадон существует в двух изомерных формах. У левовращающего (лево-метадона) анальгезирующее действие примерно в 4 раза сильнее, чем у морфина.

Метадон выпускается в виде гидрохлорида. Это белый кристаллический порошок горького вкуса, который плавится при температуре 233–236°C. Растворим в воде, спирте и хлороформе, нерастворим в диэтиловом эфире [14].

**Токсикокинетика, токсикодинамика и токсичность.** Метадон является фенилэптиламином, относительно липофильным веществом, вследствие чего широко распространяется по всем тканям организма, представляет собой рацемическую смесь R- и S-метадона. R-метадон в 8–50 раз более сильнодействующее вещество, нежели S-метадон. R-энантиомер обуславливает большинство, если не все, опиоидные эффекты [15].

Метадон быстро всасывается при пероральном приеме и через 15–45 минут может определяться в плазме. При пероральном приеме пиковая концентрация держится от 2,5 до 4 часов [16]. Всасывание метадона зависит от нескольких факторов: физико-химических свойств вещества, перистальтики желудочно-кишечного тракта, перфузии кишечника и pH желудочного сока [17].

Средняя биодоступность при пероральном приеме метадона 70–80%, эта величина может варьироваться от 36 до 100%. Этот эффект объясняется значительной индивидуальной изменчивостью активности цитохрома P450 3A4, который отвечает за метаболизм метадона [18].

Биодоступность при ректальном приеме метадона составляет 76%. Препарат имеет большую продолжительность действия, которая длится в среднем около 10 часов [19].

При внутримышечном введении метадона на фармакокинетику препарата влияет место введения. После введения в ягодичные мышцы пиковая концентрация в крови достигается в 2,2–2,5 раза быстрее, чем при введении в дельтовидную мышцу [20].

Средний объем распределения составляет 4,0 л/кг (1,9–8,0 л/кг), вследствие чего метадон хорошо распределяется по тканям организма [21]. Метадон быстро накапливается в тканях и медленно высвобождается обратно в плазму во время перераспределения и элиминации, тем самым способствуя его длительному выведению. Он хорошо проникает через плаценту, и его концентрация в амниотической жидкости становится равной концентрации в материнской плазме [22, 23].

В плазме крови фракция свободного (несвязанного) метадона составляет в среднем 13%, но может значительно изменяться, указан разброс в четыре раза [24, 25].

methadone. R-enantiomer determines the majority, if not all, of its opioid effects [15].

Methadone is rapidly absorbed after oral administration and can be detected in plasma in 15–45 minutes. When taken orally, the peak concentration continues for 2.5 to 4 hours [16]. The absorption of methadone depends on several factors: the physical and chemical properties of the product, the peristalsis of the gastrointestinal tract, and intestinal perfusion and pH [17].

The average bioavailability after oral methadone intake is 70–80%, this proportion can vary from 36 to 100%. This variability is explained by the significant individual variability of cytochrome P450 3A4 activity, which is responsible for methadone metabolism [18].

Bioavailability after rectal administration of methadone is 76%. The drug has a long duration of action, which lasts for an average 10 hours [19].

After intramuscular administration of methadone, the pharmacokinetics of the drug is affected by the injection site. After injection into the gluteal muscle, the peak blood concentration is achieved 2.2–2.5 times faster than when injected into the deltoid muscle [20].

The average volume of distribution is 4.0 l/kg (1.9–8.0 l/kg); thus, methadone is well distributed over the body tissues [21]. Methadone quickly accumulates in tissues and is slowly released back into blood serum during its redistribution and elimination, thereby contributing to its long time of excretion. It penetrates well through the placenta, and its concentration in the amniotic fluid becomes equal to the concentration in the maternal plasma [22, 23].

An average plasma fraction of free (unbound) methadone is 13%, but it can vary significantly, the variations may reach a 4-fold difference [24, 25].

In the blood, methadone binds to the alpha-1-acid glycoprotein (orosomucoid), and also to albumin and globulin. It should be noted that orosomucoid is an acute phase protein and its concentration may increase in tumors or in the case of opioid drug dependence [26]. For example, patients with cancer have a high level of alpha-1-acid glycoprotein, which leads to a decrease in the concentration of the free methadone fraction and, thus, the pharmacologically active concentration of the drug in the circulating blood [27].

At present, there are conflicting data on the safety of prescribing methadone for the replacement therapy [28]. For example, the American Academy of Pediatrics suggests that doses up to 20 mg taken within 24 hours are not dangerous in the lactating women [29]. Recommendations for women receiving methadone replacement therapy suggest not refusing breastfeeding [30, 31]. It is estimated that only 2.8% of the daily dose of 40 mg methadone permeate into breast milk [32].

В крови метадон связывается с альфа-1-кислым гликопротеином (орозомукоидом), также установлена его связь с альбумином и глобулином. Следует отметить, что орозомукоид является острофазным белком и его концентрация может повышаться при опухолях или при формировании зависимости от опиоидов [26]. Например, у больных с раком отмечается высокий уровень альфа-1-кислого гликопротеина, что приводит к уменьшению концентрации свободной фракции метадона и, тем самым, фармакологически активной концентрации препарата в циркулирующей крови [27].

В настоящее время имеются противоречивые данные о безопасности назначения метадона при заместительной терапии [28]. Например, Американская Академия Педиатрии предполагает, что дозы до 20 мг в течении 24 часов не являются опасными для кормящей матери [29]. Имеются рекомендации для женщин, получающих заместительную метадонную терапию, не отказываться от грудного кормления [30, 31]. Подсчитано, что от суточной дозы метадона 40 мг в грудное молоко попадает только 2,8% [32].

Тем не менее, существует тесная взаимосвязь между материнской дозой метадона и тяжестью неонатального абстинентного синдрома, так как доза, полученная младенцем, зависит от дозы, которую получала мать во время вскармливания.

Основным путем метаболизма метадона является окислительная биотрансформация [33]. Метадон N-деметируется до 2-этилдин-1,5-диметил-3,3-дифенилпиридины (EDDP), который является неактивным веществом и выводится почками [34, 35].

Метадон также метаболизируется в другой не активный метаболит 2-этил-5-метил-3,3-дифенил-1-пирролин (EMDP) [36, 37] и в малых количествах в два небольших активных метаболита: метадол и норметадол [38].

Основными ферментами, участвующими в окислительном N-деметилировании являются цитохромы CYP3A4 и CYP2B6 [39], другие исследования предполагают также участие CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, и CYP2C8 [40–42].

Метадон подвергается стереоселективному метаболизму (N-деметилированию) с участием CYP2B6, преимущественно метаболизируясь в неактивный S-метадон и с участием CYP2C19 метаболизируясь в активный R-метадон [43].

В исследовании *in vitro* было установлено, что метаболический клиренс R-метадона с участием CYP3A4 был примерно в четыре раза выше, чем S-метадона [44]. Было доказано, что количество S- и R-метадона одинаково снижается при острых отравлениях [45]. Накопление метадона происходит из-за длительного периода полувыведения препарата (в среднем 55 часов после однократной дозы и 22–25 при хроническом приеме) [6].

However, there is a strong association between the maternal dose of methadone and the severity of the infantile abstinence syndrome, since the dose received by the infant depends on the dose which the mother received during the breastfeeding.

The main way of methadone metabolism is oxidative biotransformation [33]. Methadone is N-demethylated to 2-ethylindine-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP), which is an inactive substance and is excreted by the kidneys [34, 35].

Methadone is also metabolized to another inactive metabolite, 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline (EMDP) [36, 37] and in smaller amounts into two minor active metabolites: metadol and normetadol [38].

The main enzymes involved in oxidative N-demethylation are cytochromes CYP3A4 and CYP2B6 [39], other studies also suggest the contribution of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP2C8 [40–42].

Methadone undergoes stereo-selective metabolism (N-demethylation) involving CYP2B6. It is preferentially metabolized into inactive S-methadone, and into active R-methadone with the involvement of CYP2C19 [43].

One *in vitro* study has found that the metabolic clearance of R-methadone involving CYP3A4 was approximately four times higher than that of S-methadone [44]. It was shown that the concentration of S- and R-methadone decreases equally in acute poisoning [45]. Accumulation of methadone results from a long half-life of the drug (an average of 55 hours after a single dose and 22–25 with chronic intake) [6].

Methadone has demonstrated a very large individual variability in the studies of its toxicokinetics and toxicodynamics, whereby it is a potentially dangerous drug for medical use. There is a 17-fold difference between the groups in which the methadone concentrations were compared after its intravenous administration [16].

Methadone is a mu-opioid receptor agonist and a weak N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor agonist [46]. At the cellular level, opioids inhibit adenylate cyclase and reduce the production of cyclic AMP (cAMP). In the case of chronic use, tolerance develops, resulting in a compensatory increase in adenyl cyclase activity and cAMP concentration with a partial increase in intracellular calcium content and an increase in NMDA activity. [47]. Because of competition for the NMDA receptor, methadone prevents opioid tolerance and opioid withdrawal syndrome [48].

The pharmacokinetics of methadone is characterized by high individual variability. Table 1 shows several key pharmacokinetic parameters.

Currently, there are numerous publications on the effect of methadone on life support systems, pri-

**Фармакокинетика метадона (по Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E., 2005) [48].**  
**Pharmacokinetics of methadone (by Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E., 2005) [48].**

| Parameters             | Value of parameters | Range   |
|------------------------|---------------------|---------|
| Bioavailability, %     | 70–80               | 36–100  |
| Tmax, h                | 2,5–4               | 1–5     |
| Vd <sub>B</sub> , l/kg | 4,0                 | 1,9–8,0 |
| Binding to proteins, % | 87                  | 81–97   |
| Half-life, h           | 20–35               | 5–130   |

**Примечание.** Parameters — параметры; Value of parameters — значения параметров; Range — диапазон; Bioavailability — биодоступность; h — ч; l/kg — л/кг; Binding to proteins — связывание с белками; Half-life — период полувыведения.

У метадона наблюдается очень большая индивидуальная вариабельность при исследовании его токсикокинетики и токсикодинамики, в силу чего он является потенциально опасным препаратом для использования в медицинских целях. Отмечается 17-кратная разница между группами, в которых сравнивалась концентрация метадона после его внутривенного введения [16].

Метадон является агонистом мю-опиоидного рецептора и слабым агонистом N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора [46]. На клеточном уровне опиоиды ингибируют аденилатциклазу и снижают производство циклического АМФ (цАМФ). При хроническом употреблении развивается толерантность, в результате чего происходит компенсаторное увеличение активности аденилатциклазы и концентрации цАМФ с частичным ростом содержания внутриклеточного кальция и увеличением NMDA-активности [47]. Из-за конкуренции за NMDA-рецептор метадон предотвращает опиоидную толерантность и опиоидный абстинентный синдром [48].

Фармакокинетика метадона характеризуется выраженной индивидуальной вариабельностью. В таблице приведены несколько ключевых фармакокинетических параметров.

В современной литературе имеются многочисленные сведения о влиянии метадона на системы жизнеобеспечения, в первую очередь, на ЦНС, дыхательную, сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы. Острое отравление метадон приводит к гипоксическому поражению головного мозга и появлению ишемических очагов, а также прямому поражению мозжечка [49, 50].

В литературе имеются сведения о нарушениях слуха у больных, находящихся на заместительной терапии [51]. Данные изменения могут развиваться как при остром, так и при хроническом отравлении метадон. Обычно больные отмечают потерю слуха в период пробуждения после угнетения сознания [52]. Кроме того, могут быть и другие вестибулокохлеарные расстройства, такие как: шум в ушах, закладывание ушей и головокружения [53]. Однако патофизиологические механизмы действия метадона на слуховой аппарат человека до конца не известны, не разработано

marily on the central nervous system, respiratory, cardiovascular and urinary systems. Acute methadone poisoning leads to hypoxic brain damage and the appearance of ischemic foci, and causes direct damage of the cerebellum [49, 50].

Published data has demonstrated impairment of audition in patients undergoing the replacement therapy [51]. These changes may develop in both acute and chronic methadone poisoning. Typically, patients report hearing loss during their recovery after unconscious state [52]. In addition, other vestibule-cochlear symptoms may develop, such as tinnitus, ear blocking, and dizziness [53]. However, neither the pathophysiological mechanisms of action of methadone on the human hearing system are understood, nor treatment has been developed [54].

In studies of the influence of methadone on the respiratory system, both in animals and in humans, respiratory depression was described, accompanied by severe hypoxemia and hypercapnia [55, 56]. The mechanisms of respiratory depression are associated with the impact on the central nervous system, although there is also some effect on the peripheral mechanisms of chemoreception [57–60]. The inhibition of the respiratory center is the main mechanism of action of methadone, which is mediated by the blocking of  $\mu$ MOR receptors, specifically  $\mu_2$  receptors in the medulla oblongata [59]. This mechanism is also proven by the evidence that the respiratory failure caused by methadone is characterized by dose-dependence and reversal by the administration of naloxone. Impaired functions of external respiration are characterized by a decrease in the respiratory volume (VT), partial oxygen pressure and arterial blood pH with an increase in the partial pressure of carbon dioxide [59, 61].

In addition to the central mechanisms of the respiratory system impairment in acute methadone poisoning, pulmonary edema develops sometimes. Its pathogenesis is described in the literature as follows: first, because of hypoxemia and respiratory acidosis, which occur with central depression of respiration and lead to an increase in capillary permeability [62]. Second, the impact of histamine on the pulmonary capillary, whose release is stimulated by both local and systemic effects of methadone. Histamine increases pulmonary capillary permeability [63, 64].

также лечение нарушений слуха, обусловленных метадонном [54].

При исследовании влияния метадона на дыхательную систему и у животных, и у людей отмечается угнетение дыхания с развитием выраженной гипоксемии и гиперкапнии [55, 56]. Механизмы угнетения дыхания связаны с воздействием на центральную нервную систему, хотя имеется и действие на периферические механизмы хеморецепции [57–60]. Угнетение дыхательного центра является основным механизмом действия метадона за счет блокирования  $\mu$ ОР рецепторов, а конкретно  $\mu_2$  рецепторов в продолговатом мозге [59]. Этот факт доказывается также тем, что вызванная метадонном дыхательная недостаточность характеризуется дозозависимостью и возможностью купирования после введения налоксона. Нарушения функций внешнего дыхания характеризуются снижением дыхательного объема (VT), напряжения кислорода и pH в артериальной крови с повышением напряжения углекислого газа [59, 61].

Помимо центральных механизмов поражения системы дыхания при острых отравлениях метадонном иногда отмечается развитие отека легких, патогенез которого описывается в литературе следующим образом. Во-первых, гипоксемия и респираторный ацидоз, которые развиваются при центральной депрессии дыхания, приводят к увеличению капиллярной проницаемости [62]. Во-вторых, сказывается воздействие на легочный капилляр гистамина, стимулятором как местных, так и системных механизмов высвобождения которого является метадон. Гистамин увеличивает проницаемость капилляров [63, 64].

Установлено, что метадон воздействует и на сердечно-сосудистую систему. Экспериментально доказано, что метадон проявляет свои кардиотоксические свойства и воздействует на функции сердца по разным механизмам [65]. Несмотря на утверждения, что метадон является безопасным лекарством, в литературе встречаются описания случаев кардиотоксичности метадона [66, 67]. Продление QT-интервала в основном связано с изменением частоты сердечных сокращений, при исследованиях у 16% больных получающих заместительную терапию доказана кардиотоксичность в виде продления QT-интервала [68]. Пиретная тахикардия возникает на фоне удлинения интервала QT-интервала. В этом случае комплексы QRS непрерывно меняются по форме, направлению, амплитуде и длительности [69].

В литературе имеются сведения о тяжелых повреждениях почек у больных с острыми отравлениями метадонном, порой достигающие своей крайней форм — острой почечной недостаточности в анурической стадии. Повреждение почек может быть вызвано следующими причинами: прerenаль-

It has been demonstrated that methadone also affects the cardiovascular system. It has been experimentally proven that methadone executes its cardiotoxic properties and affects the functions of the heart by involvement of different mechanisms [65]. Despite the claims that methadone is a safe drug, there are numerous descriptions of cases of methadone cardiotoxicity in literature [66, 67]. The prolongation of the QT-interval is mainly due to a change in the heart rate. Some studies have demonstrated that 16% of patients receiving the replacement therapy have cardiac toxicity in the form of prolongation of the QT-interval [68]. Pirouette tachycardia (torsades de pointes) may develop as a result of lengthening of the QT-interval. In this case, QRS complexes continuously change in shape, direction, amplitude and duration [69].

Published data provide the evidence of severe damage to the kidneys in patients with acute methadone poisoning, sometimes reaching its severe form, i.e. acute renal failure in the anuria stage. The damage of kidneys may be caused by the following mechanisms: prerenal (hypotension, centralization of blood circulation) and renal (rhabdomyolysis and hypoxia) [70].

**Toxic-chemical analysis.** A quantitative analysis of methadone in blood and urine is performed using a gas chromatograph equipped with a nitrogen-phosphorus detector (GC-NPD) [71].

**Replacement therapy with methadone.** The maintenance replacement therapy program (including methadone maintenance) has been used in more than 60 countries worldwide for almost 40 years and is officially supported by WHO. In 2005, WHO introduced methadone to the list of «essential medicines», the use of which is not only permitted but also considered to be the most effective, justified and safe in opioid dependence. Methadone is known as a drug that demonstrates a positive effect in treatment programs with a well-defined methodology of its prescribing and monitoring [72].

Methadone is widely used to treat opiate dependence [73]. In methadone heroin addicts, methadone significantly contributes to the reduction of morbidity and mortality [74].

However, after a period of high expectations «methadone programs» raise increasing criticism from both doctors and the society in those countries where they were introduced. Reasons for cancellation of their wide use included relatively high toxicity of methadone, which leads to dangerous complications, and slow rate of its excretion from the body [64]. Because of a long half-life of methadone, it is very difficult to control the therapeutic dose, which frequently results in overdose. Although naloxone can attenuate symptoms of poisoning, death can occur within several hours after discharge from the hospital [75].

ные — гипотензия, централизация кровообращения; ренальные — рабдомиолиз, гипоксия [70].

**Токсико-химический анализ.** Количественный анализ метадона в крови и моче проводится с использованием газового хроматографа, оборудованного азотофосфорным детектором (GC-NPD) [71].

**Заместительная терапия метадонном.** Программа заместительной поддерживающей терапии (в том числе метадоновой) используется более чем в 60 странах мира на протяжении уже почти 40 лет и официально поддерживается ВОЗ. В 2005 году ВОЗ внесла метадон в список «основных лекарственных средств», использование которых не только разрешено, но и считается наиболее эффективным, оправданным и безопасным при опиоидной зависимости. Метадон, используемый в лечебных программах с четко прописанной методологией назначения и контроля, признается лекарственным средством, имеющим позитивный эффект [72].

Метадон широко используется для лечения опиатной зависимости [73]. У героиновых наркоманов метадон во многом способствовал снижению болезненных проявлений и смертности [74].

Однако «метадоновые программы» после периода неоправданно больших ожиданий стали вызывать все большую критику со стороны как врачей, так и общественности тех стран, где они были внедрены. Причины отказа от их широкого применения: относительно высокая токсичность метадона, приводящая к возникновению достаточно опасных осложнений со стороны внутренних органов; медленная скорость его выведения из организма [64]. В связи пролонгированным временем полувыведения метадона контролировать терапевтическую дозу очень сложно, что приводит к частым передозировкам. Несмотря на то, что с помощью налоксона можно купировать симптомы отравления, смерть может наступить через несколько часов после выписки из стационара [75].

Заместительная терапия имеет два варианта. Первый — применение метадона с целью купирования острых проявлений синдрома отмены героина с литическим снижением доз, второй — с целью длительной «заместительной терапии», так как считается, что назначение метадона приводит к прекращению потребления «уличных наркотиков» (что достаточно сомнительно) [76].

В то же время известно, что метадон очень быстро вызывает привыкание, а в случае прекращения приема — тяжелый и долго не купирующийся абстинентный синдром. Иными словами, регулярный прием метадона означает формирование метадоновой наркомании, которая под вывеской «метадоновая программа» заменяет собой героиновую наркоманию. Например, шведская «метадоновая программа», которая отличается

The replacement therapy has two regimens. The first regimen is the use of methadone for the purpose of reversal of acute manifestations of heroin withdrawal with abrupt decrease of its dose; the second regimen is administration of methadone as a prolonged «replacement therapy», since it is believed that prescription of methadone leads to a cessation of consumption of «street drugs» (which is unproven) [76].

At the same time, it is known that methadone addiction may develop very rapidly, and its discontinuation causes a severe and prolonged withdrawal syndrome. In other words, the regular use of methadone means the formation of methadone addiction, which, under the name «methadone program», replaces heroin addiction.

For example, the Swedish «methadone program», which is characterized by strict limitations in the selection of patients and strict supervision of compliance with abstinence from «street» drugs (urine test 2–3 times a week, prohibition to appear in certain places where drugs are sold) is aimed at social integration of drug addicts, cessation of crimes, and prevention of early death. However, the a 9-year follow-up study of 279 patients has shown that 33% died, 69% were convicted for crimes, 60% had no job, and 5115 cases of hospital admission were recorded during the participation in the program.

In 1999, O. Schroeder, a member of the International Narcotics Control Board, representing Germany, reported an increase in the number of serious complications associated with the use of methadone and a doubling in mortality; in 1998, he said, 240 people died from methadone in Germany. Methadone is widely used; for example, in Western Europe; over 300000 patients are included into methadone programs; a tendency to delegate this practice from specialized centers to general practitioners, nurses, pharmacists is observed and encouraged; «methadone buses» are used. [77].

At the same time, it may be claimed that the popularity of the methadone replacement therapy programs in many countries has significantly decreased. Practically all authoritative experts indicate that the replacement therapy is not a «decisive» method of treatment, but can be implemented only in a complex of intensive social and therapeutic interventions. It should be taken into account that a significant number of people suffering from drug addiction do not comply with the replacement therapy programs and return to systematic consumption of illegal drugs [76].

**Intensive therapy.** Standard treatment of acute drug poisoning includes measures to stop further intake and accelerate elimination of the poison, the use of antidotes, a complex of interventions to support vital functions and metabolism, and prevention and treatment of complications [1].

жесткими ограничениями при отборе пациентов и строгим надзором за соблюдением режима воздержания от «уличных» наркотиков (2–3 раза в неделю исследование мочи; запрет появляться в определенных местах, где продаются наркотики, и др.) имеет целями социальную интеграцию наркоманов, прекращение правонарушений, предупреждение ранней смерти. При всем этом изучение судьбы 279 пациентов на протяжении 9 лет показало: 33% умерли, 69% в ходе участия в программе были осуждены за преступления, 60% не работают, имело место 5115 случаев госпитализации.

В 1999 г. член Международного комитета по контролю за наркотиками О. Шредер, представляющий Германию, сообщил о росте числа серьезных осложнений при применении метадона и о увеличении в два раза смертности; в 1998 г., по его словам, в Германии от метадона умерло 240 человек. Применение метадона осуществляется в массовых масштабах, например, в Западной Европе метадоновыми программами охвачено более 300000 больных; наблюдается и поощряется тенденция к переходу практики его использования от специализированных центров к общепрактикующим врачам, медсестрам, фармацевтам; используются «метадоновые автобусы» и др. [77].

Однако, можно констатировать, что популярность программ заместительной терапии метадонем в зарубежных странах существенно снизилась. Практически все авторитетные специалисты указывают, что заместительная терапия не является «решающим» методом лечения, а может реализовываться только в комплексе интенсивных социально-терапевтических мероприятий. Следует принимать во внимание, что значительное количество лиц, страдающих наркоманией, не удерживаются в программах заместительной терапии, так как возвращаются к систематическому потреблению нелегальных наркотиков [76].

**Интенсивная терапия.** Лечение острых отравлений наркотическими средствами традиционно включает в себя мероприятия по прекращению дальнейшего поступления и ускоренному выведению яда, применению антидотов, а также комплекс мер по поддержанию витальных функций и постоянства внутренней среды организма, профилактику и терапию осложнений [1].

По данным литературы, при острых отравлениях опиоидами наиболее широкое распространение получило использование антидотной терапии путем применения налоксона [8, 9, 11, 69, 78–83]. Фармакологически налоксон является чистым антагонистом опиоидных рецепторов. Он действует по механизму конкурентного антагонизма, блокируя связывание опиоида с рецептором или «отмывая» от него рецептор. Наибольшим сродством налоксон обладает к  $\mu$ -рецепторам.

According to the published literature, the most widely used antidote therapy in acute poisoning with opioids is administration of naloxone [8, 9, 11, 69, 78–83]. Pharmacologically, naloxone is a pure antagonist of opioid receptors. It acts by the mechanism of competitive antagonism, by blocking the binding of the opioid to the receptor, or by washing the receptor away from it. Naloxone possesses the strongest affinity to  $\mu$ -receptors.

Naloxone was introduced into clinical practice in the late 1960s. Since that there have been numerous reports about its side effects (increased heart rate and blood pressure) and serious complications (pulmonary edema). It is known that the reversal of opioid effects by naloxone is accompanied by hemodynamic changes, which are mediated via inductors such as pain, rapid awakening, and activation of the sympathetic adrenal system, which is not always associated with pain. It was also found that hypothermia due to intraoperative heat loss may occur in patients who received naloxone for opioid effects reversal, while oxygen consumption and minute ventilation increased dramatically (two to three times) [84]. Such metabolic needs also lead to cardiovascular stress caused by the demand of increasing cardiac output. Due to short half-life of naloxone, repeated central respiratory depression is also possible. Renarcotization often occurs after the use of naloxone to reverse the effects of long-acting opioids [85]. It is described that administration of opioid receptor blockers can lead to exacerbation of the withdrawal symptoms. A syndrome of acute lung damage, arterial hypertension and arrhythmia develops sometimes after the administration of naloxone [9]. We conclude that data on the efficacy of naloxone in intensive therapy of acute methadone poisoning in case of a critical condition and hypoxia is questionable. Intensive therapy of complications of severe forms of acute methadone poisoning (respiratory failure, circulatory failure, and impairment of urine excretion) should adhere to the general critical care principles. In this case, early removal of the toxicant from the body becomes crucial [1, 86]. Available literature data support evidence of high efficacy of intestinal lavage in intravenous methadone poisoning [87].

It should be noted, that in most of patients admitted to the ICU with acute poisoning with methadone, the severity of the condition is determined by metabolic disorders associated with the duration and severity of hypoxia in addition to specific mechanisms attributed to the poison. Therefore, treatment of severe complicated forms of acute methadone poisoning should be directed, among other goals, to elimination of the universal damaging factors. The syndrome-directed approach to the therapy of critical conditions in acute poisoning is supported by leading experts of the Russian Federation [1, 86, 88].

Налоксон был введен в клиническую практику в конце 1960-х гг., имелись сообщения о его побочных эффектах (увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления) и более серьезных осложнениях (отек легких). Известно, что снятие действия опиоидов налоксоном сопровождается гемодинамическими сдвигами, путем опосредованных механизмов, таких как боль, быстрое пробуждение и активация симпатoadrenalовой системы, которое не всегда связано с болью. Также установлено, что у больных, получавших налоксон для купирования действия опиоидов, отмечалась гипотермия из-за интраоперационных потерь тепла, при этом резко (в два-три раза) возрастало потребление кислорода и минутная вентиляция легких [84]. Такие метаболические потребности также приводят к напряжению сердечно-сосудистой системы за счет увеличения сердечного выброса. В связи с коротким периодом полувыведения налоксона возможно повторное центральное угнетение дыхания. «Ренаркотизация» чаще возникает после использования налоксона для снятия эффектов опиоидов длительного действия [85]. Описано, что введение блокаторов опиатных рецепторов может привести к обострению развития абстинентного синдрома. Иногда после введения налоксона может развиваться синдром острого повреждения легких, артериальная гипертензия и аритмии [9]. На наш взгляд, данные об эффективности налоксона в интенсивной терапии острых отравлений метадонном в случаях развития критического состояния и гипоксии вызывают сомнения. При интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений метадонном в случаях развития осложнений в виде ОДН, гемодинамических нарушений, нарушений со стороны мочевыделительной системы необходимо придерживаться общереаниматологической тактики ведения больных. При этом необходимо использовать методы по скорейшему выведению токсиканта из организма [1, 86]. По литературным данным имеются сведения о высокой эффективности использования кишечного лаважа при внутривенных отравлениях метадонном [86, 87].

Следует отметить, что у большинства поступающих в реанимационные отделения больных с острыми отравлениями, помимо специфических механизмов действия метадона, тяжесть состояния определяют метаболические расстройства, связанные с длительностью и тяжестью гипоксии. Поэтому терапия тяжелых осложненных форм острых отравлений метадонном должна быть направлена, в том числе, на коррекцию универсальных механизмов поражений. О важности синдромного подхода к терапии критических состояний при острых от-

The most promising approach in the treatment of critical conditions caused by acute drug poisoning is a complex pathogenetic-based treatment program, which includes the fastest and most effective elimination of external intoxication, increase of the capacity of oxygen transport systems, elimination of hypoxia, internal intoxication, disturbances of blood viscosity and microcirculation, and the use of immunomodulators.

One of the leading goals of intensive therapy of acute methadone poisoning is the fastest and most effective correction of metabolic disorders associated with pre-existing and persisting hypoxia. In the current clinical practice the so-called substrate antihypoxants containing succinate are used [89–92]. It should be noted that the stimulation of succinate-dependent oxidation is the fastest alternative way of correction of tissue hypoxia [92, 93].

Nowadays, cytoflavin is the most widely used for this purpose medication in the medicine of critical states, which is a balanced complex of a metabolite (succinic acid), an activator of metabolic processes (riboxin), and two coenzymes-vitamins (riboflavin-mononucleotide (vitamin B2) and nicotinamide (vitamin PP)) [94].

In hypoxia, which is associated with abrupt decrease in the activity of NAD-dependent enzymes of the Krebs cycle, there is an urgent need to activate alternative NAD metabolic pathways, and, above all, the succinate dehydrogenase shunt, where oxidizing of succinic acid takes place. To activate succinate dehydrogenase, which, by its structure, is an iron-sulfur flavoprotein, a coenzyme — flavin mononucleotide (FMN), a derivative of vitamin B2, may be used [95].

Riboflavin possesses a direct antihypoxic effect associated with an increase in the activity of flavin reductases and the restoration of the level of macroergic agents (ATP and creatine phosphate), and antioxidant properties, conditioned by the reduction of oxidized glutathione [96].

Riboflavin stimulates the utilization of succinate, activates the system of mitochondrial transport of protons through the glycerophosphate «shuttle» mechanism.

Nicotinamide is a selective inhibitor of the poly-ADP-ribosyl-synthase, which is formed during ischemia and causes loss of function of intracellular proteins and subsequent cell apoptosis [97].

The antioxidant and antihypoxic effects of inosine are realized by several interrelated metabolic pathways:

- 1) activation of NAD synthesis in mitochondria from nicotinamide, where riboxin acts as a ribose donor;

- 2) stimulation of anaerobic glycolysis with the formation of lactate and  $\text{NAD}^+$ ;

- 3) inhibition of the enzyme xanthine oxidase and suppression of free radical reactions [98].

равлениях пишут в своих работах ведущие специалисты РФ [1, 86, 88].

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

Одним из ведущих направлений интенсивной терапии острых отравлений метадонном является максимально быстрая и эффективная коррекция метаболических расстройств, связанных с перенесенной и продолжающейся гипоксией. В настоящее время в клинической практике применяют субстратные антигипоксанта, содержащие сукцинат [89–92]. Следует отметить, что для коррекции гипоксии наиболее быстрым альтернативным путем является стимуляция сукцинатзависимого окисления [92, 93].

В настоящее время наиболее широко в медицине критических состояний используется цитохром, который представляет собой сбалансированный комплекс из метаболита — янтарной кислоты, активатора обменных клеточных процессов — рибоксина и двух коферментов-витаминов — рибофлавина-моноклеотида (витамин B2) и никотинамида (витамин PP) [94].

В условиях гипоксии при резком снижении активности NAD-зависимых ферментов цикла Кребса, остро встает необходимость активации альтернативных NAD метаболических потоков, и прежде всего окисляющего янтарную кислоту сукцинат-дегидрогеназного шунта. Для активации сукцинатдегидрогеназы, которая по своей структуре является железосернистым флавопротеином, используют кофермент — флавина моноклеотид (FMN) — производное витамина B2 [95].

У рибофлавина установлено прямое антигипоксическое действие, связанное с увеличением активности флавиновых редуктаз и восстановлением уровня макроэргов — АТФ и креатинфосфата, и антиоксидантные свойства, обусловленные восстановлением окисленного глутатиона [96].

Рибофлавин стимулирует утилизацию сукцината, активирует систему митохондриального транспорта протонов через глицерофосфатный «челночный» механизм.

Никотинамид является селективным ингибитором образующегося при ишемии фермента поли-АДФ-рибозилсинтетазы, приводящего к дисфункции внутриклеточных белков и последующему апоптозу клеток [97].

Sodium succinate by its pharmacological properties belongs to the so-called substrate (metabolic) antihypoxants [93]. Its antihypoxic, antitoxic, and antioxidant activity was confirmed in the routine clinical practice of critical care.

It should be noted that the problem of acute methadone poisoning is still urgent. Deep knowledge of the mechanisms of the toxic effect of this drug makes it possible to clearly formulate the goals of intensive therapy: general intensive care (maintenance of life support systems), reasonable antidote therapy (morphine receptor antagonists), control of hypoxia and its consequences (ensuring effective delivery of oxygen and the use of substrate antihypoxants), prevention of severe complications and early initiation of intensive care aimed on possible life-threatening sequelae (brain edema, pulmonary edema, aspiration of gastric contents, systemic rhabdomyolysis, postural compression syndrome, etc.).

Антиоксидантное антигипоксическое действие инозина реализуется целым рядом взаимосвязанных метаболических путей:

- 1) активацией синтеза NAD в митохондриях из никотинамида, где рибоксин выступает в качестве донора рибозы;
- 2) стимуляцией анаэробного гликолиза с образованием лактата и NAD<sup>+</sup>;
- 3) ингибированием фермента ксантиноксидазы и подавлением радикальных процессов [98].

Сукцинат натрия по фармакологическим свойствам относится к субстратным (метаболическим) антигипоксантам [93]. В клинике критических состояний выявлены антигипоксические, антитоксические, антиоксидантные свойства препарата.

В заключение необходимо отметить, что актуальность острых отравлений метадонном в настоящее время остается высокой. Глубокие знания механизмов токсического действия этого наркотического средства позволяют четко сформулировать направления интенсивной терапии: общереаниматологические меры (поддержание систем жизнеобеспечения), рациональная антидотная терапия (антагонисты морфиновых рецепторов), борьба с гипоксией и ее последствиями (обеспечение эффективной доставки кислорода и применение субстратных антигипоксантов), профилактика и раннее начало проведения интенсивной терапии с включением комплекса диагностических и лечебных мероприятий при осложненных формах острых отравлений (отек-набухание головного мозга, отек легких, аспирация желудочным содержимым, системный рабдомиолиз, синдром позиционного сдавления и др.).

## Литература

1. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 434.
2. 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. Острые отравления диацилморфином (героином) (обзор). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 64–81. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-6-64-81>
3. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>
4. Methadone diversion, abuse, and misuse: deaths increasing at alarming rate. National Drug Intelligence Center, U.S. Department of Justice. Washington, DC, USA, 2007. <https://www.justice.gov/archive/ndic/pubs25/25930/index.htm>
5. Marcus S.M. Accidental death from take home methadone maintenance doses: a report of a case and suggestions for prevention. *Child Abuse Negl.* 2011; 35 (1): 1–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2010.08.003>. PMID: 21316105
6. Buster M.C., van Brussel G.H., van den Brink W. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction*. 2002; 97 (8): 993–1001. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00179.x>. PMID: 12144602
7. Elzey M.J., Barden S.M., Edwards E.S. Patient characteristics and outcomes in unintentional, non-fatal prescription opioid overdoses: a systematic review. *Pain Physician*. 2016; 19 (4): 215–228. PMID: 27228510
8. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. New York, NY: Elsevier Scientific Publ. Co.; 1988: 1512.
9. Hoffman R., Howland M.A., Lewin N., Nelson L., Goldfrank L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015: 1904.
10. Bockmühl M., Ehrhart G. Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1949; 561 (1): 52–85.
11. Preston A., O'Connor S. The Methadone Handbook. 3rd ed. UK: Island Press; 1996: 36.
12. Список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ (список I). <http://www.yourist-ufa.ru/criminal-law-news/577-228-2281-229-2291.html>.
13. Gourlay D.L., Heit H.A., Almahrezi A. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med.* 2005; 6 (2): 107–112. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.05031.x>. PMID: 15773874
14. Бергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. М.: МЕДпресс-информ; 2009: 200.
15. Reisine T., Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Limbird L.E., Hardman J.G. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 521–555.
16. Eap C.B., Buclin T., Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41 (14): 1153–1193. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200241140-00003>. PMID: 12405865
17. de Castro J., Aguirre C., Rodríguez-Sasiáin J.M., Gómez E., Garrido M.J., Calvo R. The effect of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of methadone. *Biopharm. Drug Dispos.* 1996; 17 (7): 551–563. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-081X\(199610\)17:7<551::AID-BDD967>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-081X(199610)17:7<551::AID-BDD967>3.0.CO;2-1). PMID: 8894114
18. Ferrari A., Coccia C.P., Bertolini A., Sternieri E. Methadone—metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol. Res.* 2004; 50 (6): 551–559. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2004.05.002>. PMID: 15501692
19. Dale O., Sheffels P., Kharasch E.D. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58 (2): 156–162. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02116.x>. PMID: 15255797
20. Grabinski P.Y., Kaiko R.F., Rogers A.G., Houde R.W. Plasma levels and analgesia following deltoid and gluteal injections of methadone and morphine. *J. Clin. Pharmacol.* 1983; 23 (1): 48–55. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb02704.x>. PMID: 6841658
21. de Vos J.W., Geerlings P.J., van den Brink W., Ufkes J.G., van Wilgenburg H. Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 48 (5): 361–366. <https://doi.org/10.1007/BF00194951>. PMID: 8641323

## References

1. Luzhnikov E.A., Kostomarov L.G. Acute poisonings. Manual for doctors. Moscow: Meditsina Publishers; 2000: 434. [In Russ.]
2. Loladze A.T., Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Kovalenko A.L., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Baranov D.V., Antonova A.M., Kharitonova T.V. Acute diacetylmorphine (heroin) intoxication (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 64–81. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-6-64-81>. [In Russ., In Engl.]
3. Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Y., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>. [In Russ., In Engl.]
4. Methadone diversion, abuse, and misuse: deaths increasing at alarming rate. National Drug Intelligence Center, U.S. Department of Justice. Washington, DC, USA, 2007. <https://www.justice.gov/archive/ndic/pubs25/25930/index.htm>
5. Marcus S.M. Accidental death from take home methadone maintenance doses: a report of a case and suggestions for prevention. *Child Abuse Negl.* 2011; 35 (1): 1–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2010.08.003>. PMID: 21316105
6. Buster M.C., van Brussel G.H., van den Brink W. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction*. 2002; 97 (8): 993–1001. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00179.x>. PMID: 12144602
7. Elzey M.J., Barden S.M., Edwards E.S. Patient characteristics and outcomes in unintentional, non-fatal prescription opioid overdoses: a systematic review. *Pain Physician*. 2016; 19 (4): 215–228. PMID: 27228510
8. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. New York, NY: Elsevier Scientific Publ. Co.; 1988: 1512.
9. Hoffman R., Howland M.A., Lewin N., Nelson L., Goldfrank L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015: 1904.
10. Bockmühl M., Ehrhart G. Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1949; 561 (1): 52–85.
11. Preston A., O'Connor S. The Methadone Handbook. 3rd ed. UK: Island Press; 1996: 36.
12. The list of narcotic drugs and psychotropic substances, the turnover of which in the Russian Federation is prohibited in accordance with the laws of the Russian Federation and international treaties of the Russian Federation (list I). <http://www.yourist-ufa.ru/criminal-law-news/577-228-2281-229-2291.html>. [In Russ.]
13. Gourlay D.L., Heit H.A., Almahrezi A. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med.* 2005; 6 (2): 107–112. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.05031.x>. PMID: 15773874
14. Vergeichik T.Kh. Toxicological chemistry. Moscow: MEDpress-inform; 2009: 200.
15. Reisine T., Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Limbird L.E., Hardman J.G. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 521–555.
16. Eap C.B., Buclin T., Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41 (14): 1153–1193. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200241140-00003>. PMID: 12405865
17. de Castro J., Aguirre C., Rodríguez-Sasiáin J.M., Gómez E., Garrido M.J., Calvo R. The effect of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of methadone. *Biopharm. Drug Dispos.* 1996; 17 (7): 551–563. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-081X\(199610\)17:7<551::AID-BDD967>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-081X(199610)17:7<551::AID-BDD967>3.0.CO;2-1). PMID: 8894114
18. Ferrari A., Coccia C.P., Bertolini A., Sternieri E. Methadone—metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol. Res.* 2004; 50 (6): 551–559. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2004.05.002>. PMID: 15501692
19. Dale O., Sheffels P., Kharasch E.D. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58 (2): 156–162. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02116.x>. PMID: 15255797
20. Grabinski P.Y., Kaiko R.F., Rogers A.G., Houde R.W. Plasma levels and analgesia following deltoid and gluteal injections of methadone and morphine. *J. Clin. Pharmacol.* 1983; 23 (1): 48–55. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb02704.x>. PMID: 6841658
21. de Vos J.W., Geerlings P.J., van den Brink W., Ufkes J.G., van Wilgenburg H. Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 48 (5): 361–366. <https://doi.org/10.1007/BF00194951>. PMID: 8641323

## Reviews

22. *Blinick G., Inturrisi C.E., Jerez E., Wallach R.C.* Amniotic fluid methadone in women maintained on methadone. *Mt. Sinai J. Med.* 1974; 41 (2): 254–259. PMID: 4544621
23. *Blinick G., Inturrisi C.E., Jerez E., Wallach R.C.* Methadone assays in pregnant women and progeny. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 121 (5): 617–621. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(75\)90461-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(75)90461-5). PMID: 1115163
24. *Eap C.B., Cuendet C., Baumann P.* Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47 (3): 338–346. <https://doi.org/10.1038/clpt.1990.37>. PMID: 2311335
25. *Wilkins J.N., Ashofteh A., Setoda D., Wheatley W.S., Huigen H., Ling W.* Ultrafiltration using the AmiconMPS-1 for assessing methadone plasma protein binding. *Ther. Drug Monit.* 1997; 19 (1): 83–87. <https://doi.org/10.1097/00007691-199702000-00015>. PMID: 9029753
26. *Abramson F.P.* Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982; 32 (5): 652–658. <https://doi.org/10.1038/clpt.1982.217>. PMID: 7128006
27. *Romach M.K., Piafsky K.M., Abel J.G., Khouw V., Sellers E.M.* Methadone binding to orosomucoid (alpha 1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 29 (2): 211–217. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.34>. PMID: 7193106
28. *Malpas T.J., Darlow B.A., Lemnox R., Horwood L.J.* Maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 35 (2): 175–177. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.1995.tb01863.x>. PMID: 7677682
29. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 1983; 72 (6): 895–902. PMID: 6139783
30. *Wojnar-Horton R.E., Kristensen J.H., Yapp P., Ilett K.F., Dusc L.J., Hackett L.P.* Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44 (6): 543–547. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00624.x>. PMID: 9431829
31. *McCarthy J.J., Posey B.L.* Methadone levels in human milk. *J. Hum. Lact.* 2000; 16 (2): 115–120. <https://doi.org/10.1177/089033440001600206>. PMID: 11153342
32. *Begg E.J., Malpas T.J., Hackett L.P., Ilett K.F.* Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52 (6): 681–685. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01506.x>. PMID: 11736879
33. *Beckett A.H., Taylor J.F., Casy A.F., Hassan M.M.* The biotransformation of methadone in man: synthesis and identification of a major metabolite. *J. Pharm. Pharmacol.* 1968; 20 (10): 754–762. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1968.tb09634.x>. PMID: 4386743
34. *Verebely K., Volavka J., Mulé S., Resnick R.* Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18 (2): 180–190. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975182180>. PMID: 1149368
35. *Anggård E., Gunne L.M., Homstrand J., McMahon R.E., Sandberg C.G., Sullivan H.R.* Disposition of methadone in methadone maintenance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 17 (3): 258–266. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975173258>. PMID: 1120392
36. *Iribarne C., Berthou F., Baird S., Dréano Y., Picart D., Bail J.P., Beaune P., Ménéz J.F.* Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem. Res. Toxicol.* 1996; 9 (2): 365–373. <http://dx.doi.org/10.1021/tx950116m>. PMID: 8839037
37. *Moody D.E., Alburges M.E., Parker R.J., Collins J.M., Strong J.M.* The involvement of cytochrome P4503A4 in the N-demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25 (12): 1347–1353. PMID: 9394023
38. *Peng P.W., Tumber P.S., Gourlay D.* Review article: perioperative pain management of patients on methadone therapy. *Can. J. Anaesth.* 2005; 52 (5): 513–523. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03016532>. PMID: 15872131
39. *Kharasch E.D., Hoffer C., Whittington D., Sheffels P.* Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 76 (3): 250–269. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2004.05.003>. PMID: 15371986
40. *Foster D.J., Somogyi A.A., Bochner F.* Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47 (4): 403–412. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00921.x>. PMID: 10233205
41. *Bertschy G., Eap C.B., Powell K., Baumann P.* Fluoxetine addition to methadone in addicts: pharmacokinetic aspects. *Ther. Drug Monit.* 1996; 18 (5): 570–572. <https://doi.org/10.1097/00007691-199610000-00008>. PMID: 8885121
42. *Eap C.B., Bertschy G., Powell K., Baumann P.* Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 17 (2): 113–117. <https://doi.org/10.1097/00004714-199704000-00010>. PMID: 10950475
22. *Blinick G., Inturrisi C.E., Jerez E., Wallach R.C.* Amniotic fluid methadone in women maintained on methadone. *Mt. Sinai J. Med.* 1974; 41 (2): 254–259. PMID: 4544621
23. *Blinick G., Inturrisi C.E., Jerez E., Wallach R.C.* Methadone assays in pregnant women and progeny. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 121 (5): 617–621. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(75\)90461-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(75)90461-5). PMID: 1115163
24. *Eap C.B., Cuendet C., Baumann P.* Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47 (3): 338–346. <https://doi.org/10.1038/clpt.1990.37>. PMID: 2311335
25. *Wilkins J.N., Ashofteh A., Setoda D., Wheatley W.S., Huigen H., Ling W.* Ultrafiltration using the AmiconMPS-1 for assessing methadone plasma protein binding. *Ther. Drug Monit.* 1997; 19 (1): 83–87. <https://doi.org/10.1097/00007691-199702000-00015>. PMID: 9029753
26. *Abramson F.P.* Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982; 32 (5): 652–658. <https://doi.org/10.1038/clpt.1982.217>. PMID: 7128006
27. *Romach M.K., Piafsky K.M., Abel J.G., Khouw V., Sellers E.M.* Methadone binding to orosomucoid (alpha 1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 29 (2): 211–217. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.34>. PMID: 7193106
28. *Malpas T.J., Darlow B.A., Lemnox R., Horwood L.J.* Maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 35 (2): 175–177. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.1995.tb01863.x>. PMID: 7677682
29. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 1983; 72 (6): 895–902. PMID: 6139783
30. *Wojnar-Horton R.E., Kristensen J.H., Yapp P., Ilett K.F., Dusc L.J., Hackett L.P.* Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44 (6): 543–547. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00624.x>. PMID: 9431829
31. *McCarthy J.J., Posey B.L.* Methadone levels in human milk. *J. Hum. Lact.* 2000; 16 (2): 115–120. <https://doi.org/10.1177/089033440001600206>. PMID: 11153342
32. *Begg E.J., Malpas T.J., Hackett L.P., Ilett K.F.* Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52 (6): 681–685. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01506.x>. PMID: 11736879
33. *Beckett A.H., Taylor J.F., Casy A.F., Hassan M.M.* The biotransformation of methadone in man: synthesis and identification of a major metabolite. *J. Pharm. Pharmacol.* 1968; 20 (10): 754–762. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1968.tb09634.x>. PMID: 4386743
34. *Verebely K., Volavka J., Mulé S., Resnick R.* Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18 (2): 180–190. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975182180>. PMID: 1149368
35. *Anggård E., Gunne L.M., Homstrand J., McMahon R.E., Sandberg C.G., Sullivan H.R.* Disposition of methadone in methadone maintenance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 17 (3): 258–266. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975173258>. PMID: 1120392
36. *Iribarne C., Berthou F., Baird S., Dréano Y., Picart D., Bail J.P., Beaune P., Ménéz J.F.* Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem. Res. Toxicol.* 1996; 9 (2): 365–373. <http://dx.doi.org/10.1021/tx950116m>. PMID: 8839037
37. *Moody D.E., Alburges M.E., Parker R.J., Collins J.M., Strong J.M.* The involvement of cytochrome P4503A4 in the N-demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25 (12): 1347–1353. PMID: 9394023
38. *Peng P.W., Tumber P.S., Gourlay D.* Review article: perioperative pain management of patients on methadone therapy. *Can. J. Anaesth.* 2005; 52 (5): 513–523. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03016532>. PMID: 15872131
39. *Kharasch E.D., Hoffer C., Whittington D., Sheffels P.* Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 76 (3): 250–269. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2004.05.003>. PMID: 15371986
40. *Foster D.J., Somogyi A.A., Bochner F.* Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47 (4): 403–412. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00921.x>. PMID: 10233205
41. *Bertschy G., Eap C.B., Powell K., Baumann P.* Fluoxetine addition to methadone in addicts: pharmacokinetic aspects. *Ther. Drug Monit.* 1996; 18 (5): 570–572. <https://doi.org/10.1097/00007691-199610000-00008>. PMID: 8885121
42. *Eap C.B., Bertschy G., Powell K., Baumann P.* Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 17 (2): 113–117. <https://doi.org/10.1097/00004714-199704000-00010>. PMID: 10950475

43. Gerber J.G., Rhodes R.J., Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality*. 2004; 16 (1): 36–44. <http://dx.doi.org/10.1002/chir.10303>. PMID: 14628297
44. Wang J.S., DeVane C.L. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone *in vitro*. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31 (6): 742–747. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.6.742>. PMID: 12756206
45. Mégarbane B., Declèves X., Bloch V., Bardin C., Chast F., Baud F.J. Case report: quantification of methadone-induced respiratory depression using toxicokinetic/toxicodynamic relationships. *Crit. Care*. 2007; 11 (1): R5. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5150>. PMID: 17224045
46. Ebert B., Thorkildsen C., Andersen S., Christrup L.L., Hjeds H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 56 (5): 553–559. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00088-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00088-4). PMID: 9783723
47. Liu J.G., Anand K.J. Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001; 38 (1–2): 1–19. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00057-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00057-1). PMID: 11750924
48. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999; 30 (3): 289–304. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00020-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00020-X). PMID: 10567729
49. Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E. Pharmacokinetics of methadone. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2005; 19 (4): 13–24. [https://doi.org/10.1080/J354v19n04\\_05](https://doi.org/10.1080/J354v19n04_05). PMID: 16431829
50. Rando J., Szari S., Kumar G., Lingadevaru H. Methadone overdose causing acute cerebellitis and multi-organ damage. *Am. J. Emerg. Med.* 2016; 34 (2): 343.e1–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.032>. PMID: 26164407
51. Isaacson J.E., Vora N.M. Differential diagnosis and treatment of hearing loss. *Am. Fam. Physician*. 2003; 68 (6): 1125–1132. PMID: 14524400
52. Oh A.K., Ishiyama A., Baloh R.W. Deafness associated with abuse of hydrocodone/acetaminophen. *Neurology*. 2000; 54 (12): 2345. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.12.2345>. PMID: 10881270
53. Ishiyama A., Ishiyama G., Baloh R.W., Evans C.J. Heroin-induced reversible profound deafness and vestibular dysfunction. *Addiction*. 2001; 96 (9): 1363–1364. PMID: 11683145
54. Shaw K.A., Babu K.M., Hack J.B. Methadone, another cause of opioid-associated hearing loss: a case report. *J. Emerg. Med.* 2011; 41 (6): 635–639. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.11.014>. PMID: 21145191
55. Chevillard L., Mégarbane B., Baud F.J., Risède P., Declèves X., Mager D., Milan N., Ricordel I. Mechanisms of respiratory insufficiency induced by methadone overdose in rats. *Addict. Biol.* 2010; 15 (1): 62–80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00184.x>. PMID: 20002023
56. Swegle J.M., Wensel D.D. The safety of methadone hydrochloride. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008; 7 (1): 5–8. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.7.1.5>. PMID: 18171310
57. Fone K.C., Wilson H. The effects of alfentanil and selected narcotic analgesics on the rate of action potential discharge of medullary respiratory neurones in anaesthetized rats. *Br. J. Pharmacol.* 1986; 89 (1): 67–76. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1986.tb11121.x>. PMID: 2879593
58. van den Hoogen R.H., Colpaert F.C. Respiratory effects of morphine in awake unrestrained rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 237 (1): 252–259. PMID: 3083095
59. Shook J.E., Watkins W.D., Camporesi E.M. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (4): 895–909. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/142.4.895>. PMID: 2171388
60. Bailey P.L., Lu J.K., Pace N.L., Orr J.A., White J.L., Hamber E.A., Slawson M.H., Crouch D.J., Rollins D.E. Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *N. Engl. J. Med.* 2000 26; 343 (17): 1228–1234. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200010263431705>. PMID: 11071674
61. Pfeiffer A., Feuerstein G., Kopin I.J., Faden A.I. Cardiovascular and respiratory effects of mu-, delta- and kappa-opiate agonists microinjected into the anterior hypothalamic brain area of awake rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 225 (3): 735–741. PMID: 6306217
62. Zyroff J., Slovis T.L., Nagler J. Pulmonary edema induced by oral methadone. *Radiology*. 1974; 112 (3): 567–568. <http://dx.doi.org/10.1148/112.3.567>. PMID: 4843287
63. Wilson K.C., Saukkonen J.J. Acute respiratory failure from abused substances. *J. Intensive Care Med.* 2004; 19: 183–193. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066604263918>. PMID: 15296619
64. Milroy C.M., Forrest A.R.W. Methadone deaths: a toxicological analysis. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53 (4): 277–281. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.53.4.277>. PMID: 10823123
65. Sánchez Hernández A.M., Atienza Fernández F., Arenal Maíz A., González Torrecilla E., Puchol Calderón A., Almendral Garrote J.
43. Gerber J.G., Rhodes R.J., Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality*. 2004; 16 (1): 36–44. <http://dx.doi.org/10.1002/chir.10303>. PMID: 14628297
44. Wang J.S., DeVane C.L. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone *in vitro*. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31 (6): 742–747. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.6.742>. PMID: 12756206
45. Mégarbane B., Declèves X., Bloch V., Bardin C., Chast F., Baud F.J. Case report: quantification of methadone-induced respiratory depression using toxicokinetic/toxicodynamic relationships. *Crit. Care*. 2007; 11 (1): R5. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5150>. PMID: 17224045
46. Ebert B., Thorkildsen C., Andersen S., Christrup L.L., Hjeds H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 56 (5): 553–559. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00088-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00088-4). PMID: 9783723
47. Liu J.G., Anand K.J. Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001; 38 (1–2): 1–19. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00057-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00057-1). PMID: 11750924
48. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999; 30 (3): 289–304. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00020-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00020-X). PMID: 10567729
49. Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E. Pharmacokinetics of methadone. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2005; 19 (4): 13–24. [https://doi.org/10.1080/J354v19n04\\_05](https://doi.org/10.1080/J354v19n04_05). PMID: 16431829
50. Rando J., Szari S., Kumar G., Lingadevaru H. Methadone overdose causing acute cerebellitis and multi-organ damage. *Am. J. Emerg. Med.* 2016; 34 (2): 343.e1–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.032>. PMID: 26164407
51. Isaacson J.E., Vora N.M. Differential diagnosis and treatment of hearing loss. *Am. Fam. Physician*. 2003; 68 (6): 1125–1132. PMID: 14524400
52. Oh A.K., Ishiyama A., Baloh R.W. Deafness associated with abuse of hydrocodone/acetaminophen. *Neurology*. 2000; 54 (12): 2345. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.12.2345>. PMID: 10881270
53. Ishiyama A., Ishiyama G., Baloh R.W., Evans C.J. Heroin-induced reversible profound deafness and vestibular dysfunction. *Addiction*. 2001; 96 (9): 1363–1364. PMID: 11683145
54. Shaw K.A., Babu K.M., Hack J.B. Methadone, another cause of opioid-associated hearing loss: a case report. *J. Emerg. Med.* 2011; 41 (6): 635–639. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.11.014>. PMID: 21145191
55. Chevillard L., Mégarbane B., Baud F.J., Risède P., Declèves X., Mager D., Milan N., Ricordel I. Mechanisms of respiratory insufficiency induced by methadone overdose in rats. *Addict. Biol.* 2010; 15 (1): 62–80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00184.x>. PMID: 20002023
56. Swegle J.M., Wensel D.D. The safety of methadone hydrochloride. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008; 7 (1): 5–8. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.7.1.5>. PMID: 18171310
57. Fone K.C., Wilson H. The effects of alfentanil and selected narcotic analgesics on the rate of action potential discharge of medullary respiratory neurones in anaesthetized rats. *Br. J. Pharmacol.* 1986; 89 (1): 67–76. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1986.tb11121.x>. PMID: 2879593
58. van den Hoogen R.H., Colpaert F.C. Respiratory effects of morphine in awake unrestrained rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 237 (1): 252–259. PMID: 3083095
59. Shook J.E., Watkins W.D., Camporesi E.M. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (4): 895–909. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/142.4.895>. PMID: 2171388
60. Bailey P.L., Lu J.K., Pace N.L., Orr J.A., White J.L., Hamber E.A., Slawson M.H., Crouch D.J., Rollins D.E. Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *N. Engl. J. Med.* 2000 26; 343 (17): 1228–1234. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200010263431705>. PMID: 11071674
61. Pfeiffer A., Feuerstein G., Kopin I.J., Faden A.I. Cardiovascular and respiratory effects of mu-, delta- and kappa-opiate agonists microinjected into the anterior hypothalamic brain area of awake rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 225 (3): 735–741. PMID: 6306217
62. Zyroff J., Slovis T.L., Nagler J. Pulmonary edema induced by oral methadone. *Radiology*. 1974; 112 (3): 567–568. <http://dx.doi.org/10.1148/112.3.567>. PMID: 4843287
63. Wilson K.C., Saukkonen J.J. Acute respiratory failure from abused substances. *J. Intensive Care Med.* 2004; 19: 183–193. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066604263918>. PMID: 15296619
64. Milroy C.M., Forrest A.R.W. Methadone deaths: a toxicological analysis. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53 (4): 277–281. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.53.4.277>. PMID: 10823123
65. Sánchez Hernández A.M., Atienza Fernández F., Arenal Maíz A., González Torrecilla E., Puchol Calderón A., Almendral Garrote J.

## Reviews

- Torsades de pointes during methadone treatment. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005; 58 (10): 1230–1232. <https://doi.org/10.1157/13079918>. PMID: 16238992
66. Chugh S.S., Socoteanu C., Reinier K., Waltz J., Jui J., Gunson K. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *Am. J. Med.* 2008; 121 (1): 66–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.10.009>. PMID: 18187075
  67. Cruciani R.A. Methadone: to ECG or not to ECG...That is still the question. *J. Pain Symptom. Manage.* 2008; 36 (5): 545–552. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.11.003>. PMID: 18440771
  68. Wedam E.F., Bigelow G.E., Johnson R.E., Nuzzo P.A., Haigney M.C. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (22): 2469–2475. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.22.2469>. PMID: 18071169
  69. Walley A.Y., Doe-Simkins M., Quinn E., Pierce C., Xuan Z., Ozonoff A. Opioid overdose prevention with intranasal naloxone among people who take methadone. *J. Subst. Abuse Treat.* 2013; 44 (2): 241–247. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2012.07.004>. PMID: 22980450
  70. Кузнецов О.А., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Федоров А.В., Лоладзе А.Т. Острое повреждение почек при отравлениях метадонном: причины, патогенез, терапия. *Наркология.* 2016; 15 (8): 62–67.
  71. Poletini A., Groppi A., Vignali C., Montagna M. Fully-automated systematic toxicological analysis of drugs, poisons, and metabolites in whole blood, urine, and plasma by gas chromatography-full scan mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 1998; 713 (1): 265–279. [http://doi.org/10.1016/S0378-4347\(98\)00062-0](http://doi.org/10.1016/S0378-4347(98)00062-0). PMID: 9700563
  72. Менделевич В.Д. Метадоновая зависимость и программа метадоновой поддерживающей терапии. *Наркология.* 2007; 6 (9): 67–72.
  73. Nielsen S., Larance B., Degenhardt L., Gowing L., Kehler C., Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9 (5): CD011117. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011117.pub2>. PMID: 27157143
  74. Mattick R.P., Kimber J., Breen C., Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 16 (2): CD002207. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002207.pub2>. PMID: 15266465
  75. Vignali C., Stramesi C., Morini L., Pozzi F., Groppi A. Methadone-related deaths. A ten year overview. *Forensic. Sci. Int.* 2015; 257: 172–176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.08.017>. PMID: 26360592
  76. Надеждин А.В. Перспективы внедрения «заместительной терапии» у больных опиоидной наркоманией в России. *Наркология.* 2002; 1 (2): 42–44.
  77. Иванец Н.Н., Алтшулер В.Б. «Заместительная терапия» наркомании метадонном и другими опиоидными наркотиками: происхождение, суть и тенденции. *Вопросы наркологии.* 2004; 2: 3–7.
  78. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (1): 1–9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00003>. PMID: 23277895
  79. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal in Russian cities. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (8): 1051–1060. <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.811080>. PMID: 23730942
  80. Kerr D., Kelly A.M., Dietze P., Jolley D., Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction.* 2009; 104 (12): 2067–2074. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02724.x>. PMID: 19922572
  81. Sporer K.A., Firestone J., Isaacs S.M. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad. Emerg. Med.* 1996; 3 (7): 660–667. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03487.x>. PMID: 8816181
  82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community-based opioid overdose prevention programmes providing naloxone — United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61 (6): 101–105. PMID: 22337174
  83. Burris S., Norland J., Edlin B.R. Legal aspects of providing naloxone to heroin users in the United States. *Int. J. Drug Policy.* 2001; 12 (3): 237–248.
  84. Just B., Delva E., Camus Y., Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology.* 1992; 76 (1): 60–64. <https://doi.org/10.1097/00005542-199201000-00009>. PMID: 1729937
  85. Kim H.K., Nelson L.S. Effectiveness of low dose naloxone to reverse respiratory depression in opioid intoxication. *Clin. Toxicol.* 2012; 50 (7): 577–578.
  86. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. М.: МИА; 2008: 576.
  87. Лужников Е.А., Ильяшенко К.К., Ястребова Е.В., Калянова Н.А., Епифанова Н.М., Гольдфарб Ю.С., Петров С.И., Бадалян А.В., Мелконян Ш.Л., Маткевич В.А., Суходолова Г.Н., Ливанов А.С., Ельков
  - Torsades de pointes during methadone treatment. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005; 58 (10): 1230–1232. <https://doi.org/10.1157/13079918>. PMID: 16238992
  66. Chugh S.S., Socoteanu C., Reinier K., Waltz J., Jui J., Gunson K. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *Am. J. Med.* 2008; 121 (1): 66–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.10.009>. PMID: 18187075
  67. Cruciani R.A. Methadone: to ECG or not to ECG...That is still the question. *J. Pain Symptom. Manage.* 2008; 36 (5): 545–552. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.11.003>. PMID: 18440771
  68. Wedam E.F., Bigelow G.E., Johnson R.E., Nuzzo P.A., Haigney M.C. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (22): 2469–2475. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.22.2469>. PMID: 18071169
  69. Walley A.Y., Doe-Simkins M., Quinn E., Pierce C., Xuan Z., Ozonoff A. Opioid overdose prevention with intranasal naloxone among people who take methadone. *J. Subst. Abuse Treat.* 2013; 44 (2): 241–247. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2012.07.004>. PMID: 22980450
  70. Kuznetsov O.A., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Fedorov A.V., Loladze A.T. [Acute kidney injury in cases of poisoning with methadone: causes, pathogenesis, therapy]. *Narkologiya.* 2016; 15 (8): 62–67. [In Russ.]
  71. Poletini A., Groppi A., Vignali C., Montagna M. Fully-automated systematic toxicological analysis of drugs, poisons, and metabolites in whole blood, urine, and plasma by gas chromatography-full scan mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 1998; 713 (1): 265–279. [http://doi.org/10.1016/S0378-4347\(98\)00062-0](http://doi.org/10.1016/S0378-4347(98)00062-0). PMID: 9700563
  72. Mendeleevich V.D. Methadone dependence and methadone maintenance therapy program. *Narkologiya.* 2007; 6 (9): 67–72. [In Russ.]
  73. Nielsen S., Larance B., Degenhardt L., Gowing L., Kehler C., Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9 (5): CD011117. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011117.pub2>. PMID: 27157143
  74. Mattick R.P., Kimber J., Breen C., Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 16 (2): CD002207. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002207.pub2>. PMID: 15266465
  75. Vignali C., Stramesi C., Morini L., Pozzi F., Groppi A. Methadone-related deaths. A ten year overview. *Forensic. Sci. Int.* 2015; 257: 172–176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.08.017>. PMID: 26360592
  76. Nadezhdin A.V. Prospects for the introduction of «substitution therapy» in patients with opioid addiction in Russia. *Narkologiya.* 2002; 1 (2): 42–44. [In Russ.]
  77. Ivanets N.N., Altshuler V.B. «Substitution therapy» of drug addiction with methadone and other opioid drugs: the origin, essence and trends. *Voprosy Narkologii.* 2004; 2: 3–7. [In Russ.]
  78. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (1): 1–9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00003>. PMID: 23277895
  79. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal in Russian cities. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (8): 1051–1060. <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.811080>. PMID: 23730942
  80. Kerr D., Kelly A.M., Dietze P., Jolley D., Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction.* 2009; 104 (12): 2067–2074. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02724.x>. PMID: 19922572
  81. Sporer K.A., Firestone J., Isaacs S.M. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad. Emerg. Med.* 1996; 3 (7): 660–667. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03487.x>. PMID: 8816181
  82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community-based opioid overdose prevention programmes providing naloxone — United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61 (6): 101–105. PMID: 22337174
  83. Burris S., Norland J., Edlin B.R. Legal aspects of providing naloxone to heroin users in the United States. *Int. J. Drug Policy.* 2001; 12 (3): 237–248.
  84. Just B., Delva E., Camus Y., Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology.* 1992; 76 (1): 60–64. <https://doi.org/10.1097/00005542-199201000-00009>. PMID: 1729937
  85. Kim H.K., Nelson L.S. Effectiveness of low dose naloxone to reverse respiratory depression in opioid intoxication. *Clin. Toxicol.* 2012; 50 (7): 577–578.
  86. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Clinical toxicology. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2008: 576.
  87. Luzhnikov E.A., Ilyashenko K.K., Yastrebova E.V., Kalyanova N.A., Epifanova N.M., Goldfarb Yu.S., Petrov S.I., Badalyan A.V., Melkonyan Sh.L., Matkevich V.A., Sukhodolova G.N., Livanov A.S., Elkov

- А.Н., Марченкова Л.В. Клиника, диагностика и лечение острых отравлений наркотиками. Методические рекомендации. М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского; 2000: 12.
88. Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т. Коррекция неспецифических поражений при острых отравлениях наркотическими веществами из группы опиатных наркотиков у больных в критическом состоянии. *Воен.-мед. журнал.* 2011; 332 (11): 36–39. PMID: 22329170
  89. Алехнович А.В., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С. Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 58 – 60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>
  90. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Глушков С.И., Коваленко А.Л. Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений. *Клин. медицина.* 2016; 94 (5): 339–346. <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-340-347>
  91. Александрович Ю.С., Пишенинов К.В. Инфузионные антигипоксанты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
  92. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (6): 65–82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>
  93. Ивницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб: 1998; 82.
  94. Александров М.В., Васильев С.А., Кузнецов О.А., Андрианов А.Ю., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В. Использование цитофлавина в комплексе нейрометаболической терапии острой церебральной недостаточности при острых отравлениях нейротропными ядами. *Клин. медицина.* 2010; 88 (2): 58–61. PMID: 21105475
  95. Kwong L.K., Sohal R.S. Substrate and site specificity of hydrogen peroxide generation in mouse mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998; 350 (1): 118–126. <http://dx.doi.org/10.1006/abbi.1997.0489>. PMID: 9466828
  96. Suzuki M., Muraoka H., Kurata M., Agar N.S. Glutathione reductase activity and flavin concentration in guinea-pig tissues. *Exp. Anim.* 1999; 48 (3): 199–202. <https://doi.org/10.1538/expanim.48.199>. PMID: 10480025
  97. Thiemermann C., Bowes J., Myint F.P., Vane J.R. Inhibition of the activity of poly (ADP ribose) synthetase reduces ischemia-reperfusion injury in the heart and skeletal muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94 (2): 679–683. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.2.679>. PMID: 9012844
  98. Дунаев В.В., Тишкин В.С., Евдокимов Е.И. К механизму действия рибоксина. *Фармакол. токсикология.* 1989; 52 (6): 56–58. PMID: 2483141
  - Marchenkova L.V. Clinical presentation, diagnosis and treatment of acute drug poisoning. Guidelines. Moscow: NII SP Imeni N.V. Sklifosovskogo; 2000: 12. [In Russ.]
  88. Shilov V.V., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Shikalova I.A., Loladze A.T. Correction of nonspecific damages in acute poisoning of substance from the group of opiate drug in patients in critical condition. *Voenno-Meditsinsky Zhurnal.* 2011; 332 (11): 36–39. PMID: 22329170. [In Russ.]
  89. Alekhovich A.V., Ilyashenko K.K., Yelkov A.N., Lezhenina N.F., Livanov A.S. Comparative assessment of the clinical efficacy of antihypoxants in patients with acute poisoning by psychotropic agents. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>. [In Russ., In Engl.]
  90. Livanov G.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Loladze A.T., Glushkov S.I., Kovalenko A.L. The use of reamberin in combined intensive care of acute poisoning. *Klinicheskaya Meditsina.* 2016; 94 (5): 339–346. <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-340-347>. [In Russ., In Engl.]
  91. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ., In Engl.]
  92. Orlov Y.P., Govorova N.V. Role of succinates in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2014; 10 (6): 65–82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>. [In Russ., In Engl.]
  93. Imitsky Yu.Yu. Succinic acid in the system of metabolic correction of the functional state and resistance of the organism. Sankt Peterburg: 1998; 82. [In Russ.]
  94. Aleksandrov M.V., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A., Andrianov A.Yu., Shikalova I.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V. The use of cytoflavin in combined neurometabolic therapy of acute cerebral insufficiency associated with acute poisoning with neurotropic poisons. *Klinicheskaya Meditsina.* 2010; 88 (2): 58–61. PMID: 21105475. [In Russ.]
  95. Kwong L.K., Sohal R.S. Substrate and site specificity of hydrogen peroxide generation in mouse mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998; 350 (1): 118–126. <http://dx.doi.org/10.1006/abbi.1997.0489>. PMID: 9466828
  96. Suzuki M., Muraoka H., Kurata M., Agar N.S. Glutathione reductase activity and flavin concentration in guinea-pig tissues. *Exp. Anim.* 1999; 48 (3): 199–202. <https://doi.org/10.1538/expanim.48.199>. PMID: 10480025
  97. Thiemermann C., Bowes J., Myint F.P., Vane J.R. Inhibition of the activity of poly (ADP ribose) synthetase reduces ischemia-reperfusion injury in the heart and skeletal muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94 (2): 679–683. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.2.679>. PMID: 9012844
  98. Dunaev V.V., Tishkin V.S., Evdokimov E.I., Belai I.M. The mechanism of action of riboxin. *Farmakologiya i Toksikologiya.* 1989; 52 (6): 56–58. PMID: 2483141. [In Russ.]

Поступила 06.03.17

Received 06.03.17

## 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 последипломного 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

## Особенности периоперационного ведения пожилых больных при эндоскопическом трансфеноидальном удалении опухолей хиазмально-селлярной области

А. Б. Курносов, А. Ю. Лубнин, П. Л. Калинин

Национальный Научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Россия, 125047, г. Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16

## Peculiarities of the Perioperative Care of Elderly Patients Undergoing Endoscopic Transsphenoidal Removal of Tumors in the Chiasmatic-Sellar Area

Alexey B. Kurnosov, Andrey Yu. Lubnin, Pavel L. Kalinin

N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, 16 Tverskaiya-Ymskaiya 4th Str., Moscow 125047, Russia

В наши дни, в век бурного внедрения в нейрохирургию цифровых и оптико-волоконных технологий, активно развивается метод удаления опухолей хиазмально-селлярной области эндоскопическим эндоназальным трансфеноидальным доступом, который считается малотравматичным и хорошо переносится больными, в результате чего расширяется возможность оперировать соматически ослабленных больных, а также людей старшей возрастной группы. Учитывая эти факты, а также данные мировой статистики, указывающие на неуклонную тенденцию старения населения в развитых странах, в том числе и в России, оптимизация периоперационного ведения пожилых больных, имеющих опухоль хиазмально-селлярной области, становится наиболее приоритетной задачей. Для ее решения в данной статье рассмотрены основные нюансы периоперационного ведения пожилых больных, имеющих патологию хиазмально-селлярной области: особенности их соматического статуса и возможные варианты их предоперационного состояния. Также представлены современные и наиболее приемлемые альтернативные варианты решения этой непростой проблемы: внедрение современных методик анестезии, борьба с послеоперационной когнитивной дисфункцией, послеоперационным болевым синдромом и послеоперационной тошнотой и рвотой.

**Ключевые слова:** пожилые больные с опухолью хиазмально-селлярной области; эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный доступ; трансназальная хирургия; нейрохирургия; нейроанестезиология; регионарная анестезия; виды анестезий при проведении трансфеноидальной операции; снижение фармакологической нагрузки на пожилого больного; блокада крылонебного узла; ксенон в нейрохирургии; севофлоран; анестезия дексметомидином; послеоперационная тошнота и рвота у нейрохирургических больных; послеоперационная когнитивная дисфункция у пожилых

Nowadays, in the age of rapid introduction of digital and fiber-optic technologies in neurosurgery, a technique for removal of tumors in the chiasmatic-sellar area via an endoscopic transsphenoidal endonasal approach is actively developed; this technique is considered less invasive and is well tolerated by patients, thus permitting to operate patients with somatic complications, as well as the elderly. Taking into account these facts, as well as world statistic data indicating a continuous trend of population aging in developed countries, including Russia, optimization of the perioperative care of elderly patients with a tumor of the chiasmatic-sellar area becomes the problem of highest priority. In order to solve it, this review discusses the basic peculiarities of the perioperative management of elderly patients (characteristics of their somatic status and possible variants of the pre-operative state) with a pathology in the chiasmatic-sellar region; it also presents the modern and most acceptable alternative solutions of this difficult problem (introduction of modern methods of anesthesia, management of the postoperative cognitive dysfunction, postoperative pain syndrome, and postoperative nausea and vomiting).

**Keywords:** elderly patients with a tumor of the chiasmatic-sellar region; endoscopic endonasal transsphenoidal approach; transnasal surgery; neurosurgery; neuroanesthesiology; regional anesthesia; anesthesia types during transsphenoidal surgery; reducing the pharmacological load on an elderly patient; pterygopalatine ganglion blockade; xenon in neurosurgery; sevoflurane; anesthesia with dexmedetomidine; postoperative nausea and vomiting in neurosurgical patients; postoperative cognitive dysfunction in the elderly

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-64-82

Адрес для корреспонденции:

Алексей Курносов  
E-mail: stail3311@gmail.com

Correspondence to:

Alexey Kurnosov  
E-mail: stail3311@gmail.com

## Введение

Активное внедрение новейших цифровых и эндоскопических технологий в нейрохиргию за последние три десятилетия, положило начало развитию новой методике удаления опухолей хиазмально-селлярной области (ХСО) — с помощью эндоскопического эндоназального трансфеноидального доступа (ЭЭТД), с использованием которого в настоящее время оперируется подавляющая часть опухолей ХСО [1, 2].

ЭЭТД при сравнении с другими методиками (транскраниальное удаление опухолей ХСО, микрохирургическое трансфеноидальное удаление опухоли ХСО) характеризуется достаточно низкой частотой осложнений (2–4%), малотравматичностью, хорошей визуализацией операционного поля, позволяет значительно сократить время операции и, как следствие, хорошей переносимостью больными [1]. Данные достоинства ЭЭТД позволили расширить показания к оперативному вмешательству у соматически отягощенных и у пожилых больных (65 лет и старше по классификации ВОЗ), нередко имеющих клинически значимую сопутствующую соматическую патологию, особенно сердечно-сосудистую, и/или гормональные нарушения (гиперсекреция гормонов гипофиза, или наоборот, гипопитуитарные нарушения), связанные с особенностями структуры и роста опухоли ХСО [1–4]. Все эти моменты являются крайне актуальными в наши дни, учитывая, что количество пожилых больных неуклонно растет, а по данным, представленных в исследованиях Turner H. E. и Hong J. приблизительно 7% гипофизарных опухолей приходится именно на долю пожилых больных. Авторы отмечают, что у пожилых чаще встречаются гормонально неактивные опухоли (62%), которые проявляют себя симптомами масс-эффекта, основными из которых у них являются зрительные расстройства (60–84%) и гипопитуитаризм (42%) [5, 6]. Кроме того, мировая статистика показывает, что к 2035 году количество пожилых людей в мировой популяции увеличится с 16 до 24%, а к 2050 до 30% соответственно, можно предположить, что увеличится количество пожилых больных с опухолями ХСО, что несомненно выводит задачу разработки и внедрения эффективного периоперационного ведения данной категории больных весьма актуальной [7–9].

Следует отметить, что в клинической практике, паспортный возраст часто не совпадает с биологическим, напротив, между ними нередко существует весьма значительное несоответствие. Поэтому отказ в анестезиологическом пособии на основании только цифр возраста, по своей сути, представляется крайне неоправданным [10–12]. На этом фоне особую значимость представляет

## Introduction

Active introduction of the latest digital and endoscopic techniques in neurosurgery over the past three decades has initiated the development of a new technique of removing tumors of the chiasmatic-sellar area (CSA) using an endoscopic endonasal transsphenoidal approach (EETA), which is currently used in surgeries for removal of most CSA tumors [1, 2].

When compared with other techniques (transcranial removal of CSA tumors, microsurgical transsphenoidal removal of a CSA tumor), EETA is characterized by a relatively low incidence of complications (2–4%), it is less traumatic, provides a good visualization of the surgical field, significantly reduces the surgery time and, as a result, well tolerated by patients [1]. These advantages of EETA permitted to broaden the list of indications for surgical interventions in patient with somatic complications and in elderly patients (65 years or older, according to the WHO classification) often with a clinically significant concurrent somatic pathology, especially the cardiovascular and/or hormonal disorders (pituitary hormone hypersecretion or, on the contrary, hypopituitary disorders), related to the structural characteristics and growth of CSA tumors [1–4]. All these issues are extremely urgent nowadays, considering the fact that the number of elderly patients is steadily growing. According to data presented in studies by H. E. Turner and Hong J., approximately 7% of pituitary tumors are found in the elderly patients. The authors noted that hormonally inactive tumors (62%) were more common in the elderly and manifested themselves through the mass effect symptoms, the main of which represented visual disorders (60–84%) and hypopituitarism (42%) [5, 6]. In addition, world statistics shows that by year 2035 the number of elderly persons in the world population will rise from 16 to 24%, and by 2050 it will be up to 30%, respectively. It could be assumed that the number of elderly patients with CSA tumors will be increased; therefore, the task of developing and implementing effective surgical management for this category of patients is undoubtedly very urgent [7–9].

It should be noted that in clinical practice, the passport age often does not coincide with the biological age; on the contrary, there is often a significant discrepancy between them. Therefore, refusal to perform the anesthesiological support based only on the age is, therefore, unwarranted [10–12]. At that, the preoperative detection of potential age-related somatic changes related to impairment of basal metabolism, reduced compensatory-adaptive capacities of the cardiovascular and respiratory systems, as well as the liver and kidneys is very important [13–15]. In addition, there is a chance that by the time of CSA tumor detection, elderly patients often have already been subjected to serious surgical procedures, such as

предоперационное выявление у больного потенциально возможных, обусловленных возрастом, соматических изменений, связанных с нарушением основного обмена, снижением компенсаторно-приспособительных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также функции печени и почек [13–15]. Кроме того, существует вероятность, что к моменту обнаружения опухоли ХСО пожилые больные нередко уже подвергались весьма серьезным хирургическим вмешательствам, например, таким, как аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий, протезирование магистральных сосудов и клапанов сердца, резекция различных органов, что также ставит анестезиолога перед решением весьма сложных задач в выборе оптимальной методики анестезии. Таким образом, при планировании успешного анестезиологического обеспечения пожилому больному необходимо учитывать возрастные физиологические особенности, наличие и степень компенсации сопутствующей патологии и специфику основной патологии ХСО, а также осуществлять пристальный периоперационный контроль за его соматическим статусом [16–18].

**Особенности предоперационного состояния пожилых больных с патологией ХСО.** Для проведения адекватного анестезиологического пособия у пожилых больных необходимо учитывать ряд особенностей, а именно, функциональные, метаболические и морфологические возрастные изменения, с которыми может быть связано существенное снижение резервов и адаптационных возможностей организма. Отмечено, что после 30 лет активность физиологических обменных процессов в организме снижается в среднем на 1% в год. Таким образом, к 65–70 годам, основной обмен составляет примерно 60% от нормы. На этом фоне процессы биотрансформации анестетиков и других препаратов, а также экскреция продуктов их обмена, будут нарушаться, что может привести к нежелательным клиническим проявлениям во время анестезии и операции [16].

Среди возрастных особенности наиболее значимыми при проведении анестезии, следует считать изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем [7, 16, 18].

С возрастом происходит склерозирование сосудов, что приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) кровотоку, предрасполагает к артериальной гипертензии (АГ) и увеличению нагрузки на сердце. Кроме того, склероз коронарных артерий ведет к дистрофическим изменениям миокарда и снижению функциональных резервов сердца, а также поражению его проводящей системы, что может стать причиной нарушения сократимости миокарда и различных расстройств сердечного ритма. В таких условиях интраоперационный стресс, неста-

coronary artery bypass surgery, coronary artery stenting, prosthetics of major vessels and heart valves, resection of the various organs, thus also making real challenges for an anesthesiologist in selecting the optimal methods of anesthesia. Therefore, when planning a successful anesthetic support for an elderly patient, age-related physiological characteristics, the existence and extent of compensation of comorbidities and specifics of the underlying CSA pathology should be taken into account, as well as close perioperative monitoring of their somatic status should be performed [16–18].

**Features of the preoperative state of elderly patients with CSA pathology.** In order to perform a proper anesthetic support in elderly patients, a number of features should be taken into account, namely, age-related functional, metabolic and morphological changes, which may be related to a substantial decrease of reserves and adaptive capabilities of the organism. It has been noted that after the age of 30, the activity of physiological metabolic processes in the body is reduced on average by 1% per year. Therefore, by the age of 65–70, the basal metabolic rate is approximately 60% of the normal value. At that, the biotransformation processes in anesthetics and other drugs, as well as excretion of their metabolism products will be impaired, thus leading to undesirable clinical manifestations during anesthesia and the surgery [16].

Changes in the cardiovascular and respiratory systems should be considered the most significant age-related features during anesthesia [7, 16, 18].

Blood vessels harden with age, thus leading to an increase in total peripheral vascular resistance (TPVR) predisposes to arterial hypertension (AH) and increases the load on the heart. In addition, sclerosis of the coronary arteries leads to dystrophic changes of myocardium and cardiac functional reserves decrease, as well as affects its conduction system, thus causing impairment of myocardial contractility and various disorders of the heart rhythm. In such circumstances, the intraoperative stress, unstable hemodynamics, and blood loss can quickly lead to disorders of normal coronary and cerebral perfusion. It should be noted that decreased cardiac output (CO) and peripheral blood circulation disorder specific for the elderly on background of the above changes determine the hypersensitivity to the cardiosuppressive effect of anesthetics and a disposition to unstable hemodynamics, and, furthermore, contribute to the disruption of the body's saturation with anesthetics and their excretion during the anesthesia recovery [16, 17].

Reduced lung capacity, increased residual volume, dead space, and pulmonary shunt associated with the dystrophic processes in the lungs, age-related sclerosis of alveoli and emphysema, increased rigidity of the chest, and reduced elasticity of the

бильная гемодинамика, кровопотеря, могут быстро приводить к расстройствам нормальной коронарной и церебральной перфузии. Необходимо отметить, что свойственные, на фоне вышеописанных изменений, пожилым больным уменьшение сердечного выброса (СВ) и нарушение периферического кровообращения, обуславливают повышенную чувствительность к кардиодепрессивному действию анестетиков и склонность к нестабильной гемодинамике, а кроме того, способствуют нарушению насыщения организма анестетиками и их выведения при выходе из наркоза [16, 17].

Из возрастных изменений дыхательной системы наиболее значимыми следует считать уменьшение жизненной емкости легких, увеличение остаточного объема, мертвого пространства и легочного шунта, которые связаны с дистрофическими процессами в легких, возрастным склерозированием альвеол и эмфиземой, повышением ригидности грудной клетки и снижением эластичности легочной ткани. Эти изменения нарушают эффективный газообмен и могут приводить к снижению насыщения гемоглобина крови кислородом, что способствует быстрому нарастанию гипоксии при проблемах с вентиляцией легких и повышает риск возникновения нарушения коронарной и церебральной оксигенации [19]. Кроме того, с возрастом ослабляется функция мукоцилиарного эпителия и нарушается дренажная функция трахеи и бронхов, что создает дополнительные условия для гиповентиляции, снижения уровня  $pO_2$  и повышению уровня  $pCO_2$  крови [17].

Таким образом, вышеописанные изменения, на фоне сниженной функции коры надпочечников у пожилых, делают их более восприимчивыми к стрессу, периоперационным колебаниям гемодинамики и гипоксии [16, 20].

Кроме того, крайне важным фактором при планировании анестезиологического пособия пожилым больным с опухолями ХСО, считается патологическое изменение органов и систем, связанное с гормональной активностью опухолей ХСО и особенностями их роста (гиперпродукция гормонов гипофиза или гипопитуитаризм) [21]. Под влиянием гормонального дисбаланса, могут возникать метаболические и эндокринные изменения, которые со временем будут приводить к клинически значимым соматическим нарушениям, а в совокупности с имеющимися у пожилого больного возрастными патофизиологическими особенностями, приведут к значительному повышению чувствительности сердечно-сосудистой системы к кардиодепрессивному действию анестетиков, периоперационному стрессу и повысят степень анестезиологического риска. Наибольшую опасность в этом аспекте представляет длительная гиперпродукция различных гормонов гипофиза (соматотропного (СТГ), аденокортико-

lung parenchyma should be considered the most important age-related changes in the respiratory system. These changes affect the efficient gas exchange and may lead to decreased hemoglobin saturation with oxygen, thus contributing to a rapid increase of hypoxia in the case of problems with lung ventilation and increasing the risk of impairment of coronary and cerebral oxygenation [21]. In addition, the function of mucociliary epithelium weakens with age and the drainage function of the trachea and bronchi impairs, thus creating additional conditions for hypoventilation, reduced  $pO_2$  level and increased  $rCO_2$  level [19].

Therefore, the above changes with underlying impaired function of the adrenal cortex in the elderly make them more susceptible to stress, perioperative hemodynamic fluctuation, and hypoxia [16, 20].

In addition, pathological changes in organs and systems associated with the hormonal activity of CSA tumors and peculiarities of their growth (overproduction of pituitary hormones or hypopituitarism) are considered a very important factor in planning the anesthetic support of the elderly with CSA tumors [21]. Under the influence of hormonal imbalances, there may be metabolic and endocrine changes eventually leading to clinically significant somatic disorders. In combination with the age-related pathophysiological features in an elderly patient they will significantly enhance the sensitivity of the cardiovascular system to the cardiosuppressive effect of anesthetics and perioperative stress and increase the degree of the anesthetic risk. Prolonged overproduction of different pituitary hormones (somatotrophic (STH), adrenocorticotrophic (ACTH), thyroid-stimulating (TSH) and prolactin (PRL)) represents the greatest danger, because it can lead to severe metabolic, endocrine and electrolyte changes manifested itself primarily through impairment of the cardiovascular system [3, 4, 22–32].

Insulin-resistant diabetes with the rapid development of microangiopathies and macroangiopathies [4] is typical (50% of patients) for the overproduction of STH in addition to the widely discussed anatomical changes («difficult airway») [33]. There was a clear correlation between diabetes, development of cardiovascular complications, registered in 50% of such patients, and mortality [32, 34, 35]. In addition, 25–50% of patients with chronic overproduction of STH suffer from drug-resistant AH, and 50–70% of patients present pathological left ventricular hypertrophy (LVH), that can significantly impair the diastolic and systolic heart function resulting in a decreased CO [4, 24, 32]. At the same time, the prolonged overproduction of STH can lead to the development of cardiomegaly, which together with LVH, diabetic angiopathies, metabolic myocardial disorders, and chronic tissue hypoxia may ultimately lead to the development of cardiomyopathy

тропного (АКТГ), тиреотропного (ТТГ) и пролактина (ПРЛ)), которая может приводить к грубым метаболическим, эндокринным и электролитным изменениям, проявляющихся в первую очередь нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы [3, 4, 22–32].

Для гиперпродукции СТГ, кроме широко обсуждаемых анатомических изменений («трудных дыхательных путей») [33], характерно (50% больных) наличие инсулинрезистентной формы сахарного диабета с быстрым развитием микро- и макроангиопатий [4]. Отмечена четкая корреляция между наличием диабета, развитием сердечно-сосудистых осложнений, выявляющихся у 50% таких больных, и летальностью [32, 34, 35]. Кроме того, 25–50% больных с хронической гиперпродукцией СТГ страдают сложно поддающейся медикаментозной коррекции АГ, а у 50–70% выявляется патологическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая может заметно нарушать диастолическую и систолическую функции сердца, приводя к снижению СВ [4, 24, 32]. Также, длительная гиперпродукция СТГ может привести к развитию кардиомегалии, которая в совокупности с ГЛЖ, диабетическими ангиопатиями, метаболическими нарушениями миокарда и хронической тканевой гипоксией, может в итоге привести к развитию кардиомиопатии и выраженной ХСН [4, 36–38]. Такие больные наиболее чувствительны к кардиодепрессивному действию анестетиков [24, 29, 32, 39].

Необходимо отметить, что у 20% больных с гиперпродукцией СТГ развиваются вторичные нарушения функции надпочечников, связанные с постепенным истощением их коры, что в итоге, на фоне имеющихся возрастных изменений их функции, может привести к гипокортицизму, а при возникновении интраоперационного стресса, к интра- или послеоперационной острой надпочечниковой недостаточности (ОНН) с выраженными нарушениями гемодинамики. Этот факт является показанием для обязательного периоперационного применения кортикостероидов [4, 29, 40].

Кроме того, у больных с гиперпродукцией СТГ происходят патологические изменения в легких (склероз альвеол, фиброз бронхиол, увеличение мертвого пространства и легочного шунта), приводящие к снижению эффективного газообмена, хронической гипоксемии, гиперкапнии, хронической легочной гипертензии и ХСН, что может усугублять имеющиеся возрастные нарушения газообмена и делает таких больных крайне чувствительными к гипоксии [41–43].

Для 85% больных с гиперсекрецией АКТГ характерно развитие резистентной к медикаментозной терапии АГ со стойким повышением ОПСС, в основе которой лежат увеличение уровня эндогенных кортикостероидов, гиперсекреция

and severe CHF [4, 36–38]. Such patients are most sensitive to the cardiosuppressive effect of anesthetics [24, 29, 32, 39].

It should be noted that 20% of patients with overproduction of STH develop secondary adrenal dysfunction, associated with the gradual depletion of their cortex, thus resulting in hyperadrenocorticism with underlying age-related changes in the adrenal function; and in the case of intraoperative stress, they may result in intra- or postoperative acute adrenal insufficiency (AAI) with acute hemodynamic disorders. This fact is an indication for a mandatory perioperative use of corticosteroids [4, 29, 40].

In addition, in patients with overproduction of STH there are pathological changes in the lungs (sclerosis of alveoli, fibrosis of bronchioles, increased dead space and pulmonary shunt), resulting in a lower effective gas exchange, chronic hypoxemia, hypercapnia, chronic pulmonary hypertension and CHF, that can worsen existing age-related gas exchange disorders and make such patients extremely sensitive to hypoxia [41–43].

The development of a drug-resistant AH with a persistent increase of TPVR due to increased levels of endogenous corticosteroids, aldosterone, and angiotensin hypersecretion is typical for 85% of patients with ACTH hypersecretion [4, 24, 32, 44–47]. 60% of patients with overproduction of ACTH presented the insulin-resistant diabetes mellitus leading to the rapid development of diabetic angiopathy with underlying metabolic disorders. [4]. In addition, there is an important factor in raising the anesthesiological risk in patients with overproduction of ACTH, namely, morbid obesity and pathological changes in the lungs, which can cause the development of acute respiratory and cardiovascular complications on the background of reduced tolerance to hypoxia in the elderly prone to rapid physical exhaustion [24, 29, 32, 48, 49].

Symptoms of hyperthyroidism of various degrees of severity whose main manifestations are also associated with pathological changes in the cardiovascular system (diffuse myocardial dystrophic changes, persistent sinus tachycardia, AH, atrial fibrillation, CHF) are usually typical for TSH overproduction. In addition, the TSH overproduction is characterized by a tendency to invasive growth and large dimensions, which are often associated with late or incorrect diagnosis and can cause blood loss, and in conjunction with age-related impairments in the oxygen transport function and cardiovascular pathology leads to increased anesthesiological risk [4, 29, 32].

Overproduction of PRL (hyperprolactinemia) itself does not cause somatic disorders significant for anesthesia [50], but it should be noted that there is a negative impact of prolonged conservative therapy used to reduce the level of PRL in the blood. The

альдостерона и ангиотензина [4, 24, 32, 44–47]. У 60% больных с гиперпродукцией АКТГ отмечено наличие инсулинрезистентного сахарного диабета, приводящего, на фоне метаболических нарушений, к быстрому развитию диабетических ангиопатий [4]. Кроме того, немаловажным фактором, повышающим анестезиологический риск у больных с гиперпродукцией АКТГ, является патологическое ожирение и патологические изменения в легких, которые на фоне сниженной толерантности к гипоксии у пожилых, склонных к быстрому физическому истощению, могут стать причиной развития острых респираторных и сердечно-сосудистых осложнений [24, 29, 32, 48, 49].

Для гиперпродукции ТТГ, как правило, характерны различной степени выраженности симптомы гипертиреоза, основные проявления которого также связаны с патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы (диффузные дистрофические изменения миокарда, постоянная синусовая тахикардия, АГ, мерцательная аритмия, развитие ХСН). Также, для тиреотропином характерна склонность к инвазивному росту и крупные размеры, что часто связано с поздней или неправильной диагностикой и может стать причиной кровопотери, а в совокупности с возрастными нарушениями кислородтранспортной функции и сердечно-сосудистой патологией, привести к повышению анестезиологического риска [4, 29, 32].

Гиперпродукция ПРЛ (гиперпролактинемия) сама по себе не вызывает значимые для анестезии соматические нарушения [50], но стоит отметить отрицательное воздействие длительной консервативной терапии, применяемой для снижения уровня ПРЛ в крови. Продолжительное использование высоких доз агонистов дофамина, может привести к развитию вальвулопатий и стать причиной снижения СВ и развития ХСН. Кроме того, к общим эффектам препаратов этой группы относится тошнота и рвота, которые могут быть усилены компонентами общей анестезии и особенностями транссфеноидальной операции (затекание крови в желудок, ликворея, пневмоцефалия, снижение ВЧД) [32, 51].

Что касается гормонально-неактивных опухолей, то обычно, они вырастают бессимптомно до больших и гигантских размеров и со временем проявляют себя масс-эффектом, сдавливая гипофиз и являясь причиной развития гипопитуитарных нарушений [4]. Такие больные особенно чувствительны к кардиодепрессивному эффекту анестетиков с возникновением стойкой плохо-корректируемой артериальной гипотензии и выраженной брадикардии. Поэтому наличие гипопитуитаризма является обязательным показанием к периоперационному применению кортикостероидов для предотвращения развития симптомов ОНН [26, 29, 32, 40]. Кроме того, на-

prolonged use of high doses of dopamine agonists can lead to the development of valvulopathies and cause a reduction of CO and the development of CHF. In addition, general effects of this group of drugs include nausea and vomiting, which may be worsened by the components of general anesthesia and features of the transsphenoidal surgeries (blood flowing in the stomach, liquorrhea, pneumocephalus, decreased ICP) [32, 51].

As for hormonally inactive tumors, they are usually asymptomatic, they become big and giant and eventually manifest themselves through the mass effect compressing the pituitary gland and causing the development of pituitary disorders [4]. Such patients are especially sensitive to the cardiosuppressive effect of anesthetics with the development of a drug-resistant arterial hypotension and severe bradycardia. Therefore, hypopituitarism is a mandatory indication for perioperative use of corticosteroids to prevent the development of symptoms of AAI [26, 29, 32, 40]. In addition, the presence of a large or giant CSA tumor is a risk factor for the development of a massive intraoperative blood loss due to its proximity to the cavernous sinus and carotid arteries, as well as the development of postoperative liquorrhea and pneumocephalus, [1, 3, 4, 24, 29, 32].

**Variants of the anesthetic support.** Taking into account the above changes in the age-related somatic status and the CSA tumor specificity particular attention should be paid to the development and introduction of sparing anesthesia techniques during endoscopic transsphenoidal surgeries. At present, a sufficiently wide range of modern highly controllable inhalation and intravenous anesthetics, as well as combined and complex treatment methods of anesthesia may be used for this purpose. In this case, in addition to the lack of anesthetic adverse effects on the central nervous system, the basic criteria for selection of optimal methods of anesthesia include: maintenance of stable hemodynamics and reduced pharmacological load, fast and adequate recovery, and comfortable nearest postoperative period should be provided with maximum effectiveness and stress-protection [25, 29, 32, 52–60].

It should be noted that most patients operated for CSA tumors using EETA do not have disorders of cerebrospinal fluid dynamics and increased ICP, making the use of inhalation anesthetics such as sevoflurane and isoflurane acceptable [61]. However, in such surgeries, there is a need for intraoperative reduction of ICP for smoothing of tumor capsules (especially using non-invasive techniques for this purpose) for its more effective removal [1, 62]. Therefore, the effect of an anesthetic on the cerebral circulation is still an important issue, because its enhancement leads to an undesirable increase of ICP, and cerebral vasodilators which include modern anesthetics, such as isoflurane and sevoflurane can

личие большой или гигантской опухоли ХСО является фактором риска развития массивной операционной кровопотери из-за непосредственной ее близости к кавернозному синусу и сонным артериям, а также развития послеоперационной ликвореи и пневмоцефалии [1, 3, 4, 24, 29, 32].

**Варианты анестезиологического обеспечения.** Учитывая представленные выше изменения соматического статуса, связанные с возрастом и спецификой опухолей ХСО, особое внимание при проведении трансфеноидальной эндоскопической операции следует уделять разработке и внедрению щадящих методик анестезии. В настоящее время с этой целью возможно применение достаточно широкого диапазона современных высокоуправляемых ингаляционных и внутривенных анестетиков, а также, комбинированных и сочетанных методик анестезии. В данном случае основными критериями выбора оптимальной методики анестезии, кроме отсутствия отрицательного влияния анестетика на ЦНС, становятся: необходимость при максимальной эффективности и стресспротективности обеспечить поддержание стабильной гемодинамики и снижение фармакологической нагрузки, быстрое и адекватное пробуждение, комфортный ближайший послеоперационный период [25, 29, 32, 55–60].

Необходимо отметить, что большинство больных, оперируемых по поводу опухолей ХСО ЭЭТД, не имеют нарушений ликвородинамики и повышения ВЧД, что делает приемлемым применение таких ингаляционных анестетиков, как севофлюран и изофлюран [61]. Однако, при проведении таких операций существует потребность интраоперационного снижения ВЧД для расправления капсулы опухоли (особенно при использовании для этого неинвазивных методик) для более эффективного ее удаления [1, 62]. Поэтому, влияние анестетика на мозговой кровоток — это все же важнейший момент, так как его увеличение ведет к нежелательному повышению ВЧД, а церебральные вазодилататоры, к которым относятся современные ингаляционные анестетики, такие как изофлюран и севофлюран, в той или иной степени могут способствовать этому [57, 63, 64]. Следует отметить, что в некоторой степени, такой отрицательный эффект ингаляционных анестетиков на интракраниальную систему можно снизить с помощью умеренной гипервентиляции, которая вызывая гипокапнию, приводит к снижению мозгового кровотока и ВЧД, но не всегда дает стойкий эффект [65]. Также, их применение возможно в комбинации с установленным для управления внутричерепными объемами люмбальным дренажом [1, 61, 66].

Наиболее важным положительным свойством севофлюрана и изофлюрана, делающим их приемлемыми для проведения операций по уда-

contribute to this [57, 63, 64]. It should be noted that to some extent such negative effects of inhalation anesthetics on the intracranial system can be reduced by using moderate hyperventilation, which leads to decreased in cerebral circulation and ICP, causing hypocapnia, but it does not always provide a stable effect [65]. At the same time, their use in combination with lumbar drainage specified for management of intracranial volumes is possible [1, 61, 66].

The most important positive property of sevoflurane and isoflurane making them acceptable for surgical removal of CSA tumors using EETA is the ability to provide a highly controllable anesthesia, which helps reduce the pharmacological load on an elderly patient, thus contributing to maintenance of stable hemodynamics and rapid anesthesia recovery, as well as results in reduction of expenses of the clinic [61]. In addition, there is evidence that modern inhalation anesthetics have cardioprotective properties by modifying the oxygen balance in the myocardium in the form of its enhanced delivery and reduced oxygen requirement. In animal experiments, cardioprotective properties of sevoflurane were registered; they manifested themselves through a significant increase in the phospho-GSK-3 $\beta$  level [67].

As for negative properties, inhalation anesthetics are characterized by a dose-dependent decrease in myocardial contractility, which is typical for halothane, to a lesser degree; whereas modern drugs such as isoflurane and sevoflurane affect the myocardium and CO in a much lesser degree, acting mainly in a dose-dependent manner on the TPVR and slightly reducing it (by 15–22%), and it is not accompanied by a clinically significant BP drop due to a stable CO. In addition, the lack of an arrhythmogenic effect which is typical for halothane was reported for sevoflurane, primarily because it significantly weaker sensitized the myocardium to endogenous catecholamine [32, 61].

Xenon may be particularly identified among today's inhalation anesthetics, which is a powerful hypnotic and surpasses all other inhalation anesthetics combining their best properties, namely, excellent controllability and lack of adverse effects on hemodynamics (does not change the average BP, has no effect on the TPVR, does not impair the irritability and contractility of myocardium, supports stable CPP and is not a cardiopressor) [68, 69]. Bradycardia with an increased stroke volume, left ventricle functioning and CO was observed during the xenon anesthesia [70, 71]. It should be noted that xenon anesthesia reduced the cardiopressive effect of intravenous hypnotics and fentanyl, thereby, producing a beneficial effect on the myocardium, which is especially important for patients with CAD and AH [72]. Taking into account the above positive aspects, we can conclude that xenon is indicated for patients with dilated cardiomyopathy, severe CO and reduced

лению опухоли ХСО ЭЭТД, является возможность обеспечить высокоуправляемую анестезию, которая позволяет снизить фармакологическую нагрузку на пожилого больного, тем самым способствуя поддержанию стабильной гемодинамики и быстрому пробуждению после прекращения подачи анестетика, а также ведет к снижению экономических затрат клиники [61]. Кроме того, имеются данные, что современные ингаляционные анестетики обладают кардиопротективными свойствами, изменяя баланс кислорода в миокарде в сторону повышения его доставки и снижения потребности в нем. В экспериментах на животных отмечены кардиопротективные свойства севофлурана, выражающиеся в значительном повышении уровня фосфо-ГСК-3 $\beta$  [67].

Из отрицательных свойств для ингаляционных анестетиков характерно дозозависимое снижение сократимости миокарда, в наибольшей степени характерное для галотана, тогда как современные препараты, такие как изофлуран и севофлуран, в значительно меньшей степени влияют на миокард и СВ, действуя дозозависимо преимущественно на ОПСС, незначительно снижая его (на 15–22%), что не сопровождается клинически значимым падением АД за счет стабильного СВ. Кроме того, у севофлурана отмечено отсутствие аритмогенного эффекта, свойственного галотану, в первую очередь потому, что он в значительно меньшей степени сенситизирует миокард к эндогенным катехоламинам [32, 61].

Особо, среди современных ингаляционных анестетиков можно выделить ксенон, который являясь мощным гипнотиком, превосходит по этому качеству все остальные ингаляционные анестетики, сочетая в себе наилучшие их свойства, а именно, высокую управляемость и отсутствие отрицательного влияния на гемодинамику (не изменяет среднее АД, не влияет на ОПСС, не нарушает возбудимость и сократимость миокарда, поддерживает стабильное ЦПД, не является кардиодепрессантом) [68, 69]. В течение ксеноновой анестезии наблюдается брадикардия с повышением ударного объема, работы левого желудочка и СВ [70, 71]. Следует отметить, что ксеноновая анестезия снижает кардиодепрессивное действие внутривенных гипнотиков и фентанила, тем самым, при включении ее в комбинацию с ними, оказывает благоприятное действие на миокард, что особенно важно для больных с ИБС и АГ [72]. Учитывая все вышеперечисленные положительные моменты, можно сделать вывод, что ксенон показан к применению у больных с дилатационной кардиомиопатией, выраженной ХСН и сниженным СВ [68, 73]. Также, ксенон обеспечивает очень быстрое пробуждение, которое не зависит от продолжительности анестезии, и быстрое восстановление сознания больного, которые превосходят по времени не

СО [68, 73]. In addition, xenon provides a very fast anesthesia recovery which does not depend on the duration of anesthesia and rapid recovery of patient's consciousness, which surpass the effect of not only isoflurane and sevoflurane, but also propofol [74]. In addition, xenon does not cause PONV. Besides, being an NMDA receptors blocker, xenon has a pronounced neuroprotective effect [64, 68, 75–77].

It should be noted that xenon has an ability to penetrate into air-containing cavities in extremely small quantities and increase their volume (by no more than 2% from the baseline) that has no clinical relevance and does not increase the risk of venous air embolism (VAE) and tension pneumocephalus when compared, for example, to nitrous oxide, which is currently considered product going out of use in neuroanesthesiology [55, 68, 78–83].

As for propofol, this drug occupies a dominant position nowadays in neurosurgery, including transsphenoidal surgery, due to its positive effects on the intracranial system and good controllability [54]. Being a cerebral vasoconstrictor, propofol reduces the cerebral circulation regardless of the BP level, suppresses the cerebral metabolism and reduces the ICP [84, 63]. It has a short elimination half-life, thus permitting to get a quick anesthesia recovery, an early restoration of adequate levels of consciousness and the possibility of an early neurological assessment [85, 86]. The most important negative feature of propofol for the elderly patient is its ability to cause significant cardiosuppression comparable with barbiturates. In addition, regardless of the presence of a cardiovascular comorbidity, a significant decrease of BP, CO, TPVR and left ventricle functioning is observed on propofol. Due to its vagotropic effect, propofol can cause persistent bradycardia, prevention and correction of which using atropine may not always be effective [68]. During induction of anesthesia, propofol causes vasodilation and, moreover, it suppresses a protective baroreflex in response to hypotension, which is especially important for elderly patients who have somatic comorbidities or clinical manifestations of hormonal imbalance and who undergo endoscopic transsphenoidal surgeries, when patient's position should be constantly changed from semisitting to sitting [54].

Dexmedetomidine-containing anesthesia is considered one of promising methods of anesthesia for surgical removal of CSA tumors via EETA; dexmedetomidine belongs to a group of central  $\alpha$ 2-adrenomimetics, and its effects are associated with stimulation of  $\alpha$ 2-adrenoceptors located near the locus coeruleus in the brainstem [87–89].

The use of dexmedetomidine leads to a decrease in cerebral circulation, ICP, brain oxygen consumption, and to increased CPP [90]. There is evidence that it can relieve the effects of cerebral ischemia [91, 92]. In addition, the ability of dexmedetomidine to potentate

только изофлюран и севофлюран, но и пропофол [74]. Кроме того, что ксенон не вызывает ПОТР. Также, являясь блокаторм NMDA — рецепторов, ксенон обладает выраженным нейропротективным эффектом [64, 68, 75–77].

Следует отметить, что ксенон обладает способностью в крайне незначительных количествах проникать в воздухосодержащие полости и увеличивать их объем (не более 2% от исходного), что не несет клинической значимости и не увеличивает степень риска развития венозной воздушной эмболии (ВВЭ) и напряженной пневмоцефалии при сравнении, например, с закисью азота, которая в настоящий момент считается «уходящим» препаратом в нейроанестезиологии [55, 68, 78–83].

Что касается пропофола, то этот препарат на сегодняшний день, учитывая его положительные эффекты на интракраниальную систему и хорошую управляемость, занимает доминирующее положение в нейрохирургии, в том числе и в транссфеноидальной [54]. Пропофол, являясь церебральным вазоконстриктором, снижает мозговой кровоток независимо от уровня АД, угнетает метаболизм головного мозга и снижает ВЧД [63, 84]. Имея короткий период полувыведения, он позволяет получить быстрое пробуждение больного, раннее восстановление адекватного уровня сознания и возможность ранней неврологической оценки [85, 86]. Важнейшим для пожилого больного отрицательным свойством пропофола является его способность вызывать значительную кардиодепрессию, сопоставимую с таковой для барбитуратов. Кроме того, независимо от наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, на фоне введения пропофола происходит значительное снижение АД, СВ, ОПСС и работы левого желудочка. Обладая ваготропным действием, пропофол может вызвать стойкую брадикардию, профилактика и коррекция которой с помощью атропина не всегда может быть эффективна [68]. Во время индукции анестезии, пропофол вызывает вазодилатацию и, более того, угнетает защитный барорефлекс в ответ на гипотензию, что особенно важно для пожилых больных, имеющих сопутствующие соматические нарушения, либо потенцирует клинические проявления гормонального дисбаланса у оперируемых эндоскопическим транссфеноидальным доступом, при котором необходимо неоднократно изменять положение больного от полусидя до сидячего [54].

Одной из перспективных методик анестезии при проведении удаления опухоли ХСО ЭЭТД можно считать анестезию с включением в ее схему дексметомидина, который относится к группе центральных  $\alpha_2$ -адреномиметиков, а его эффекты связаны со стимуляцией  $\alpha_2$ -адренорецепторов, расположенных в области голубого пятна ствола мозга [87–89].

the effect of regional anesthesia was registered [93]. The effect of dexmedetomidine on the hemodynamics depends on the rate of its introduction, and is associated with either central or peripheral adrenomimetic effect [87, 94]. For example, its gradual infusion in therapeutic doses results in suppression of the central activity of the sympathetic system causing a slight (10–15%) BP drop without affecting the TPVR, as well as dose-dependent bradycardia, which usually does not reach clinically relevant values [90, 95–97]. Such effects can be considered hemodynamic stabilization and cardioprotection, given that the perioperative stress and related tachycardia and AH may pose a high risk for elderly patients. On the contrary, in the case of precipitous increase in the dexmedetomidine concentration, AH may develop due to the influence of the drug primarily on peripheral adrenergic receptors in the blood vessels [99]. It should be noted that even an adequate administration rate and usual therapeutic doses of dexmedetomidine may cause AH in the elderly, because of the impairment of the regulatory influence mechanism of the CNS on the sympathetic nervous system [93].

According to different authors, combined techniques of general and local anesthesia are considered promising for controllability and reduction of the pharmacological load [52, 54, 100–105]. It is believed that such combined anesthesia provides an effective neurovegetative protection on the background of reduced consumption of drugs (general anesthetic, opiates, hypotensive drugs) [56]. In transsphenoidal endoscopic surgeries, the regional anesthesia of the pterygopalatine fossa (blockade of the 2<sup>nd</sup> and partially the 1<sup>st</sup> branch of trigeminal nerve) carried out bilaterally via the subzygomatic access is considered the most efficient one, without any serious complications, and it is easy-to-use (not requiring a CT and X-ray monitoring) [54]. It has been confirmed that its introduction into the scheme of general anesthesia during removal of CSA tumors via EETA contributes to stable hemodynamics and cardioprotection, particularly during the stages of access to the tumor (the most painful phase of the surgery), and decreases the pharmacological load on the patient, thus minimizing the negative effect of general anesthesia on the cardiovascular system [18, 52]. In addition, the introduction of regional anesthesia into the scheme of general anesthesia has a positive impact on the nearest postoperative period, reducing the intensity of postoperative pain syndrome due to prolonged action of modern local anesthetics, thereby reducing the postoperative stress reaction and the pharmacological load [54].

#### **The problem of the early postoperative period.**

At present, nausea and vomiting (PONV) and cognitive dysfunction (POCD) are considered the most urgent and discussed problems of the nearest postoperative period, especially the elderly [32, 106, 107].

Использование дексмететомидина приводит к снижению уровня мозгового кровотока, ВЧД, потребления мозгом кислорода и к повышению ЦПД [90]. Имеются данные, что он способен уменьшать последствия церебральной ишемии [91, 92]. Кроме того, отмечен эффект дексмететомидина потенцировать действие регионарной анестезии [93]. Влияние дексмететомидина на гемодинамику зависит от скорости его введения и связано с центральным либо с периферическим адреномиметическим эффектом [87, 94]. Например, его плавная инфузия в терапевтических дозах приводит к подавлению центральной активности симпатической системы, в результате чего возникает незначительное (10–15%) снижение АД без влияния на ОПСС, а также дозозависимая брадикардия, которая, как правило, не достигает клинически значимых показателей [90, 95–97]. Такие эффекты, скорее, можно рассматривать, как стабилизацию гемодинамики и кардиопroteкцию, учитывая, что периоперационный стресс и связанные с ним тахикардия и АГ могут представлять высокую опасность для больных пожилого возраста. Наоборот, при резком увеличении концентрации дексмететомидина в крови может возникнуть АГ, которая объясняется воздействием препарата в первую очередь на периферические адренорецепторы в сосудах [99]. Необходимо отметить, что даже адекватная скорость введения и обычные терапевтические дозы дексмететомидина могут вызывать АГ у пожилых, что объясняется нарушением механизма регуляторного влияния ЦНС на симпатическую нервную систему [93].

Перспективной в плане управляемости и снижения фармакологической нагрузки, по мнению различных авторов, можно считать сочетанные методики применения общей анестезии и регионарного обезболивания [52, 54, 100–105]. Считается, что такая сочетанная анестезия обеспечивает эффективную нейровегетативную защиту на фоне сниженного расхода препаратов (общий анестетик, опиаты, гипотензивные препараты) [56]. При проведении трансфеноидальной эндоскопической операции наиболее эффективной, не имеющей серьезных осложнений и простой в использовании (не требующей КТ и рентгенконтроля), считается регионарная анестезия крылонебной ямки (блокада 2-й и частично 1-й ветвей тройничного нерва), выполняемая билатерально подскуловым доступом [54]. Доказано, что ее введение в схему общей анестезии при удалении опухоли ХСО ЭЭТД, способствует обеспечению стабильной гемодинамики и кардиопroteкции, особенно на этапах доступа к опухоли (самый болезненный этап операции), и уменьшает фармакологическую нагрузку на больного, тем самым минимизируя отрицательное воздействие общей анестезии на сердечно-сосудистую систему [18, 52]. Кроме того, введение регионарной анестезии в

The incidence of PONV in patients with CSA operated via a transsphenoidal approach, varies from 7.5% to 23%, according to different sources [54, 108]. In an elderly patient, this complication primarily contributes to the development of systemic AH and increased ICP, contributing to the development of acute cerebrovascular and cardiovascular pathology, postoperative liquorrhea, pneumocephalus, and postoperative bleeding [32, 51]. The following factors are considered main causes of PONV in neurosurgery: the use of lumbar drainage with removal of significant volumes of the cerebrospinal fluid, a precipitous ICP drop, the development of intraoperative liquorrhea, the presence of pneumocephalus, aggressive surgical strategy (e.g., removal of giant CSA tumors and craniopharyngiomas via an extended endoscopic access), leaking of blood and mucus into the stomach after a complicated intubation, during or after the surgery, as well as an intensive postoperative pain syndrome [108–111]. The study of Fabling J. et al. demonstrated that the duration of the operation, the dose of fentanyl and the type of anesthesia had little influence on the development of PONV during transsphenoidal interventions [51]. The presence of the lumbar drainage, which is a necessary part of most transsphenoidal surgeries for intraoperative management intracranial volumes, was reported to triple the risk of the PONV development [32, 108, 112].

Modern prevention of PONV during CSA tumor removal via EETA includes, firstly, compulsory dense tamponing of the oral cavity to prevent getting blood, mucus and antiseptics into the stomach, and secondly, alternative non-invasive methods of intraoperative management of intracranial volumes, for example, the introduction of combined hyperosmolar and medium molecular weight colloidal solution at the beginning of the surgery or the use moderate hyperventilation with or without such solutions, thirdly, the use of modern methods of anesthesia to reduce the pharmacological load, and, fourthly, the preventive use of antiemetics (ondansetron, etc.) [32, 54, 55, 108].

As for the problem of POCD, it is believed that it may develop in the early postoperative period and persist even in the late (more than 6 months) postoperative period, clinically manifested itself in the form of impairment of different cognitive processes confirmed by neuropsychological test findings (decreased test findings by more than 10% of the preoperative levels) [113–115]. The main factors of its development include: advanced age, hypoxia, decreased cerebral circulation, the influence of general anesthesia on the central nervous system and the interaction of anesthetic drugs with drugs used to correct age-related somatic and neurological problems, thus leading to a search for highly protective sparing techniques of anesthesia [13, 114, 116–119].

схему общей анестезии оказывает положительное влияние на ближайший послеоперационный период, снижая в нем интенсивность послеоперационного болевого синдрома, за счет пролонгированного действия современных местных анестетиков, тем самым снижая послеоперационную стрессреакцию и фармакологическую нагрузку [54].

**Проблемы ближайшего послеоперационного периода.** В настоящее время, наиболее актуальными и обсуждаемыми проблемами ближайшего послеоперационного периода, особенно у пожилых, считаются тошнота и рвота (ПОТР) и когнитивная дисфункция (ПОКД) [32, 106, 107].

Частота встречаемости ПОТР у больных с опухолями ХСО, оперируемых трансфеноидально, варьирует по разным данным от 7,5 до 23% [54, 108]. У пожилого пациента это осложнение в первую очередь способствует возникновению системной АГ и увеличению ВЧД, способствуя развитию острой церебро-васкулярной и сердечно-сосудистой патологии, послеоперационной ликвореи, пневмоцефалии и кровотечению [32, 51]. Основными причинами ПОТР в трансфеноидальной нейрохирургии считаются следующие: использование люмбального дренажа со значительным выведением ликвора, резкое снижение ВЧД, развитие интраоперационной ликвореи, наличие пневмоцефалии, агрессивная хирургическая тактика (например, при удалении гигантских опухолей ХСО и краниофарингиом расширенным эндоскопическим доступом), затекание крови и слизи в желудок после сложной интубации, во время или после операции, а также интенсивный послеоперационный болевой синдром [108–111]. Проведенное Fabling J и соавт. исследование показало, что при осуществлении трансфеноидального вмешательства на возникновение ПОТР мало влияют продолжительность операции, доза фентанила и тип анестезии [51]. Наличие у больного люмбального дренажа, являющегося необходимой частью большинства трансфеноидальных операций для интраоперационного управления внутричерепными объемами, по имеющимся данным увеличивает риск развития ПОТР втрое [32, 108, 112].

Современная профилактика ПОТР при проведении удаления опухоли ХСО ЭЭТД сводится, во-первых, к обязательному плотному тампонированию полости рта кляпом для предотвращения попадания крови, слизи и антисептиков в желудок, во-вторых, к альтернативным неинвазивным методикам интраоперационного регулирования внутричерепными объемами, например, введение в начале операции больному комбинированных гиперосмолярных и среднемолекулярных коллоидных растворов, либо использование умеренной гипервентиляции в комбинации или без с такими растворами, в-третьих, к использованию современных методик анесте-

According to the study performed by M. Ancelin and P. Williams-Russo, in general surgery persistent POCD in combination with depression symptoms and deteriorated quality of life is registered in the elderly (over 60 years) in more than 50% of cases for at least first 3 months of the postoperative period; in 4–6% of patients over 70 years it may persist for 6 months and more [120].

The POCD prevention includes identification of the risk of its development, early postoperative diagnosis and timely initiation of neuroprotection [124]. For this purpose, a number of scales and tests is currently recommended including the following: POCD diagnostic scale for the elderly (Yamaguchi University Mental Disorder Scale (YDS)), Mini-Mental State Examination (MMSE), different tests for examination of attention, memory, visual-spatial orientation, as well as speech tests [106, 122–124]. In the pharmacological neuroprotection and correction of cognitive impairment, the use of antioxidants, dopamine receptor agonists, non-steroidal anti-inflammatory drugs, various cytokines, proteases inhibitors and cerebrolysin is currently considered the most promising option. It has been noted, that the processes leading to damage of neurons and processes providing neural plasticity are separated in time, that should be considered when assigning a proper therapy, as most neuroprotectors have negative influence on the plasticity, whereas stimulants affect neuroprotection. Tanakan is an exception which significantly improves patient's cognitive functions due to its neuroprotective properties and plasticity stimulator properties [125–130].

## Conclusion

A successful surgical management strategy for an elderly patient with a CSA tumor should be primarily addressed to cardioprotection, stress-protection, and neuroprotection. For this purpose, it is necessary to take into account the functional reserves of the body, the presence of comorbidities and specifics of the underlying CSA pathology, as well as a thorough preoperative screening of the somatic status, primarily aimed at assessing of the state of the cardiovascular and respiratory systems. This applies particularly to patients with a long history of the underlying disease and hormonal imbalances. Taking into account the age-related impairment of adrenal functions and possible hormonal imbalance, perioperative administration of glucocorticoids should be considered for elderly patients with a CSA pathology. In addition, adequate assessment of biochemical indicators for determining the electrolyte and metabolic disorders, a CT and MRI study of the CSA tumor configuration are required to predict the risk of intraoperative blood loss and liquorrhea. Special attention should be paid to the anatomical changes

зии, направленных на снижение фармакологической нагрузки и в-четвертых, к профилактическому применению противорвотных средств (ондансетрон и др.), [32, 54, 55, 108].

Говоря о проблеме ПОКД, считается, что она может развиваться в раннем и сохраняться даже в позднем (более 6 месяцев) послеоперационном периоде, проявляясь клинически в виде нарушения различных когнитивных процессов, подтвержденных данными нейропсихологического тестирования (снижение показателей тестирования более чем на 10% от дооперационного уровня) [113–115]. К основным факторам ее развития относятся: пожилой возраст, гипоксия, падение мозгового кровотока, влияние общей анестезии на ЦНС и взаимодействие анестетиков с препаратами, применяемыми для коррекции возрастных соматических и неврологических проблем, что побуждает к поиску высокопротективных щадящих методик анестезии [13, 114, 116–119].

По данным исследования, проведенного M. Ancelin и P. Williams-Russo, в общехирургической практике стойкая ПОКД в сочетании с депрессивной симптоматикой и снижением качества повседневной жизни регистрируется у пожилых людей (старше 60 лет) более чем в 50% случаев в течение как минимум первых 3-х месяцев послеоперационного периода, а у людей старше 70 лет в 4–6% случаев может сохраняться до полугода и более [120].

Профилактика ПОКД сводится к определению риска ее развития, к ранней послеоперационной диагностике и своевременному началу нейропротекции [120, 121]. Для этого в настоящее время рекомендован ряд шкал и тестов, к которым относятся: шкала для диагностики ПОКД у пожилых (Yamaguchi University Mental Disorder Scale (YDS)), краткая шкала исследования психического статуса Mini-Mental State Examination (MMSE), различные тесты для исследования внимания, памяти, зрительно-пространственной ориентации, а также речевые тесты [106, 122–124]. При проведении фармакологической нейропротекции и коррекции когнитивных нарушений в настоящее время наиболее перспективным считается использование антиоксидантов, агонистов рецепторов дофамина, нестероидных противовоспалительных средств, различных цитокинов, ингибиторов протеаз и церебролизина. Отмечено, что процессы, ведущие к повреждению нейронов и процессы, обеспечивающие нейрональную пластичность, разделены во времени, что необходимо учитывать при назначении соответствующей терапии, так как большинство нейропротекторов негативно влияют на пластичность, а стимуляторы пластичности — на нейропротекцию. Исключение составляет танакан, который обладая и нейропротективными свойствами и свойствами стимулято-

due to impaired hormone secretion, which may be a cause of «difficult mask ventilation and intubation» and hypoxia. In addition, neuropsychologist's or neurologist's consultation should be included in the complex preoperative examination to assess the risk of POCD with subsequent elaboration of measures aimed at prevention and solution to this problem. As for the concept of modern anesthetic support in this category of patients, it is necessary to introduce modern techniques of anesthesia combining the lack of adverse effects on the intracranial system and hemodynamics, produce marked cardioprotective and stress-protective effects against the background of reduced pharmacological load on the patient, not contribute to PONV, as well as to ensure quick anesthesia recovery and comfortable nearest postoperative period.

ра пластичности, значительно улучшает когнитивные функции больного [125–130].

## Заключение

Стратегия успешного периоперационного ведения пожилого больного с опухолью ХСО должна быть в первую очередь направлена на кардиопротекцию, стресспротекцию и нейропротекцию. Для этого необходимо учитывать функциональные резервы организма, наличие сопутствующей и специфику основной патологии ХСО, а также тщательное дооперационное обследование соматического статуса, в первую очередь направленное на оценку состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Особенно это касается больных с длительным анамнезом основного заболевания и гормональным дисбалансом. А учитывая возрастное снижение функций надпочечников и возможный гормональный дисбаланс, пожилым больным с патологией ХСО желательно рассмотреть возможность периоперационного применения глюкокортикоидов. Кроме того, необходима адекватная оценка биохимических показателей для определения электролитных и метаболических нарушений, исследование конфигурации опухоли ХСО на КТ и МРТ для прогнозирования возникновения риска интраоперационной кровопотери и ликвореи. Особое внимание следует уделить анатомическим изменениям, возникающим вследствие нарушенной гормональной секреции, которые могут быть причиной «трудной масочной вентиляции и интубации» и гипоксии. Также, в комплекс предоперационного обследования желательно включить консультацию нейропсихолога или невролога, на предмет риска развития ПОКД, с последующей выработкой мероприятий, направленных на профилактику и решение этой проблемы. Что касается концепции современного анесте-

## Reviews

физиологического пособия у данной категории больных, необходимо внедрение современных методик анестезии, сочетающих в себе свойства: не вызывать отрицательного влияния на интракраниальную систему и гемодинамику, обладать высокой

кардио- и стресспротективностью на фоне сниженной фармакологической нагрузки на больного, не способствовать ПОТР, а также обеспечивать быстрое пробуждение и комфортный ближайший послеоперационный период.

## Литература

1. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Кадашев Б.А., Астафьева Л.И., Шкарубо А.Н., Алексеев С.Н., Фомочкина Л.А. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций). *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2012; 76 (3): 26–33. PMID: 22856121
2. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Файзуллаев Р.Б. Результаты эндоскопической эндоназальной хирургии аденом гипофиза. *Казанский мед. журнал*. 2009; 90 (1): 27–32.
3. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н. Эндоскопическая хирургия аденом гипофиза. М.: УП Принт; 2010: 11–14.
4. Кадашев Б.А. (ред.). Аденомы гипофиза. Клиника, диагностика, лечение. М.: Трида; 2007: 116–188.
5. Freda P.U., Bruce J.N. Surgery: risks of pituitary surgery in the elderly. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6 (11): 606–608. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.170>. PMID: 20962868
6. Hong J., Ding X., Lu Y. Clinical analysis of 103 elderly patients with pituitary adenomas: transsphenoidal surgery and follow-up. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15 (10): 1091–1095. <http://dx.doi.org/jjocn.2007.11.003>. PMID: 18693113
7. Морган Д.Э., Мэгид С.М. Клиническая анестезиология. Кн. 3-я. М.: БИНОМ; 2003: 304.
8. Dahaba A.A., Rehak P.H., List W.F. A comparison of mivacurium infusion requirements between young and elderly adult patients. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1996; 13 (1): 43–48. <http://dx.doi.org/10.1097/00003643-199601000-00009>. PMID: 8829936
9. Etzioni D.A., Liu J.H., Maggard M.A., Ko C.Y. The aging population and its impact on the surgery workforce. *Ann. Surg.* 2003; 238 (2): 170–177. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000081085.98792.3d>. PMID: 12894008
10. Aldwinckle R.J., Montgomery J.E. Unplanned admission rates and post-discharge complication in patients over 70 years following day surgery. *Anaesthesia*. 2004; 59 (1): 57–59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03560.x>. PMID: 14687100
11. Audisio R.A., Ramesh H., Longo W.E., Zbar A.P., Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *Oncologist*. 2005; 10 (4): 262–268. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-4-262>. PMID: 15821246
12. Demongeot J. Biological boundaries and biological age. *Acta Biotheor.* 2009; 57 (4): 397–418. <https://doi.org/10.1007/s10441-009-9087-8>. PMID: 19907923
13. Strøm C., Rasmussen L.S., Sieber F.E. Should general anaesthesia be avoided in the elderly? *Anaesthesia*. 2014; 69 (Suppl 1): 35–44. <https://doi.org/10.1111/anae.12493>. PMID: 24303859
14. Соловьев А.О., Долгих В.Т., Леонов О.В., Корпачева О.В. «Стрессответ» организма при различных видах анестезии в нейрохирургии. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 56–65. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-43-55>
15. 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. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (3): 48–61. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3-48-61>
16. Бунятян А.А., Мизиков В.М. Анестезиология. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР Медиа; 2011: 973–1005.
17. Гельфонд В.М. Анестезия у пожилых людей. *Практическая онкология*. 2015; 16 (3): 91–93.
18. Inouye S.K., Peduzzi P.N., Robison J.T., Hughes J.S., Horwitz R.I., Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA*. 1998; 279 (15): 1187–1193. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.15.1187>. PMID: 9555758
19. Mapleson W.W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76 (2): 179–185. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/76.2.179>. PMID: 8777094
20. Kanonidou Z., Karystianou G. Anesthesia for the elderly. *Hippokratia*. 2007; 11 (4): 175–177. PMID: 19582189
21. Smith M., Hirsch N. Pituitary disease and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85 (1): 3–14. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.3>. PMID: 10927991
22. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: ПКИ Северопресс; 2004.

## References

1. Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M.A., Kadashev B.A., Astafyeva L.I., Shkarubo A.N., Alekseyev S.N., Fomochkina L.A. Endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas (experience of 1700 operations). *Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N.Burdenko*. 2012; 76 (3): 26–33. PMID: 22856121. [In Russ.]
2. Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M.A., Faizullaev R.B. Results of endonasal endoscopic surgery of pituitary adenomas. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*. 2009; 90 (1): 27–32. [In Russ.]
3. Grigoryev A.Yu., Azizyan V.N. Endoscopic surgery with adenomas of the pituitary gland. Moscow: UP Print; 2010: 11–14. [In Russ.]
4. Kadashev B.A. (ed.). Adenomas of the pituitary gland. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow: Triada; 2007: 116–188. [In Russ.]
5. Freda P.U., Bruce J.N. Surgery: risks of pituitary surgery in the elderly. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010; 6 (11): 606–608. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.170>. PMID: 20962868
6. Hong J., Ding X., Lu Y. Clinical analysis of 103 elderly patients with pituitary adenomas: transsphenoidal surgery and follow-up. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15 (10): 1091–1095. <http://dx.doi.org/jjocn.2007.11.003>. PMID: 18693113
7. Morgan D.E., Megid S.M. Clinical anesthesiology. Book 3. Moscow: BINOM; 2003: 304. [In Russ.]
8. Dahaba A.A., Rehak P.H., List W.F. A comparison of mivacurium infusion requirements between young and elderly adult patients. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1996; 13 (1): 43–48. <http://dx.doi.org/10.1097/00003643-199601000-00009>. PMID: 8829936
9. Etzioni D.A., Liu J.H., Maggard M.A., Ko C.Y. The aging population and its impact on the surgery workforce. *Ann. Surg.* 2003; 238 (2): 170–177. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000081085.98792.3d>. PMID: 12894008
10. Aldwinckle R.J., Montgomery J.E. Unplanned admission rates and post-discharge complication in patients over 70 years following day surgery. *Anaesthesia*. 2004; 59 (1): 57–59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03560.x>. PMID: 14687100
11. Audisio R.A., Ramesh H., Longo W.E., Zbar A.P., Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *Oncologist*. 2005; 10 (4): 262–268. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-4-262>. PMID: 15821246
12. Demongeot J. Biological boundaries and biological age. *Acta Biotheor.* 2009; 57 (4): 397–418. <https://doi.org/10.1007/s10441-009-9087-8>. PMID: 19907923
13. Strøm C., Rasmussen L.S., Sieber F.E. Should general anaesthesia be avoided in the elderly? *Anaesthesia*. 2014; 69 (Suppl 1): 35–44. <https://doi.org/10.1111/anae.12493>. PMID: 24303859
14. Solov'yev A.O., Dolgikh V.T., Leonov O.V., Korpacheva O.V. «StressResponse» of the organism during oncosurgery depending on different types of anesthesia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 56–65. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-2-43-55>. [In Russ., In Engl.]
15. Likhvantsov V.V., Ubasev Y.V., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Sungurov V.A., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. Preoperative prevention of heart failure in noncardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (3): 48–61. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3-48-61>. [In Russ., In Engl.]
16. Bunyatyan A.A., Mizikov V.M. Anesthesiology. National guidelines. Moscow: GEOTAR Media; 2011: 973–1005. [In Russ.]
17. Gelfond V.M. Anesthesia in the elderly. *Prakticheskaya Onkologiya*. 2015; 16 (3): 91–93. [In Russ.]
18. Inouye S.K., Peduzzi P.N., Robison J.T., Hughes J.S., Horwitz R.I., Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA*. 1998; 279 (15): 1187–1193. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.15.1187>. PMID: 9555758
19. Mapleson W.W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76 (2): 179–185. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/76.2.179>. PMID: 8777094
20. Kanonidou Z., Karystianou G. Anesthesia for the elderly. *Hippokratia*. 2007; 11 (4): 175–177. PMID: 19582189
21. Smith M., Hirsch N. Pituitary disease and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85 (1): 3–14. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.3>. PMID: 10927991

23. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 2000; 25 (1): 102–152. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>. PMID: 14769829
24. Arafah B.M., Nasrallah M.P. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr. Relat. Cancer.* 2001; 8 (4): 287–305. <http://dx.doi.org/10.1677/erc.0.0080287>. PMID: 11733226
25. Fàbregas N., Craen R. Anaesthesia for endoscopic neurosurgical procedures. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2010; 23 (5): 568–575. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833e15a1>. PMID: 20717012
26. Faglia G., Ambrosi B., Beck-Peccoz P., Travaglini P. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with pituitary tumours. *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1973; 73 (2): 223–232. <http://dx.doi.org/10.1530/acta.0.0730223>. PMID: 4353741
27. Farling P.A. Thyroid disease. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85 (1): 15–28. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/85.1.15>. PMID: 10927992
28. Sudhakaran S., Surani S.R. Guidelines for perioperative management of the diabetic patient. *Surg. Res. Pract.* 2015; 2015: 284063. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/284063>. PMID: 26078998
29. Lightman S., Powell M. The approach to the pituitary patient: an overview. In: The management of pituitary tumours: a handbook. London: Churchill Livingstone; 1996; 31–37.
30. Murkin J.M. Anesthesia and hypothyroidism: a review of thyroxine physiology, pharmacology, and anesthetic implications. *Anesth. Analg.* 1982; 61 (4): 371–383. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-198204000-00012>. PMID: 7039417
31. Dąbrowska A.M., Tarach J., Kurowska M., Nowakowski A. Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10 (4): 837–845. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2013.36924>. PMID: 25276172
32. Nemergut E.C., Zuo Z. Airway management in patients with pituitary disease: a review of 746 patients. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2006; 18 (1): 73–77. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ana.0000183044.54608.50>. PMID: 16369144
33. Mallampati S.R., Gatt S.P., Gugino L.D., Desai S.P., Waraksa B., Freiburger D., Liu P.L. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1985; 32 (4): 429–434. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03011357>. PMID: 4027773
34. Pedersen T., Johansen S.H. Serious morbidity attributable to anaesthesia. Considerations for prevention. *Anaesthesia.* 1989; 44 (6): 504–508. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1989.tb11381.x>. PMID: 2757158
35. McAnulty G.R., Robertshaw H.J., Hall G.M. Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85 (1): 80–90. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.80>. PMID: 10927997
36. Davies M., Cousins J. Cardiomyopathy and anaesthesia. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care.* 2009; 9 (6): 189–193.
37. Rossi E., Zuppi P., Pennestri F., Biasucci L.M., Lombardo A., De Marinis L., Loperfido F. Acromegalic cardiomyopathy. Left ventricular filling and hypertrophy in active and surgically treated disease. *Chest.* 1992; 102 (4): 1204–1208. <https://doi.org/10.1378/chest.102.4.1204>. PMID: 1395769
38. Spirito P., Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ.* 2006; 332 (7552): 1251–1255. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7552.1251>. PMID: 16735335
39. Kaur H., Khetarpal R., Aggarwal S. Dilated cardiomyopathy: an anaesthetic challenge. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7 (6): 1174–1176. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5390.3069>. PMID: 23905133
40. Ширяева Л.И., Поздняков А.М. Острая надпочечниковая недостаточность (диагностика, клиника, лечение). Методические указания. Воронеж. 2003. <http://www.voed.ru/onnd.htm>.
41. Evans C., Hipkin L., Murray G.M. Pulmonary function in acromegaly. *Thorax.* 1977; 32 (3): 322–327. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.32.3.322>. PMID: 882947
42. García-Río F., Pino J.M., Díez J.J., Ruiz A., Villasante C., Villamor J. Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 852–857. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2005059>. PMID: 11549545
43. Murrant N., Garland D. Respiratory problems in acromegaly. *J. Laryngol. Otol.* 1990; 104 (1): 52–55. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215100111806>. PMID: 2313180
44. Kornel L., Manisundaram B., Nelson W. Glucocorticoids regulate Na<sup>+</sup> transport in vascular smooth muscle through the glucocorticoid receptor-mediated mechanism. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6 (9): 736–744. <https://doi.org/10.1093/ajh/6.9.736>. PMID: 8110426
45. Mantero F., Boscaro M. Glucocorticoid-dependent hypertension. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992; 43 (5): 409–413. [http://dx.doi.org/10.1016/0960-0760\(92\)90077-V](http://dx.doi.org/10.1016/0960-0760(92)90077-V). PMID: 1390289
46. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B., Bertagna X., Cavagnini F., Chrousos G.P., Fava G.A., Findling J.W., Gaillard R.C., Grossman A.B., Fadjev V.V., Melnichenko G.A. Hypothyroidism. A guide for doctors. Moscow: RKI Severopress; 2004. [In Russ.]
23. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 2000; 25 (1): 102–152. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>. PMID: 14769829
24. Arafah B.M., Nasrallah M.P. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr. Relat. Cancer.* 2001; 8 (4): 287–305. <http://dx.doi.org/10.1677/erc.0.0080287>. PMID: 11733226
25. Fàbregas N., Craen R. Anaesthesia for endoscopic neurosurgical procedures. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2010; 23 (5): 568–575. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833e15a1>. PMID: 20717012
26. Faglia G., Ambrosi B., Beck-Peccoz P., Travaglini P. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with pituitary tumours. *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1973; 73 (2): 223–232. <http://dx.doi.org/10.1530/acta.0.0730223>. PMID: 4353741
27. Farling P.A. Thyroid disease. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85 (1): 15–28. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/85.1.15>. PMID: 10927992
28. Sudhakaran S., Surani S.R. Guidelines for perioperative management of the diabetic patient. *Surg. Res. Pract.* 2015; 2015: 284063. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/284063>. PMID: 26078998
29. Lightman S., Powell M. The approach to the pituitary patient: an overview. In: The management of pituitary tumours: a handbook. London: Churchill Livingstone; 1996; 31–37.
30. Murkin J.M. Anesthesia and hypothyroidism: a review of thyroxine physiology, pharmacology, and anesthetic implications. *Anesth. Analg.* 1982; 61 (4): 371–383. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-198204000-00012>. PMID: 7039417
31. Dąbrowska A.M., Tarach J., Kurowska M., Nowakowski A. Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10 (4): 837–845. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2013.36924>. PMID: 25276172
32. Nemergut E.C., Zuo Z. Airway management in patients with pituitary disease: a review of 746 patients. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2006; 18 (1): 73–77. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ana.0000183044.54608.50>. PMID: 16369144
33. Mallampati S.R., Gatt S.P., Gugino L.D., Desai S.P., Waraksa B., Freiburger D., Liu P.L. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1985; 32 (4): 429–434. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03011357>. PMID: 4027773
34. Pedersen T., Johansen S.H. Serious morbidity attributable to anaesthesia. Considerations for prevention. *Anaesthesia.* 1989; 44 (6): 504–508. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1989.tb11381.x>. PMID: 2757158
35. McAnulty G.R., Robertshaw H.J., Hall G.M. Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85 (1): 80–90. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.80>. PMID: 10927997
36. Davies M., Cousins J. Cardiomyopathy and anaesthesia. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care.* 2009; 9 (6): 189–193.
37. Rossi E., Zuppi P., Pennestri F., Biasucci L.M., Lombardo A., De Marinis L., Loperfido F. Acromegalic cardiomyopathy. Left ventricular filling and hypertrophy in active and surgically treated disease. *Chest.* 1992; 102 (4): 1204–1208. <https://doi.org/10.1378/chest.102.4.1204>. PMID: 1395769
38. Spirito P., Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ.* 2006; 332 (7552): 1251–1255. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7552.1251>. PMID: 16735335
39. Kaur H., Khetarpal R., Aggarwal S. Dilated cardiomyopathy: an anaesthetic challenge. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7 (6): 1174–1176. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5390.3069>. PMID: 23905133
40. Ширяева Л.И., Поздняков А.М. Острая надпочечниковая недостаточность (диагностика, клиника, лечение). Методические указания. Воронеж. 2003. <http://www.voed.ru/onnd.htm>.
41. Evans C., Hipkin L., Murray G.M. Pulmonary function in acromegaly. *Thorax.* 1977; 32 (3): 322–327. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.32.3.322>. PMID: 882947
42. García-Río F., Pino J.M., Díez J.J., Ruiz A., Villasante C., Villamor J. Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 852–857. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2005059>. PMID: 11549545
43. Murrant N., Garland D. Respiratory problems in acromegaly. *J. Laryngol. Otol.* 1990; 104 (1): 52–55. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215100111806>. PMID: 2313180
44. Kornel L., Manisundaram B., Nelson W. Glucocorticoids regulate Na<sup>+</sup> transport in vascular smooth muscle through the glucocorticoid receptor-mediated mechanism. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6 (9): 736–744. <https://doi.org/10.1093/ajh/6.9.736>. PMID: 8110426
45. Mantero F., Boscaro M. Glucocorticoid-dependent hypertension. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992; 43 (5): 409–413. [http://dx.doi.org/10.1016/0960-0760\(92\)90077-V](http://dx.doi.org/10.1016/0960-0760(92)90077-V). PMID: 1390289
46. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B., Bertagna X., Cavagnini F., Chrousos G.P., Fava G.A., Findling J.W., Gaillard R.C., Grossman A.B., Fadjev V.V., Melnichenko G.A. Hypothyroidism. A guide for doctors. Moscow: RKI Severopress; 2004. [In Russ.]

## Reviews

- Kola B., Lacroix A., Mancini T., Mantero F., Newell-Price J., Nieman L.K., Sonino N., Vance M.L., Giustina A., Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (12): 5593–5602. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030871>. PMID: 14671138
47. Sato A., Suzuki H., Murakami M., Nakazato Y., Iwata Y., Saruta T. Glucocorticoid increases angiotensin II type 1 receptor and its gene expression. *Hypertension.* 1994; 23 (1): 25–30. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.23.1.25>. PMID: 8282327
  48. Graham D., Faggionato E., Timberlake A. Preventing perioperative complications in the patient with a high body mass index. *AORN J.* 2011; 94 (4): 334–344. <http://dx.doi.org/j.aorn.2011.05.017>. PMID: 21967907
  49. Fyreface-Ogan S., Abam D.S., Numbere C. Anaesthetic management of a super morbidly obese patient for total abdominal hysterectomy: a few more lessons to learn. *Afr. Health Sci.* 2012; 12 (2): 181–185. <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v12i2.16>. PMID: 23056025
  50. Jullien Y., Rochette A., Desch G., Descomps B., du Cailar J. Bromocriptine inhibition of hyperprolactinemia during surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1985; 64 (5): 403–405. <http://dx.doi.org/10.3109/00016348509155156>. PMID: 3904312
  51. Fabling J.M., Gan T.J., Guy J., Borel C.O., el-Moalem H.E., Warner D.S. Postoperative nausea and vomiting: a retrospective analysis in patients undergoing elective craniotomy. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1997; 9 (4): 308–312. <http://dx.doi.org/10.1097/00008506-199710000-00003>. PMID: 9339401
  52. Карпун Н.А., Мороз В.В., Кранин Д.Л., Гридасов А.И., Михеев А.А., Хренов Ю.В., Овчаров Р.С. Выбор метода общей анестезии при хирургическом лечении постинфарктных аневризм левого желудочка сердца. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (6): 49–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-6-49-54>
  53. Кондратьев А.Н. Адекватный наркоз в нейроанестезиологии. Новые концепции и подходы. *Мир медицины.* 2001; 9 (10): 9–12.
  54. Курносоев А.Б., Шмигельский А.В., Лубнин А.Ю., Калинин П.Л., Кутин М.А., Фомичев Д.В., Шарипов О.И. Использование регионарной анестезии при удалении опухолей хиазмально-селлярной эндоскопическим эндоназальным трансфеноидальным доступом. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2017; 11 (1): 13–21.
  55. Леменева Н.В., Сорокин В.С. Детская нейроанестезиология. *Рос. журнал анестезиологии и интенсивной терапии.* <http://neuroanesth.narod.ru/razrab/anesthchild/anesthchild.htm>
  56. Мороз В. В., Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А. Современные тенденции в развитии анестезиологии. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 118–122. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-118>
  57. Bazin J.E. Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1997; 16 (4): 445–452. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(97\)81477-3](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(97)81477-3). PMID: 9750596
  58. Messick J.M.Jr., Laws E.R.Jr., Abboud C.F. Anesthesia for transphenoidal surgery of the hypophyseal region. *Anesth. Analg.* 1978; 57 (2): 206–215. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-197803000-00011>. PMID: 565159
  59. Nemergut E.C., Dumont A.S., Barry U.T., Laws E.R. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (4): 1170–1181. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000166976.61650.ae>. PMID: 16192540
  60. Werner C. Effects of analgesia and sedation on cerebrovascular circulation, cerebral blood volume, cerebral metabolism and intracranial pressure. *Anaesthesist.* 1995; 44 (Suppl 3): S566–S572. PMID: 8592968
  61. Мошчев Д.А., Лубнин А.Ю. Применение десфлурана в анестезиологии. *Анестезиология и реаниматология.* 2014; 1: 71–78. PMID: 24749317
  62. Кутин М.А., Курносоев А.Б., Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Алексеев С.Н., Шкарубо А.Н., Шарипов О.И., Струнина Ю.В. Эффективность применения плазмозамещающего гипертонического изотонического раствора ГиперХАЕС, для достижения устойчивой внутричерепной гипотензии при эндоскопических эндоназальных трансфеноидальных аденомэктомиях, как альтернатива инвазивному наружному лобному дренажированию. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко.* 2015; 79 (2): 82–86. PMID: 26146047
  63. Conti A., Iacopino D.G., Fodale V., Micalizzi S., Penna O., Santamaria L.B. Cerebral haemodynamic changes during propofol–remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (3): 333–339. <https://doi.org/10.1093/bja/ael169>. PMID: 16829673
  64. David H.N., Leveille F., Chazalviel L., MacKenzie E.T., Buisson A., Lemaire M., Abraini J.H. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003; 23 (10): 1168–1173. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000087342.31689.18>. PMID: 14526227
  65. Aghamohamadi D., Ahmadvand A., Salehpour F., Jafari R., Panahi F., Sharifi G., Meshkini A., Safaeian A. Effectiveness of lumbar drain ver-
  46. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B., Bertagna X., Cavagnini F., Chrousos G.P., Fava G.A., Findling J.W., Gaillard R.C., Grossman A.B., Kola B., Lacroix A., Mancini T., Mantero F., Newell-Price J., Nieman L.K., Sonino N., Vance M.L., Giustina A., Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (12): 5593–5602. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030871>. PMID: 14671138
  47. Sato A., Suzuki H., Murakami M., Nakazato Y., Iwata Y., Saruta T. Glucocorticoid increases angiotensin II type 1 receptor and its gene expression. *Hypertension.* 1994; 23 (1): 25–30. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.23.1.25>. PMID: 8282327
  48. Graham D., Faggionato E., Timberlake A. Preventing perioperative complications in the patient with a high body mass index. *AORN J.* 2011; 94 (4): 334–344. <http://dx.doi.org/j.aorn.2011.05.017>. PMID: 21967907
  49. Fyreface-Ogan S., Abam D.S., Numbere C. Anaesthetic management of a super morbidly obese patient for total abdominal hysterectomy: a few more lessons to learn. *Afr. Health Sci.* 2012; 12 (2): 181–185. <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v12i2.16>. PMID: 23056025
  50. Jullien Y., Rochette A., Desch G., Descomps B., du Cailar J. Bromocriptine inhibition of hyperprolactinemia during surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1985; 64 (5): 403–405. <http://dx.doi.org/10.3109/00016348509155156>. PMID: 3904312
  51. Fabling J.M., Gan T.J., Guy J., Borel C.O., el-Moalem H.E., Warner D.S. Postoperative nausea and vomiting: a retrospective analysis in patients undergoing elective craniotomy. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1997; 9 (4): 308–312. <http://dx.doi.org/10.1097/00008506-199710000-00003>. PMID: 9339401
  52. Karpun N.A., Moroz V.V., Krantin D.L., Gridasov A.I., Mikheyev A.A., Khrenov Y.V., Ovcharov R.S. Choice of a general anesthesia technique in the surgical treatment of postinfarct left ventricular aneurysms. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2005; 1 (6): 49–54. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-6-49-54>. [In Russ., In Engl.]
  53. Kondratyev A.N. Adequate narcosis in neuroanesthesiology. New concepts and approaches. *Mir Meditsiny.* 2001; 9 (10): 9–12. [In Russ.]
  54. Kurnosov A.B., Shmigelsky A.V., Lubnin A.Yu., Kalinin P.L., Kutin M.A., Fomichev D.V., Sharipov O.I. Regional anesthesia for removal of chiasmoseal area tumors by endoscopic endonasal transsphenoidal approach. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Ostroi Boli.* 2017; 11 (1): 13–21. [In Russ.]
  55. Lemeneva N.V., Sorokin V.S. Pediatric neuroanesthesiology. *Rossiyskiy Zhurnal Anesteziologii i Intensivnoi Terapii.* <http://neuroanesth.narod.ru/razrab/anesthchild/anesthchild.htm>. [In Russ.]
  56. Moroz V.V., Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A. Current trends in the development of anesthesiology. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2012; 8 (4): 118–122. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-118>. [In Russ., In Engl.]
  57. Bazin J.E. Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1997; 16 (4): 445–452. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(97\)81477-3](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(97)81477-3). PMID: 9750596
  58. Messick J.M.Jr., Laws E.R.Jr., Abboud C.F. Anesthesia for transsphenoidal surgery of the hypophyseal region. *Anesth. Analg.* 1978; 57 (2): 206–215. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-197803000-00011>. PMID: 565159
  59. Nemergut E.C., Dumont A.S., Barry U.T., Laws E.R. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (4): 1170–1181. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000166976.61650.ae>. PMID: 16192540
  60. Werner C. Effects of analgesia and sedation on cerebrovascular circulation, cerebral blood volume, cerebral metabolism and intracranial pressure. *Anaesthesist.* 1995; 44 (Suppl 3): S566–S572. PMID: 8592968
  61. Moshchev D.A., Lubnin A.Yu. Application of desflurane in anaesthesiology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2014; 1: 71–78. PMID: 24749317. [In Russ.]
  62. Kutin M.A., Kurnosov A.B., Kalinin P.L., Fomichev D.V., Alekseyev S.N., Shkarubo A.N., Sharipov O.I., Strunina Yu.V. The effectiveness of using HyperHAES hypertonic isoosmotic plasma solution to achieve stable intracranial hypotension in endoscopic endonasal transsphenoidal adenomectomy as an alternative to the invasive external lumbar drainage. *Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N.Burdenko.* 2015; 79 (2): 82–86. PMID: 26146047. [In Russ.]
  63. Conti A., Iacopino D.G., Fodale V., Micalizzi S., Penna O., Santamaria L.B. Cerebral haemodynamic changes during propofol–remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (3): 333–339. <https://doi.org/10.1093/bja/ael169>. PMID: 16829673
  64. David H.N., Leveille F., Chazalviel L., MacKenzie E.T., Buisson A., Lemaire M., Abraini J.H. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003; 23 (10): 1168–1173. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000087342.31689.18>. PMID: 14526227
  64. David H.N., Leveille F., Chazalviel L., MacKenzie E.T., Buisson A., Lemaire M., Abraini J.H. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003; 23 (10): 1168–1173. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000087342.31689.18>. PMID: 14526227

- sus hyperventilation to facilitate transsphenoidal pituitary (suprasellar) adenoma resection. *Anesth. Pain. Med.* 2013; 2 (4): 159–163. <https://doi.org/10.5812/aapm.6510>. PMID: 24223353
66. Bundgaard H., von Oettingen G., Larsen K.M., Landsfeldt U., Jensen K.A., Nielsen E., Cold G.E. Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism. A dose-response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumours. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42 (6): 621–627. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05292.x>. PMID: 9689265
  67. Борисов К.Ю., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Левиков Д.И., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Влияние пропофола на анестетическое preconditionирование миокарда севофлураном в эксперименте. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (4): 30–35. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-30>
  68. Мизиков В.М., Вяткин А.А., Петросян Л.Г., Винницкий Л.И., Самохина Л.О. Комбинированная анестезия на основе ксенона и оценка возможности ее применения как метода нейропротективного воздействия при внутривенных операциях. *Клин. эксперим. хирургия.* 2013; 1: 58–70.
  69. Dingley J., King R., Hughes L., Terblanche C., Mahon S., Hepp M., Youhana A., Watkins A. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2001; 56 (9): 829–835. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02139.x>. PMID: 11531666
  70. Буров Н.Е., Иванов Г.Г., Остапенко Д.А., Джабаров Д.А., Корниенко Л.Ю., Шулунов М.В. Гемодинамика и функция миокарда при ксеноновой анестезии. *Анестезиология и реаниматология.* 1993; 5: 57–59. PMID: 8116905
  71. Marx T., Froeba G., Wagner D., Baeder S., Goertz A., Georgieff M. Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78 (3): 326–327. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/78.3.326>. PMID: 9135317
  72. Rasmussen L.S., Schmehl W., Jakobsson J. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (2): 154–159. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ael141>. PMID: 16782975
  73. Hettrick D.A., Pagel P.S., Kersten J.R., Tessmer J.P., Bosnjak Z.J., Georgieff M., Warttler D.C. Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology.* 1998; 89 (5): 1166–1173. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199811000-00017>. PMID: 9822005
  74. Goto T., Saito H., Shinkai M., Nakata Y., Ichinose F., Morita S. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology.* 1997; 86 (6): 1273–1278. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199706000-00007>. PMID: 9197295
  75. Abraini J.H., David H.N., Lemaire M. Potentially neuroprotective and therapeutic properties of nitrous oxide and xenon. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1053: 289–300. <https://doi.org/10.1196/annals.1344.025>. PMID: 16179534
  76. Abraini J.H., David H.N., Nicole O., MacKenzie E.T., Buisson A., Lemaire M. Neuroprotection by nitrous oxide and xenon and its relation to minimum alveolar concentration. *Anesthesiology.* 2004; 101 (1): 260–261. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200407000-00049>. PMID: 15220810
  77. David H.N., Anseau M., Lemaire M., Abraini J.H. 2006. Nitrous oxide and xenon prevent amphetamine-induced carrier-mediated dopamine release in a memantine-like fashion and protect against behavioral sensitization. *Biol. Psychiatry.* 2006; 60 (1): 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.007>. PMID: 16427030
  78. Grocott H.P., Sato Y., Homi H.M., Smith B.E. The influence of xenon, nitrous oxide and nitrogen on gas bubble expansion during cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22 (5): 353–358. <http://dx.doi.org/10.1017/S0265021505000608>. PMID: 15918383
  79. Ishiguro Y., Saito H., Nakata Y., Goto T., Terui K., Niimi Y., Morita S. Effect of xenon on endotracheal tube cuff. *J. Clin. Anesth.* 2000; 12 (5): 371–373. [http://dx.doi.org/10.1016/S0952-8180\(00\)00175-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0952-8180(00)00175-6). PMID: 11025236
  80. Jungwirth B., Gordan M.L., Blobner M., Schmehl W., Kochs E.F., Mackensen G.B. Xenon impairs neurocognitive and histologic outcome after cardiopulmonary bypass combined with cerebral air embolism in rats. *Anesthesiology.* 2006; 104 (4): 770–776. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200604000-00022>. PMID: 16571973
  81. Reinelt H., Marx T., Schirmer U., Luederwald S., Topalidis P., Schmidt M. Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel during mechanical ileus. *Anesthesiology.* 2002; 96 (2): 512–513. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200202000-00043>. PMID: 11818790
  82. Reinelt H., Schirmer U., Marx T., Topalidis P., Schmidt M. Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel. *Anesthesiology.* 2001; 94 (3): 475–477. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200103000-00019>. PMID: 11374609
  65. Aghamohamadi D., Ahmadvand A., Salehpour F., Jafari R., Panahi F., Sharifi G., Meshkini A., Safaeian A. Effectiveness of lumbar drain versus hyperventilation to facilitate transsphenoidal pituitary (suprasellar) adenoma resection. *Anesth. Pain. Med.* 2013; 2 (4): 159–163. <https://doi.org/10.5812/aapm.6510>. PMID: 24223353
  66. Bundgaard H., von Oettingen G., Larsen K.M., Landsfeldt U., Jensen K.A., Nielsen E., Cold G.E. Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism. A dose-response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumours. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42 (6): 621–627. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05292.x>. PMID: 9689265
  67. Borisov K.Yu., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Y., Levikov D.I., Cherpakov R.A., Likhvantssev V.V. Effect of propofol on sevoflurane-induced myocardial preconditioning in the experiment. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatologiya.* 2013; 9 (4): 30–35. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-30>. [In Russ., In Engl.]
  68. Mizikov V.M., Vyatkin A.A., Petrosyan L.G., Vinnitsky L.I., Samokhina L.O. Combined anesthesia based on xenon and assessment of the possibility of its use as a method of neuroprotective effect in intracranial operations. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Khirurgiya.* 2013; 1: 58–70. [In Russ.]
  69. Dingley J., King R., Hughes L., Terblanche C., Mahon S., Hepp M., Youhana A., Watkins A. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2001; 56 (9): 829–835. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02139.x>. PMID: 11531666
  70. Burov N.E., Ivanov G.G., Ostapchenko D.A., Dzhabarov D.A., Kornienko L.Yu., Shulunov M.V. Hemodynamics and function of the myocardium during xenon anaesthesia. *Anesteziologya i Reanimatologiya.* 1993; 5: 57–59. PMID: 8116905. [In Russ.]
  71. Marx T., Froeba G., Wagner D., Baeder S., Goertz A., Georgieff M. Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78 (3): 326–327. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/78.3.326>. PMID: 9135317
  72. Rasmussen L.S., Schmehl W., Jakobsson J. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (2): 154–159. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ael141>. PMID: 16782975
  73. Hettrick D.A., Pagel P.S., Kersten J.R., Tessmer J.P., Bosnjak Z.J., Georgieff M., Warttler D.C. Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology.* 1998; 89 (5): 1166–1173. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199811000-00017>. PMID: 9822005
  74. Goto T., Saito H., Shinkai M., Nakata Y., Ichinose F., Morita S. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology.* 1997; 86 (6): 1273–1278. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199706000-00007>. PMID: 9197295
  75. Abraini J.H., David H.N., Lemaire M. Potentially neuroprotective and therapeutic properties of nitrous oxide and xenon. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1053: 289–300. <https://doi.org/10.1196/annals.1344.025>. PMID: 16179534
  76. Abraini J.H., David H.N., Nicole O., MacKenzie E.T., Buisson A., Lemaire M. Neuroprotection by nitrous oxide and xenon and its relation to minimum alveolar concentration. *Anesthesiology.* 2004; 101 (1): 260–261. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200407000-00049>. PMID: 15220810
  77. David H.N., Anseau M., Lemaire M., Abraini J.H. 2006. Nitrous oxide and xenon prevent amphetamine-induced carrier-mediated dopamine release in a memantine-like fashion and protect against behavioral sensitization. *Biol. Psychiatry.* 2006; 60 (1): 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.007>. PMID: 16427030
  78. Grocott H.P., Sato Y., Homi H.M., Smith B.E. The influence of xenon, nitrous oxide and nitrogen on gas bubble expansion during cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22 (5): 353–358. <http://dx.doi.org/10.1017/S0265021505000608>. PMID: 15918383
  79. Ishiguro Y., Saito H., Nakata Y., Goto T., Terui K., Niimi Y., Morita S. Effect of xenon on endotracheal tube cuff. *J. Clin. Anesth.* 2000; 12 (5): 371–373. [http://dx.doi.org/10.1016/S0952-8180\(00\)00175-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0952-8180(00)00175-6). PMID: 11025236
  80. Jungwirth B., Gordan M.L., Blobner M., Schmehl W., Kochs E.F., Mackensen G.B. Xenon impairs neurocognitive and histologic outcome after cardiopulmonary bypass combined with cerebral air embolism in rats. *Anesthesiology.* 2006; 104 (4): 770–776. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200604000-00022>. PMID: 16571973
  81. Reinelt H., Marx T., Schirmer U., Luederwald S., Topalidis P., Schmidt M. Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel during mechanical ileus. *Anesthesiology.* 2002; 96 (2): 512–513. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200202000-00043>. PMID: 11818790
  82. Reinelt H., Schirmer U., Marx T., Topalidis P., Schmidt M. Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel. *Anesthesiology.* 2001; 94 (3): 475–477. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200103000-00019>. PMID: 11374609

## Reviews

83. Sta Maria N., Eckmann D.M. Model predictions of gas embolism growth and reabsorption during xenon anesthesia. *Anesthesiology*. 2003; 99 (3): 638–645. <https://doi.org/10.1097/0000542-200309000-00019>. PMID: 12960548
84. Ravussin P., Guinard J.P., Ralley F., Thorin D. Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia*. 1988; 43 Suppl: 37–41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1988.tb09066.x>. PMID: 3259094
85. Цейтлин А.М., Лубнин А.Ю. Применение пропофола в нейроанестезиологии. *Рос. журн. анестезиологии и интенсивной терапии*. 1999; 1: 21–22.
86. Sieber F.E., Gottshalk A., Zakriya K.J., Mears S.C., Lee H. General anaesthesia occurs frequently in elderly patients during propofol-based sedation and spinal anesthesia. *J. Clin. Anesth.* 2010; 22 (3): 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.06.005>. PMID: 20400003
87. Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Дексмететомидин: новые возможности в анестезиологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 1: 37–41. PMID: 23808252
88. Nelson L.E., Lu J., Guo T., Saper C.B., Franks N.P., Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003; 98 (2): 428–436. <http://dx.doi.org/0000542-200302000-00024>. PMID: 12552203
89. Scholz J., Tonner P.H. Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2000; 13 (4): 437–442. <https://doi.org/10.1097/00001503-200008000-00007>. PMID: 17016338
90. Zornow M.H., Scheller M.S., Sheehan P.B., Strnat M.A., Matsumoto M. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesth. Analg.* 1992; 75 (2): 232–237. <https://doi.org/10.1213/0000539-199208000-00014>. PMID: 1352950
91. Aryan H.E., Box K.W., Ibrahim D., Desiraju U., Ames C.P. Safety and efficacy of dexmedetomidine in neurosurgical patients. *Brain Inj.* 2006; 20 (8): 791–798. <https://doi.org/10.1080/02699050600789447>. PMID: 17060146
92. Farag E., Argalious M., Sessler D.I., Kurz A., Ebrahim Z.Y., Schubert A. Use of alpha(2)-agonists in neuroanesthesia: an overview. *Ochsner J.* 2011; 11 (1): 57–69. PMID: 21603337
93. Kaur M., Singh P.M. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth. Essays Res.* 2011; 5 (2): 128–133. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.94750>. PMID: PMC4173414
94. Ebert T.J., Hall J.E., Barney J.A., Uhrich T.D., Colino M.D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000; 93 (2): 382–394. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200008000-00016>. PMID: 10910487
95. Frölich M.A., Arabshahi A., Katholi C., Prasain J., Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J. Clin. Anesth.* 2011; 23 (3): 218–223. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2010.09.006>. PMID: 21570617
96. Ingersoll-Weng E., Manecke G.R.Jr., Thistlethwaite P.A. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2004; 100 (3): 738–739. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200403000-00040>. PMID: 15108994
97. Ramsay M.A., Luterman D.L. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology*. 2004; 101 (3): 787–790. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200409000-00028>. PMID: 15329604
98. Yazbek-Karam V.G., Aouad M.M. Perioperative uses of dexmedetomidine. *Middle East J. Anaesthesiol.* 2006; 18 (6): 1043–1058. PMID: 17263262
99. Bloor B.C., Ward D.S., Belleville J.P., Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*. 1992; 77 (6): 1134–1142. <https://doi.org/10.1097/0000542-199212000-00014>. PMID: 1361311
100. Аверьянов Д.А., Чербылло В.Ю., Шаталов В.И., Шегелев А.В. Сравнение выраженности стресс-реакции при неингаляционной, комбинированной и сочетанной анестезиях при трансфеноидальных аденоэктомиях гипофиза. *Анестезиология и реаниматология*. 2011; 4: 10–13. PMID: 21957613
101. Лихванцев В.В., Селиванов Д.Д., Федоров С.А., Гребенников О.А., Мурачев А.С., Тимошин С.С. Особенности проведения сочетанной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием пожилым больным. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 46–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-46>
102. Лубнин А.Ю., Салатыкин В.И. Применение регионарных методов анестезии в нейрохирургии. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко*. 2008; 1: 29–36. PMID: 18488893
103. Селиванов Д.Д., Федоров С.А., Габитов М.В., Мурачев А.С., Козлова Е.К., Лихванцев В.В. Гемодинамика и кислородтранспортная
- 475–477. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200103000-00019>. PMID: 11374609
83. Sta Maria N., Eckmann D.M. Model predictions of gas embolism growth and reabsorption during xenon anesthesia. *Anesthesiology*. 2003; 99 (3): 638–645. <https://doi.org/10.1097/0000542-200309000-00019>. PMID: 12960548
84. Ravussin P., Guinard J.P., Ralley F., Thorin D. Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia*. 1988; 43 Suppl: 37–41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1988.tb09066.x>. PMID: 3259094
85. Tseitlin A.M., Lubnin A.Yu. The use of propofol in neuroanesthesiology. *Rossiiskii Zhurnal Anesteziologii i Intensivnoi Terapii*. 1999; 1: 21–22. [In Russ.]
86. Sieber F.E., Gottshalk A., Zakriya K.J., Mears S.C., Lee H. General anaesthesia occurs frequently in elderly patients during propofol-based sedation and spinal anesthesia. *J. Clin. Anesth.* 2010; 22 (3): 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.06.005>. PMID: 20400003
87. Kulikov A.S., Lubnin A.Yu. Dexmedetomidine: new opportunities in anesthesiology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013; 1: 37–41. PMID: 23808252. [In Russ.]
88. Nelson L.E., Lu J., Guo T., Saper C.B., Franks N.P., Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003; 98 (2): 428–436. <http://dx.doi.org/0000542-200302000-00024>. PMID: 12552203
89. Scholz J., Tonner P.H. Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2000; 13 (4): 437–442. <https://doi.org/10.1097/00001503-200008000-00007>. PMID: 17016338
90. Zornow M.H., Scheller M.S., Sheehan P.B., Strnat M.A., Matsumoto M. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesth. Analg.* 1992; 75 (2): 232–237. <https://doi.org/10.1213/0000539-199208000-00014>. PMID: 1352950
91. Aryan H.E., Box K.W., Ibrahim D., Desiraju U., Ames C.P. Safety and efficacy of dexmedetomidine in neurosurgical patients. *Brain Inj.* 2006; 20 (8): 791–798. <https://doi.org/10.1080/02699050600789447>. PMID: 17060146
92. Farag E., Argalious M., Sessler D.I., Kurz A., Ebrahim Z.Y., Schubert A. Use of alpha(2)-agonists in neuroanesthesia: an overview. *Ochsner J.* 2011; 11 (1): 57–69. PMID: 21603337
93. Kaur M., Singh P.M. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth. Essays Res.* 2011; 5 (2): 128–133. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.94750>. PMID: PMC4173414
94. Ebert T.J., Hall J.E., Barney J.A., Uhrich T.D., Colino M.D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000; 93 (2): 382–394. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200008000-00016>. PMID: 10910487
95. Frölich M.A., Arabshahi A., Katholi C., Prasain J., Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J. Clin. Anesth.* 2011; 23 (3): 218–223. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2010.09.006>. PMID: 21570617
96. Ingersoll-Weng E., Manecke G.R.Jr., Thistlethwaite P.A. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2004; 100 (3): 738–739. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200403000-00040>. PMID: 15108994
97. Ramsay M.A., Luterman D.L. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology*. 2004; 101 (3): 787–790. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200409000-00028>. PMID: 15329604
98. Yazbek-Karam V.G., Aouad M.M. Perioperative uses of dexmedetomidine. *Middle East J. Anaesthesiol.* 2006; 18 (6): 1043–1058. PMID: 17263262
99. Bloor B.C., Ward D.S., Belleville J.P., Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*. 1992; 77 (6): 1134–1142. <https://doi.org/10.1097/0000542-199212000-00014>. PMID: 1361311
100. Averyanov D.A., Cherebillo V.Yu., Shatalov V.I., Shchegolev A.V. Comparison of stress response severity during intravenous, inhalation and combined anesthesia (inhalation plus local) for pituitary transphenoidal adenomectomy. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2011; 4: 10–13. PMID: 21957613. [In Russ.]
101. Likhvantsev V.V., Selivanov D.D., Fedorov S.A., Grebenchikov O.A., Murachev A.S., Timoshin S.S. Specific features of mixed anesthesia with preserved spontaneous breathing in elderly patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2011; 7 (6): 46–52. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-46>. [In Russ., In Engl.]
102. Lubnin A.Yu., Salatykin V.I. Use of regional anesthetic methods in neurosurgery. *Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N.Burdenko*. 2008; 1: 29–36. PMID: 18488893. [In Russ.]
103. Selivanov D.D., Fedorov S.A., Gabitov M.V., Murachev A.S., Kozlova E.M., Likhvantsev V.V. Hemodynamics and blood oxygen-transport

- функция крови в условиях сочетанной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 25–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-25>
104. Arai T., Okada K., Yamaguchi T., Sakuma A. Endonasal transsphenoidal surgery under local anesthesia for elderly patient with pituitary tumor: case report. *No Shinkei Geka*. 2000; 28 (11): 991–995. PMID: 11127595
  105. Chadha R., Padmanabhan V., Rout A., Waikar H.D., Mohandas K. Prevention of hypertension during transsphenoidal surgery: the effect of bilateral maxillary nerve block with local anaesthetics. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41 (1 Pt 1): 35–40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04610.x>. PMID: 9061112
  106. Jones M.J., Piggott S.E., Vaughan R.S., Bayer A.J., Newcombe R.G., Twining T.C., Pathy J., Rosen M. Cognitive and functional competence after anaesthesia in patients aged over 60: controlled trial of general and regional anaesthesia for elective hip or knee replacement. *BMJ*. 1990; 300 (6741): 1683–1687. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.300.6741.1683>. PMID: 2390547
  107. Ritchie K., Leibovici D., Ledesert B., Touchon J. A typology of subclinical senescent cognitive disorder. *Br. J. Psychiatry*. 1996; 168 (4): 470–476. <https://doi.org/10.1192/bjp.168.4.470>. PMID: 8730944
  108. Flynn B., Nemergut E. Postoperative nausea, vomiting and pain are assessed after transsphenoidal surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (1): 162–167. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000221185.08155.80>. PMID: 16790646
  109. Andersen R., Krohg K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1976; 23 (4): 366–369. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03005916>. PMID: 7347
  110. Miller K.A., Harkin C.P., Bailey P.L. Postoperative tracheal extubation. *Anesth. Analg.* 1995; 80 (1): 149–172. <http://dx.doi.org/10.1097/00005339-199501000-00025>. PMID: 7802273
  111. Sawka A.M., Aniszewski J.P., Young W.F.Jr., Nippoldt T.B., Yanez P., Ebersold M.J. Tension pneumocranium, a rare complication of transsphenoidal pituitary surgery: Mayo Clinic experience 1976–1998. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84 (12): 4731–4734. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6197>. PMID: 10599742
  112. Samsoon G.L., Young J.R. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*. 1987; 42 (5): 487–490. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb04039.x>. PMID: 3592174
  113. Соленкова А.В., Бондаренко А.А., Лубнин А.Ю., Дзюбанова Н.А. Послеоперационные когнитивные изменения у больных пожилого и старческого возраста. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 4: 13–19.
  114. Шитиков И.И. Практические шаги в решении проблемы безопасности больного во время анестезиологического пособия. *Анестезиология и реаниматология*. 1995; 2: 70–80. PMID: 7645782
  115. Holtzer S., Marty J. Anesthesia risks. *Rev. Prat.* 2001; 51 (8): 851–856. PMID: 11387687
  116. Костюченко А.Л., Дьяченко П.К. Внутривенный наркоз и антинаркотики. СПб.: П: Питер; 1998: 240.
  117. Ancelin M., de Roquefeuil G., Scali J., Bonnel F., Adam J.F., Cheminal J.C., Cristol J.P., Dupuy A.M., Carrière I., Ritchie K. Long-term postoperative cognitive decline in the elderly: the effects of anesthesia type, apolipoprotein E genotype, and clinical antecedents. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 22 (3): 105–113. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2010-100807>. PMID: 20858969
  118. Mangano D.T., Mora Mangano C.T. Perioperative stroke encephalopathy and CNS dysfunction. *J. Intensive Care Med.* 1997; 12 (6): 148–160. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1489.1997.00148.pp.x>
  119. Ritchie K., Polge C., de Roquefeuil G., Djakovic M., Ledesert B. Impact of anesthesia on the cognitive functioning of the elderly. *Int. Psychogeriatr.* 1997; 9 (3): 309–326. <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610297004468>. PMID: 9513030
  120. Monk T.G., Price C.C. Postoperative cognitive disorders. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2011; 17 (4): 376–381. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328348bece>. PMID: 21716111
  121. Dijkstra J.B., Jolles J. Postoperative cognitive dysfunction versus complaints: a discrepancy in long-term findings. *Neuropsychol. Rev.* 2002; 12 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1023/A:1015404122161>. PMID: 12090716
  122. Abildstrom H., Rasmussen L.S., Rentow P., Hanning C.D., Rasmussen H., Kristensen P.A., Moller J.T. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000; 44 (10): 1246–1251. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.441010.x>. PMID: 11065205
  123. Chung F., Seyone C., Dyck B., Chung A., Ong D., Taylor A., Stone R. Age-related cognitive recovery after general anesthesia. *Anesth. Analg.* 1990; 71 (3): 217–224. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199009000-00001>. PMID: 2393104
  124. Hayashi H., Maeda Y., Morichika H., Miyama T., Suzuki T. Surgical stress and transient postoperative psychiatric disturbances in aged function under combined anesthesia with preserved spontaneous respiration. *Obschchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2011; 7 (2): 25–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-25>. [In Russ., In Engl.]
  104. Arai T., Okada K., Yamaguchi T., Sakuma A. Endonasal transsphenoidal surgery under local anesthesia for elderly patient with pituitary tumor: case report. *No Shinkei Geka*. 2000; 28 (11): 991–995. PMID: 11127595
  105. Chadha R., Padmanabhan V., Rout A., Waikar H.D., Mohandas K. Prevention of hypertension during transsphenoidal surgery: the effect of bilateral maxillary nerve block with local anaesthetics. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41 (1 Pt 1): 35–40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04610.x>. PMID: 9061112
  106. Jones M.J., Piggott S.E., Vaughan R.S., Bayer A.J., Newcombe R.G., Twining T.C., Pathy J., Rosen M. Cognitive and functional competence after anaesthesia in patients aged over 60: controlled trial of general and regional anaesthesia for elective hip or knee replacement. *BMJ*. 1990; 300 (6741): 1683–1687. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.300.6741.1683>. PMID: 2390547
  107. Ritchie K., Leibovici D., Ledesert B., Touchon J. A typology of subclinical senescent cognitive disorder. *Br. J. Psychiatry*. 1996; 168 (4): 470–476. <https://doi.org/10.1192/bjp.168.4.470>. PMID: 8730944
  108. Flynn B., Nemergut E. Postoperative nausea, vomiting and pain are assessed after transsphenoidal surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (1): 162–167. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000221185.08155.80>. PMID: 16790646
  109. Andersen R., Krohg K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1976; 23 (4): 366–369. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03005916>. PMID: 7347
  110. Miller K.A., Harkin C.P., Bailey P.L. Postoperative tracheal extubation. *Anesth. Analg.* 1995; 80 (1): 149–172. <http://dx.doi.org/10.1097/00005339-199501000-00025>. PMID: 7802273
  111. Sawka A.M., Aniszewski J.P., Young W.F.Jr., Nippoldt T.B., Yanez P., Ebersold M.J. Tension pneumocranium, a rare complication of transsphenoidal pituitary surgery: Mayo Clinic experience 1976–1998. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84 (12): 4731–4734. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6197>. PMID: 10599742
  112. Samsoon G.L., Young J.R. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*. 1987; 42 (5): 487–490. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb04039.x>. PMID: 3592174
  113. Solenikova A.V., Bondarenko A.A., Lubnin A.Yu., Dzyubanova N.A. Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012; 4: 13–19. [In Russ.]
  114. Shitikov I.I. Practical steps in the solution of the problem of patient's safety during anesthesia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1995; 2: 70–80. PMID: 7645782. [In Russ.]
  115. Holtzer S., Marty J. Anesthesia risks. *Rev. Prat.* 2001; 51 (8): 851–856. PMID: 11387687
  116. Kostyuchenko A.L., Dyachenko P.K. Intravenous anesthesia and anti-narcotics. Sankt Peterburg: P: Piter; 1998: 240.
  117. Ancelin M., de Roquefeuil G., Scali J., Bonnel F., Adam J.F., Cheminal J.C., Cristol J.P., Dupuy A.M., Carrière I., Ritchie K. Long-term postoperative cognitive decline in the elderly: the effects of anesthesia type, apolipoprotein E genotype, and clinical antecedents. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 22 (3): 105–113. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2010-100807>. PMID: 20858969
  118. Mangano D.T., Mora Mangano C.T. Perioperative stroke encephalopathy and CNS dysfunction. *J. Intensive Care Med.* 1997; 12 (6): 148–160. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1489.1997.00148.pp.x>
  119. Ritchie K., Polge C., de Roquefeuil G., Djakovic M., Ledesert B. Impact of anesthesia on the cognitive functioning of the elderly. *Int. Psychogeriatr.* 1997; 9 (3): 309–326. <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610297004468>. PMID: 9513030
  120. Monk T.G., Price C.C. Postoperative cognitive disorders. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2011; 17 (4): 376–381. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328348bece>. PMID: 21716111
  121. Dijkstra J.B., Jolles J. Postoperative cognitive dysfunction versus complaints: a discrepancy in long-term findings. *Neuropsychol. Rev.* 2002; 12 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1023/A:1015404122161>. PMID: 12090716
  122. Abildstrom H., Rasmussen L.S., Rentow P., Hanning C.D., Rasmussen H., Kristensen P.A., Moller J.T. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000; 44 (10): 1246–1251. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.441010.x>. PMID: 11065205
  123. Chung F., Seyone C., Dyck B., Chung A., Ong D., Taylor A., Stone R. Age-related cognitive recovery after general anesthesia. *Anesth. Analg.* 1990; 71 (3): 217–224. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199009000-00001>. PMID: 2393104
  124. Hayashi H., Maeda Y., Morichika H., Miyama T., Suzuki T. Surgical stress and transient postoperative psychiatric disturbances in aged

## Reviews

- patients studied using the Yamaguchi University Mental Disorder Scale. *Surg. Today*. 1996; 26 (6): 413–418. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00311928>. PMID: 8782299
125. Дамулин И.В., Захаров В.В., Елкин М.Н., Яхно Н.Н. Танакан при дисциркуляторной энцефалопатии. *Клинич. геронтология*. 1996; 2 (4): 51–56.
  126. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Применение танакана при нарушении мозгового и периферического кровообращения. *Рус. мед. журнал*. 2001; 9 (15): 645–649.
  127. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Нарушение памяти в неврологической практике. *Неврологический журнал*. 1997; 4: 4–9.
  128. Amri H., Ogueuegbu S.O., Boujrad N., Drieu K., Papadopoulos V. In vivo regulation of peripheral-type benzodiazepine receptor and glucocorticoid synthesis by Ginkgo biloba extract EGb 761 and isolated ginkgolides. *Endocrinology*. 1996; 137 (12): 5707–5718. <https://doi.org/10.1210/endo.137.12.8940403>. PMID: 8940403
  129. Chen X., Salwinski S., Lee T.J. Extracts of Ginkgo biloba and ginsenosides exert cerebral vasorelaxation via a nitric oxide pathway. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 1997; 24 (12): 958–959. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.1997.tb02727.x>. PMID: 9406663
  130. Chen X., Zhao M., White P.F., Li S., Tang J., Wender R.H., Sloninsky A., Naruse R., Kariger R., Webb T., Norel E. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth. Analg*. 2001; 93 (6): 1489–1494. <http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200112000-00029>. PMID: 11726429

Поступила 13.04.17

- patients studied using the Yamaguchi University Mental Disorder Scale. *Surg. Today*. 1996; 26 (6): 413–418. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00311928>. PMID: 8782299
125. Damulin I.V., Zakharov V.V., Elkin M.N., Yakhno N.N. Tanakan in discirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 1996; 2 (4): 51–56. [In Russ.]
  126. Zakharov V.V., Yakhno N.N. The use of tanakan in the impairment of cerebral and peripheral blood circulation. *Russky Meditsinsky Zhurnal*. 2001; 9 (15): 645–649. [In Russ.]
  127. Yakhno N.N., Zakharov V.V. Memory impairment in neurological practice. *Neurologichesky Zhurnal*. 1997; 4: 4–9. [In Russ.]
  128. Amri H., Ogueuegbu S.O., Boujrad N., Drieu K., Papadopoulos V. In vivo regulation of peripheral-type benzodiazepine receptor and glucocorticoid synthesis by Ginkgo biloba extract EGb 761 and isolated ginkgolides. *Endocrinology*. 1996; 137 (12): 5707–5718. <https://doi.org/10.1210/endo.137.12.8940403>. PMID: 8940403
  129. Chen X., Salwinski S., Lee T.J. Extracts of Ginkgo biloba and ginsenosides exert cerebral vasorelaxation via a nitric oxide pathway. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 1997; 24 (12): 958–959. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.1997.tb02727.x>. PMID: 9406663
  130. Chen X., Zhao M., White P.F., Li S., Tang J., Wender R.H., Sloninsky A., Naruse R., Kariger R., Webb T., Norel E. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth. Analg*. 2001; 93 (6): 1489–1494. <http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200112000-00029>. PMID: 11726429

Received 13.04.17



## 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](mailto:artemkuzovlev@gmail.com)

[www.niiorramn.ru/council/courses.php](http://www.niiorramn.ru/council/courses.php)

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

Сайт Национального Совета по реанимации

[www.rusnrc.com](http://www.rusnrc.com)

## Патофизиологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога-реаниматолога (мини-обзор)

В. Т. Долгих, Н. В. Говорова, Ю. П. Орлов, О. В. Корпачева, Г. Н. Доровских, А. В. Ершов

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

## Pathophysiological Aspects of Hyperoxia in Anesthesiologist-Reanimatologist's Practice

Vladimir T. Dolgikh, Natalia V. Govorova, Yury P. Orlov, Olga V. Korpacheva,  
Galina N. Dorovskikh, Anton V. Ershov

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

**Цель обзора** — представить потенциально негативные эффекты гипероксии у различных групп больных, находящихся в критическом состоянии, в том числе после остановки сердца, черепно-мозговой травмы, инсульта, в случаях развития сепсиса. Приведены доказательства повреждающего эффекта гипероксии и необходимости индивидуального использования кислорода в соответствии с текущей потребностью при ряде патологических процессов и нозологических форм. Описаны механизмы адаптации организма к гипероксии и возможность уменьшения токсических эффектов кислорода с помощью сукцинатов.

**Ключевые слова:** гипоксия; гипероксия; сукцинаты

**The aim** of the review is to present potentially negative effects of hyperoxia in various groups of critically ill patients, including those after cardiac arrest, brain injury or stroke, and in cases of sepsis. It was noted that in cases of these pathological processes and nosological forms there were evidences that hyperoxia could have a damaging effect, and that oxygen should be prescribed on an individual basis depending on the assessment of the current oxygen requirement. It has been established that hyperoxia commonly represent the last reserve to abrogate the progressive hypoxia. The mechanisms of adaptation of the body to hyperoxia are described and the possibility to reduce the toxic effects of oxygen with the aid of succinates is discussed.

**Keywords:** hypoxia; hyperoxia; succinates

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-83-93

### Введение

Неосторожное использование кислорода (без явной необходимости) может подвергать пациентов гипероксии, а значит, является потенциальной причиной ятрогении. Самым тяжелым следствием гипероксии является прямое токсическое повреждение легких, связанное с развитием ателектазов, трахеобронхита и интерстициального фиброза. Однако гипероксия может также вызывать повреждение любых тканей и органов посредством периферической вазоконстрикции и воздействия активных форм кислорода. Тем не менее, использование гипероксии по-прежнему считают безопасным и полезным при различных критических состояниях.

Кислород является одним из наиболее широко используемых терапевтических агентов. Кисло-

### Introduction

Careless use of oxygen (without obvious needs) can expose patients to hyperoxia, and therefore, is a potential cause of iatrogeny. The most severe consequence of hyperoxia is the immediate toxic injury of lungs related to the development of atelectasis, tracheobronchitis, and interstitial fibrosis. However, hyperoxia can cause the damage of any tissues and organs through peripheral vasoconstriction and excess reactive oxygen forms. Nevertheless, hyperoxia is still considered safe and useful in various critical conditions.

Oxygen is one of the most widely used therapeutic agents. Oxygen is an agent with specific biochemical and physiologic effects, a known range of effective doses and specified adverse effects. Oxygen

Адрес для корреспонденции:

Владимир Долгих  
E-mail: prof\_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir Dolgih  
E-mail: prof\_dolgih@mail.ru

род — это в определенном смысле лекарственный препарат с конкретными биохимическими и физиологическими эффектами, известным диапазоном эффективных доз, определенными нежелательными эффектами. Он назначается при различной патологии с целью уменьшения или предотвращения развития гипоксии тканей. Несмотря на то, что кислородотерапия остается краеугольным камнем лечения гипоксии критических состояний, и многие аспекты физиологического воздействия кислорода на организм уже выяснены, информации о некоторых его опасных эффектах в определенных клинических ситуациях недостаточно. Это подтверждается тем фактом, что использование кислорода при ряде критических состояний в опасных концентрациях по-прежнему регламентируется различными руководствами и алгоритмами.

Гипероксию рассматривают как фактор усиления окислительного стресса, а наличие относительно узкого «интервала безопасности» между эффективными (терапевтическими) и токсическими дозами кислорода создает дополнительные барьеры для углубленных исследований результатов клинического использования кислорода при более высоком (выше нормального) уровне его парциального давления. Клинические проявления токсичности кислорода врачами зачастую не регистрируются, а потому ошибочно считаются редкими и не воспринимаются врачебным сообществом как нечто «опасное» для пациентов независимо от тяжести их состояния.

В обзоре рассматриваются потенциальные негативные эффекты гипероксии у больных, находящихся в критическом состоянии, в том числе после остановки сердца, черепно-мозговой травмы, инсульта, а также в случаях развития сепсиса. При всех этих патологических процессах и нозологических формах имеются доказательства того, что гипероксия может быть вредной, и что кислород должен использоваться индивидуально в соответствии с текущей потребностью в нем. Нередко гипероксия является, к сожалению, последним резервом в устранении прогрессирующей гипоксии. Остается не до конца выясненным ряд вопросов. Что делать в ситуации, когда, зная о токсических эффектах кислорода, приходится прибегать к увеличению его концентрации в дыхательной смеси? Есть ли в организме механизмы адаптации к гипероксии? Есть ли у клинициста возможности для уменьшения токсических эффектов кислорода? И так ли страшна гипоксия?

**Патофизиологические эффекты гипероксии при различных критических состояниях.** Изучение токсических эффектов кислорода имеет давнюю историю. Джозеф Пристли, первооткрыватель кислорода, с самого начала не питал иллюзий в отношении свойств выделенного им газа. В своих заметках он писал вполне конкрет-

is prescribed for various pathologies to relieve or prevent tissue hypoxia. Although oxygen therapy remains a cornerstone in treatment of hypoxia in critical conditions, and many aspects of physiological effect of oxygen on the human body have been already discovered, the information about its some potentially hazardous effects in certain clinical situations is insufficient. This can be proven by the fact that the use of oxygen in a number of critical conditions in potentially dangerous concentrations is still regulated by various guidelines and algorithms.

Hyperoxia is considered an intensification factor of the oxidative stress, and the presence of a relatively narrow «safety space» between its effective (therapeutic) and toxic doses creates extra barriers for a thorough study of clinical use of oxygen at a higher (higher than the normal one) level of its partial pressure. Clinical manifestations of oxygen toxicity are not often recorded by doctors, and, therefore, mistakenly considered rare, and are not perceived by medical community as something «dangerous» for patients regardless the severity of their general state.

The review presents potentially negative effects of hypoxia in critically ill patients, including that after cardiac arrest, brain injury or strokes and in cases of sepsis. In all of these pathological processes and nosological entities there is evidence that hyperoxia can be harmful and that oxygen must be prescribed on an individual basis depending on the assessment of current oxygen requirements. Unfortunately, hyperoxia is commonly considered as the last reserve for abrogation of progressive hypoxia. What shall we do in this situation when we know about toxic effects of oxygen and have to increase the oxygen concentration in respiratory gas? Are there adaptation mechanisms to hyperoxia in a human body? Does a clinician have a possibility to reduce toxic effects of oxygen? And is hypoxia so frightful?

**The pathophysiological effects of hyperoxia in various critical conditions.** The study of the toxic effects of oxygen has a long history. Joseph Priestley, a discoverer of oxygen, from the very beginning had no illusions about the gas he had discovered. In his notes he wrote quite specifically: «As a candle burns much faster in this air than in the ordinary one, so we can live our lives too quickly. A moralist, in any case, can assert that we do not deserve air better than the one that nature supplies us with.» J. Priestley came to this conclusion, based on the results of experiments in which a mouse breathing in pure oxygen could not live more than 15 minutes [1].

Oxygen put into anesthetic practice in 1930 is currently one of the most widely used gases for patients in the intensive care units (ICUs). The study of the prevalence of oxygen therapy in 40 intensive care units in Australia and New Zealand in 2012 showed that 59% of patients received oxygen with mechanical ventilation (MV), and of those who did

но: «Как свеча сгорает гораздо быстрее в этом воздухе, чем в обычном, так и мы можем прожить нашу жизнь слишком быстро. Моралист, во всяком случае, может утверждать, что мы не заслуживаем воздуха лучше того, которым нас снабжает природа». К такому заключению Дж. Пристли пришел, опираясь на результаты экспериментов, в которых мышь при дыхании чистым кислородом не могла прожить более 15 минут [1].

Введенный в анестезиологическую практику в 1930 году кислород в настоящее время является одним из наиболее широко используемых газов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При исследовании распространенности оксигенотерапии, проведенном в 40 отделениях интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии в 2012 году, установлено, что 59% пациентов получали кислород при искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а среди тех, кто не получал ИВЛ, 86% получали кислород через носовые канюли, маски или неинвазивные виды вентиляции легких [2]. Приведенные данные позволяют говорить о рутинном использовании кислорода в ОРИТ.

В ретроспективном исследовании (E. de Jonge et al., 2008) зависимости показателей летальности в ОРИТ от значений  $\text{PaO}_2$  у вентилируемых пациентов авторы сообщили об U-образном характере зависимости этих переменных [3].

Комментируя эти данные, следует согласиться с тем, что адекватная оксигенация необходима для нормального функционирования клеток, а низкий уровень  $\text{SaO}_2$  является угрозой жизни больного, особенно в критических состояниях. Подача дополнительного кислорода увеличивает его доставку только у пациентов с гипоксемией, поддерживая таким образом функцию клеток, обмен веществ и ограничивая тяжесть дисфункции органов. Однако у пациентов без гипоксемии дополнительный кислород будет увеличивать его напряжение в гипероксических диапазонах. В этой ситуации у человека нет адекватной «защиты». Подача дополнительного кислорода для людей, у которых нет гипоксемии, — всегда исключительно нефизиологическое событие.

Гипероксия вызывает множество токсических эффектов. Непосредственное повреждение тканей связано с продукцией активных форм кислорода (АФК) в количествах, превышающих физиологические возможности антиоксидантных систем [4], что приводит к стимуляции клеточного апоптоза. Гипероксия стимулирует воспалительную реакцию, в частности, в легких [5], и способствует вазоконстрикции в результате снижения уровня оксида азота [6].

Orbegozo C.D. et al. (2015) сообщили об интересном факте. Оказывается, даже у здоровых

not receive MV 86% received oxygen through nasal cannulas, masks or non-invasive ventilation [2]. These data allow us to talk about the routine use of oxygen in the ICUs.

In a retrospective study (E. de Jonge et al., 2008) of the dependence of mortality rates on the level of  $\text{PaO}_2$  in ventilated patients in ICUs, the authors reported on a U-shaped dependence of these parameters [3].

Commenting on the work of E. de Jonge et al., one should agree that adequate oxygenation is necessary for the normal functioning of cells, and a low level of  $\text{SaO}_2$  should indicate a future threat to the patient's life, especially in critical conditions [3]. Supply of additional oxygen will increase oxygen delivery only in patients with hypoxemia, thus supporting the function of cells, metabolism and limiting the severity of organ dysfunction. However, in patients without hypoxemia, additional oxygen will increase pressure in the hyperoxic ranges. In this case a person does not have the adequate protection. Providing extra oxygen to people who do not have hypoxemia is always an exclusively non-physiological event.

Hyperoxia provides a variety of toxic effects on organs and systems. Tissue damage is directly related to the production of reactive oxygen intermediates (ROI) in amounts exceeding the physiological capabilities of antioxidant systems [4], leading to the increase of cell death through apoptosis. Hyperoxia stimulates the inflammatory response, in particular, in the lungs [5], and promotes vasoconstriction as a result of the decrease of the nitric oxide level [6].

Recently Orbegozo C. D. et al. reported an interesting fact. It turns out that even in healthy volunteers, normobaric hyperoxia caused a decrease in capillary perfusion, which was assessed using sublingual video-microscopy [7]. It was suggested that the detected vasoconstrictive effect of normobaric hyperoxia could serve as means of cell protection from the harmful effects of high  $\text{PaO}_2$ .

Hyperoxia can be particularly dangerous after cardiac arrest [8]. Experimental data and data from clinical observations provide contradictory results on the effects of hyperoxia in this situation [8]. In a retrospective analysis (2001 and 2005) of data from 6,326 patients after cardiac arrest delivered to the ICUs of 120 US hospitals, patients with hyperoxia (defined as  $\text{PaO}_2$  at  $\geq 300$  mm Hg) had higher mortality rates than patients with normoxia or even with hypoxia. In another multivariate analysis, the duration of hyperoxia was an independent prognostic factor of mortality (odds ratio 1.8 [95% CI 1.5–2.2] in the hospital,  $P < 0.001$ ) [9]. In 441 patients with cardiac arrest with ST elevation myocardial infarction receiving oxygen (8 l/min to  $\text{SaO}_2 \geq 94\%$ ) during resuscitation, an increase in the frequency of myocardial infarction recurrence, an increase in arrhythmia

добровольцев нормобарическая гипероксия вызывает снижение тканевой перфузии, которую оценивали с использованием сублингвальной видео-микроскопии. Было высказано предположение, что обнаруженный сосудосуживающий эффект нормобарической гипероксии может служить средством защиты клеток от вредного воздействия высокого  $\text{PaO}_2$  [7].

Гипероксия может быть особенно опасной после остановки сердца [8]. Экспериментальные и клинические исследования показывают противоречивые результаты применения гипероксии в этой ситуации [8]. В ретроспективном анализе (2001 и 2005 гг.) данных 6326 пациентов после остановки сердца, доставленных в ОРИТ 120 больниц США, пациенты с гипероксией (определяемой как  $\text{PaO}_2 \geq 300$  мм рт. ст.) имели более высокие показатели летальности, чем пациенты с нормоксией или даже с гипоксией. При многофакторном анализе продолжительность гипероксии была независимым прогностическим фактором летальности (отношение шансов 1,8 [95% ДИ 1,5–2,2] в стационаре  $p < 0,001$ ) [9]. У 441 пациента с остановкой сердца на фоне инфаркта миокарда с подъемом ST, получавших кислород (8 л/мин, до достижения уровня  $\text{SaO}_2 \geq 94\%$ ) в процессе реанимационных мероприятий, отмечено повышение частоты рецидивов инфаркта миокарда, увеличение частоты аритмий, а также увеличение размеров некроза миокарда, подтвержденное МРТ спустя 6 месяцев [10]. Эти результаты противоречат мнению о целесообразности использования дополнительного кислорода в высоких концентрациях после остановки сердца или инфаркта миокарда.

Интересное рандомизированное многоцентровое проспективное исследование продолжается на сегодняшний день в Швеции. У 6600 пациентов с возможным острым инфарктом миокарда при уровне  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$  проводится сравнительная оценка эффектов подачи в течение 6–12 часов дополнительного кислорода со скоростью 6 л/минуту и воздуха с уровнем  $\text{FiO}_2$  не более 21% [11]. В недавнем исследовании у пациентов после остановки сердца избыточная гипероксия ( $\text{pO}_2 > 40$  кПа) была связана со снижением выживаемости, а при умеренной гипероксии ( $\text{pO}_2$  13,3–40 кПа) — с уменьшением случаев развития полиорганной недостаточности после 24 часов [12].

В ретроспективном исследовании с участием более чем 3000 пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) гипоксемия и экстремальная гипероксия ( $\text{PaO}_2 > 487$  мм рт. ст.), регистрируемые при поступлении, были связаны с худшими результатами; значение  $\text{PaO}_2$  110 мм рт. ст. в данном исследовании считалось оптимальным [13]. Аналогичные результаты были получены и в более позднем ретроспективном исследовании, вклю-

frequency, and an increase in the size of myocardial infarction confirmed by MRI in 6 months [10] were recorded. These results do not support the viewpoint that it is advisable to use additional oxygen at high concentrations after cardiac arrest or myocardial infarction.

An interesting randomized, multi-center, prospective study is currently carried out in Sweden. In 6,600 patients with suspected acute myocardial infarction and with  $\text{SaO}_2$  level  $\geq 90\%$ , an additional oxygen supply of 6 l/min and the air with  $\text{FiO}_2$  level of no more than 21% is measured for 6–12 hours [11]. In a recent study of patients after cardiac arrest, excessive hyperoxia ( $\text{pO}_2 > 40$  kPa) was associated with the decrease of survival, and moderate hyperoxia ( $\text{pO}_2$  13.3–40 kPa) with the decrease of cases of multiple organ failure in 24 hours [12].

In a retrospective study involving more than 3,000 patients with brain injury, hypoxemia and extreme hyperoxia ( $\text{PaO}_2 > 487$  mm Hg) recorded at admission were associated with worse results;  $\text{PaO}_2$  value of 110 mmHg was considered to be optimal in this study [13]. Similar results were obtained in a later retrospective study, which included 1,547 patients with brain injury with low and high  $\text{PaO}_2$  at admission: worse results were related both to hypoxia ( $\text{SaO}_2 < 60\%$ ) and hyperoxia ( $\text{Pa} > 300$  mm Hg) [14]. Moreover, a comparative study (NCT00414726) of the sensitivity of patients with ischemic stroke to supplied room air or to extra oxygen (30–45 l/min for 8 hours) was terminated early due to many deaths in the group using oxygen [15].

In contrast to the negative results, we should mention a study of 68 patients with severe brain injury who received a gas mixture with 80% or 50% oxygen during the MV within the first 6 hours of the post-traumatic period. Patients in the hyperoxia group demonstrated better results during treatment and within the next 6 months after being discharged than patients in the normoxia group [16]. These results raise some doubts if we take into account some physiological data. Despite the relatively low weight (about 2% of the total body weight), the human brain consumes about 20% of all oxygen absorbed, which makes it vulnerable during hypoxemia. When  $\text{PaO}_2$  decreases to 60 mm Hg, hypoxic vasodilation occurs as a particular manifestation of cerebral autoregulation. Hyperoxia, even in its moderate form, leads to the constriction of the blood vessels, and, consequently, worsens the brain perfusion. Thus, for cerebral oxygenation, both hypoxia and hyperoxia are equally dangerous. A recent retrospective study of patients with brain injury has shown that hyperoxia and hypoxia can be equally dangerous regarding both the frequency of lethal incidence and functional disorders [14].

The use of hyperoxia in patients with sepsis is also controversial today. Sepsis, undoubtedly, is asso-

чавшем 1547 пациентов с ЧМТ с низким и высоким значением  $\text{PaO}_2$  при госпитализации: с худшими результатами были связаны как гипоксия ( $\text{SaO}_2 < 60\%$ ), так и гипероксия ( $\text{PaO}_2 > 300$  мм рт. ст.) [14]. Более того, сравнительное исследование (NCT00414726) чувствительности пациентов с ишемическим инсультом к подаваемому комнатному воздуху или к дополнительному кислороду (30–45 л/мин в течение 8 часов) было прекращено досрочно из-за большего количества смертей в группе с использованием кислорода [15].

В противоположность приведенным отрицательным результатам можно привести исследование у 68 пациентов с тяжелой ЧМТ, которые получали газовую смесь с 80 или с 50% кислорода в процессе ИВЛ в первые 6 часов посттравматического периода. Пациенты в группе гипероксии имели лучшие результаты в процессе лечения и в течение ближайших 6 месяцев после выписки, чем пациенты в группе с нормоксией [16]. Эти результаты вызывают определенные сомнения, если учесть некоторые физиологические данные. Несмотря на относительно небольшой вес (около 2% от общей массы тела), человеческий мозг потребляет около 20% от всего усвоенного кислорода, что делает его уязвимым в условиях гипоксемии. Когда  $\text{PaO}_2$  снижается до 60 мм рт. ст., происходит гипоксическая вазодилатация как частное проявление церебральной ауторегуляции. Гипероксия, даже умеренная, приводит к сужению кровеносных сосудов, и, следовательно, ухудшает перфузию головного мозга. Таким образом, для церебральной оксигенации одинаково опасны как гипоксия, так и гипероксия. В недавнем ретроспективном исследовании пациентов с ЧМТ показано, что гипероксия и гипоксия могут быть одинаково опасны в отношении как частоты летальных исходов, так и функциональных расстройств [14].

Использование гипероксии у больных с сепсисом также является сегодня спорным. Сепсис, безусловно, связан с повышенным образованием АФК. Это, как полагают, играет главную роль в повреждении тканей и органов с развитием их дисфункции [17]. В условиях экспериментального моделирования сепсиса высвобождение цитокинов и выраженность дисфункции органов были достоверно выше у животных с гипероксией по сравнению с животными с нормоксией [18].

В небольшом наблюдательном исследовании пациентов с подозрением на сепсис не было никаких существенных различий в показателях летальности между пациентами с гипероксией либо нормоксией [19]. Исследование «The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial» (434 пациента) было прекращено раньше срока, поскольку летальность пациентов при обеспечении значений  $\text{PaO}_2$  в пределах 70–100 мм рт. ст. и  $\text{SaO}_2$

связано с увеличением ROI formation. It is believed to contribute to damage of tissues and organs followed by their dysfunction development [17]. In sepsis simulation, the release of cytokines and the severity of organ dysfunction were significantly higher in animals with hyperoxia compared to animals with normoxia [18].

In a small observational study of patients with suspected sepsis, there were no significant differences in mortality rates between patients with hyperoxia and normoxia [19]. The study «The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial» (434 patients) was terminated early, as the mortality of patients with  $\text{PaO}_2$  level of 70–100 mm Hg and  $\text{SaO}_2$  94–98% was lower than the mortality rate of patients with  $\text{PaO}_2$  within 100–150 mm Hg and  $\text{SpO}_2$  97–100% (relative risk 0.57 [95% CI 0.37–0.9];  $P=0.01$ ) [20].

Before providing additional oxygen, a number of facts should be considered. First, if hemoglobin is completely saturated, we cannot significantly increase the oxygen ratio in the blood, and «chasing» it is not worth it. For example,  $\text{PaO}_2$  elevation from 100 to 150 mm Hg increases oxygen concentration in the blood from 200 to 201.5 ml/l [21]. Secondly, many doctors consider that the administration of oxygen automatically removes shortness of breath. However, hypoxemia itself is unlikely to cause dyspnea [22]. Dyspnea is primarily stipulated by hypercapnia and/or pulmonary stimulation of the mechanoreceptors depending on the cause of hypoxia, so patients with chronic hypoxia have no positive effect on dyspnea from additional inhalation of oxygen [23], but with acute hypoxia hypoxemia will lead to hyperventilation, then to mechanoreceptor stimulation and dyspnea.

**Permissive hypoxemia as a new strategy for oxygen therapy.** The benefit/harm ratio of oxygen therapy is determined by the  $\text{O}_2$  concentration, the duration of exposure, and the underlying disease. In order to reduce the potential risks of hyperoxia, the lower limits of the oxygenation level acceptable for critically ill patients should be indicated. Allowable low  $\text{SaO}_2$  is called a «permissive hypoxemia». As a rule, the permissive hypoxemic strategy is presented by the level of  $\text{SaO}_2$  equal to 85–95%, which is traditionally used in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and in premature infants [23, 24].

Recently, R. Panwar et al. (2016) published an intriguing pilot randomized controlled blind international and multicenter study in the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. The authors compared the conservative oxygenation strategy with the target level of  $\text{SpO}_2$  88–92% and the traditional liberal strategy with the target level of  $\text{SpO}_2$  96% and concluded that the conservative oxygenation strategy is a real alternative to the usual liberal strategy and at the same time effectively reduces the impact of hyperoxia [25, 26].

94–98% была ниже, чем у пациентов при  $\text{PaO}_2$  в пределах 100–150 мм рт. ст. и  $\text{SpO}_2$  97–100% (относительный риск 0,57 [95% ДИ 0,37–0,9];  $p=0,01$ ) [20].

Прежде чем обеспечивать дополнительное введение кислорода, следует учесть ряд фактов. Во-первых, если гемоглобин полностью насыщен, мы не сможем существенно увеличить содержание кислорода в крови, и «гоняться» за ним не стоит. Например, увеличение  $\text{PaO}_2$  от 100 до 150 мм рт. ст. увеличивает содержание кислорода в крови от 200 до 201,5 мл/л [21]. Во-вторых, многие врачи считают, что подача кислорода автоматически снимает чувство удушья. Однако сама по себе гипоксемия вряд ли вызывает одышку [22]. Одышка обусловлена преимущественно гиперкапнией и/или легочной стимуляцией механорецепторов, поэтому у пациентов с хронической гипоксией дополнительное вдыхание кислорода положительного воздействия на одышку не оказывает [23], а вот при остро развивающейся гипоксии гипоксемия приводит к гипервентиляции, затем к механорецепторной стимуляции и одышке.

**Разрешительная гипоксемия как новая стратегия оксигенотерапии.** Соотношение польза/вред кислородной терапии определяется концентрацией  $\text{O}_2$  в газовой смеси, длительностью его воздействия, а также характером основного заболевания. Для того чтобы снизить риски гипероксии, должны быть обозначены нижние границы уровня оксигенации, приемлемые для больных в критическом состоянии. Допустимо низкая  $\text{SaO}_2$  называется «разрешительной гипоксемией». Как правило, разрешительная гипоксемическая стратегия представлена уровнем  $\text{SaO}_2$ , равным 85–95%, что традиционно используется у больных острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и у недоношенных детей [23, 24].

Недавно R. Panwar et al. (2016) опубликовали в Am J Respir Crit Care Med интригующее пилотное рандомизированное контролируемое слепое международное многоцентровое исследование. Авторы сравнили консервативную стратегию оксигенации с целевым уровнем  $\text{SpO}_2$  88–92% и традиционную либеральную стратегию с целевым уровнем  $\text{SpO}_2$  96% и пришли к выводу, что консервативная стратегия оксигенации является реальной альтернативой обычной либеральной стратегии и в то же время эффективно снижает воздействие гипероксии [25, 26].

Тем не менее, некоторые моменты заслуживают обсуждения. Понятие «разрешающей» гипоксемии похоже на «разрешающую гиперкапнию» или «разрешающее нарушение периферической перфузии» [27]. В некоторой степени адаптация клетки и органа в целом может произойти и во время гипоксемии, что способствует выживанию без увеличения вреда, так как существуют ранние

Nevertheless, some points are worth discussing. The concept of «permissive» hypoxemia is similar to «permissive hypercapnia» or «permissive impaired peripheral perfusion» [27]. To some extent, the adaptation of the cell and the organ can occur during hypoxemia, which contributes to survival without increased harm, as there are early mechanisms of adaptation to hypoxia. This is acceptable for maintaining the physiological status, but can result in further injury and aggravate the critical condition. The concept of «permissive hypoxemia» reflects a reasonable balance between  $\text{SaO}_2$  level and the toxic effect of ventilation necessary to achieve a higher level of  $\text{SaO}_2$ . Besides, a conservative strategy for oxygenation/permissive hypoxemia should be used in patients at high risk for hyperoxia, but not for everyone. «Permissive hypoxemia» always works as an easy defensive strategy (after all, hypoxia is a standard pathological process), as it is aimed at minimizing the harmful effects of conventional respiratory support in the intensive care unit [28]. At the same time, «permissive hypoxemia» can also increase pressure in the pulmonary artery (through hypoxic pulmonary vasoconstriction) and cause right ventricular dysfunction.

Most doctors today believe that mild hyperoxia will provide oxygen storage and reduce the potential risk of hypoxemia in the critical condition. However, the achievement of «good» through «evil» is hardly the right way out. Thus, a vicious circle is created: a patient needs MV and high concentrations of oxygen, but there is a certain risk of deterioration of the condition due to hyperoxia and hypoxia, which will definitely lead to hemodynamic disorders.

**Is there a way out with the inevitable hyperoxemia and «permissive hypoxemia»?** In recent years, there has been a gradual departure from using high concentrations of oxygen in some acute conditions. Oxygen is well known as a «two-edged sword». On the one hand, hypoxia leads to the imbalance between the «demand» for oxygen and its levels, which could cause tissue hyperoxia and cell death. On the other hand, hyperoxia causes oxidative stress through increased synthesis of ROS, which damage the alveoli and promote the development of fibrosis.

The way out of the «deadlock situation» can be found in thorough understanding of the mechanisms of tissue respiration, ensuring the comfort life of a cell both in the case of aerobic oxidation (by oxidative phosphorylation) and in hypoxia (by glycolysis). In both cases, only conditions change, and the platform for biochemical transformations in the form of a respiratory chain and enzymes bounded to it remains unchanged, as it was formed in the evolution process. However, in the process of evolution, reoxygenation appeared, a period when a «hungry» cell finds itself in conditions of excess oxygen, i.e., hyper-

механизмы адаптации к гипоксии. Это приемлемо для поддержания физиологического состояния, но может привести к дальнейшим повреждениям и усугубить критическое состояние. Понятие «разрешительной гипоксемии» отражает разумный баланс между уровнем  $\text{SaO}_2$  и токсическим эффектом вентилиции, необходимым для достижения более высокого уровня  $\text{SaO}_2$ . Кроме того, консервативную стратегию оксигенация/разрешительная гипоксемия следует использовать у пациентов с высоким риском гипероксии, но не у всех. «Разрешительная гипоксемия» всегда работает как «легкая» защитная стратегия (ведь гипоксия — это типовой патологический процесс), так как направлена на минимизацию вредного воздействия обычной респираторной поддержки в отделении интенсивной терапии [28]. Вместе с тем, «разрешающая гипоксемия» может также увеличить давление в легочной артерии (через гипоксическую легочную вазоконстрикцию) и вызывать дисфункцию правого желудочка.

Большинство врачей сегодня полагают, что «мягкая» гипероксия обеспечивает резервирование кислорода и уменьшает риск гипоксемии в критическом состоянии. Однако достижение «добра» через «зло» — вряд ли правильный подход. Таким образом, создается порочный круг: больной нуждается в ИВЛ и высоких концентрациях кислорода, но есть определенный риск ухудшения состояния за счет гипероксии и риск ухудшения состояния за счет гипоксии, которые обязательно приведут к гемодинамическим расстройствам.

**Есть ли выход при неизбежной гипероксемии и «разрешительной гипоксемии»?** В последние годы наблюдается постепенный отход от использования высоких концентраций кислорода при некоторых острых состояниях. Кислород хорошо известен как «палка о двух концах». С одной стороны, гипоксия приводит к дисбалансу между «спросом» на кислород и уровнем его доставки. С другой стороны, наличие гипероксии вызывает окислительный стресс через усиление синтеза АФК, которые повреждают альвеолы и способствуют развитию фиброза.

Выход из «тупиковой ситуации» можно найти в детальном понимании механизмов тканевого дыхания, обеспечивающего жизненный комфорт клетки как в условиях аэробного окисления (путем окислительного фосфорилирования), так и в условиях гипоксии (путем гликолиза). В том и другом случаях меняются только условия, а платформа для биохимических трансформаций в виде дыхательной цепи и привязанных к ней ферментов остается неизменной, поскольку сформировалась в процессе эволюции. Однако в процессе эволюции появилась и реоксигенация — период, когда «голодная» клетка оказывается в условиях избытка кислорода, то есть гипероксии. И снова

oxia. Once again, the conditions change, but the platform remains the same. Thus, only oxygen concentration and its partial pressure change one way or another.

According to the current concept of this routine pathological process, the development of hypoxia begins with the activation of a hypoxia inducible factor (HIF). Activation of HIF occurs only in response to the energy substrate deficiency in the form of a signaling molecule of succinate, the main substrate of the II complex of the mitochondrial respiratory chain [29]. The point of the events at the tissue level is that during the period of hypoperfusion/hypoxia, the amount of oxygen progressively decreases in the tissues, naturally increases at first in a compensatory way, and then the intensity of the respiratory chain decreases. In other words, at first it increases by 65–85% and then the load on the second section decreases, where succinate dehydrogenase functions and oxidizes succinate [30, 31]. The amount of substrate that is not «demanded» during ischemia progressively accumulates, and the longer is the ischemic period, the more is its amount [32].

This is the protective effect of the «succinate reserves for future use». However, as shown, these reserves are depleted very quickly, which dictates the need for succinates during the reperfusion period, and, what is better, before reperfusion with a substitution purpose [32]. It dictates the need for succinates during the reperfusion period, and, what is better, before reperfusion with a substitution purpose. Probably, the mechanism of urgent adaptation to hypoxia in critical conditions develops with a specific decrease in the amount of succinate (as a substrate for the enzyme, the amount of which, on the contrary, increases). This makes it possible to correct its deficiency by solutions of succinates with the prospect of increasing oxygen consumption, activating the processes of aerobic oxidation, and restoring the processes of intracellular aerobic metabolism by providing the enzyme succinate dehydrogenase with the necessary amount of substrate. According to A. P. Lin et al. (2011), during hypoxia, the mitochondrial respiratory chain cannot take hydrogen from any other substrate except from the succinic acid molecule [33]. The fact is that during oxidation of succinic acid, hydrogen enters the section closest to oxygen of the respiratory chain, which once again proves the uniqueness of the succinate molecule in physiology and pathophysiology of tissue respiration processes.

In their study, J. K. Ehinger et al. (2016) claim that the delivered exogenous succinate bypasses I section of the respiratory chain and supports the electronic transport of II section, thus providing both membrane potential and synthesis of ATP [34]. This is confirmed by clinical studies [35, 36]. This strategy offers a potential future for the therapy of metabolic decompensation due to mitochondrial

меняются условия, а платформа остается прежней. Таким образом, изменяется только концентрация кислорода и его парциальное давление в ту или иную сторону.

Развитие гипоксии с учетом современного взгляда на этот типовой патологический процесс начинается с активации индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia inducible factor, HIF). Активация HIF происходит только в ответ на дефицит энергетического субстрата в виде сигнальной молекулы сукцината, основного субстрата II комплекса дыхательной цепи митохондрий [29]. Суть происходящих событий на уровне тканей заключается в том, что в период гипоперфузии/гипоксии в тканях прогрессивно уменьшается количество кислорода, и закономерно сначала компенсаторно увеличивается, а затем уменьшается интенсивность работы дыхательной цепи. То есть, сначала увеличивается на 65–85% и затем уменьшается нагрузка на II участок, где функционирует сукцинатдегидрогеназа, окисляющая сукцинат [30, 31]. Количество субстрата, на который в условиях ишемии нет «спроса», прогрессивно накапливается, и чем длительней период ишемии, тем его количество больше [32].

В этом и заключается защитный эффект «запасов сукцината впрок». Однако этот запас очень быстро истощается, что диктует необходимость введения сукцинатов в период реперфузии, а лучше — до реперфузии именно с заместительной целью [32]. Вероятно, механизм срочной адаптации к гипоксии при критических состояниях развивается с характерным уменьшением количества сукцината (как субстрата для фермента, количество которого, напротив, увеличивается). Это позволяет проводить коррекцию его дефицита растворами сукцинатов с перспективой увеличения потребления кислорода, активации процессов аэробного окисления и восстановления процессов внутриклеточного аэробного метаболизма за счет обеспечения фермента сукцинатдегидрогеназы необходимым количеством субстрата. По мнению A. P. Lin et al. (2011), при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты. Дело в том, что при окислении янтарной кислоты водород поступает на наиболее близкий к кислороду участок дыхательной цепи [33], что еще раз подтверждает уникальность молекулы сукцината в физиологии и патофизиологии процессов тканевого дыхания.

В своем исследовании J. K. Ehinger et al. (2016) утверждают, что доставленный экзогенный сукцинат обходит I участок дыхательной цепи и поддерживает электронный транспорт II участка, обеспечивая как мембранный потенциал, так и синтез АТФ [34]. Это подтверждается кли-

dysfunction in hypoxia. Thus, during the period of «permissive hypoxia» the use of succinates will correspond to the essence of the physiological situation and neutralize hypoxic damage.

As for the conditions of hyperoxia, in the B.H. Gale's study, which was conducted in 1972, the author attempted to evaluate the effectiveness of succinate for protection against oxygen toxicity in hyperbaric oxygenation (HBO), which was used as a remedy for the simulating model of gas gangrene in mice [37]. The author set out to determine whether succinate would interfere or improve the therapeutic efficacy of HBO. In a set of experiments, seven-fold exposure to HBO was carried out for 90 minutes at 3 atmospheres absolute pressure. The significant reduction in the mortality of mice injected with *Clostridium perfringens* was registered. Intraperitoneal succinate injections (10 mmol/kg) were given 20–25 minutes prior to the start of the experiment. It turned out that the mortality rate among infected animals after succinate injection was lower than in the group of infected animals exposed to HBO without prior injection of succinate (a decrease in mortality by 79% and 17%, respectively). When the oxygen pressure in animals was already 4 atmospheres (five 30-minute sessions, 100% oxygen), the same model also showed a decrease in mortality of animals under succinate injection in comparison with animals exposed to HBO without prior succinate injection: a decrease in mortality by 62% and 6%, respectively [37].

The above data allow us to conclude that if oxygen therapy techniques with high concentrations of oxygen are used, additional succinate injections are necessary to eliminate the toxic effect of oxygen. In addition, it can be assumed that in the case of inevitable hyperoxia (for instance, in treatment of ARDS), the tactic of reducing the toxic effects of oxygen by succinate injections is justified, as it corresponds to the evolutionarily developed reaction of the human body «on the chance» of hyperoxia.

## Conclusion

The data presented in the review make it clear that the routine use of additional oxygen is potentially dangerous, especially in critically ill patients. Modern literature data convince us of the need for careful use of additional oxygen. Severe hypoxemia should be treated quickly, but at the same time slowly, with a step-by-step increase in oxygen concentration, avoiding arterial hyperoxia. It seems advisable to use additional succinates during hypoxemia and to strive for low levels of oxygen saturation (SaO<sub>2</sub> 90% to 94%), especially if the patient's general condition is stable at the specified level.

The potential harm of hypoxia should be weighed, remembering that the benefits of «permis-

ническими наблюдениями [35, 36]. Эта стратегия предлагает потенциальное будущее коррекции метаболической декомпенсации и митохондриальной дисфункции при гипоксии. Таким образом, в период «разрешительной гипоксии» использование сукцинатов будет соответствовать сути патофизиологической ситуации и нивелировать гипоксические повреждения.

Что же касается условий гипероксии, то в исследовании В. Н. Gale, которое было проведено в 1972 году, автор попытался оценить эффективность сукцината для «защиты от токсичности кислорода» при гипербарической оксигенации (ГБО), которую использовали в качестве лечебного средства на модели газовой гангрены у мышей [37]. Автор задался целью выяснить, будет ли сукцинат улучшать терапевтическую эффективность ГБО? В серии опытов семикратное воздействие ГБО осуществлялось в течение 90 минут при абсолютном давлении кислорода в 3 атмосферы. Было показано значительное снижение смертности мышей после введения им культуры *Clostridium perfringens* на фоне ГБО. Сукцинат вводили путем внутрибрюшинной инъекции (10 ммоль/кг) за 20–25 минут до начала эксперимента. Оказалось, что летальность среди инфицированных животных в условиях введения сукцината ниже, чем в группе инфицированных животных, подвергшихся ГБО без предварительного введения сукцината (снижение смертности на 79 и 17% соответственно). При воздействии на животных давления кислорода в 4 атмосферы (пять 30-минутных сеансов, 100% кислород) на той же модели также было выявлено снижение смертности животных в условиях введения сукцината по сравнению с животными, подвергшимися ГБО без предварительного введения сукцината: снижение смертности на 62 и 6% соответственно [37].

Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что, если используются методики оксигенотерапии с высокими концентрациями кислорода, то с целью устранения токсического эффекта кислорода необходимо дополнительное введение сукцинатов. Кроме того, можно полагать, что в условиях неизбежной гипероксии (например, при лечении ОРДС) тактика уменьшения токсического эффекта кислорода путем введения сукцинатов является оправданной, поскольку соответствует эволюционно выработанной «на случай» гипероксии реакции организма.

sive hypoxia» occur by reducing the «injury» caused by hyperoxia. If it is impossible to achieve normoxemia without using high concentrations of oxygen, succinates, a natural mechanism for protecting the cell from hyperoxia, should also be added to prevent consequences of its toxic effects. The aim to reach a physiological standard by conducting the intensive therapy can do more harm than benefits. However, with tolerance to moderate abnormal values of certain indicators and understanding the pathophysiological mechanisms of their formation, one can sometimes achieve the best results using natural resources.

## Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что рутинное использование дополнительного кислорода опасно, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии. Современные литературные данные убеждают в необходимости осторожного применения дополнительного кислорода. Тяжелую гипоксемию следует лечить быстро, но с поэтапным увеличением концентрации кислорода, избегая артериальной гипероксии. Представляется целесообразным в условиях гипоксемии дополнительно использовать сукцинаты и стремиться к невысоким уровням насыщения кислородом ( $\text{SaO}_2$  от 90 до 94%) крови, особенно если состояние пациента является стабильным при указанном уровне.

Потенциальный вред гипоксии следует оценивать взвешенно, помня, что польза от «разрешительной гипоксии» происходит путем уменьшения «травмы», наносимой гипероксией. Если достичь нормоксемии невозможно без использования высоких концентраций кислорода, то для предотвращения последствий его токсического воздействия следует дополнительно вводить сукцинаты — естественный механизм защиты клетки от гипероксии. Стремление непременно достичь физиологической нормы при проведении интенсивной терапии может принести больше вреда, чем пользы. Однако при терпимости к умеренным аномальным значениям тех или иных показателей и понимании патофизиологических механизмов их формирования можно иногда добиться наилучших результатов, используя то, что использует природа.

## Литература

1. Smith J.L. The pathological effects due to increase of  $\text{O}_2$  tension in the air breathed. *J. Physiol.* 1899; 24 (1): 19–35. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1899.sp000746>. PMID: 16992479
2. Parke R.L., Eastwood G.M., McGuinness S.P.; George Institute for Global Health; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Oxygen therapy in non-intubated adult intensive care patients: a point prevalence study. *Crit. Care Resusc.* 2013; 15 (4): 287–293. PMID: 24289510
3. de Jonge E., Peelen L., Keijzers P.J., Joore H., de Lange D., van der Voort P.H., Bosman R.J., de Waal R.A., Wesselink R., de Keizer N.F. Association

## References

1. Smith J.L. The pathological effects due to increase of  $\text{O}_2$  tension in the air breathed. *J. Physiol.* 1899; 24 (1): 19–35. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1899.sp000746>. PMID: 16992479
2. Parke R.L., Eastwood G.M., McGuinness S.P.; George Institute for Global Health; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Oxygen therapy in non-intubated adult intensive care patients: a point prevalence study. *Crit. Care Resusc.* 2013; 15 (4): 287–293. PMID: 24289510
3. de Jonge E., Peelen L., Keijzers P.J., Joore H., de Lange D., van der Voort P.H., Bosman R.J., de Waal R.A., Wesselink R., de Keizer N.F. Association

## Reviews

- between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit. Care.* 2008; 12 (6): R156. <https://doi.org/10.1186/cc7150>. PMID: 19077208
4. Brueckl C., Kaestle S., Kerem A., Habazettl H., Krombach F., Kuppe H., Kuebler W.M. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells *in situ*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (4): 453–463. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0223OC>. PMID: 16357365
  5. Zaher T.E., Miller E.J., Morrow D.M., Javdan M., Mantell L.L. Hyperoxia-induced signal transduction pathways in pulmonary epithelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42 (7): 897–908. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.021>. PMID: 17349918
  6. Sjöberg F., Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J. Intern. Med.* 2013; 274 (6): 505–528. <https://doi.org/10.1111/joim.12139>. PMID: 24206183
  7. Orbegozo Cortés D., Puflea F., Donadello K., Taccone F.S., Gottin L., Creteur J., Vincent J.L., De Backer D. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc. Res.* 2015; 98: 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.11.006>. PMID: 25433297
  8. Dell'Anna A.M., Lamanna I., Vincent J.L., Taccone F.S. How much oxygen in adult cardiac arrest? *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 555. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0555-4>. PMID: 25636001
  9. Kilgannon J.H., Jones A.E., Shapiro N.I., Angelos M.G., Milcarek B., Hunter K., Parrillo J.E., Trzeciak S.; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010; 303 (21): 2165–2171. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.707>. PMID: 20516417
  10. Stub D., Smith K., Bernard S., Nehme Z., Stephenson M., Bray J.E., Cameron P., Barger B., Ellims A.H., Taylor A.J., Meredith I.T., Kaye D.M.; AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2015; 131 (24): 2143–2150. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494>. PMID: 26002889
  11. Hofmann R., James S.K., Svensson L., Witt N., Frick M., Lindahl B., Östlund O., Ekelund U., Erlinge D., Herlitz J., Jernberg T. Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial. *Am. Heart J.* 2014; 167 (3): 322–328. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.022>. PMID: 24576515
  12. Elmer J., Scutella M., Pullalarecu R., Wang B., Vaghiasa N., Trzeciak S., Rosario-Rivera B.L., Guyette F.X., Rittenberger J.C., Dezfulian C.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service (PCAS). The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (1): 49–57. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3555-6>. PMID: 25472570
  13. Davis D.P., Meade W., Sise M.J., Kennedy F., Simon F., Tominaga G., Steele J., Coimbra R. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2009; 26 (12): 2217–2223. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.0940>. PMID: 19811093
  14. Brenner M., Stein D., Hu P., Kufera J., Wooford M., Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch. Surg.* 2012; 147 (11): 1042–1046. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1560>. PMID: 22801994
  15. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414726>
  16. Taher A., Pilehvari Z., Poorolajal J., Aghajani M. Effects of normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: a randomized controlled clinical trial. *Trauma Mon.* 2016; 21 (1): e26772. <https://doi.org/10.5812/traumamon.26772.e26772>. PMID: 27218057
  17. Asfar P., Calzia E., Huber-Lang M., Ignatius A., Radermacher P. Hyperoxia during septic shock—Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Shock.* 2012; 37 (1): 122–123. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318238c991>. PMID: 22157942
  18. Rodríguez-González R., Martín-Barrasa J.L., Ramos-Nuez Á., Cañas-Pedrosa A.M., Martínez-Saavedra M.T., García-Bello M.A., López-Aguilar J., Baluja A., Álvarez J., Slutsky A.S., Villar J. Multiple system organ response induced by hyperoxia in a clinically relevant animal model of sepsis. *Shock.* 2014; 42 (2): 148–153. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000189>. PMID: 24978892
  19. Stolmeijer R., ter Maaten J.C., Zijlstra J.G., Ligtenberg J.J. Oxygen therapy for sepsis patients in the emergency department: a little less? *Eur. J. Emerg. Med.* 2014; 21 (3): 233–235. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e328361c6c7>. PMID: 23611817
  20. Girardis M., Busani S., Damiani E., Donati A., Rinaldi L., Marudi A., Morelli A., Antonelli M., Singer M. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the Oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316 (15): 1583–1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11993>. PMID: 27706466
  21. Manning H.L., Schwartzstein R.M. Pathophysiology of dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (23): 1547–1553. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332307>. PMID: 7477171
  4. Brueckl C., Kaestle S., Kerem A., Habazettl H., Krombach F., Kuppe H., Kuebler W.M. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells *in situ*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (4): 453–463. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0223OC>. PMID: 16357365
  5. Zaher T.E., Miller E.J., Morrow D.M., Javdan M., Mantell L.L. Hyperoxia-induced signal transduction pathways in pulmonary epithelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42 (7): 897–908. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.021>. PMID: 17349918
  6. Sjöberg F., Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J. Intern. Med.* 2013; 274 (6): 505–528. <https://doi.org/10.1111/joim.12139>. PMID: 24206183
  7. Orbegozo Cortés D., Puflea F., Donadello K., Taccone F.S., Gottin L., Creteur J., Vincent J.L., De Backer D. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc. Res.* 2015; 98: 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.11.006>. PMID: 25433297
  8. Dell'Anna A.M., Lamanna I., Vincent J.L., Taccone F.S. How much oxygen in adult cardiac arrest? *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 555. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0555-4>. PMID: 25636001
  9. Kilgannon J.H., Jones A.E., Shapiro N.I., Angelos M.G., Milcarek B., Hunter K., Parrillo J.E., Trzeciak S.; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010; 303 (21): 2165–2171. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.707>. PMID: 20516417
  10. Stub D., Smith K., Bernard S., Nehme Z., Stephenson M., Bray J.E., Cameron P., Barger B., Ellims A.H., Taylor A.J., Meredith I.T., Kaye D.M.; AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2015; 131 (24): 2143–2150. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494>. PMID: 26002889
  11. Hofmann R., James S.K., Svensson L., Witt N., Frick M., Lindahl B., Östlund O., Ekelund U., Erlinge D., Herlitz J., Jernberg T. Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial. *Am. Heart J.* 2014; 167 (3): 322–328. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.022>. PMID: 24576515
  12. Elmer J., Scutella M., Pullalarecu R., Wang B., Vaghiasa N., Trzeciak S., Rosario-Rivera B.L., Guyette F.X., Rittenberger J.C., Dezfulian C.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service (PCAS). The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (1): 49–57. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3555-6>. PMID: 25472570
  13. Davis D.P., Meade W., Sise M.J., Kennedy F., Simon F., Tominaga G., Steele J., Coimbra R. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2009; 26 (12): 2217–2223. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.0940>. PMID: 19811093
  14. Brenner M., Stein D., Hu P., Kufera J., Wooford M., Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch. Surg.* 2012; 147 (11): 1042–1046. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1560>. PMID: 22801994
  15. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414726>
  16. Taher A., Pilehvari Z., Poorolajal J., Aghajani M. Effects of normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: a randomized controlled clinical trial. *Trauma Mon.* 2016; 21 (1): e26772. <https://doi.org/10.5812/traumamon.26772.e26772>. PMID: 27218057
  17. Asfar P., Calzia E., Huber-Lang M., Ignatius A., Radermacher P. Hyperoxia during septic shock—Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Shock.* 2012; 37 (1): 122–123. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318238c991>. PMID: 22157942
  18. Rodríguez-González R., Martín-Barrasa J.L., Ramos-Nuez Á., Cañas-Pedrosa A.M., Martínez-Saavedra M.T., García-Bello M.A., López-Aguilar J., Baluja A., Álvarez J., Slutsky A.S., Villar J. Multiple system organ response induced by hyperoxia in a clinically relevant animal model of sepsis. *Shock.* 2014; 42 (2): 148–153. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000189>. PMID: 24978892
  19. Stolmeijer R., ter Maaten J.C., Zijlstra J.G., Ligtenberg J.J. Oxygen therapy for sepsis patients in the emergency department: a little less? *Eur. J. Emerg. Med.* 2014; 21 (3): 233–235. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e328361c6c7>. PMID: 23611817
  20. Girardis M., Busani S., Damiani E., Donati A., Rinaldi L., Marudi A., Morelli A., Antonelli M., Singer M. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the Oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316 (15): 1583–1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11993>. PMID: 27706466
  21. Manning H.L., Schwartzstein R.M. Pathophysiology of dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (23): 1547–1553. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332307>. PMID: 7477171

22. Abernethy A.P., McDonald C.F., Frith P.A., Clark K., Herndon J.E.<sup>2nd</sup>, Marcello J., Young I.H., Bull J., Wilcock A., Booth S., Wheeler J.L., Tulskey J.A., Crockett A.J., Currow D.C. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnea: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9743): 784–793. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61115-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61115-4). PMID: 20816546
23. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>. PMID: 10793162
24. Manja V., Lakshminrusimha S., Cook D.J. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA. Pediatr.* 2015; 169 (4): 332–340. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3307>. PMID: 25664703
25. Panwar R., Hardie M., Bellomo R., Barrot L., Eastwood G.M., Young P.J., Capellier G., Harrigan P.W., Bailey M.; CLOSE Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (1): 43–51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1019OC>. PMID: 26334785
26. He H., Long Y., Liu D., Wang X., Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Crit. Care.* 2015; 19: 330. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1057-8>. PMID: 26369784
27. Martin D.S., Grocott M.P. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 423–432. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826a44f6>. PMID: 23263574
28. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature*. 2013; 496 (7444): 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>. PMID: 23535595
29. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2011; 1: 3–19.
30. Krebs H.A., Kornberg H.L., Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. <https://doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573
31. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66–72. <https://doi.org/10.4161/viru.26907>. PMID: 24185508
32. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E., Aksentijevic D., Sundier S.Y., Robb E.L., Logan A., Nadtochiy S.M., Ord E.N., Smith A.C., Eyassu F., Shirley R., Hu C.H., Dare A.J., James A.M., Rogatti S., Hartley R.C., Eaton S., Costa A.S., Brookes P.S., Davidson S.M., Duchon M.R., Saeb-Parsy K., Shattock M.J., Robinson A.J., Work L.M., Frezza C., Krieg T., Murphy M.P. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014; 515 (7527): 431–435. <https://doi.org/10.1038/nature13909>. PMID: 25383517
33. Lin A.P., Anderson S.L., Minard K.I., McAlister-Henn L. Effects of excess succinate and retrograde control of metabolite accumulation in yeast trii carboxylic cycle mutants. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (39): 33737–33746. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.266890>. PMID: 21841001
34. Ehinger J.K., Piel S., Ford R., Karlsson M., Sjövall F., Frostner E.Å., Morota S., Taylor R.W., Turnbull D.M., Cornell C., Moss S.J., Metzsch C., Hansson M.J., Fliri H., Elmér E. Cell-permeable succinate prodrugs bypass mitochondrial complex I deficiency. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12317. <https://doi.org/10.1038/ncomms12317>. PMID: 27502960
35. Новицкая-Усенко Л.В., Царев А.В. Кардиопротективный эффект реамберина при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (4): 49–56.
36. Лазарев В.В., Ермолаева К.Р., Кочкин В.С., Цытин Л.Е., Попова Т.Г., Николаев Д.В., Бологов А.А., Ваганов Н.Н. Влияние сукцинатсодержащего инфузионного раствора на функцию клеточных структур в периоперационном периоде у детей. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 33–38.
37. Hill G.B. Hyperbaric oxygen exposures at 3 and 4 atmospheres absolute pressure for experimental gas gangrene: succinate protection against oxygen toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1972; 2 (5): 384–389. <https://doi.org/10.1128/AAC.2.5.384>. PMID: 4670508
22. Abernethy A.P., McDonald C.F., Frith P.A., Clark K., Herndon J.E.<sup>2nd</sup>, Marcello J., Young I.H., Bull J., Wilcock A., Booth S., Wheeler J.L., Tulskey J.A., Crockett A.J., Currow D.C. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnea: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9743): 784–793. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61115-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61115-4). PMID: 20816546
23. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>. PMID: 10793162
24. Manja V., Lakshminrusimha S., Cook D.J. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA. Pediatr.* 2015; 169 (4): 332–340. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3307>. PMID: 25664703
25. Panwar R., Hardie M., Bellomo R., Barrot L., Eastwood G.M., Young P.J., Capellier G., Harrigan P.W., Bailey M.; CLOSE Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (1): 43–51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1019OC>. PMID: 26334785
26. He H., Long Y., Liu D., Wang X., Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Crit. Care.* 2015; 19: 330. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1057-8>. PMID: 26369784
27. Martin D.S., Grocott M.P. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 423–432. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826a44f6>. PMID: 23263574
28. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature*. 2013; 496 (7444): 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11986>. PMID: 23535595
29. Lukyanova L.D. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2011; 1: 3–19. [In Russ.]
30. Krebs H.A., Kornberg H.L., Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb. Physiol.* 1957; 49: 212–298. <https://doi.org/10.1007/BF02269485>. PMID: 13609573
31. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66–72. <https://doi.org/10.4161/viru.26907>. PMID: 24185508
32. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E., Aksentijevic D., Sundier S.Y., Robb E.L., Logan A., Nadtochiy S.M., Ord E.N., Smith A.C., Eyassu F., Shirley R., Hu C.H., Dare A.J., James A.M., Rogatti S., Hartley R.C., Eaton S., Costa A.S., Brookes P.S., Davidson S.M., Duchon M.R., Saeb-Parsy K., Shattock M.J., Robinson A.J., Work L.M., Frezza C., Krieg T., Murphy M.P. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014; 515 (7527): 431–435. <https://doi.org/10.1038/nature13909>. PMID: 25383517
33. Lin A.P., Anderson S.L., Minard K.I., McAlister-Henn L. Effects of excess succinate and retrograde control of metabolite accumulation in yeast trii carboxylic cycle mutants. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (39): 33737–33746. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.266890>. PMID: 21841001
34. Ehinger J.K., Piel S., Ford R., Karlsson M., Sjövall F., Frostner E.Å., Morota S., Taylor R.W., Turnbull D.M., Cornell C., Moss S.J., Metzsch C., Hansson M.J., Fliri H., Elmér E. Cell-permeable succinate prodrugs bypass mitochondrial complex I deficiency. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12317. <https://doi.org/10.1038/ncomms12317>. PMID: 27502960
35. Novitskaya-Usenko L.V., Tsarev A.V. Cardioprotective effect of reamberin in ischemic-reperfusion injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (4): 49–56. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-4-49-56>. [In Russ., In Engl.]
36. Lazarev V.V., Ermolaeva K.R., Kochkin V.S., Tsypin L.E., Popova T.G., Nikolaev D.V., Bologov A.A., Vaganov N.N. Effect of succinate-containing infusion solution on cellular structures in children in the perioperative period. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (1): 33–38. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-33-38>. [In Russ., In Engl.]
37. Hill G.B. Hyperbaric oxygen exposures at 3 and 4 atmospheres absolute pressure for experimental gas gangrene: succinate protection against oxygen toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1972; 2 (5): 384–389. <https://doi.org/10.1128/AAC.2.5.384>. PMID: 4670508

Поступила 09.04.17

Received 09.04.17

**Профессору  
Вячеславу Александровичу Вострикову  
70 лет**

**Professor Vyacheslav A. Vostikov is 70 (in Rus)**

Вячеслав Александрович родился 5 июля 1947 г. в Белоруссии в семье военнослужащего. В 1972 г. окончил 2-й Московский медицинский институт, факультет лечебное дело. Работал терапевтом в больницах Москвы (№46 и в ЦРБ МЗ РСФСР). С 1977 по 1979 г. проходил клиническую ординатуру по анестезиологии и реаниматологии в НИИ общей реаниматологии РАМН (тогда Научно-исследовательская лаборатория общей реаниматологии РАМН). С 1980 по 1989 г. работал там же в должности младшего научного сотрудника. В 1988 г. защитил кандидатскую диссертацию «Центральная гемодинамика и сократительная функция миокарда после высоковольтной электротравмы». С 1990 по 1998 г. — ведущий научный сотрудник НИИ общей реаниматологии РАМН. Вячеславу Александровичу повезло с учителями — в ординатуру его принимал академик РАМН В. А. Неговский, а непосредственным наставником в первые годы работы был В. Я. Табак. Все работавшие в то время у Неговского помнят ту атмосферу творчества, царившую в здании на улице 25 Октября: академизм и связь с клиникой, теория и проверка идей на практике, внимание и помощь со стороны старших сотрудников и полная свобода в выборе тем. В. А. Востриков прошел хорошую школу и достойно представляет своих учителей. С ноября 1998 по февраль 2017 г. — ведущий научный сотрудник отдела кардиологии НИЦ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и по совместительству — ведущий научный сотрудник НИИ общей реаниматологии. В 2000 г. В. А. Востриков защитил докторскую диссертацию «Эффективность и безопасность электрической дефибрилляции желудочков сердца». Результаты проведенных исследований легли в основу методических рекомендаций по дефибрилляции сердца отечественным импульсом биполярной квазисинусоидальной формы у больных с различными видами фибрилляции (первичная,

вторичная и вызванная), а также были использованы при разработке новых моделей отечественных дефибрилляторов. С 1990 по 2004 г. Вячеслав Александрович — член комиссии по физиологическим приборам и аппаратам комитета по новой медицинской технике Минздрава РФ. В целом результаты исследований В. А. Вострикова легли в основу медико-технических требований к 9 моделям отечественных дефибрилляторов, генерирующих оптимизированные биполярные квазисинусоидальный и трапецеидальный импульсы. Автор 170 публикаций (из них 40 — в зарубежных изданиях); 4 методических рекомендаций, 1 учебно-методического пособия, 3 глав: одна в руководстве по нарушениям ритма и 2 в учебных пособиях по неотложной кардиологии; автор 3 патентов: из них 2 на изобретение и 1 на полезную модель; соавтор 1 книги и руководства к новым российским автоматическим наружным дефибрилляторам.

Следует отметить, что наряду с исследованиями эффективности и безопасности дефибрилляции желудочков сердца, Вячеслав Александрович проводил исследования кардиальных и экстракардиальных факторов, влияющих на дозозависимый успех электрической кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий с использованием отечественного биполярного квазисинусоидального импульса.

С 2008 г. Вячеслав Александрович совместно с кафедрой биомедицинских систем национального исследовательского университета МИЭТ (Зеленоград) начал проводить экспериментальные (на домашних свиньях) и теоретические (компьютерное моделирование) исследования, посвященные поиску оптимального биполярного импульса. Результаты, полученные на компьютерной модели мембраны кардиомиоцита, а также экспериментальные (на животных) и клинические исследования позволили выдвинуть научное положение, согласно которому отечественный оптимизированный биполярный

квазисинусоидальной импульс является «золотым стандартом» дефибрилляции желудочков сердца. Широкое использование в клинической практике данного импульса позволит за счет увеличения эффективности низкоэнергетических разрядов уменьшить длительность реанимации и как следствие — уменьшить постреанимационное повреждение/дисфункцию миокарда.

В. А. Востриков известен не только в нашей стране, но и за рубежом. Он неоднократно выступал на международных конференциях, посвященных актуальным проблемам дефибрилляции и сердечно-легочной реанимации при внезапной остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков и желудочковой тахикардией. В 1994 г. он представлял Россию на международных конференциях в США (Pittsburg и West Lafayette). В 1997 г. его исследования, посвященные эффективности биполярного квазисинусоидального импульса у больных с различными длительностью и видом фибрилляции, получили высокую оценку ведущих специалистов в области лечения внезапной остановки сердца на конференции в Вашингтоне (США). За активное участие в международных конференциях его письменно благодарили профессор M. Weisfeldt, M.D., председатель Комитета по наружной дефибрилляции Американской ассоциации кардиологов и исполнительный директор Европейского Совета по оживлению профессор Leo L. Bossaert, PhD, MD, FESC, FCCM. Учитывая важный вклад, сделанный В. А. Востри-

ковым в методологические и клинические исследования в области эффективности и безопасности дефибрилляции желудочков сердца, его пригласили участвовать в работе международного журнала «Resuscitation». С 1998 г. по 2005 г. он был членом редакционного совета этого журнала.

В. А. Востриков — известный специалист в области наружной дефибрилляции сердца и, вероятно, на сегодняшний день единственный высококвалифицированный профессионал в нашей стране, полностью посвятивший себя данной проблеме. Его отличает глубокое понимание изучаемых вопросов и знание современных направлений исследований по дефибрилляции и сердечно-легочной реанимации. Всегда вызывают интерес и запоминаются его выступления с лекциями и мастер-классами.

Надеемся, что ученики В. А. Вострикова будут достойны своего учителя.

**Горбунов Борис Борисович,  
кафедра биомедицинских систем  
Национального исследовательского  
университета «МИЭТ»**

*Глубокоуважаемый, Вячеслав Александрович!  
Коллектив редакции журнала «Общая реаниматология» поздравляет Вас с юбилеем, желает Вам здоровья и долголетия, плодотворного сотрудничества с коллегами.*

## 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»**

**20.11.2017**

**(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**

### 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](http://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](mailto:journal_or@mail.ru); [www.reanimatology.com](http://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 с его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

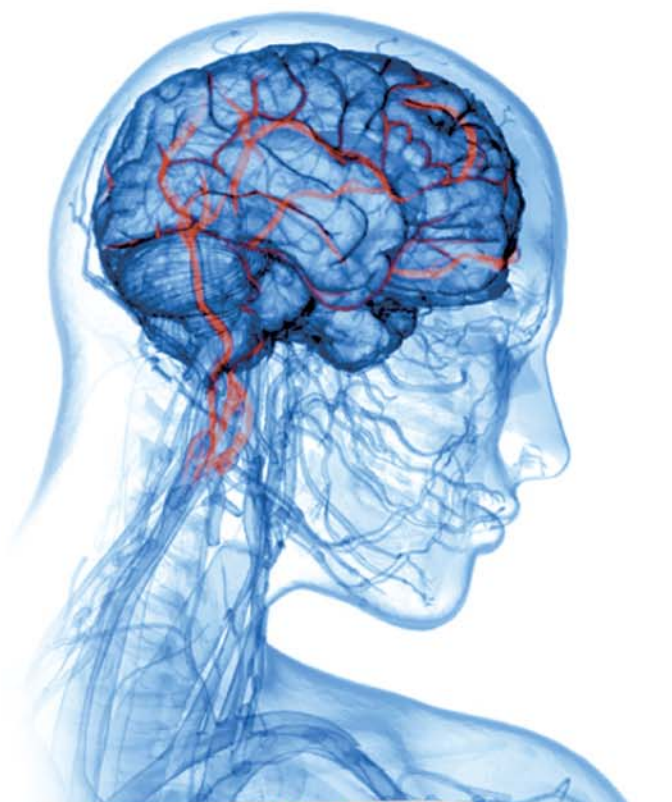
Далее см. [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)



# Цитофлавин

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННО  
СРЕДСТВО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ КАПЕЛЬНО

фармакоэкономика



## Гармоничная нейропротективная композиция

- Уменьшает объем ишемического поражения и снижает смертность при инсульте
- Снижает инвалидизацию
- Восстанавливает сознание и когнитивные функции
- Наименьшая сумма затрат на лечение пациентов с ОНМК



НОВАЯ  
УПАКОВКА



Рег. № 003135/01 от 21.11.2008 РЕКЛАМА

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»  
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,  
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,  
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25

Интеллект на защите  
здоровья  
**polysan**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Join us, Paris,  
Sept. 13<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> 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



XVII<sup>th</sup> CONGRESS OF  
THE EUROPEAN SHOCK SOCIETY

<http://www.essparis2017.org>