



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

№ 6

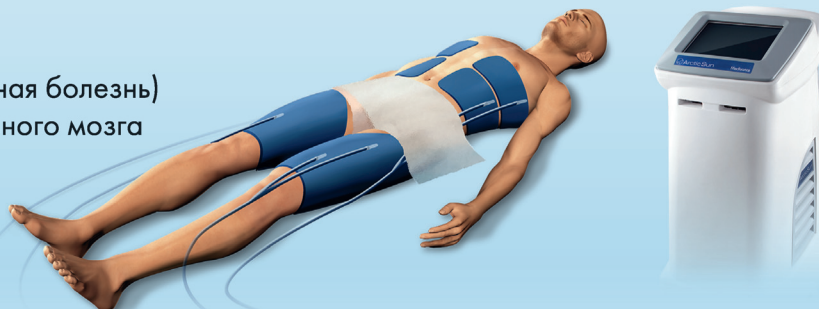
Москва
Moscow
2017

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**

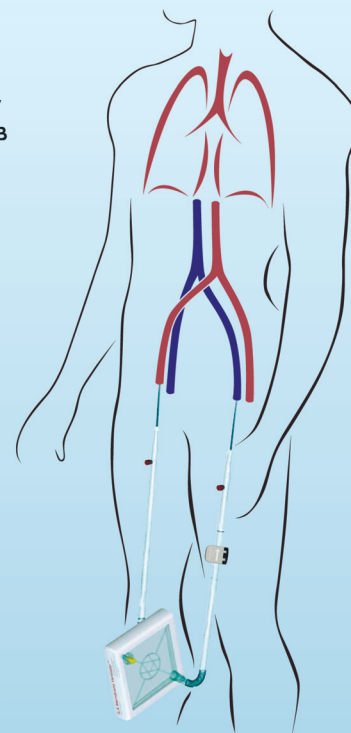
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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

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

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

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

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



– эксклюзивный дистрибьютор в России

www.schag.ru

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

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

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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В. В. МОРОЗ,

*Заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАН, профессор,
научный руководитель ФНКЦ РР*

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Г. А. РЯБОВ,

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

А. М. ГОЛУБЕВ,

*Заслуженный деятель науки РФ,
профессор,
зам. директора ФНКЦ 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 Кека, 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 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
ФНКЦ РР, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии
МГМСУ им. А. И. Евдокимова,
Директор и организатор курсов
Европейского совета по реанимации (Россия)*

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF

Viktor V. MOROZ,

*MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS,
Honored Scientist of Russia, Scientific Director
of 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 of 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 1st Moscow
State Medical University (Moscow, Russia)*

Olga A. DOLINA,

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

Alfred A. ZVYAGIN,

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

Vladimir L. ZELMAN,

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

Nikolai A. KARPUN,

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

Igor A. KOZLOV,

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

Patrick M. KOCHANNEK,

*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 Resus-
citation Council (Russia)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Е. А. СПИРИДОНОВА,
профессор, д. м. н., ученый секретарь Национального
научно-практического центра детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева минздрава России

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

Vladimir M. PISAREV,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of molecular
mechanisms of critical illness, V. A. Negovsky Scientific
Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine
and Rehabilitation (Moscow, Russia), scientific editor

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

Vasily I. RESHETNYAK,
MD, PhD, DSc, Professor, Academic Secretary, V. A. Negovsky Sci-
entific Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine
and Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

Elena A. SPIRIDONOVA,
MD, PhD, DSc, Professor, Academic Secretary, D. Rogachev Na-
tional Scientific Practical Centre of Pediatric Hematology, Oncol-
ogy and Immunology, Ministry of Health of Russia

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

Alexander M. CHERNYSH,
PhD, DSc., Professor, Head, Laboratory of biophysics
of cell membranes of critical illness, V. A. Negovsky
Scientific Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine
and Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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)

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

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

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» ТаИИУВ,
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, Nizhny Novgorod State Medical Academy
(Nizhny Novgorod, Russia)

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

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

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

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

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

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

Igor B. ZABOLOTSKIH,
MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology,
Resuscitation and Transfusion Medicine, Kuban State Medical Uni-
versity (Krasnodar, 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)

Jean-Marc CAVAILLON,
DSc, European Shock Society (ESS)
and the Head of the Citokines & 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)	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, Dne- propetrovsk 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)
Технический секретарь Н. В. Голубева	Technical Secretary: Natalia V. Golubeva
Учредитель журнала «Общая реаниматология» © Фонд «Медицина критических состояний» Издатель журнала «Общая реаниматология» Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ 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.	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
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 ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии Верстка С. В. Шишков	Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal is registered in the Federal Inspection Service for the compliance with the legislation regarding mass media communication and cultural heritage protection (November 2, 2004). Registration certificate PI No. FC77-18690 Artwork: Research-Organizational Department, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Fed- eral Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology Page-proof — Sergey V. Shishkov
Индекс издания по каталогу ООО «Книга-Сервис»: 46338 — для индивидуальных подписчиков. Установочный тираж 3000 экз. Периодичность выхода: 6 раз в год. Подписано в печать 21.12.17. Отпечатано в типографии: ООО «Advanced Solutions» 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. E-mail: om@aov.ru. Цена свободная.	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 №6 is scheduled to be published 21.12.17 Printed in printing house: Ltd. «Advanced Solutions» 19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia E-mail: om@aov.ru
Рецензируемый журнал «Общая реаниматология»: - включен в реферативные и справочные издания: SCOPUS (с 2015 года), Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ) RSCI на платформе Web of Science Index Copernicus International PLC, Каталог периодических изданий Ульрих, Реферативный журнал ВИНИТИ (ВИНИТИ РАН), входит в Перечень ВАК периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основ- ных результатов диссертаций на соискание ученой степе- ни доктора или кандидата наук - имеет двухлетний импакт-фактор в РИНЦ — 1,374 - публикует рукописи бесплатно	Peer-reviewed «General Reanimatology» Journal: - It is indexed and abstracted in: SCOPUS (Sinse 2015), Russian Science Citation Index (RSCI) Index Copernicus International PLC, Ulrich's Periodicals Directory Abstract Journal, Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS), It is included in the Supreme Certifying Commission List of Russian periodical and research issues in which the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc) are recommended - Two-year Impact Factor 1,374 (Russian Science Citation Index) - Manuscripts are published free-of-charge

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Нейро-глио-сосудистые комплексы
головного мозга после острой ишемии
*А. С. Степанов, В. А. Акулинин, А. В. Мыщик,
С. С. Степанов, Д. Б. Авдеев*
- Сравнительные аспекты регуляции кожной
и мозговой микроциркуляции
при острой кровопотере
*И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий,
И. С. Новодержкина*

ПРЕДИКТОРЫ, МАРКЕРЫ
И МОНИТОРИНГ КРИТИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЙ

- Предикторы тяжести течения
и продолжительности лечения
сепсис-ассоциированного делирия
*Н. А. Резепов, Ю. В. Скрипкин, О. Н. Улиткина,
О. А. Гребенчиков, В. В. Лихванцев*
- Динамика маркеров острого почечного
повреждения при резекции почки
по поводу рака
*Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, О. И. Кит,
Д. А. Розенко, С. Н. Димитриади, А. Н. Шевченко,
Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, Л. С. Козлова*
- Генетические маркеры системной
воспалительной реакции
в кардиохирургии (обзор)
*А. В. Понасенко, М. Ю. Синицкий,
М. В. Хуторная, О. Л. Барбарах*

ИНТЕНСИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Оценка эффективности ингаляционного
колистина при нозокомиальной пневмонии
*А. Н. Кузовлев, А. К. Шабанов,
А. М. Голубев, В. В. Мороз*
- Интестинальная оксигенотерапия
критических состояний
*В. А. Мазурок, А. С. Головкин, И. И. Горелов,
А. Е. Баутин, И. Н. Меньшугин, О. А. Сливин,
Д. С. Тарновская, В. В. Иванов,
В. Г. Никифоров, А. О. Маричев*

ЭТИКА И НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ
БАЗА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ-
РЕАНИМАТОЛОГИИ

- Права пациента, неспособного выразить свою
волю в условиях реанимации
А. А. Крюкова, О. Ю. Александрова

СОБЫТИЯ

- О XIX Всероссийской конференции
с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»
В. И. Решетняк, Т. В. Турухина

EXPERIMENTAL STUDIES

- 6 Neuro-Glio-Vascular Complexes
of the Brain after Acute Ischemia
*Alexander S. Stepanov, Victor A. Akulinin,
Alexey V. Mysik, Sergey S. Stepanov, Dmitry B. Avdeev*
- 18 Comparative Aspects of the Regulation
of Cutaneous and Cerebral Microcirculation
During Acute Blood Loss
*Ivan A. Ryzhkov, Yuri V. Zarzhetsky,
Irina S. Novoderzhkina*

PREDICTORS, MARKERS
AND MONITORING
OF CRITICAL STATES

- 28 Predictors of the Severity and Duration
of Treatment of Sepsis-Associated Delirium
*Nikolay A. Rezepov, Yuri V. Skripkin,
Olga N. Ulitkina, Oleg A. Grebenchikov,
Valery V. Likhvantsev*
- 38 The Dynamics of Acute Renal Impairment
Markers During a Surgery for Kidney Cancer
*Elena M. Frantsiyants, Natalia D. Ushakova,
Oleg I. Kit, Dmitry A. Rozenko, Sergey N. Dimitriadi,
Aleksey N. Shevchenko, Yulia A. Pogorelova,
Natalia D. Cheryarina, Larisa S. Kozlova*
- 48 Genetic Predictors of the Non-Infectious
Systemic Inflammatory Response
in Cardiac Surgery (Review)
*Anastasia V. Ponasenko, Maxim Yu. Sinitsky,
Maria V. Khutornaya, Olga L. Barabash*

INTENSIVE CARE

- 60 Assessment of Aerosolized Colistin Efficacy
for Nosocomial Pneumonia
*Artem N. Kuzovlev, Aslan K. Shabanov,
Arkady M. Golubev, Viktor V. Moroz*
- 74 Intestinal Oxygenotherapy
of Critical Conditions
*Vadim A. Mazurok, Alexey S. Golovkin, Ilya I. Gorelov,
Andrey E. Bautin, Ivan N. Menshugin, Oleg A. Slivin,
Daria S. Tarnovskaya, Vladimir V. Ivanov,
Vladimir G. Nikiiforov, Konstantin A. Morozov,
Alexandr O. Marichev*

ETHICS
AND LEGISLATION
IN INTENSIVE CARE

- 92 Rights of Patients Incapable of Expressing Their
Will in the ICU Setting
Anna A. Kravkova, Oksana Yu. Aleksandrova

EVENTS

- 98 On 18th All-Russian Scientific Conference
with International Participation
«Life Support for Critical States» (in Rus)
Vasily I. Reshetnyak, Tatiana V. Turukchina

Нейро-глио-сосудистые комплексы головного мозга после острой ишемии

А. С. Степанов, В. А. Акулинин,
А. В. Мыщик, С. С. Степанов, Д. Б. Авдеев

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

Neuro-Glio-Vascular Complexes of the Brain After Acute Ischemia

Alexander S. Stepanov, Victor A. Akulinin,
Alexey V. Mysik, Sergey S. Stepanov, Dmitry B. Avdeev

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

Цель исследования — сравнительное изучение структурно-функционального состояния нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов соматосенсорной коры (ССК), СА1 гиппокампа и миндалевидного тела (МТ) головного мозга белых крыс в норме и после острой ишемии, вызванной 20-минутной окклюзией общих сонных артерий.

Материалы и методы. В эксперименте с помощью электронной и флуоресцентной микроскопии (окраска DAPI) были изучены нейроны, астроциты, эндотелиоциты, перициты, базальная мембрана микрососудов головного мозга в норме ($n=5$) и реперфузионном периоде (1-, 3-, 7-, 14-, 21- и 30-е сут.; $n=30$). Морфометрический анализ провели с помощью программы ImageJ 1.46.

Результаты. В восстановительном периоде после ишемии отметили реактивные (отек-набухание, тинкториальные свойства клеток) и компенсаторно-восстановительные (гиперплазия, гипертрофия, пролиферация, усиление транскитоза) изменения нейро-глио-сосудистых комплексов. После ишемии количество нейронов уменьшалось (на 8,7%—55,3%), а содержание глиальных клеток возрастало в 2—3 раза. Увеличение нейроглиального индекса (НГИ) сопровождалось: 1) появлением микрососудов с многочисленными разветвленными отростками перицитов, 2) усложнением пространственной организации базальных мембран, 3) структурными признаками активации процессов транскитоза (большое количество кавеол, гладких и клатриновых везикул, крупных везикул) в перицитах и эндотелиальных клетках.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об компенсаторно-восстановительных изменениях компонентов нейро-глио-сосудистых комплексов ССК, СА1 гиппокампа и МТ головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. Наиболее полно реализация механизмов защиты и восстановления поврежденных нейронов происходит в ССК и МТ, обладающих высоким НГИ.

Ключевые слова: головной мозг; нейроны; астроциты; капилляры; ультраструктура; флуоресценция DAPI; гематоэнцефалический барьер; морфометрия

The purpose of the study is to compare the structural and functional state of neuro-glio-vascular microstructural complexes of the somatosensory cortex (SSC), CA1 of the hippocampus and amygdala of the brain of white rats under normal conditions and after acute ischemia caused by a 20-minute occlusion of common carotid arteries.

Materials and methods. In this experiment, neurons, astrocytes, endotheliocytes, pericytes, basal membrane of the microvessels were studied in the normal ($n=5$) and the reperfusion period (1, 3, 7, 14, 21 and 30 days, $n=30$) using electron and fluorescence microscopy (DAPI staining). The morphometric analysis was carried out using the ImageJ 1.46 software.

Results. During the recovery period after ischemia was noted reactive (edema-swelling, tinctorial properties of cells) and compensatory-restoration (hyperplasia, hypertrophy, proliferation, increased transcytosis) changes in neuro-glia-vascular complexes. After ischemia, the number of neurons decreased (by 8.7%—55.3%), and the glial cell count 2—3 fold increased. Increasing neuroglial index (NGI) was accompanied by: 1) the emergence of microvessels with numerous branched processes of pericytes, 2) the complication of the spatial organization of basal membranes, and 3) the structural features of activation of transcytosis processes (large number of caveolae, smooth and clathrin vesicles, large vesicles) in pericytes and endothelial cells.

Conclusion. These findings indicate the compensatory-restoration changes in the components of neuro-glio-vascular complexes SSC, CA1 of the hippocampus and amygdala of white rat's brain after a 20-minute occlusion of

Адресс для корреспонденции:

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

Correspondence to:

Viktor A. Akulinin
E-mail: akulinin@omsk-osma.ru

the common carotid arteries. The most complete implementation of mechanisms for the protection and repair of damaged neurons occurs in the SSC and amygdala exhibiting high NGI values.

Keywords: *brain; neurons; astrocytes; capillaries; ultrastructure; DAPI fluorescence; blood-brain barrier; morphometry*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-6-17

Введение

Известно, что в процессе эмбриогенеза происходит переход от диффузного трофического обеспечения нейробластов к модульной организации сосудистого русла, снабжающего нейроны головного мозга млекопитающих. В зрелом мозге формируются сложные частично автономные структурно-функциональные системы (клеток, базальных мембран и межклеточного пространства) со специфическими и неспецифическими внутренними локальными связями — нейро-глио-сосудистые микроструктурные комплексы [1–3]. В эти комплексы входят несколько типов клеток: нейроны, глиальные клетки (фибрилярные и протоплазматические астроциты), перicytes и эндотелиоциты [3–6].

При изучении свойств ГЭБ в норме и при ишемической патологии большое внимание уделяется перicytes и эндотелиальным клеткам, которые рассматриваются важной частью нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов головного мозга. Эти клетки участвуют в синтезе макромолекул, их транспорте через ГЭБ (транцитоз) [7–11], обеспечивают компенсаторную реорганизацию микрососудистого русла и неоангиогенез в норме и при патологии [12, 13].

По данным литературы, в процессе изучения транцитоза в ГЭБ была выявлена роль везикуло-тубулярных структур клеток — кавеол, простых и клатриновых везикул, способных образовывать трансэндотелиальные каналы и переносить крупные макромолекулы. Установлено, что транцитоз и образование трансэндотелиальных каналов активируются при травмах мозга [14]. Актуальным также является исследование состояния нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов в эксперименте при постишемической реперфузии [15].

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение структурно-функционального состояния нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов соматосенсорной коры, СА1 гиппокампа и миндалевидного тела головного мозга белых крыс в норме и после острой ишемии, вызванной 20-минутной окклюзией общих сонных артерий.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета. Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета.

Introduction

It is known that during embryogenesis there is a transition from diffuse trophic supply of neuroblasts to the modular organization of the vascular bed supplying mammalian neurons to the brain. Complex, partially autonomous structural-functional systems (cells, basal membranes and intercellular space) with specific and nonspecific internal local bonds are formed in the mature brain. They are called neuro-glio-vascular microstructural complexes [1–3]. These complexes include several types of cells: neurons, glial cells (fibrillar and protoplasmic astrocytes), pericytes and endotheliocytes [3–6].

When studying properties of the blood-brain barrier (BBB) under normal conditions and in the case of ischemia, much attention is paid to pericytes and endothelial cells, which are considered an important part of the neuro-glio-vascular microstructure of the complexes of the brain. These cells are involved in the synthesis of macromolecules, their transport (transcytosis) through the BBB [7–11], provide compensatory reorganization of microvascular bed and angiogenesis under normal and pathological conditions [12, 13].

According to literature data, studies of transcytosis in the BBB demonstrated the contribution of vesicle-tubular structures of cells (caveolae, simple and clathrin vesicles capable of forming transendothelial canals and transferring large macromolecules). It has been established that transcytosis and the formation of transendothelial canals are activated in brain traumas [14]. Studies neuro-glio-vascular microstructural complexes in experiments using postischemic reperfusion models were focused on only local alterations [15].

The purpose of this study was to compare the structural and functional state of neuro-glio-vascular microstructural complexes of somatosensory cortex, hippocampus and amygdala of the white rats brain in norm and after acute ischemia caused by a 20-minute occlusion of common carotid arteries.

Materials and Methods

The work was carried out at the Omsk State Medical University. This study was approved by the institutional Ethical Committee.

White outbred rats (males) weighing 180–200 g were used as experimental animals. The animals were kept in the usual vivarium under conditions regulated by the requirements of Resolution No. 51 of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation as of August 29, 2014 «Sanitary and epidemiological requirements for the construction, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivarium). «The qualitative and quantitative composition of the

В качестве экспериментальных животных использовали белых беспородных крыс (самцы) массой 180–200 г. Животные содержались в обычном виварии в условиях, регламентированных требованиями Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.08.2014 № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Качественный и количественный состав рациона определяли по нормам, утвержденным Приказом МЗ РФ № 163 от 10.03.96. Исследования проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.77 № 755) и с рекомендациями Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанных ВОЗ, директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.10 «О защите животных, используемых для научных целей».

В экспериментальном исследовании провели сравнение структурно-функционального состояния нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов соматосенсорной коры (ССК, слои III, V), гиппокампа (CA1) и миндалевидного тела (МТ; суммарно базально-латеральный комплекс, центрально-медиальные ядра и корково-медиальные ядра) головного мозга белых крыс ($n=30$) через 1, 3, 7, 14, 21 и 30 сут после острой 20-минутной ишемии мозга, вызванной пережатием общих сонных артерий (двух-сосудистая модель неполной глобальной ишемии без гипотонии). Эта модель позволяла остановить кровоток на длительное время, за которое формировалось устойчивое патологическое состояние, активировались механизмы некроза и апоптоза, развивалась вторичная ишемия [16]. Контролем служили интактные животные ($n=5$).

Головной мозг фиксировали путем перфузии смеси 1% раствора глутарового альдегида, 4% раствора параформа на 0,1 М фосфатном буфере (pH – 7,4) и 5% раствора сахарозы через восходящую часть дуги аорты под давлением 90–100 мм рт. ст. в течение 15 мин и путем иммерсии в аналогичном растворе. Затем извлекали головной мозг, выделяли, согласно атласу [17], фрагменты ССК, CA1 гиппокампа и МТ, рассекали на конечные блоки, контрастировали 1–2 ч в 1% незабуференном растворе четырехоксида осмия, промывали, обезживали и заключали в смесь эпона и аралдита. Для электронной микроскопии использовали ультратонкие (70–100 нм) срезы, которые окрашивали уранилацетатом и цитратом свинца на сетках без подложки. Для получения срезов использовали ультрамикротомы УМТП-4 (Сумский завод, Украина) и LKB-8800 (Швеция), а для их просмотра – микроскопы ЭМВ-100ЛМ (Украина) и Hitachi-600Н (Япония). В каждом случае фотографировали по 10 полей зрения (на пластины 9×12 см) при увеличении 12000. На оцифрованных электронограммах проводили качественную оценку нейронов, астроцитов, эндотелиальных клеток и перicyтов.

Окраску по Нисслю использовали для общей качественной оценки нервной ткани изученных отделов головного мозга экспериментальных животных. Для визуализации клеточных ядер нейронов, астроцитов, перicyтов и эндотелиальных клеток использовали окраску DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол), который проникает через неповрежденные мембраны и избирательно связывается с ядерной ДНК. При облучении ультрафиолетом ядра испускают синее свечение [18]. Применяли двухканальную флуоресценцию для одновременного выявления

diet was determined according to the regulations approved by Order No. 163 of the Ministry of Health of the Russian Federation as of 10.03.1996. The studies were carried out in accordance with the «Guidelines for carrying out works using experimental animals» (Appendix to Order No. 755 of the USSR Ministry of Health as of 12.08.1977) and with the recommendations of the International Committee on Laboratory Animals Science supported by WHO, and European Parliament Directive No. 2010/63/EU as of 22.09.2010 «On the protection of animals used for scientific purposes».

In the experimental study, the structural and functional state of neuro-glio-vascular microstructural complexes of the somatosensory cortex (SSC, layers III and IV), hippocampus (CA1) and the amygdala (AM; basolateral complex, central-medial nuclei, and corticomedial nuclei) in the brain of white rats ($n=30$) was compared 1, 3, 7, 14, 21 and 30 days after acute 20-minute cerebral ischemia due to cross-clamping of common carotid arteries (2-vascular incomplete model of global ischemia without hypotension). This model permitted to stop the circulation for a long time enough to develop a stable pathological condition due to activation of the mechanisms of necrosis and apoptosis and developing the secondary ischemia [16]. Intact animals were used as a reference group ($n=5$).

The brain was fixed by perfusion of a mixture of 1% glutaraldehyde solution, 4% paraformaldehyde solution in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) and 5% sucrose solution through the ascending part of the aortic arch at a pressure of 90–100 mm Hg for 15 minutes and by immersion in a similar solution. Then, the brain was removed and fragments of the SSC, hippocampus and AM were extracted according to the atlas [17], dissected into final blocks, embedded in 1% non-buffered osmium tetroxide solution for 1–2 hours, washed, dehydrated and enclosed into an epon-araldite mixture. Ultrathin (70–100 nm) sections were used for electronic microscopy; they were stained with uranyl acetate and lead citrate on meshes without a substrate. Thin sections were performed by ultramicrotomes UMT-4 (Sumy factory, Ukraine) and LKB-8800 (Sweden); microscope Hitachi-600H (Japan) was used for their inspection. Under the microscope, in each case, 10 random fields were chosen and photographed at a 12 000 magnification. A qualitative evaluation of neurons, astrocytes, endothelial cells and pericytes was carried out on digitized electron diffraction patterns.

Nissle staining was used for general qualitative assessment of the nervous tissue of the studied parts of the brain of experimental animals. Neuron, astrocyte, pericyte and endothelial cell nucleus visualization was performed using DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole), which penetrates intact membranes and selectively binds to nuclear DNA. When it is irradiated with ultraviolet, the nuclei emit a blue glow [16]. Two-channel fluorescence was used to simultaneously detect DAPI and NSE (neuron-specific enolase) in neurons. Immunofluorescent stain for the NSE labeled the neuronal cytoplasm (red), and the fluorescent color for DAPI emphasized the DNA of the nuclei (various shades of blue) of all cells of the neural tissue. Primary rabbit polyclonal antibodies (ImG) (Rabbit Anti Human NSE Polyclonal Antibody; Spring Bioscience, Pleasanton, USA, No. E3304) were used for determining the NSE at a dilution of 1:300. The visualization was carried out using the fluorescent stain Texas Red conjugated secondary reagent goat polyclonal antibodies to Rabbit IgG – H&L (Texas RedR), No. ab6719, Abcam, UK, in dilution 1:200.

The DAPI working solution at a concentration of 0.02 µg/mL was placed on slides, exposed for 15 minutes at room temperature, and then the glasses were washed twice with 0.05% phos-

в нейронах DAPI и NSE (нейронспецифическая енолаза). Иммунофлуоресцентная окраска на NSE маркировала цитоплазму нейронов (красная), а флуоресцентная окраска DAPI выявляла ДНК ядер (различные оттенки синего) всех клеток нервной ткани. Для определения NSE использовали первичные кроличьи поликлональные антитела (ImG) (Rabbit Anti Human NSE Polyclonal Antibody; Spring Bioscience, Pleasanton, USA, № E3304), разведение 1:300. Визуализация осуществлялась с помощью конъюгированного с флуоресцентным красителем вторичного реагента — поликлональных антител козы против IgG — H&L кролика (TexasRed®), № ab6719, Abcam, Великобритания, в разбавлении 1: 200.

Рабочий раствор DAPI в концентрации 0,02 мкг/мл помещали на слайды, экспонировали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем стекла дважды промывали 0,05% фосфатным буфером, заключали в смесь глицерина с дистиллированной водой 1:9 и накрывали покровными стеклами. 100, камерой на CCD датчике — AxioCam MRc и объективом EC Plan-Neofluar $\times 40$ (апертура 0.9) получали цифровые микрофотографии (размер изображения 1300 $\times$ 1030 пикселей, фактический размер — 220 $\times$ 174 мкм). Применяли 2 фильтра производства Karl Zeiss: набор 00, возбуждение BP 530–585, светоделитель FT 600, испускание LP 615 для Texas Red® и набор 02, возбуждение G 365, светоделитель FT 395, испускание LP 420 для DAPI. Программой AxioVision производили захват изображения с каждого среза общей площадью 382800 мкм² (10 микрофотографий) через все слои неокортекса, дважды для каждого изображения, поскольку использовались два набора фильтров, формировали двухслойные графические файлы [19]. Нейроглиальный индекс (НГИ) рассчитывали путем соотношения общей численной плотности (в пересчете на 1 мм² поля зрения) ядер глиальных клеток и ядер нейронов (пирамидных в ССК и гиппокампе, мультиполярных в МТ). Эти достаточно крупные нейроны легко верифицировались, так как их цитоплазма была окрашена на NSE в красный цвет.

Получение основных количественных показателей, определение характера распределения вариационных рядов, проверку статистических гипотез осуществляли с помощью программ MedCalc® и StatSoft Statistica 8.0. Использовали непараметрические критерии (Вилкоксона, Манна-Уитни, однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, χ^2 — критерий Пирсона). Материал представлен как медиана (*Me*), нижний (*Ql*) и верхний (*Qu*) квартили. В ходе проведения статистического анализа нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Фиксация головного мозга с помощью перфузии под физиологическим давлением позволила более точно показать пространственную организацию нейро-глио-сосудистого микроструктурного комплекса. На таких препаратах капилляры были развернуты, их просветы имели круглую или овальную форму, люминальная поверхность эндотелиоцитов не образовывала складок, а в цитоплазме отсутствовали крупные вакуоли, скопления мелких везикул и кавеолы (рис. 1, *a, b*).

Структура капилляров в норме представлена тонкой базальной мембраной и двумя типами кле-

phate buffer, enclosed in a mixture of glycerin with distilled water (1:9) and covered with cover slips. 100, a camera on a CCD sensor — AxioCam MRc and an EC Plan-Neofluar $\times 40$ lens (aperture 0.9) received digital micrographs (image size 1300 $\times$ 1030 pixels, actual size: 220 $\times$ 174 μ m). Two Karl Zeiss filters were used: kit 00, excitation BP 530–585, beam splitter FT 600, emission LP 615 for Texas Red® and kit 02, excitation G 365, beam splitter FT 395, emission LP 420 for DAPI. The AxioVision software captured images from each section with a total area of 382,800 μ m² (10 microphotographs) through all the layers of the neocortex, twice for each image, because two sets of filters were used, and two-layered image files were formed [19]. The neuroglial index (NGI) was calculated by correlating the total numerical density (per 1 mm² of the field of view) of glial cell nuclei and neuron nuclei (pyramidal neurons in the SSC and hippocampus and multipolar ones in the AM). Relatively large neurons were easily verified, as their cytoplasm was staining red with the NSE.

Basic quantitative parameters and statistical analysis was performed with the aid of software MedCalc® StatSoft Statistica 8.0. Nonparametric tests (Wilcoxon, Mann-Whitney, one-way ANOVA Kruskal-Wallis, χ^2 — Pearson criterion) were employed to determine the significance of differences. Data are expressed as a median (*Me*), lower (*Ql*) and upper (*Qu*) quartile. In the course of statistical analysis the null hypothesis was rejected at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Perfusion under physiological pressure made it possible to reveal the spatial organization of the neuro-glio-vascular microstructural complex. Fig. 1, *a, b* demonstrated that capillaries were unfolded, their lumens were round or oval in shape, the luminal surface of the endotheliocytes did not form folds, and there were no large vacuoles, clusters of small vesicles and caveolae in the cytoplasm.

The structure of capillaries is normally represented by a thin basal membrane and two types of cells: endothelial cells lining the capillary from the inside and pericytes located in the duplication of the basal membrane (Fig. 1, *b*). Caveolae and vesicles (endoplasmic vesicles, organizers of macromolecular flows in the cytoplasm) were normally small (Fig. 1, *b*). The cytoplasm of the cells contained a small amount of organelles; clusters of condensed chromatin were observed along the periphery of the nuclei. Normally, these cells lacked degradation products. Astrocytes and neurons were located near the vessels (Fig. 1, *a, b*).

The spatial composition of the neuro-glio-vascular microstructural complex depended on the neuronal distribution density and differed in the SSC, hippocampus and AM. In the hippocampus, the neurons were very densely distributed, not separated by neuropil, and there were 2–4 or more pyramidal neurons per glial cell ($NGI = 0.25–0.5$). In the AM, neuro-glio-vascular microstructural complexes were separated by extended areas of the neuropil (Fig. 1, *a*). There was one neuron per up to 3 gliocytes ($NGI = 3.0$). In the SSC, there was one neuron per 1–2 gliocytes ($NGI = 2.0$).

In the acute postischemic period (1 and 3 days) structural changes associated with disturbances of en-

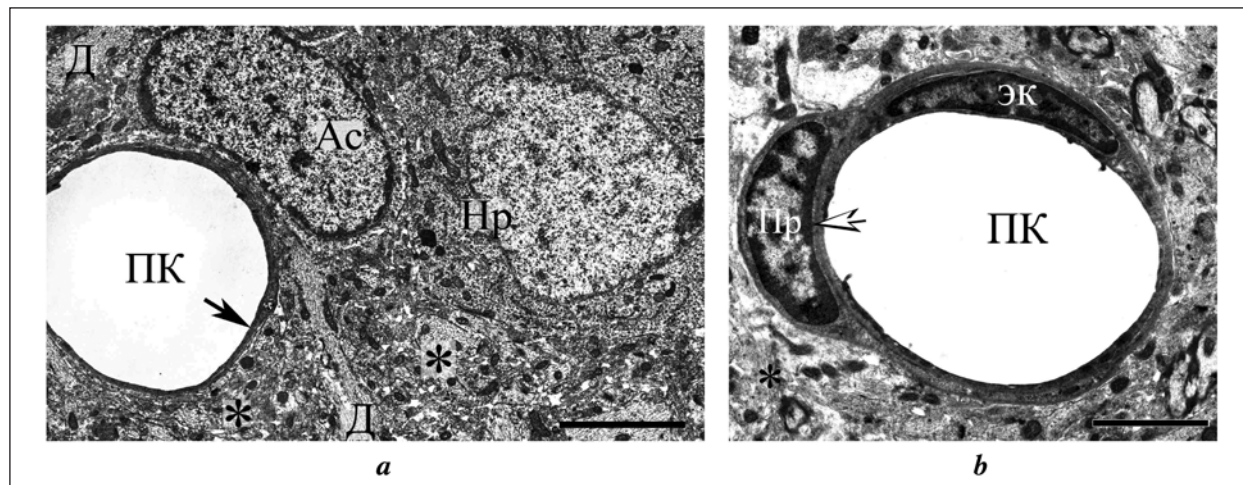


Рис. 1. Электронограмма миндалевидного тела головного мозга белой крысы в норме.

Fig. 1. The amygdala complex of a white rat is normal, e-gramma.

Note. *a* — neuro-glio-vascular microstructure complex, a capillary in a native state without folds of the endothelium, a multipolar neuron, an astrocyte, dendrites and a neuropil; *b* — the ultrastructure of all components of the pericaryon (nucleus, cytoplasm with organelles) and neuropilia without signs of damage and swelling, mitochondria are dark compact. Ac — astrocyte; Д — dendrite; Нр — neuron (pericaryon); * — neuropil; ПК — capillary lumen; Пр — pericyte; arrow — endothelial capillary cell. Fixation by perfusion, staining with uranyl acetate and lead citrate. Magnification $\times 8000$; scale — 3 μm (*a*); 2 μm (*b*).

Примечание. *a* — нейро-глио-сосудистый микроструктурный комплекс, капилляр в нативном состоянии без складок эндотелия, мультиполярный нейрон, астроцит, дендриты и нейропил; *b* — ультраструктура всех составляющих перикариона (ядро, цитоплазма с органеллами) и нейропиля без признаков повреждения и отека-набухания, митохондрии темные компактные. Ас — астроцит; Д — дендрит; Нр — нейрон (перикарион); * — нейропил; ПК — просвет капилляра; Пр — перицит; стрелка — эндотелиальная клетка капилляра. Фиксация перфузией, окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Увеличение $\times 8000$; шкала — 3 мкм (*a*); 2 мкм (*b*).

ток — эндотелиальными, выстилающими капилляр изнутри, и перицитами, расположенными в дупликатуре базальной мембраны (рис. 1, *b*). Кавеол и везикул (эндоплазматические пузырьки, организаторы макромолекулярных потоков в цитоплазме) в норме было мало (рис. 1, *b*). Цитоплазма клеток содержала небольшое количество органелл, по периферии ядер отмечались скопления конденсированного хроматина. В норме в этих клетках практически отсутствовали продукты деградации. Рядом с сосудами располагались астроциты и нейроны (рис. 1, *a, b*).

Пространственная композиция нейро-глио-сосудистого микроструктурного комплекса зависела от плотности распределения нейронов и отличалась в ССК, гиппокампе и МТ. В гиппокампе нейроны располагались очень плотно, практически не разделялись нейропилем, и поэтому на одну глиальную клетку приходилось 2–4 и более пирамидных нейрона ($\text{НГИ}=0,25\text{--}0,5$). В МТ нейро-глио-сосудистые микроструктурные комплексы разделялись протяженными участками нейропиля (рис. 1, *a*). На один нейрон приходилось до 3-х глиоцитов ($\text{НГИ}=3,0$). В ССК на один нейрон приходилось до 2-х глиоцитов ($\text{НГИ}=2,0$).

В остром постишемическом периоде (1- и 3-е сут.) выявили структурные изменения, связанные с нарушениями энергозависимых водно-электролитного и белкового обмена, приводящие к изменению коллоидно-осмотического давления в клет-

ergy-dependent water-electrolyte and protein metabolism leading to a change in the colloid-osmotic pressure in the cell and the development of cytotoxic edema-swelling were observed. Fibrillar astrocytes around microvessels, protoplasmic astrocytes and other structures of the neuropil (synaptic terminals, small dendrites) were mostly damaged (Fig. 2, *a*). The death of neurons occurred by necrosis and apoptosis (Fig. 2, *b*).

It was found that processes of detoxification and utilization of irreversibly damaged (necrosis, apoptosis) cells of the brain were activated in the early recovery period. Cells of the neuro-glio-vascular microstructure complex (endothelial cells, pericytes, astrocytes) as well as oligodendrogliaocytes and microgliaocytes were major contributors to this process. Manifestations of transcytosis significantly increased in endothelial cells and pericytes (Fig. 3).

It is important that microcirculatory disorders and insufficiency of draining and sanitizing mechanisms due to edematous damage of a part of the glial cells were preserved in all studied parts of the brain not only 1 and 3 days after the reperfusion, but also in the later recovery period (7 and 14 days). We found out moderate edema of the processes of astrocytes, compression of the lumen of microvessels, alterations of erythrocytes, vacuolization of the cytoplasm of endothelial cells, folds and outgrowths of the lamellar membrane of these cells, signs of thrombogenesis (platelet aggregation) in the lumen of the vessels (Fig. 3, *a, b*). Large number of mi-

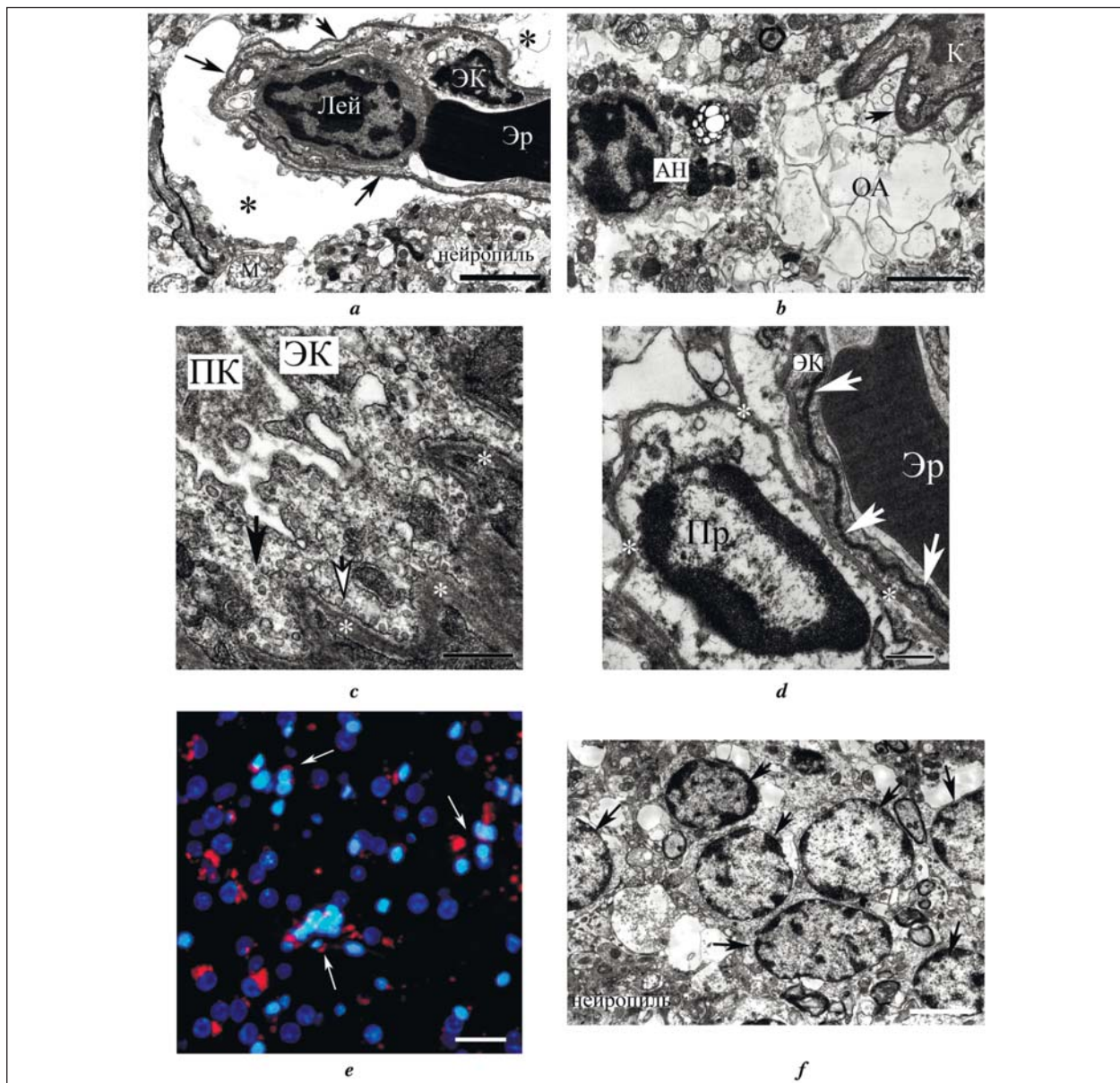


Рис. 2. Электронограмма и флуоресцентная микроскопия слоя III соматосенсорной коры головного мозга белой крысы в постинсультном периоде.

Fig. 2. Layer III somatosensory cortex of a white rat in the postischemic period, e-gramma and fluorescence microscopy.

Note. *a* – 1 day after – there are pronounced hydropic changes, the appearance of free fluid in the perivascular and intercellular space (*), intravascular aggregation of blood elements (erythrocytes, leukocytes). *b* – 3 days after – there are swelling, destruction of the processes of astrocytes, apoptosis of the neuron (AH), formation of a large number of caveolae (white arrow) at the border with the basal membrane (*) and vesicles (black arrow) in the cytoplasm of the capillary endothelial cell. *d* – of pericyte, ultrastructural preservation of the basal membrane (*), endothelium and its zones of continuous dense intercellular contacts (white arrows). *e, f* – 7 days after – there is a local increase in the number of protoplasmic astrocytes (arrows). *e* – fluorescence microscopy, astrocyte nuclei is bright oval, nuclei of neurons is dark blue, cytoplasm is red. *f* – electron microscopy, a group of astrocytes (arrows). AH – apoptotic altered neuron; OA – processes of astrocyte; K – capillary; Лей – leukocyte; М – mitochondria; ЭК – endothelial cell; Эр – erythrocyte; arrow – basal membrane. Staining with uranyl acetate and lead citrate. Magnification $\times 10500$; scale – 2 μm (*a, b*) and 500 nm (*c, d*); magnification $\times 9500$; scale – 2 μm (*f*). Fluorescent staining of DAPI and immunofluorescent on NSE (*e*), the increase in lens $\times 40$; scale – 20 μm .

Примечание. *a* – через 1 сут. – выраженные гидропические изменения, появление свободной жидкости в периваскулярном и межклеточном пространстве (*), внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов). *b* – через 3 сут. – отек-набухание, разрушение отростков астроцитов, апоптоз нейрона. *c* – через 1 сут. – образование большого количества кавеол (белая стрелка) на границе с базальной мембраной (*) и везикул (черная стрелка) в цитоплазме эндотелиальной клетки капилляра. *d* – отек-набухание перicyта, ультраструктурная сохранность базальной мембраны (*), эндотелия и его зон непрерывных плотных межклеточных контактов (белые стрелки). *e, f* – через 7 сут. – локальное увеличение количества протоплазматических астроцитов (стрелки). *e* – флуоресцентная микроскопия, ядра астроцитов – яркие овальные, ядра нейронов – темно-синие, цитоплазма – красная. *f* – электронная микроскопия, группа астроцитов (стрелки). АН – апоптозно измененный нейрон; ОА – отростки астроцита; К – капилляр; Лей – лейкоцит; М – митохондрия; ЭК – эндотелиальная клетка; Эр – эритроцит; стрелка – базальная мембрана. Окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Увеличение $\times 10500$, шкала – 2 мкм (*a, b*) и 500 нм (*c, d*); увеличение $\times 9500$, шкала – 2 мкм (*f*). Флуоресцентная окраска DAPI и иммунофлуоресцентная на NSE (*e*), объектив $\times 40$, шкала – 20 мкм.

ке и развитию цитотоксического отека-набухания. В наибольшей степени повреждались отростки фибриллярных астроцитов вокруг микрососудов, протоплазматических астроцитов и других структур нейропиля (синаптические терминалы, мелкие дендриты) (рис. 2, *a*). Гибель нейронов осуществлялась путем некроза и апоптоза (рис. 2, *b*).

Нами выявлено, что на фоне цитотоксического отека-набухания в раннем восстановительном периоде активировались процессы детоксикации и утилизации необратимо поврежденных (некроз,

crovessels with richly branched processes of pericytes (Fig. 3, *a, b*) and structural signs of activation of the transcytosis processes (caveolae, simple and clathrin vesicles) in pericytes and endothelial cells were observed (Fig. 3, *c, d*).

Data demonstrate that the recovery period after the occlusion of carotid arteries was accompanied by reactive, compensatory and reparative reorganization of neuro-glio-vascular microstructural complexes.

In a remote postischemic period (21 and 30 days), the manifestations of active transcytosis prac-

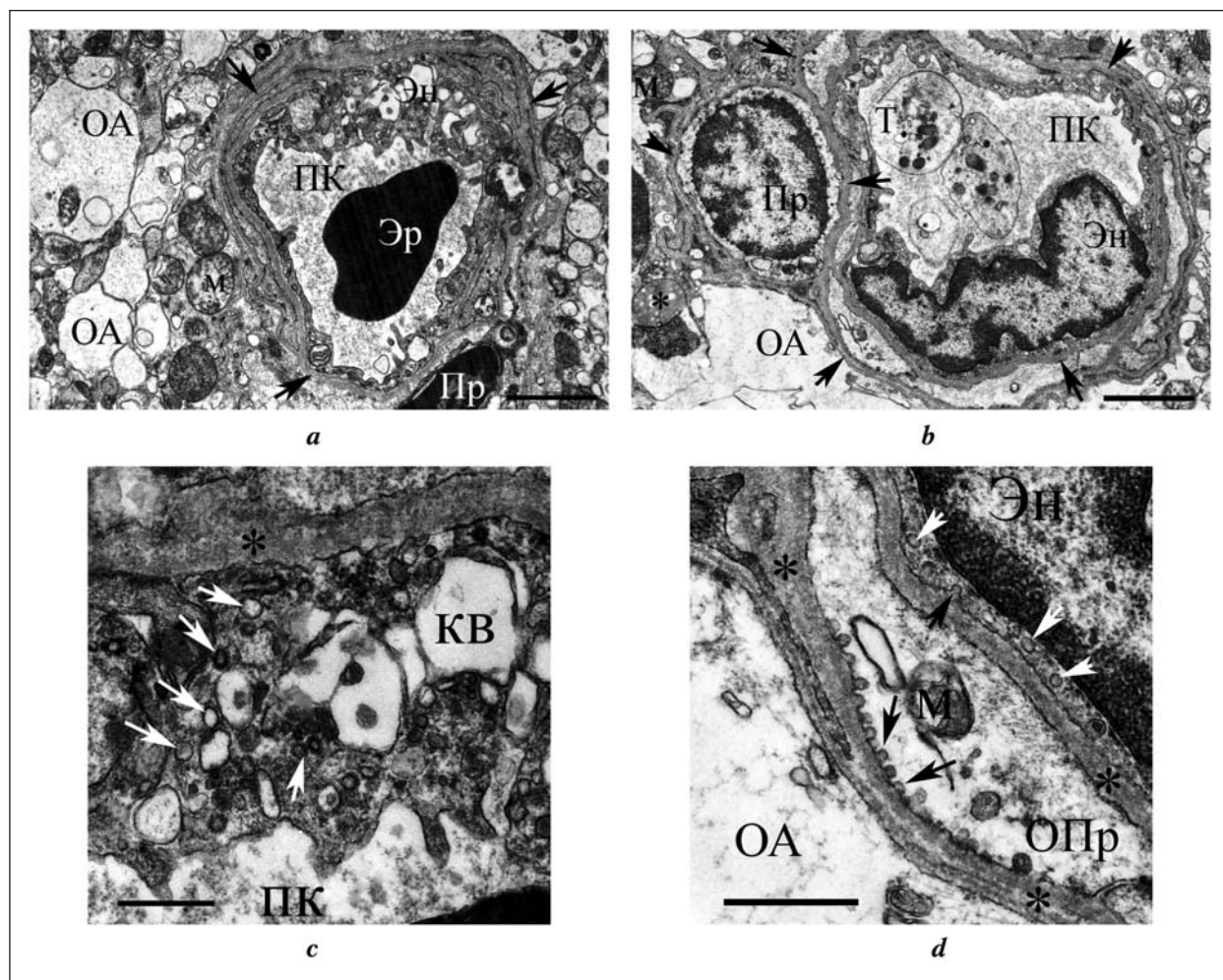


Рис. 3. Электронограмма микрососудов в слое III соматосенсорной коры головного мозга белой крысы в постинсультном периоде.

Fig. 3. Microvessels in the layer III of somatosensory cortex of white rats in the postischemic period, e-gramma.

Note. *a* (7 days) and *b* (14 days) – moderate manifestations of edema swelling of perivascular processes of astrocytes; the accumulation of platelets in the lumen of the vessel; complex spatial organization of the basal membrane (black arrows), a large number of powerful branched processes of pericytes. *c* – high density of caveolae (black arrows) in the process of pericyte on the border with the basal membrane (*). *d* – a significant accumulation (white arrows) of smooth and clathrin (fringed) vesicles in the cytoplasm of the endothelial cell, the appearance of large vesicles (KB), outgrowths and invaginations of the cytolemma, thickening of the basal membrane (*). OA – appendages of astrocyte; ОПр – processes of pericytes; ПК – lumen of capillary; М – mitochondria; Т – platelet; ЭК – endothelial cell; Эр – erythrocyte. Staining with uranyl acetate and lead citrate. Magnification $\times 10500$; scale – 2 μm (*a, b*), 500 nm (*c*) and 250 nm (*d*). *b* – is enlarged fragment *a*; *d* – is enlarged fragment *b*.

Примечание. *a* (7 сут.) и *b* (14 сут.) – умеренные проявления отека набухания периваскулярных отростков астроцитов; скопление тромбоцитов в просвете сосуда; сложная пространственная организация базальной мембраны (черные стрелки), большое количество мощных разветвленных отростков пероцитов; *c* – высокая плотность кавеол (черные стрелки) в отростке пероцита на границе с базальной мембраной (*); *d* – значительное скопление (белые стрелки) гладких и клатриновых (окаймленных) везикул в цитоплазме эндотелиоцита, появление крупных везикул (KB), выростов и инвагинаций цитолеммы, утолщение базальной мембраны (*). OA – отростки астроцита; ОПр – отростки пероцитов; ПК – просвет капилляра; М – митохондрия; Т – тромбоцит; ЭК – эндотелиальная клетка; Эр – эритроцит. Окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Увеличение $\times 10500$, шкала – 2 мкм (*a, b*), 500 нм (*c*) и 250 нм (*d*). *b* – увеличенный фрагмент *a*; *d* – увеличенный фрагмент *b*.

апоптоз) клеток головного мозга. Ключевую роль при этом играли клетки нейро-глио-сосудистого микроструктурного комплекса (эндотелиальные клетки, перициты, астроциты), а также олигодендроглиоциты и микроглиоциты. В эндотелиальных клетках и перицитах значительно усиливались проявления транцитоза (рис. 3).

Существенно то, что микроциркуляторные нарушения и недостаточность дренирующих и санирующих механизмов, из-за отека поврежденной части глиальных клеток, сохранялись во всех изученных отделах мозга не только через 1 и 3 сут. реперфузии, но и в более позднем восстановительном периоде (через 7, 14 сут.). Выявили: умеренный отек-набухание отростков астроцитов, сдавливание просвета микрососудов, нарушение проходимости эритроцитов, вакуолизация цитоплазмы эндотелиальных клеток, складки и выросты ламинальной мембраны этих клеток, признаки тромбообразования (агрегация тромбоцитов) в просвете сосудов (рис. 3, *a, b*). При этом нами отмечено большое количество микрососудов с мощными разветвленными отростками перицитов (рис. 3, *a, b*) и структурными признаками активации процессов транцитоза (кавеолы, простые и клатриновые везикулы) в перицитах и эндотелиальных клетках (рис. 3, *c, d*).

Таким образом, установили, что восстановительный период после окклюзии сонных артерий протекал на фоне вторичной неполной ишемии и сопровождался реактивной, компенсаторной и репаративной реорганизацией нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов.

В более отдаленном постишемическом периоде (21-, 30-е сут.) установили, что в клетках нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов практически исчезали проявления активного транцитоза, но сохранялись ультраструктурные патологические изменения клеток (в основном скопления продуктов неполной деградации) (рис. 4). Скопления остаточных телец, вторичных лизосом, крупных и мелких вакуолей, неоформленного слоистого материала выявили также в отростках перицитов и астроцитов.

По данным флуоресцентной окраски DAPI, в норме распределение глиальных клеток в нервной ткани зависело от их типа. Астроциты распределялись равномерно, рядом с сосудами (фибриллярные) и нейронами (протоплазматические), олигодендроглиоциты — в местах скопления миелинизированных аксонов, микроглиальные клетки встречались редко. Ядра глиальных клеток имели округлую или овальную форму диаметром 6–8 мкм, эндотелиоцитов и перицитов — вытянутую форму, но ядра эндотелиальных клеток были более плоскими (рис. 5).

Через 3-и и 7-е сут. постишемического периода вокруг кровеносных сосудов и нейронов были выявлены очаговые скопления протоплазматических астроцитов (рис. 2, *e, f*).

tically disappeared in the cells of neuro-glio-vascular microstructural complexes, but ultrastructural pathological changes of cells (mainly accumulations of incomplete degradation products) persisted (Fig. 4). Accumulations of residual bodies, secondary lysosomes, large and small vacuoles, unformed layered material have also been found in pericytes and astrocytes.

According to the fluorescent DAPI staining, the normal distribution of glial cells in neural tissue depended on their type. Astrocytes were distributed evenly, near the vessels (fibrillar) and neurons (protoplasmic), oligodendrogliaocytes were at sites of accumulation of myelinated axons; microglial cells were rare. Glial cell nuclei had a round or oval shape with a diameter of 6–8 μm , endotheliocytes and pericytes had an elongated shape, but the endothelial cell nuclei were flatter (Fig. 5).

Three and seven days after the postischemic period, there were focal clusters of protoplasmic astrocytes around the blood vessels (Fig. 6, *a, b*).

According to our data, pyramidal neurons with glial satellites were detected in the somatosensory cortex (layers III and V), the maximum content (25–45%, represented as 95% confidence interval — 95% CI) was found 14 days after ischemia (Fig. 7, *a, b*). Under the normal conditions, there were 10–15% (95% CI) of such neurons. It should be noted that fourteen days after ischemia, along with the satellites, a large number of pyramidal neurons with a high NSE concentration appeared in the SSC (Fig. 7, *b*).

Using the DAPI staining, we found that there was one SSC pyramidal neuron per 1.6 (1.2;1.7) glial cells, one hippocampal neuron per 0.5 (0.2; 0.7) glial cells, and one AM multipolar neuron per 2.4 (2.1;2.6) glial cells (Table).

After ischemia, the NGI values throughout the recovery period were significant in all studied parts of the brain, but the degree of these changes varied (Table).

In the SSC, the maximum NGI value was reached in 14 days, in the hippocampus and AM maximum values were observed in 7 days after the reperfusion. After the peak increase in NGI (7 and 14 days), its subsequent recovery occurred only in AM (Table).

In the delayed recovery period (21 days later), the total numerical density of stained DAPI nuclei of pyramidal neurons in the SSC was statistically lower than that in the reference group by 31.5% (95% CI: 8.7–55.3%, 100 fields of vision). There were SSC zones with an insignificant 15.0 (8.7–23.5%), moderate 25.0 (16.9–34.7%) and a severe 45.0 (35–55.3%) neuronal deficiency. Similar changes were detected in the hippocampus: the neuronal deficiency was 41.2% (95% CI: 31.5–51.5%) 21 days later. In these parts of the brain, a decrease in the content of free glial cells and satellite cells was observed, but the NGI did not reach the reference level. Neuro-glio-vascular complexes of SSC and hippocampus were reconstructed after reperfusion so that glial cells numbers were in-

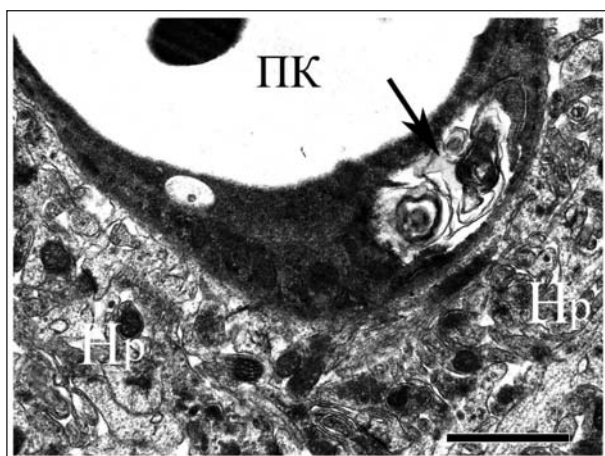


Рис. 4. Электронограмма ультраструктурных остаточных изменений в клетках нейро-глио-сосудистого микроструктурного комплекса гиппокампа белой крысы в отдаленном постинсультном периоде.

Fig. 4. Ultrastructural residual changes in the cells of the neuro-glio-vascular microstructure complex of the white rat hippocampus in the distant postischemic period.

Note. 30 days after — there are accumulations of layered formations in the endotheliocyte (arrow). Нр — a neuropil; ПК — a lumen of a capillary. Staining with uranyl acetate and lead citrate. Magnification $\times 12500$; scale — 2 μm .

Примечание. 30-е сут. — скопления слоистых образований в эндотелиоците (стрелка). Нр — нейропил; ПК — просвет капилляра. Окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Увеличение $\times 12500$; шкала — 2 мкм.

По нашим данным, в соматосенсорной коре (слои III и V) максимальное содержание (25–45%, представлено как 95% доверительный интервал — 95% ДИ) пирамидных нейронов с глиальными сателлитами выявили через 14 сут. после ишемии (рис. 6, a, b). В норме таких нейронов было 10–15% (95% ДИ). Следует отметить, что через 14 сут. после ишемии, наряду с сателлитами, в ССК появлялось большое количество пирамидных нейронов с визуальным высоким содержанием NSE (рис. 6, b).

С помощью окраски DAPI установили, что в норме на один пирамидный нейрон ССК приходилось 1,6 (1,2–1,7, интерквартильный размах), гиппокампа — 0,5 (0,2–0,7), а на один мультиполярный нейрон МТ — 2,4 (2,1–2,6) глиальных клеток (таблица).

После ишемии показатели нейроглиальных отношений (НГИ) в динамике восстановительного периода статистически значимо изменялись во всех изученных отделах головного мозга, но степень этих изменений различалась (таблица).

В ССК максимального значения НГИ, для данного отдела, достигал через 14 сут. гиппокампа и МТ — через 7 сут реперфузии. После увеличения НГИ до максимума (7, 14 сут.) его последующее восстановление происходило только в МТ (таблица).

В отдаленном восстановительном периоде (через 21 сут.) общая численная плотность окра-

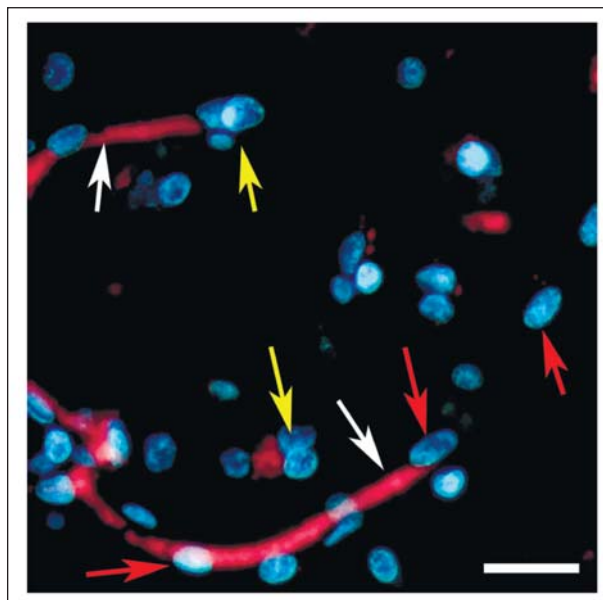


Рис. 5. Молекулярный слой соматосенсорной коры головного мозга белой крысы в норме.

Fig. 5. The molecular layer of the somatosensory cortex of the white rat's brain is normal, fluorescence microscopy.

Note. Yellow arrows — astrocytes (nuclei) are located in small amounts around the vessels; red arrows — endotheliocytes and pericytes; white arrows — microspoon lumen. Fluorescent staining of DAPI and immunofluorescence on NSE. NSE is found in red blood cells and serum, so staining on it, in addition to neurons, verifies the vessels of the brain. The increase in lens $\times 40$, scale — 20 μm .

Примечание. Желтые стрелки — астроциты (ядра) в небольшом количестве расположены вокруг сосудов; красные стрелки — эндотелиоциты и перicyты; белые стрелки — просвет микрососуда. Флуоресцентная окраска DAPI и иммунофлуоресцентная на NSE. NSE содержится в эритроцитах и сыворотке крови, поэтому окраска на нее кроме нейронов верифицирует сосуды мозга. Объектив $\times 40$, шкала — 20 мкм.

creased. In AM, the neuronal deficiency was only 14.2% (95% CI: 8.0–22.6%) in 21 days, the NGI increased insignificantly and returned to the reference level as early as 14 days after ischemia (Table).

Data demonstrate the reorganization of the neuro-glio-vascular microstructural complexes in the brain neocortex, hippocampus and AM after acute ischemia. According to the literature, such information is of great importance for understanding the fundamentals of structural and functional recovery of the brain after its damage [1–4].

The study of neuro-glio-vascular microstructural complexes was carried out by electronic microscopy and fluorescence staining of nuclear DNA using 4', 6-diamidino-2-phenylindole (DAPI). This compound is able to bind selectively to DNA on the A-T enriched sites, demonstrating bright blue fluorescence with a peak at 461 nm [18, 19]. DAPI reliably verified the nuclei of neurons, glial, endothelial cells and pericytes, i.e. all components of the brain neuro-glio-vascular microstructural complexes.

Data on the organization of neuro-glio-vascular complexes SSC, CA1 hippocampal AM under normal conditions was of particular importance. Due to the

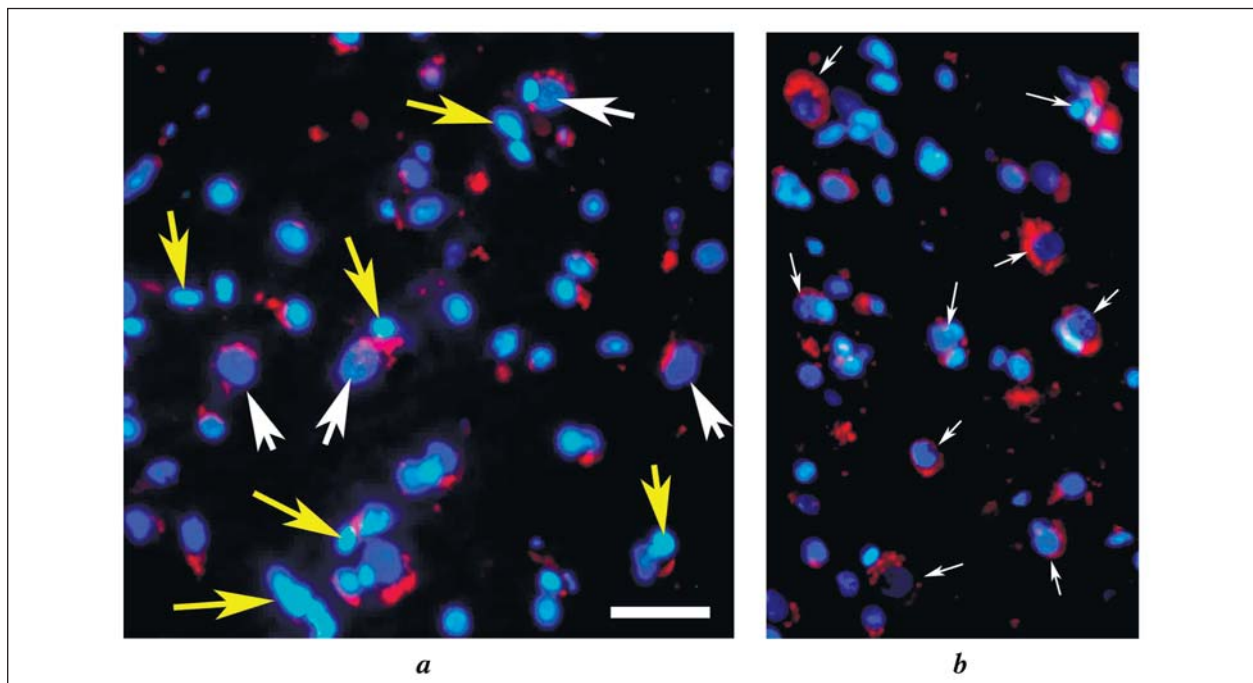


Рис. 6. Флуоресцентная микроскопия слоя V моторной коры головного мозга белой крысы в постшемическом периоде.

Fig. 6. Into the layer V of the motor cortex of the brain of the white rat in the postischemic period, fluorescence microscopy.

Note. 14 days after — *a* — high content of pyramidal neurons (white arrows) with satellite gliocytes (yellow arrows); *b* — pyramidal neurons (white arrow) with hypertrophied pericarion, a large number of NSE fluorescent granules; Clusters of glial cells, satellite cells, there are 1,7 glial cells per 1 neuron. Fluorescent staining of DAPI and immunofluorescent staining on NSE. The Increase in lens $\times 40$, scale — 25 μm .

Примечание. Через 14 сут. *a* — высокое содержание пирамидных нейронов (белые стрелки) с сателлитарными глиоцитами (желтые стрелки); *b* — пирамидные нейроны (белая стрелка) с гипертрофированным перикарионом, большим количеством флуоресцирующих гранул NSE; скопления глиальных клеток, клетки-сателлиты, на 1 нейрон приходится 1,7 глиальных клеток. Флуоресцентная окраска DAPI и иммунофлуоресцентная окраска на NSE. Объектив $\times 40$, шкала — 25 мкм.

шенных DAPI ядер пирамидных нейронов в ССК была статистически ниже контроля, 100% (95% ДИ: 96,4–100%), на 31,5% (95% ДИ: 8,7–55,3%, 100 полей зрения). При этом встречались зоны ССК с незначительным 15,0 (8,7–23,5%), умеренным 25,0 (16,9–34,7%) и выраженным 45,0 (35–55,3%) дефицитом нейронов. Аналогичные изменения выявили в гиппокампе: дефицит нейронов через 21 сут. составил 41,2% (95% ДИ: 31,5–51,5%). В этих отделах мозга уменьшалось содержание свободных глиальных клеток и клеток-сателлитов, но нейроглиальный индекс контрольного уровня не достигал. То есть, нейро-глио-сосудистые комплексы ССК и гиппокампа после реперфузии перестраивались так, что в них происходило увеличение содержание глиальных клеток. В МТ дефицит нейронов через 21 сут. составил только 14,2% (95% ДИ: 8,0–22,6%), НГИ увеличивался незначительно и восстанавливался до уровня контроля уже через 14 сут. после ишемии (таблица).

В настоящем исследовании получены новые данные об однонаправленной реорганизации интегрированных нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов неокортекса, СА1 гиппокампа и МТ головного мозга после острой ишемии. По данным литературы, подобная информация имеет боль-

high neuroglial relations, complexes of AM and SSC had a large compensatory and restorative potential at the baseline (normal conditions). This demonstrated that neurons of neuro-glio-vascular complexes of AM and SSC were in the most favorable conditions during ischemia and immediately after it. The influence of glia on neurons in the postischemic period increased even more. So, 14 days after ischemia, there was one SSC neuron per 3.0–4.8 astrocytes (NGI). According to the literature, these changes contributed to the protection and recovery of damaged neurons [8–10]. In the hippocampus, due to the high density of neurons, positive impact of astrocytes expressed to a lesser extent (NGI: 0.9–1.5). It is likely that this is one of the factors of selective damage of the neurons in the CA1 of hippocampus, as described previously [16].

Data shown that in the early postischemic period manifestations of edema of astrocytes, necrosis and apoptosis of neurons prevailed. At that, processes of transcytosis in pericytes and endothelial cells were activated, and the permeability of the blood brain barrier increased. On this background, the percentage of microvessels with a richly branched processes of pericytes and complexity of the spatial organization of the basal membranes increased. It was evaluated as evidences of compensatory activation of astrocytes and

Нейроглиальные отношения (НГИ) в разных отделах головного мозга белых крыс в норме и после острой ишемии, Me (Ql–Qu)**Neuroglial relations (NGI) in different parts of the brain of white rats in norm and after acute ischemia, Me (Ql–Qu)**

Indexes	Values of indexes for parts of the brain			ANOVA Friedman ($d_f=2$)
	SSC	Hippocampus	Amygdala	
Control ($n=5$)	1.6 (1.3–1.7)	0.5 (0.2–0.7)*	2.4 (2.1–2.6)***	$\chi^2=26.5$; $P=0.0001$
Postischemic period, days ($n=30$)				
1 st	1.5 (1.2–2.0)	0.6 (0.3–0.8)*	2.3 (1.9–2.7)***	$\chi^2=24.8$; $P=0.0001$
3 ^d	1.8 (1.4–2.1)##	1.1 (0.7–1.2)*,##	2.5 (2.1–2.6)***	$\chi^2=20.4$; $P=0.001$
7 th	2.4 (1.8–2.5)*,##	1.4 (0.9–1.5)*,##	2.9 (2.4–3.2)*,***,##	$\chi^2=18.6$; $P=0.01$
14 th	3.2 (3.0–4.8)*,##	1.2 (0.8–1.3)*,##	2.6 (2.1–2.7)*,***	$\chi^2=24.3$; $P=0.0001$
21 th	2.2 (1.6–2.4)*,##	1.1 (0.6–1.4)*,##	2.2 (1.7–2.5)*,***	$\chi^2=14.6$; $P=0.02$
30 th	2.1 (1.7–2.3)##	0.8 (0.4–1.1)*,##	2.3 (2.0–2.7)**	$\chi^2=16.6$; $P=0.01$
ANOVA ($d_f=5$)	$H=38.4$; $P=0.0001$	$H=22.5$; $P=0.001$	$H=12.4$; $P=0.02$	—

Note. NGI is the neuroglial index. The material is represented as the median (*Me*), the lower (*Ql*), and the upper (*Qu*) quartiles. SSC – somatosensory cortex. * – Differences in comparison with SSC; ** – with hippocampus (Wilcoxon test); # – with previous term; ## – with control (Mann–Whitney test) are statistically significant at $P<0.05$. ANOVA – one-way variance analysis; H – Kraskel–Wallis criterion; χ^2 – Pearson's criterion. The zero hypothesis for ANOVA was rejected at $P<0.05$.

Примечание. НГИ – нейроглиальный индекс. Материал представлен как медиана (*Me*), нижний (*Ql*) и верхний (*Qu*) квантили. Indexes – показатели; Values ... for parts of the brain – значения в отделах мозга; SSC – соматосенсорная кора; Hippocampus – гиппокамп; Amygdala – миндалевидное тело; Postischemic period, days – постиншемический период, дни. * – различия в сравнении с SSC; ** – с гиппокампом (критерий Вилкоксона); # – с предыдущим сроком; ## – с контролем (критерий Манна–Уитни) статистически значимы при $p<0.05$. ANOVA – однофакторный дисперсионный анализ; H – критерий Краскела–Уоллиса (K–U); χ^2 – критерий Пирсона. Нулевая гипотеза при ANOVA отвергалась при $p<0.05$.

шое значение для понимания основ защиты и восстановления головного мозга при реперфузии [1–4].

Изучение нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов мы проводили с помощью электронной микроскопии и флуоресцентной окраски ядерной ДНК 4',6-диамидино-2-фенилиндола (DAPI). Это соединение селективно связывалось с ДНК на А–Т обогащенных участках, демонстрируя яркую синюю флуоресценцию с максимумом на 461 нм [18, 19]. DAPI надежно верифицировал ядра нейронов, глиальных, эндотелиальных клеток и перицитов – всех составляющих нейро-глио-сосудистых микроструктурных комплексов головного мозга.

Особое значение имели данные об особенностях организации нейро-глио-сосудистых комплексов ССК, СА1 гиппокампа и МТ в норме. За счет высокого нейроглиального отношения комплексы МТ и ССК изначально (в норме) обладали большим компенсаторным и восстановительным потенциалом. Это свидетельствовало о том, что при ишемии и сразу после нее в наиболее выгодных условиях находились нейроны нейро-глио-сосудистых комплексов МК и ССК. Еще больше усиливалось влияние нейроглии на нейроны в постиншемическом периоде. Так, через 14 сут. после ишемии на один нейрон ССК приходилось 3,0–4,8 астроцитов (НГИ). По литературным данным, подобные изменения способствовали защите и восстановлению поврежденных нейронов [8–10]. В гиппокампе, из-за высокой плотности нейронов, позитивное влияние на них астроцитов выражено в меньшей степени (НГИ: 0,9–1,5). Вполне вероятно, что это является одним из факторов, описанной ранее [16], селективной повреждаемости части нейронов СА1 гиппокампа.

Нами установлено, что в раннем постиншемическом периоде преобладали проявления отека-набухания астроцитов, некроза и апоптоза нейро-

angiogenesis [12, 13]. Similar results on possibility of neoangiogenesis were obtained in the study of neuro-glio-vascular complexes in other models of acute ischemia [8–10, 12, 14].

Currently there is a large number of works, indicating the existence of functionally specific, complex, integrated cellular systems. These include neuro-glio-vascular microstructure complexes in the brain. They provide protection of neurons and recovery of nervous tissue after damage. Research in this direction is promising and has a practical value [3–8].

Conclusion

Data confirm multiple adaptive and compensatory alterations within the neuro-glio-vascular complexes of SSC, CA1 of the hippocampus and amygdala of white rat's brain after a 20-minute occlusion of the common carotid arteries. Patterns demonstrating protection and recovery of damaged neurons were most commonly observed in the SSC and amygdala that both exhibited high NGI value.

нов. При этом активировались процессы транзитоза в перицитах и эндотелиальных клетках, увеличивалась проницаемость гематоэнцефалического барьера. На этом фоне увеличивалась доля микрососудов с мощными разветвленными отростками перицитов, усложнением пространственной организации базальных мембран, что свидетельствовало о компенсаторной активации астроцитов и процессов ангиогенеза [12, 13]. Аналогичные результаты, о возможности неогенеза, были получены при изучении нейро-глио-сосудистых комплексов на других моделях острой ишемии [8–10, 12, 14].

В настоящее время появляется большое количество работ, свидетельствующих о существовании сложных функционально специализированных интегрированных клеточных систем. Именно такими являются нейро-глио-сосудистые микро-структурные комплексы головного мозга. Они обеспечивают защиту нейронов и восстановление нервной ткани после повреждения. Исследования в этом направлении перспективны и имеют практическое значение [3–8].

Литература

1. Васильев Ю.Г., Чучков В.М. Нейро-глио-сосудистые отношения в центральной нервной системе (морфологическое исследование с элементами морфометрического и математического анализа). Ижевск: АНХ; 2003: 164.
2. Кузин А.В., Васильев Ю.Г., Чучков В.М., Шорохова Т.Г. Ансамблевые взаимодействия в центральной нервной системе. Ижевск, Берлин: АНХ; 2004: 160.
3. Wolburg H., Noell S., Mack A., Wolburg-Buchholz K., Fallier-Becker P. Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. *Cell Tissue Res.* 2009; 335 (1): 75-96. DOI: 10.1007/s00441-008-0658-9. PMID: 18633647
4. Nakagawa S., Deli M.A., Nakao S., Honda M., Hayashi K., Nakaoka R., Kataoka Y., Niwa M. Pericytes from brain microvessels strengthen the barrier integrity in primary cultures of rat brain endothelial cells. *Cell Mol. Neurobiol.* 2007; 27 (6): 687-694. DOI: 10.1007/s10571-007-9195-4. PMID: 17823866
5. Острова И.В., Аверущенко М.Ш. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (3): 45-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-45-53
6. Аверущенко М.Ш., Острова И.В. Значение основного фактора роста фибробластов (BFGF) в развитии постреанимационных изменений популяции клеток Пуркинье мозжечка. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (1): 8-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-1-8-15
7. Nakagawa S., Deli M.A., Kawaguchi H., Shimizudani T., Shimono T., Kittel A., Tanaka K., Niwa M. A new blood-brain barrier model using primary rat brain endothelial cells, pericytes and astrocytes. *Neurochem. Int.* 2009; 54 (3-4): 253-263. DOI: 10.1016/j.neuint.2008.12.002. PMID: 19111869
8. Liu S., Agalliu D., Yu C., Fisher M. The role of pericytes in blood-brain barrier function and stroke. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18 (25): 3653-3662. DOI: 10.2174/138161212802002706. PMID: 22574979
9. Nahimey P.C., Reeson P., Brown C.E. Ultrastructural analysis of blood-brain barrier breakdown in the peri-infarct zone in young adult and aged mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36 (2): 413-425. DOI: 10.1177/0271678X15608396. PMID: 26661190
10. Cai W., Liu H., Zhao J., Chen L.Y., Chen J., Lu Z., Hu X. Pericytes in brain injury and repair after ischemic stroke. *Transl. Stroke Res.* 2017; 8 (2): 107-121. DOI: 10.1007/s12975-016-0504-4. PMID: 27837475
11. Tuma P.L., Hubbard A.L. Transcytosis: crossing cellular barriers. *Physiol. Rev.* 2003; 83 (2): 871-932. DOI: 10.1152/physrev.00001.2003. PMID: 12843411
12. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Кая О.В. Ангиогенез как адаптивный механизм при ишемии. *Бюл. Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2013; 5: 192-195.
13. Silvestre J.S., Mallat Z., Tedgui A., Levy B.I. Post-ischaemic neovascularization and inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2008; 78 (2): 242-249. DOI: 10.1093/cvr/cvn027. PMID: 18252762
14. Lossinsky A.S., Shivers R.R. Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions. *Histol. Histopathol.* 2004; 19 (2): 535-564. DOI: 10.14670/HH-19.535. PMID: 15024715
15. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). 2-е изд. М.: Директ-Медиа; 2014: 499.
16. Hossmann K.A. Cerebral ischemia: models, methods and outcomes. *Neuropharmacology.* 2008; 55 (3): 257-270. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.004. PMID: 18222496
17. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. San Diego (California): Elsevier Academic Press; 2005: 367.
18. Zink D., Sadoni N., Stelzer E. Visualizing chromatin and chromosomes in living cells. *Methods.* 2003; 29 (1): 42-50. DOI: 10.1016/S1046-2023(02)00289-X. PMID: 12543070
19. Мыщик А.В., Степанов С.С., Ларионов П.М., Акулинин В.А. Актуальные проблемы изучения структурно-функционального состояния нейронов коры большого мозга человека в постишемическом периоде. *Журн. анатомии и гистопатологии.* 2012; 1 (1): 37-47.

Поступила 08.05.17

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об адапционных и компенсаторных изменениях компонентов нейро-глио-сосудистых комплексов ССК, СА1 гиппокампа и МТ головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. Наиболее полно реализация механизмов защиты и восстановления поврежденных нейронов происходит в ССК и МТ, обладающих высоким НГИ.

References

1. Vasilyev Yu.G., Chuchkov V.M. Neuro-glyo-vascular relations in the central nervous system (morphological study with elements of morphometric and mathematical analysis). Izhevsk: ANK; 2003: 164. [In Russ.]
2. Kuzin A.V., Vasilyev Yu.G., Chuchkov V.M., Shorokhova T.G. Ensemble interactions in the central nervous system. Izhevsk, Berlin: ANK; 2004: 160. [In Russ.]
3. Wolburg H., Noell S., Mack A., Wolburg-Buchholz K., Fallier-Becker P. Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. *Cell Tissue Res.* 2009; 335 (1): 75-96. DOI: 10.1007/s00441-008-0658-9. PMID: 18633647
4. Nakagawa S., Deli M.A., Nakao S., Honda M., Hayashi K., Nakaoka R., Kataoka Y., Niwa M. Pericytes from brain microvessels strengthen the barrier integrity in primary cultures of rat brain endothelial cells. *Cell Mol. Neurobiol.* 2007; 27 (6): 687-694. DOI: 10.1007/s10571-007-9195-4. PMID: 17823866
5. Ostrova I.V., Avershchenko M.S. Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) increases the resistance of neurons to death in the postresuscitation period. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2015; 11 (3): 45-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-45-53. [In Russ., In Engl.]
6. Avershchenko M.S., Ostrova I.V. Significance of Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF) in the development of postresuscitation changes in population of cerebellar Purkinje cells. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2016; 12(1): 8-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-1-8-15. [In Russ., In Engl.]
7. Nakagawa S., Deli M.A., Kawaguchi H., Shimizudani T., Shimono T., Kittel A., Tanaka K., Niwa M. A new blood-brain barrier model using primary rat brain endothelial cells, pericytes and astrocytes. *Neurochem. Int.* 2009; 54 (3-4): 253-263. DOI: 10.1016/j.neuint.2008.12.002. PMID: 19111869
8. Liu S., Agalliu D., Yu C., Fisher M. The role of pericytes in blood-brain barrier function and stroke. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18 (25): 3653-3662. DOI: 10.2174/138161212802002706. PMID: 22574979
9. Nahimey P.C., Reeson P., Brown C.E. Ultrastructural analysis of blood-brain barrier breakdown in the peri-infarct zone in young adult and aged mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36 (2): 413-425. DOI: 10.1177/0271678X15608396. PMID: 26661190
10. Cai W., Liu H., Zhao J., Chen L.Y., Chen J., Lu Z., Hu X. Pericytes in brain injury and repair after ischemic stroke. *Transl. Stroke Res.* 2017; 8 (2): 107-121. DOI: 10.1007/s12975-016-0504-4. PMID: 27837475
11. Tuma P.L., Hubbard A.L. Transcytosis: crossing cellular barriers. *Physiol. Rev.* 2003; 83 (2): 871-932. DOI: 10.1152/physrev.00001.2003. PMID: 12843411
12. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina N.N., Kanya O.V. Angiogenesis as an adaptive mechanism in ischemia. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2013; 5: 192-195. [In Russ.]
13. Silvestre J.S., Mallat Z., Tedgui A., Levy B.I. Post-ischaemic neovascularization and inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2008; 78 (2): 242-249. DOI: 10.1093/cvr/cvn027. PMID: 18252762
14. Lossinsky A.S., Shivers R.R. Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions. *Histol. Histopathol.* 2004; 19 (2): 535-564. DOI: 10.14670/HH-19.535. PMID: 15024715
15. Semchenko V.V., Stepanov S.S., Bogolepov N.N. Synaptic plasticity of the brain (fundamental and applied aspects). 2nd ed. Moscow: Direkt-Media; 2014: 499. [In Russ.]
16. Hossmann K.A. Cerebral ischemia: models, methods and outcomes. *Neuropharmacology.* 2008; 55 (3): 257-270. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.004. PMID: 18222496
17. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. San Diego (California): Elsevier Academic Press; 2005: 367.
18. Zink D., Sadoni N., Stelzer E. Visualizing chromatin and chromosomes in living cells. *Methods.* 2003; 29 (1): 42-50. DOI: 10.1016/S1046-2023(02)00289-X. PMID: 12543070
19. Mytsik A.V., Stepanov S.S., Lariyonov P.M., Akulinin V.A. Actual problems in the study of structural and functional state of neurons in the human cerebral cortex in postischemic period. *Zhurnal Anatomii i Gistopatologii.* 2012; 1 (1): 37-47. [In Russ.]

Received 08.05.17

Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере

И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий, И. С. Новодержкина

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

Comparative Aspects of the Regulation of Cutaneous and Cerebral Microcirculation During Acute Blood Loss

Ivan A. Ryzhkov, Yuri V. Zarzhetsky, Irina S. Novoderzhkina

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

Цель исследования — установить особенности регуляции кожной и церебральной микрогемодикуляции на ранних стадиях острой фиксированной по объему кровопотери с помощью ЛДФ и вейвлет-анализа колебаний микрокровотока.

Материалы и методы. Эксперименты провели на 31 беспородных крысах-самцах массой 300–400 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг внутривенно). С целью измерения артериального давления (АД) и забора крови катетеризировали хвостовую артерию. Микрогемодикуляцию в коже правого уха и пияльных сосудах левой теменной области регистрировали одновременно методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) (аппарат ЛАКК-02; НПП «ЛАЗМА», Россия). Использовали модель острой, фиксированной по объему кровопотери. Целевой объем кровопотери был 30% от ОЦК. В течение 10 мин после окончания кровопотери (постгеморрагический период) проводили регистрацию АД и запись ЛДФ-граммы. При анализе ЛДФ-граммы определяли следующие параметры: среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ); максимальная амплитуда колебаний кровотока ($A_{\max}$) и соответствующая ей частота ($F_{\max}$) в частотном диапазоне 0,01 — 0,4 Гц. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0.

Результаты. В исходном состоянии ПМ, $A_{\max}$ и $F_{\max}$ в мозге выше чем в коже. В постгеморрагическом периоде АД снизилось, в среднем, со 105 до 41 мм рт. ст., на этом фоне ПМ в коже снизился по сравнению с исходом на 65%, а в мозге только на 17% ($p \leq 0,0001$). В этот же период отмечалась однонаправленная динамика изменений флуксуций: в обеих исследуемых областях происходило резкое увеличение $A_{\max}$ и снижение $F_{\max}$. В постгеморрагическом периоде происходило не только «замедление» флуксуций, но и их синхронизация в относительно узкой полосе частот: для кожи около 0,04 Гц (на границе эндотелиального и нейрогенного диапазона), для мозга около 0,09 Гц (нейрогенный диапазон).

Заключение. Острая кровопотеря в объеме 30% от ОЦК сопровождается однонаправленной динамикой изменений амплитудно-частотных характеристик колебаний кожного и мозгового кровотока: увеличение амплитуды, замедление и синхронизация флуксуций в узком частотном диапазоне. Результаты собственных исследований и данные литературы позволяют высказать предположение о том, что в условиях гипотензии механизмы снижения доминирующей частоты флуксуций связаны с уменьшением давления на стенки сосудов, а увеличение амплитуды — с активацией симпатoadренальной системы.

Ключевые слова: кожный кровоток; мозговой кровоток; микроциркуляция; лазерная доплеровская флоуметрия; вейвлет-анализ; острая кровопотеря

Objective. Using laser Doppler flowmetry (LDF) and wavelet-analysis of microvascular blood flow oscillations to determine the features of regulation of cutaneous and cerebral microhemocirculation at early stages of acute fixed volume blood loss.

Materials and methods. Experiments were carried out on 31 male outbred rats weighing 300 g to 400 g. The animals were anesthetized by intraperitoneal injection of pentobarbital (45 mg/kg). The tail artery was catheterized for invasive measurement of mean blood pressure (BP) and blood withdrawal. The LDF method (ЛАКК-02 device, LAZMA, Russia) was used to record microvascular blood flow simultaneously in the right ear and the pial vessels of the left parietal region. An acute fixed-volume hemorrhage model was used. The target blood loss volume was 30% of the total blood volume (TBV). Within 10 minutes after the end of hemorrhage (posthemorrhagic period), the blood pressure and the LDF-gram were recorded. The following LDF-gram parameters were analyzed: the mean

Адресс для корреспонденции:

Иван Рыжков
E-mail: riamed21@gmail.com

Correspondence to:

Ivan Ryzhkov
E-mail: riamed21@gmail.com

value of IP; the maximum amplitude of blood flow oscillations (Amax) and the corresponding frequency (Fmax) in the frequency band 0.01–0.4 Hz. Statistical processing of the data was performed using Statistica 7.0.

Results. At baseline, the values of IP, Amax and Fmax in the brain were higher than in the skin. At posthemorrhagic period, BP decreased, on average, from 105 to 41 mm Hg. Against this background, IP in the skin decreased by 65%, while in the brain it reduced only by 17%, as compared with the baseline values ($P \leq 0.0001$). In the same time these organs were characterized by a unidirectional dynamics of patterns of fluxmotion. In both investigated organs, Amax increased sharply, and Fmax decreased. In posthemorrhagic period, fluxmotion not only «slowed down», but was also synchronized in a relatively narrow frequency band: for the skin Fmax was about 0.04 Hz (at the border of the endothelial and neurogenic band), for the brain about 0.09 Hz (neurogenic range).

Conclusion. Acute blood loss at a volume of 30% of TBV is accompanied by the unidirectional dynamics of changes in the amplitude and frequency characteristics of cutaneous and cerebral blood flow oscillations: an increase in the amplitude, slowing down and synchronization of the fluxmotion in a narrow frequency band. The results of present study and literature data allow assuming that during hypotension, the mechanisms for reducing the dominant fluxmotion pattern frequency are associated with a decrease in pressure on the vessel walls, while an increase in amplitude is associated with the activation of the sympathoadrenal system.

Keywords: skin; brain; microcirculation; laser Doppler flowmetry; wavelet analysis; acute blood loss

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-18-27

Введение

В патогенезе тяжелой острой кровопотери выделяют несколько факторов, важнейшими из которых являются гиповолемия, снижение кислородной емкости крови (анемия) и гипоперфузия тканей. Действие этих факторов ведет к развитию гипоксии и повреждению клеток с последующей органной дисфункцией. С другой стороны, первичные гемодинамические и метаболические нарушения запускают в организме комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на восстановление гомеостаза [1]. Централизация кровообращения, наряду с мобилизацией депонированной крови и аутогемодилюцией, является одной из ранних компенсаторно-приспособительных реакций организма на кровопотерю. Суть ее заключается в перераспределении сердечного выброса в пользу жизненно важных органов (сердце и мозг), за счет вазоконстрикции в регионах менее чувствительных к ишемии (кожа, мышцы, желудочно-кишечный тракт). При этом, тонус сосудов в том или ином сосудистом бассейне определяется не только активацией симпато-адреналовой системы, но и тесным ее взаимодействием с другими регуляторными факторами, такими как эндотелиальная, местная метаболическая и собственно миогенная регуляция сосудистого тонуса. Поэтому изменения регионарного кровотока и микроциркуляции при острой кровопотере могут значительно различаться в органах с разными морфологическими и функциональными особенностями кровоснабжения [2].

Кровоснабжение кожи при острой кровопотере значительно снижается, что в клинических условиях проявляется бледностью (иногда мраморностью) кожного покрова и снижением периферической температуры тела. В экспериментальных и клинических исследованиях при геморрагическом шоке в коже наблюдались выраженная вазоконстрикция, снижение перфузии и микроциркуляторные нарушения [3, 4]. Головной мозг является жизненно важным орга-

Introduction

Several factors have been identified in the pathogenesis of severe acute blood loss. The most important factors include hypovolemia, decreased oxygen-carrying capacity of blood (anemia), and tissue hypoperfusion. Impact of these factors leads to the development of hypoxia and cell injury followed by organ dysfunction. On the other hand, initial hemodynamic and metabolic alterations trigger a set of compensatory and adaptive reactions in the body to restore the homeostasis [1]. The centralization of circulation, along with the mobilization of deposited blood and auto-hemodilution, is one of the initial compensatory-adaptive body responses to blood loss. Its essence lies in the redistribution of cardiac output in favor of the vital organs (heart and brain), through the vasoconstriction in regions which are less sensitive to ischemia (skin, muscle, gastrointestinal tract). At that, vascular tone in a particular vascular region is determined not only by the activation of sympathoadrenal system, but also close interaction of this system with other regulatory factors, such as endothelial, local metabolic and myogenic regulation of vascular tone. Therefore, regional blood flow and microvascular alterations in the acute blood flow can vary significantly in organs with different morphological and functional features of blood supply [2].

Cutaneous blood supply is significantly reduced in acute blood loss. In clinical setting this is manifested through pale (sometimes mottled) skin and decreased peripheral body temperature. In experimental and clinical studies, severe vasoconstriction, decreased perfusion and microcirculatory disturbances were observed in the skin during hemorrhagic shock [3, 4]. The brain is a vital organ thence during acute hemorrhage its blood supply is maintained at a relatively constant level. This is due both to a pronounced ability of cerebral vessels to blood flow autoregulation and the centralization of circulation [5, 6]. Compensatory possibilities, however, are not unlimited. In severe hemorrhagic shock or under the influence of additional aggravating factors the cerebral blood flow is reduced,

ном, поэтому при острой кровопотере его кровоснабжение поддерживается на относительно постоянном уровне. Это обусловлено как выраженной способностью церебральных сосудов к ауторегуляции кровотока, так и централизацией кровообращения [5, 6]. Однако резервы компенсаторных возможностей не безграничны. При тяжелом геморрагическом шоке или действии дополнительных отягчающих факторов мозговой кровоток снижается, что сопровождается развитием энцефалопатии и гипоксических повреждений мозга [7, 8].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) позволяет не только исследовать величину кровотока на уровне микроциркуляции, но и с помощью математического анализа его колебаний (флаксмоций, от англ. fluxmotion) оценить активность механизмов регуляции микроциркуляции [9]. Ранее в эксперименте уже было показано, что острая кровопотеря и последующая реперфузия сопровождаются существенными изменениями амплитудно-частотного спектра флаксмоций в коже [10] и мозге [11, 12], что отражает изменение активности факторов регуляции микроциркуляции. Однако в доступной литературе не найдено работ, посвященных изучению сравнительных аспектов кожной и мозговой микроциркуляции с анализом флаксмоций при острой кровопотере.

Цель настоящего экспериментального исследования: установить особенности регуляции кожной и церебральной микроциркуляции на ранних стадиях острой фиксированной по объему кровопотери с помощью ЛДФ и вейвлет-анализа колебаний микрокровотока.

Материал и методы

Эксперименты провели на 31 беспородных крысах-самцах массой 300–400 г под наркозом (нембутал 45 мг/кг внутривенно), в условиях спонтанного дыхания и температуры окружающей среды 20–22°C. Анестезию поддерживали повторными внутривенными инъекциями анестетика (нембутал 10 мг/кг по требованию). С целью инвазивного измерения среднего артериального давления (АД) и забора крови катетеризировали хвостовую артерию. Катетер периодически промывали раствором нефракционированного гепарина (0,1 мл, 50 ЕД/мл).

Голову животного фиксировали в специальном станке. После срединного разреза кожи и мягких тканей головы, с помощью бура выполняли краниотомию в левой теменной области (диаметр отверстия 2 мм, координаты центра: 3 мм каудально от линии Брегма, 2 мм левее от сагиттального шва). Твердую мозговую оболочку и тонкий внутренний слой кости оставляли intactными, увлажняли физиологическим раствором.

Кровоток в неокортексе и коже уха крысы регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Суть метода ЛДФ состоит в оптическом неинвазивном зондировании тканей монохроматическим лазерным излучением и анализе излучения, отраженного от движущихся в тканях эритроцитов [13, 14]. Отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) излучение имеет доплеровское смещение частоты относительно

which is accompanied by the development of encephalopathy and hypoxic brain damage [7, 8].

The laser Doppler flowmetry (LDF) allows not only to investigate the microcirculatory blood flow, but also to assess the regulatory mechanisms of microcirculation by means of a mathematical analysis of blood flow oscillations (fluxmotions) [9]. Previously in experimental settings it had been already shown that the acute blood loss and subsequent reperfusion were accompanied by significant changes in the amplitude and frequency of fluxmotions in the skin [10], and brain [11, 12], which reflected a change in activity of the regulatory factors of microcirculation. However, no studies on the comparative aspects of cutaneous and cerebral microcirculation with fluxmotion analysis in acute blood loss have been published.

The purpose of the study was to characterize the features of cutaneous and cerebral microcirculation in the early stages of acute fixed-volume blood loss using LDF and wavelet analysis.

Materials and Methods

Experimental studies were started after the approval by the Ethical Committee of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology. Experiments were carried out on 31 male outbred rats weighing 300g to 400g during spontaneous breathing, at a room temperature of 20–22°C. The animals were anesthetized with an intraperitoneal injection of pentobarbital (45 mg/kg). Anesthesia was maintained by additional intraperitoneal injections of the anesthetic (pentobarbital 10 mg/kg as required). The caudal artery was catheterized for invasive measurement of the average blood pressure (BP) and blood withdrawal. The catheter was flushed intermittently with saline solution (0.1 ml) containing 50 IU/ml of unfractionated heparin.

Heads of anesthetized rats were firmly fixed using a special device. After a midline incision of skin and soft tissues of the head, a craniotomy was performed in the left site of the parietal bone using a drill (the hole diameter was 2 mm, the coordinates of the center were as follows: 3 mm caudal from Bregma and 2 mm to the left from the sagittal suture). The dura mater and a thin inner layer of the bone remained intact and were moistened with the saline.

The cerebral blood flow in rat's neocortex and cutaneous blood flow in the rat's ear were recorded by LDF. The purpose of the LDF is a non-invasive optical tissue sensing using monochromatic laser and analysis of the radiation reflected from moving red blood cells [13, 14]. The reflected radiation from moving red blood cells has a Doppler shift relative to the probe beam. This variable component of the reflected signal is proportional to the number of red blood cells in the investigated area and to their velocity. Then the computer software calculates the index of perfusion (IP) that reflects the tissue perfusion level in the tested volume of the tissue (about 1 mm³) per time unit and is measured in arbitrary perfusion units (PU).

Variations of the IP represent a complex function that includes different harmonic components. Using mathematical analysis based on Fourier transforms, one can identify these harmonic components. For this purpose, the wavelet analysis with high resolution have been used [15]. Spectral decomposition of LDF-gram into harmonic components enables one to determine the amplitude and frequency charac-

зондирующего сигнала. Эта переменная составляющая отраженного сигнала пропорциональна количеству эритроцитов в зондируемой области и их скорости. В результате компьютерной обработки отраженного сигнала формируется показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий уровень перфузии исследуемого объема ткани (около 1 мм³) в единицу времени и измеряемый в относительных перфузионных единицах (пф. ед.).

Колебания ПМ во времени представляют собой сложную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие. При математическом анализе, основанном на преобразовании Фурье, можно выявить эти гармонические составляющие. Для этих целей используется математический аппарат вейвлет-преобразования [15], отличающийся высокой разрешающей способностью. Спектральное разложение ЛДФ-граммы дает возможность определить амплитудно-частотные характеристики колебаний кровотока на микроциркуляторном уровне (флаксмоций).

В данной работе использовали подход к анализу флаксмоций, подразумевающий выделение максимальной амплитуды колебаний микрокровотока ($A_{\max}$) и соответствующей ей частоты ($F_{\max}$). Такой подход позволяет выявить доминирующую амплитудно-частотную составляющую флаксмоций при изменении функционального состояния организма, особенно при регистрации так называемых «медленно-волновых» флаксмоций (*англ.* slow-wave flowmotion) [16], которые часто выявлялись в наших экспериментах в постгеморрагическом периоде.

По данным литературы используется также другая методика анализа флаксмоций. В основе ее лежит выделение нескольких частотных диапазонов, в рамках которых с помощью вейвлет-анализа определяются соответствующие максимальные амплитуды колебаний микрокровотока [9, 15]. Границы отдельного частотного диапазона определяются природой конкретного механизма регуляции микроциркуляции, а максимальная амплитуда отражает активность данного механизма во время ЛДФ-метрии. Т.е. спектральный анализ флаксмоций позволяет оценить состояние механизмов регуляции микрогемодикуляции и изменение их активности под влиянием различных факторов. Среди механизмов регуляции микрогемодикуляции различают активные и пассивные факторы. Активные факторы модуляции кровотока — это эндотелиальный, нейрогенный и собственно миогенный механизмы регуляции просвета сосудов. Эти факторы модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки, реализуются через ее мышечный компонент и создают колебания кровотока посредством чередования эпизодов вазоконстрикции и вазодилатации. В данном случае ритмические колебания кровотока в микроциркуляторном русле (флаксмоции) обусловлены ритмическими колебаниями диаметра микрососудов, прежде всего, артериол (вазомоциями). Пассивные факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции, — это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен.

У лабораторных животных для каждого из пяти приведенных механизмов регуляции кровотока (в коже) характерными диапазонами частот являются следующие: эндотелиальный — 0,01–0,04 Гц, нейрогенный — 0,04–0,15 Гц, миогенный — 0,15–0,4 Гц, дыхательный — 0,4–2 Гц, пульсовой — 2–5 Гц [17]. В исследовании В. В. Александрина [18] колебания мозгового кровотока ней-

теристических blood flow oscillations at the microcirculatory level (fluxmotion).

In this study, we applied an approach to fluxmotion analysis that involved an allocation of a maximum amplitude of microvascular blood flow oscillations ($A_{\max}$) and the corresponding frequency ($F_{\max}$). This approach allows identifying the dominant amplitude and frequency component of fluxmotion during changes in the functional state of the organism, especially during the registration of so-called «slow wave» fluxmotion [16], which is often detected in our experiments in the posthemorrhagic period.

According to the literature, the other method of fluxmotion analysis is also used. It is based on the selection of multiple frequency bands within which the corresponding maximum amplitudes of microvascular blood flow oscillations are determined using wavelet analysis [9, 15]. The boundaries of a single frequency band are determined by the nature of the specific mechanism of blood flow regulation, and the maximum amplitude reflects the activity of this mechanism during LDF registration. Thus, the spectral analysis of fluxmotion allows assessing the state of regulatory mechanisms of microcirculation and changing their activity under the influence of various factors. The regulatory mechanisms of microcirculation include active and passive factors. Active blood flow modulation factors are endothelial, neurogenic and myogenic mechanisms of vascular lumen regulation. These factors modulate the blood flow affecting the vascular wall, are released through muscular component of the latter creating oscillations in the blood flow through vasoconstriction and vasodilation alternation. In this case, rhythmic blood flow oscillations in the microvasculature (fluxmotion) are caused by rhythmic oscillations in the diameter of microvessels, primarily, arterioles (vasomotions). Passive factors cause oscillations of blood flow outside the microvasculature. These are a pulse wave from the arteries and the «respiratory pump» from the veins.

In laboratory animals, for each of five mentioned blood flow regulatory mechanisms (for the skin), the characteristic frequency bands were as follows: endothelial (A_e) — 0.01–0.04 Hz, neurogenic (A_n) — 0.04–0.15 Hz, myogenic (A_m) — 0.15–0.4 Hz, respiratory (A_r) — 0.4–2 Hz, pulse (A_p) — 2–5 Hz [17]. A study by V. V. Alexandrin [18] demonstrated that the cerebral blood flow oscillations of neurogenic (sympathetic adrenergic) origin were recorded within the band 0.04–0.126 Hz.

Probe No.1 of device LAKK-02 (SPE «LAZMA», Russia; wavelength: 0.63 μ m) was set over the inner surface of the right ear and probe No.2 was mounted above the trephine opening prepared in advance with a minimal clearance. Care was taken to place the probe at areas with minimal vascularization. The LDF-gram registration was performed simultaneously in the skin and brain for 8–10 min at each stage of the experiment. When there were significant «noise factors» (due to the movements of the rat, external noise etc.) LDF-gram fragments that lasted at least for 4 minutes (without «noise») were allocated. The following LDF-gram parameters were analyzed: the mean value of IP within the registration time interval; the maximum amplitude of blood flow oscillations ($A_{\max}$) and the corresponding frequency ($F_{\max}$) within the frequency band of 0.01–0.4 Hz.

We employed an acute fixed-volume hemorrhage model that allows evaluating the natural course of the pathological process in posthemorrhagic period [19]. The circulating blood volume (CBV) was calculated as 6.5% of rat's body weight [20, 21]. The target blood loss volume was 30% of CBV. Blood was withdrawn by means of a syringe in

рогенного (симпатического адренергического) генеза регистрировались в диапазоне 0,04–0,126 Гц.

Световой зонд №1 двухканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия; длина волны 0,63 мкм) устанавливали над внутренней поверхностью правого уха, зонд №2 — над подготовленным трепанационным отверстием с минимальным зазором, по возможности, избегая попадания в область регистрации кровотока крупных сосудов. Запись ЛДФ-граммы осуществляли одновременно в коже и мозге на каждом из этапов эксперимента в течение 8–10 мин. При наличии выраженных артефактов (вследствие движений крысы, внешних помех) выделяли фрагменты ЛДФ-граммы продолжительностью не менее 4 мин без артефактов. При анализе каждой ЛДФ-граммы определяли следующие параметры: среднее значение ПМ в интервале времени регистрации; максимальная амплитуда колебаний кровотока (A_{max}) и соответствующая ей частота (F_{max}) в частотном диапазоне 0,01–0,4 Гц.

В данной работе использовали модель острой фиксированной по объему кровопотери, позволяющей оценить естественное течение патологического процесса в постгеморрагическом периоде [19]. ОЦК крысы рассчитывали как 6,5% от массы тела [20, 21]. Целевой объем кровопотери составил 30% от ОЦК. Кровь забирали шприцем из хвостовой артерии, тремя равными порциями (по 10% ОЦК) в течение 20 мин (1-я, 10-я и 20-я минуты).

Регистрацию среднего АД и запись ЛДФ-граммы проводили в исходном состоянии (через 20 мин стабилизации после подготовительных процедур) и в течение 10 мин после третьего забора крови (постгеморрагический период).

Эвтаназию осуществляли летальной дозой анестетика (нембутал 150 мг/кг).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0. Для оценки достоверности различий соответствующих показателей в коже и мозге использовали критерий U Вилкоксона—Манна—Уитни, изменения показателя после кровопотери по сравнению с исходом — парный критерий T Вилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Анализируемые величины представили в виде: Me (25%; 75%). Объем кровопотери представили в виде среднего значения (M) и ошибки средней (m).

Результаты и обсуждение

Объем кровопотери составил $6,5 \pm 0,2$ мл. Основные результаты данной работы приведены в таблице. В исходном состоянии, на фоне нормального для крысы среднего АД значения ПМ в мозге были почти в 3 раза выше, чем в коже. Полученные различия в перфузии кожи и мозга ожидаемы и соответствуют известным анатомо-функциональным особенностям кровоснабжения этих органов [2]. В частности, мозговой кровоток поддерживается на относительно высоком уровне даже в состоянии функционального покоя и наркоза, ввиду постоянно высоких энергетических потребностей мозга. Энергетические потребности кожи значительно ниже, а увеличение кожного кровотока обычно является проявлением терморегуляции при гипертермии и осуществляется за счет открытия артериовенозных анастомозов (шунтов).

three equal portions (10% of the CBV) during 20 min (1st, 10th and 20th minute).

Registration of mean blood pressure (BP) and LDF-gram was performed at a baseline (20 min after animal stabilization) and within 10 minutes after the third step of blood loss (posthemorrhagic period).

The animals were euthanized by an injection of a lethal dose of pentobarbital (150 mg/kg).

Statistical processing of the data was performed using the Statistica 7.0 software. To assess the significance of differences between the same parameters in the skin and the brain the Mann-Whitney U test was used. To assess the significance of parameter changed after the blood loss as compared to the baseline, a Wilcoxon signed-rank test was employed. Differences were considered significant at $P < 0.05$. The analyzed values were reported as median and 25% and 75% quartile ranges: Me (25%, 75%). The amount of blood loss was reported as a mean (M) and a standard error of the mean (m).

Results and Discussion

The volume of the blood loss was 6.5 ± 0.2 ml. The main results of this study are presented in the Table. At the baseline, against the background of a normal mean BP for rats, the values of IP in the brain were almost 3 times higher than that in the skin. The obtained differences in the skin and brain perfusion are expected and correspond to known anatomical and functional features of the blood supply of these organs [2]. Particularly, the cerebral blood flow is maintained at a relatively high level even at a rest and anesthesia, due to constantly high demand of the brain in energy. The energy demand of the skin seems much lower. The increase in skin blood flow is generally a manifestation of thermoregulation during hyperthermia and carried out through the opening of arteriovenous anastomoses (shunts).

The frequency band (0.01–0.4 Hz) used in this study for spectral analysis of fluxmotion contains information about all three factors of active regulation of microcirculation (endothelium, neurogenic influence and intrinsic activity of smooth muscle cells). The use of such a «generalized» band was justified among others by data on the relative conventionality of corresponding subbands delimitation. For example, sympathetic denervation in an experiment on rats led to a change in fluxmotion amplitudes not only in the neurogenic band, but also in the whole «active» one [22].

Wavelet analysis of LDF-grams at the baseline revealed differences between the amplitude and frequency characteristics of perfusion oscillations in the skin and brain. Both A_{max} and corresponding F_{max} in the brain were higher than those in the skin (Table). Subtle differences of skin and brain in A_{max} is apparently due to the fact that the absolute value of A_{max} is largely determined by the anatomical and functional characteristics of the investigated organ and the heterogeneity of its perfusion.

It was noteworthy that the studied organs differed in the dominant fluxmotion frequency at the baseline: 0.06 (0.03; 0.17) Hz in the skin vs 0.16 (0.1; 0.24) Hz in the brain. Given the above frequency bands for rats (see the section «Materials and Methods»), we

Изменения параметров кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере. Ме (25%; 75%). Changing the parameters of cutaneous and cerebral microcirculation in acute blood loss. Me (25%; 75%).

Stage of experiment	Skin			Brain			BP, mmHg
	IP, PU	A _{max} , PU	F _{max} , Hz	IP, PU	A _{max} , PU	F _{max} , Hz	
Baseline	6,5 (4,6; 8,2)	0,11 (0,07; 0,13)	0,06 (0,03; 0,17)	18,6* (17,0; 23,0)	0,19* (0,16; 0,23)	0,16* (0,1; 0,24)	105 (100; 115)
Posthemorrhagic period	2,3** (1,8; 4,3)	0,41** (0,19; 0,75)	0,04# (0,04; 0,04)	15,4*,** (13,5; 20,0)	1,0*,** (0,8; 1,5)	0,09#,* (0,08; 0,1)	41** (35; 46)

Note. * — $P \leq 0.0007$ vs corresponding parameter in the skin at the same stage of the experiment; ** — $P \leq 0.0001$ vs Baseline; # — $P \leq 0.005$ vs Baseline.

PU — perfusion unit; IP — the index of perfusion, PU; A_{max} — the maximum amplitude of fluxmotion in the band of 0,01–0,4 Hz, PU; F_{max} — fluxmotion frequency, corresponding to A_{max}, Hz; BP — blood pressure.

Примечание. Stage of experiment — этап эксперимента; Skin — кожа; Brain — мозг; BP — среднее артериальное давление; IP, PU — показатель микроциркуляции, перфузионные единицы; A_{max} — максимальная амплитуда флуксмоций в диапазоне 0,01–0,4 Гц; F_{max} — частота флуксмоций, соответствующая A_{max}, Гц; Baseline — исходное состояние; Posthemorrhagic period — постгеморрагический период. * — $p \leq 0,0007$ по сравнению с соответствующим показателем в коже в тот же период наблюдения; ** — $p \leq 0,0001$ по сравнению с исходным значением этого показателя; # — $p \leq 0,005$ по сравнению с исходным значением этого показателя.

Частотный диапазон (0,01–0,4 Гц), использованный в данной работе для спектрального анализа флуксмоций, несет в себе информацию о всех 3-х факторах активной регуляции микрогемодинамики (эндотелий, нейрогенные влияния и собственная активность гладкомышечных клеток). Одним из аргументов в пользу использования такого «обобщенного» диапазона послужили данные об относительной условности выделения границ соответствующих поддиапазонов. Например, симпатическая денервация в эксперименте на крысах приводила к изменению амплитуд флуксмоций во всем «активном» частотном диапазоне, а не только в собственно нейрогенном [22].

Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм в исходном состоянии выявил различия между амплитудно-частотными характеристиками колебаний микрокровотока в коже и мозге. Как A_{max}, так и соответствующая ей F_{max} в мозге оказались выше чем в коже (таблица). Слабо выраженное различие кожи и мозга по A_{max}, по-видимому, связана с тем, что абсолютная величина A_{max} во многом определяется анатомо-функциональными особенностями исследуемого органа и гетерогенностью его перфузии.

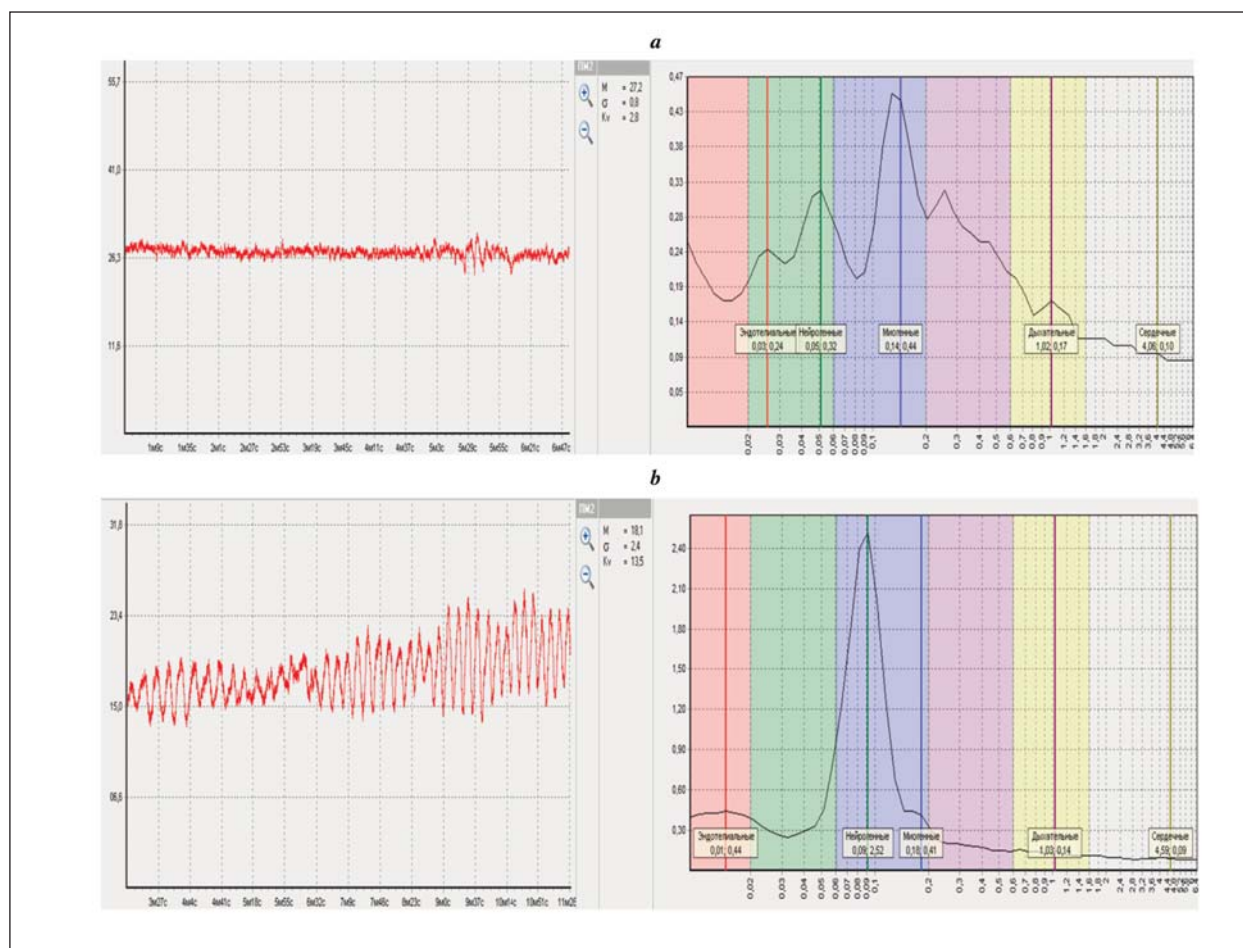
Примечательным оказалось различие исследуемых органов по доминирующей частоте флуксмоций в исходном состоянии: 0,06 (0,03; 0,17) Гц в коже vs 0,16 (0,1; 0,24) Гц в мозге. С учетом приведенных выше (см. раздел «Материалы и методы») частотных диапазонов для крыс, можно заключить, что доминирующим фактором регуляции микроциркуляции в коже являются симпатические адренергические влияния, в то время как в мозге доминирующей является собственно миогенная регуляция сосудистого тонуса. Полученные данные в целом соответствуют общепринятым представлениям об особенностях регуляции сосудистого тонуса в коже и мозге [23, 24]. На рисунке, а приведен характерный пример ЛДФ-граммы мозгового кровотока и ее вейвлет-анализа в исходном состоянии.

В постгеморрагическом периоде отмечали развитие выраженной артериальной гипотензии

can conclude that the sympathetic adrenergic influences are the dominant factor in the regulation of cutaneous microcirculation, while in the brain the dominant is the intrinsic myogenic regulation of the vascular tone. The findings are consistent with the generally accepted ideas about the peculiarities of vascular tone regulation in the skin and brain [23, 24]. Figure shows a typical example of cerebral blood flow LDF-gram and its wavelet analysis at the baseline.

In the posthemorrhagic period, severe arterial hypotension developed (see Table), the severity of which corresponded to the volume and rate of blood loss in the selected experimental model. Against this background, IP in the skin decreased by 65%, while in the brain it reduced only by 17%. These results indicate a relative preservation of cerebral microcirculation in the early posthemorrhagic period. It is in good agreement with the results of another experimental study in which microcirculation in the pial vessels and the mucosa of the cheek was compared using orthogonal polarization spectroscopy (a kind of video microscopy) [20]. Interpreting IP changes in the brain one should take into account that according to different authors the lower limit of cerebral blood flow autoregulation is at the level of 50–60 mm Hg (for mean BP) and depends on a number of factors [24, 25]. It is interesting to note that the use of barbiturates in the experimental model of acute blood loss reduced the lower limit of autoregulation to 40 mmHg, i.e. barbiturates increased the resistance of cerebral blood flow to hypotension [26].

Despite the obvious differences in the ability of skin and pial vessels to autoregulate blood flow (different degrees of IP decrease at the same level of hypotension), in the post-hemorrhagic period these organs were characterized by the unidirectional dynamics of fluxmotion changes. In both investigated organs, A_{max} increased sharply, and F_{max} decreased. The LDF-gram in this period was characterized by the appearance of high-amplitude («slow wave») perfusion oscillations, which during the wavelet analysis were manifested in the form of high «peaks» usually within the neurogenic frequency band [10, 12, 27, 28].



Пример ЛДФ-граммы локального мозгового кровотока крысы (слева) и ее вейвлет-анализа (справа).

An example of LDF-gram of rat's local cerebral blood flow (left side) and its wavelet analysis (right side)

Note. *a* — at the baseline; *b* — in posthemorrhagic period against decrease in BP. For the LDF-gram: The abscissa — time, minute (м) and seconds (с); the ordinate — the index of perfusion (IP), perfusion units (PU). For LDF-gram wavelet analysis: The abscissa — fluxmotion's frequency, Hz; the ordinate — fluxmotion's amplitude, perfusion units (PU).

Примечание. *a* — в исходном состоянии; *b* — в постгеморрагическом периоде на фоне снижения АД. Для ЛДФ-граммы: по оси абсцисс — время, минуты и секунды; по оси ординат — показатель микроциркуляции, пф.ед. Для вейвлет-анализа ЛДФ-граммы: по оси абсцисс — частота флуксмоций, Гц; по оси ординат — амплитуда флуксмоций, пф.ед.

(таблица), тяжесть которой соответствовала объему и скорости кровопотери в выбранной экспериментальной модели. На этом фоне ПМ в коже снизился на 65%, в то время как в мозге только на 17%. Эти результаты указывают на относительную сохранность церебральной микроциркуляции в раннем постгеморрагическом периоде и хорошо согласуются с результатами другой экспериментальной работы, в которой с помощью ортогональной поляризационной спектроскопии (разновидность видеомикроскопии) сравнивалась микроциркуляция в пилальных сосудах и слизистой щеки [20]. Интерпретируя изменения ПМ в мозге следует учитывать, что по данным разных авторов нижняя граница ауторегуляции мозгового кровотока находится на уровне 50–60 мм рт. ст. (для среднего АД) и зависит от ряда факторов [24, 25]. Интересно отметить, что использование барбитуратов в экспериментальной модели острой кровопотери смещало нижнюю границу ауторегуляции

What are the causes and functional significance of fluxmotion amplitude increase in the posthemorrhagic period? According to modern concepts, fluxmotion enhances during the development of tissue hypoxia (hypoxemia, metabolic acidosis, arterial hypotension, etc.) [29]. Its activation is aimed at optimizing the perfusion and oxygenation of tissues under the conditions of reduced oxygen delivery [30–32]. This allows considering the fluxmotion a local adaptive tissue reaction. In particular, under conditions of vasoconstriction that are typical for an acute blood loss, vasomotion can provide intermittent perfusion despite the fact that the average diameter of the arterioles will be significantly smaller than the red blood cell diameter [30]. This mechanism is particularly relevant to conditions of shock associated with altered red blood cell deformability and increased aggregation.

Precise mechanisms underlying the occurrence, maintaining and changing of fluxmotion are not fully understood. At present, the viewpoint prevails that cyclic

до 40 мм рт. ст., т.е. повышало устойчивость мозгового кровотока к гипотензии [26].

Несмотря на очевидные различия в способности кожных и пиальных сосудов к ауторегуляции кровотока (разная степень снижения ПМ при одинаковом уровне гипотензии), в постгеморрагическом периоде отмечали однонаправленную динамику изменений флуксмоций: в обоих исследуемых органах происходило резкое увеличение $A_{\max}$ и снижение $F_{\max}$. ЛДФ-грамма в этом периоде характеризовалась появлением высокоамплитудных («медленно-волновых») колебаний перфузии, которые при вейвлет-анализе проявлялись высокими «пиками» обычно в рамках нейрогенного частотного диапазона (рис. б) [10, 12, 27, 28].

Каковы причины и функциональное значение увеличения амплитуды флуксмоций в постгеморрагическом периоде? Согласно современным представлениям, флуксмоции усиливаются при развитии гипоксии тканей (гипоксемия, метаболический ацидоз, артериальная гипотензия и др.) [29]. Их активация направлена на оптимизацию перфузии и оксигенации тканей в условиях ограниченной доставки кислорода [30–32], что позволяет рассматривать их как местную адаптивную реакцию тканей. В частности, в условиях вазоконстрикции, характерной для острой кровопотери, вазомоции могут обеспечить прерывистую перфузию несмотря на то, что средний диаметр артериол будет значительно меньше диаметра эритроцита [30]. Этот механизм приобретает особую актуальность в условиях нарушенной деформируемости и агрегируемости эритроцитов при шоке.

Точные механизмы, лежащие в основе возникновения, поддержания и изменения характеристик флуксмоций в полной мере не изучены. В настоящее время доминирует представление, что циклические изменения тонуса микрососудов обусловлены колебанием уровня внутриклеточного Ca^{2+} в сосудах гладкомышечных клетках и являются проявлением собственно миогенной регуляции сосудистого тонуса [29]. Однако в ряде экспериментальных работ была доказана ключевая роль нейрогенных (симпатических адренергических) и некоторых гуморальных факторов (катехоламины, вазопрессин) в инициации и модуляции флуксмоций. Например, перерезка седалищного нерва или фармакологическая денервация мышц конечности в эксперименте на крысах приводила к ослаблению или исчезновению «медленно-волновых» флуксмоций, индуцированных ишемией конечности [33]. И наоборот, электрическая стимуляция шейного симпатического ганглия приводила к увеличению амплитуды флуксмоций в коже уха кролика, причем их частота ($F_{\max}$) оставалась постоянной несмотря на разные режимы стимуляции [32].

Есть экспериментальные данные, что увеличение амплитуды флуксмоций может быть обусловлено не только активизацией вазомоций в отдельных артериолах, но и их синхронизацией по фазе во мно-

changes in the microvascular tone are due to the oscillation of intracellular Ca^{2+} level in vascular smooth muscle cells. This is a manifestation of the intrinsic myogenic regulation of vascular tone [29]. However, in a number of experimental studies, the key role of neurogenic (sympathetic adrenergic) and some humoral factors (catecholamines, vasopressin) in the initiation and modulation of fluxmotion have been demonstrated. For example, sciatic nerve transection or pharmacological denervation of limb muscles in an experiment in rats resulted in the attenuation or disappearance of «slow wave» fluxmotion that had been induced by limb ischemia [33]. Conversely, electrical stimulation of the cervical sympathetic ganglion resulted in an increase in fluxmotion amplitude in the skin of rabbit's ear, while fluxmotion frequency ($F_{\max}$) remained constant in spite of the different stimulation modes [32].

There are experimental data that an increase in fluxmotion amplitude may be not only due to the activation of vasomotion in individual arterioles but also to the phase synchronization of many arterioles in the organ under the influence of enhanced sympathetic output [34]. In the present study, in the posthemorrhagic period, fluxmotion not only «slowed down», but was also synchronized in a relatively narrow frequency band: for the skin $F_{\max}$ was about 0.04 Hz (at the border of the endothelial and neurogenic band), for the brain about 0.09 Hz (neurogenic range). The coefficient of variation for $F_{\max}$ in the skin and brain at the baseline was $83 \pm 0.9\%$ and $53 \pm 1.2\%$, respectively, and in the posthemorrhagic period it decreased to $35 \pm 0.2\%$ in the skin and $21 \pm 0.3\%$ in the pial vessels ($P < 0.001$).

In the study of Morita Y. et al [35], sympathetic, parasympathetic and sensory denervation of rat pial vessels was not accompanied by a change in cerebral perfusion or amplitude and frequency characteristics of the fluxmotion (before the development of blood loss and hypotension). However, in denervated animals, the ability to autoregulate cerebral blood flow was severely impaired. At a condition of hemorrhagic hypotension, this was manifested by decreasing the brain perfusion at higher values of blood pressure than in intact animals. In the study of these authors, the development of hemorrhagic hypotension led to a decreased frequency of fluxmotion in both denervated cerebral vessels and intact vessels (with intact innervation), i.e. the denervation of cerebral vessels did not affect the phenomenon of «slowing down» of fluxmotion during blood loss. In another study, high-amplitude fluxmotion in the rabbit ear was induced by electric stimulation of the cervical sympathetic ganglion, but its frequency remained constant over a wide range of stimulation frequency [32]. The results of this work and discussed data demonstrate that under hypotension conditions, the mechanisms contributing to reduced dominant fluxmotion frequency are associated with decreased pressure on the vessel walls, whereas increased fluxmotion amplitudes are associated with the activation of sympatho-adrenal system.

гих артериолах органа под действием усиленной симпатической импульсации [34]. В настоящей работе в постгеморрагическом периоде происходило не только «замедление» флуксуций, но и их синхронизация в относительно узкой полосе частот: для кожи около 0,04 Гц (на границе эндотелиального и нейрогенного диапазона), для мозга около 0,09 Гц (нейрогенный диапазон). Так коэффициент вариации для $F_{\max}$ в коже и мозге в исходном состоянии составил $83 \pm 0,9\%$ и $53 \pm 1,2\%$ соответственно, а в постгеморрагическом периоде снизился до $35 \pm 0,2\%$ в коже и $21 \pm 0,3\%$ в пиллярных сосудах ($p < 0,001$).

В работе Morita Y и соавт. [35] симпатическая, парасимпатическая и сенсорная денервация пиллярных сосудов крыс не сопровождалась изменением перфузии мозга или амплитудно-частотных характеристик флуксуций (до развития кровопотери и гипотензии). Однако у денервированных животных выражено нарушалась способность к ауторегуляции церебрального кровотока, что в условиях геморрагической гипотензии проявлялось снижением перфузии мозга при более высоких значениях АД, чем у интактных животных. В исследовании этих авторов развитие геморрагической гипотензии приводило к снижению частоты флуксуций как в денервированных церебральных сосудах, так и в интактных (с сохранной иннервацией), т. е. денервация сосудов мозга не влияла на феномен «замедления» флуксуций при кровопотере. В другом исследовании высокоамплитудные флуксуции в ухе кролика индуцировались электрической стимуляцией шейного симпатического ганглия, но их частота оставалась постоянной в широком диапазоне частот

Conclusion

Acute blood loss at a volume of 30% of CBV is accompanied by the development of severe arterial hypotension, a decrease in perfusion of the skin, and preservation of cerebral blood flow presumably due to autoregulation. Unidirectional dynamics of changes of cutaneous and cerebral blood flow oscillations patterns include increase in the amplitude and slowing down and synchronization of the fluxmotion in a narrow frequency band.

стимуляции [32]. Результаты настоящей работы и приведенные выше данные литературы позволили высказать предположение о том, что в условиях гипотензии механизмы снижения доминирующей частоты флуксуций связаны с уменьшением давления на стенки сосудов, а увеличение амплитуды — с активацией симпатико-адреналовой системы.

Заклучение

Острая кровопотеря в объеме 30% от ОЦК сопровождается развитием тяжелой артериальной гипотензии, снижением перфузии кожи, но относительной сохранностью мозгового кровотока вследствие хорошо развитых механизмов ауторегуляции. При этом отмечается однонаправленная динамика изменений амплитудно-частотных характеристик колебаний кожного и мозгового кровотока: увеличение амплитуды, замедление и синхронизация флуксуций в узком частотном диапазоне.

Литература

1. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 66-89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65
2. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть II). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (5): 65-94. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94
3. Kerger H., Waschke K.F., Ackern K.V., Tsai A.G., Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (6 Pt 2): H2035-H2043. PMID: 10362685
4. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18
5. Tuor U.I., Farrar J.K. Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (1 Pt 2): H40-H51. PMID: 6742212
6. Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil M.H., Tang W. The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (3): 928-932. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cd100c. PMID: 20068466
7. Kovách A.G. Cerebral circulation in hypoxia and ischemia. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988; 264: 147-158. PMID: 3289019
8. Sharma A.C., Singh G., Gulati A. Decomensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J. Trauma*. 2002; 53 (3): 531-536. DOI: 10.1097/01.TA.0000019797.30036.3F. PMID: 12352492
9. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 1 (49): 83-99.
10. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Заржецкий Ю.В. Влияние перфторана на регуляцию кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2015; 11 (6): 19-27. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-19-27

References

1. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (review, part I). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 66-89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65. [In Russ., In Engl.]
2. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (review, part II). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (5): 65-94. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94. [In Russ., In Engl.]
3. Kerger H., Waschke K.F., Ackern K.V., Tsai A.G., Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (6 Pt 2): H2035-H2043. PMID: 10362685
4. 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. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18. [In Russ., In Engl.]
5. Tuor U.I., Farrar J.K. Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 1984; 247 (1 Pt 2): H40-H51. PMID: 6742212
6. Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil M.H., Tang W. The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (3): 928-932. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cd100c. PMID: 20068466
7. Kovách A.G. Cerebral circulation in hypoxia and ischemia. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988; 264: 147-158. PMID: 3289019
8. Sharma A.C., Singh G., Gulati A. Decomensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J. Trauma*. 2002; 53 (3): 531-536. DOI: 10.1097/01.TA.0000019797.30036.3F. PMID: 12352492
9. Krupatkin A.I. Fluctuations in blood flow — a new diagnostic study of the language in the microcirculation. *Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2014; 13 (1): 83-99. [In Russ.]
10. Ryzhkov I.A., Novoderzhkina I.S., Zarzhetsky Yu.V. Effect of perfluorane on the regulation of skin blood flow in acute blood loss (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2015; 11 (6): 19-27. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-19-27. [In Russ., In Engl.]

11. Александрин В.В. Динамика вейвлет-спектра при ауторегуляции мозгового кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (3): 47-52.
12. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Зарзешский Ю.В. Влияние перфторана на амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагической гипотензии и в реперфузионном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 14-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-14-22
13. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: ЛИБРОКОМ; 2013: 496.
14. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. М.; 2012: 32.
15. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999; 46 (10): 1230-1239. DOI: 10.1109/10.790500. PMID: 10513128
16. Borgström P., Schmidt J.A., Bruttig S.P., Intaglietta M., Arfors K.E. Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ. Shock*. 1992; 36 (1): 57-61. PMID: 1551185
17. Li Z., Tam E.W., Kwan M.P., Mak A.F., Lo S.C., Leung M.C. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flowmotions in anaesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (10): 2681-2694. DOI: 10.1088/0031-9155/51/10/020. PMID: 16675876
18. Александрин В.В. Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010; 9 (4): 63-66.
19. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szijártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70. DOI: 10.1159/000348808. PMID: 23615606
20. Wang-Fischer Y. (ed.). Manual of stroke models in rat. Boca Raton (FL): CRC Press; 2009.
21. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль — 2С; 2010: 358.
22. Bajrovic F., Cencur M., Hozic M., Ribaric S., Stefanovska A. The contribution of lumbar sympathetic neurones activity to rat skin blood flow oscillations. *Pflugers Arch.* 2000; 439 (Suppl): R158-R160. DOI: 10.1007/s004240000129. PMID: 10653176
23. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Питер; 2000: 256.
24. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2 (2): 161-192. PMID: 2201348
25. Jones S.C., Radinsky C.R., Furlan A.J., Chyatte D., Perez-Trepichio A.D. Cortical NOS inhibition raises the lower limit of cerebral blood flow-arterial pressure autoregulation. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (4 Pt 2): H1253-H1262. PMID: 10199850
26. Preckel M.P., Leftheriotis G., Ferber C., Degoute C.S., Bannillon V., Saumet J.L. Effect of nitric oxide blockade on the lower limit of the cortical cerebral autoregulation in pentobarbital-anaesthetized rats. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996; 16 (6): 277-283. DOI: 10.1159/000179186. PMID: 9049705
27. Рыжков И.А., Кирсанова А.К., Зарзешский Ю.В. Амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагическом шоке. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-2-6-17
28. Рыжков И.А., Новодержкина И.С., Зарзешский Ю.В. Амплитудно-частотный спектр колебаний кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-6-17
29. Aalkjaer C., Boedtker D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2011; 202 (3): 253-269. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x. PMID: 21518271
30. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1: 101–112. DOI: 10.1177/1358836X9000100202
31. Goldman D., Popel A.S. A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J. Theor. Biol.* 2001; 209 (2): 189-199. DOI: 10.1006/jtbi.2000.2254. PMID: 11401461
32. Sakurai T., Terui N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1761-H1767. DOI: 10.1152/ajpheart.00280.2006. PMID: 16731646
33. Schmidt J.A., Borgström P., Intaglietta M. Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1993; 75 (3): 1216-1221. PMID: 8226532
34. Borovik A., Golubinskaya V., Tarasova O., Aalkjaer C., Nilsson H. Phase resetting of arterial vasomotion by burst stimulation of perivascular nerves. *J. Vasc. Res.* 2005; 42 (2): 165-173. DOI: 10.1159/000084405. PMID: 15767763
35. Morita Y., Hardebo J.E., Bouskela E. Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. *Acta Physiol. Scand.* 1995; 154 (2): 121-130. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x. PMID: 7572208
11. Aleksandrin V.V. The change of wavelet spectrum during autoregulation of cerebral blood flow. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2013; 12 (3): 47-52. [In Russ.]
12. Ryzhkov I.A., Novoderzhkina I.S., Zarzhetsky Yu.V. Effect of perfluorane on the amplitude-frequency spectrum of fluctuations in cerebral blood flow in hemorrhagic hypotension and during the reperfusion period. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2015; 11 (4): 14-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-14-22. [In Russ., In Engl.]
13. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnosis of the state of microcirculatory tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity. Moscow: LIBROKOM; 2013: 496. [In Russ.]
14. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. Laser Doppler flowmetry in assessing the condition and disorder of blood microcirculation. Methodological manual for doctors. Moscow: RUDN; 2012: 32. [In Russ.]
15. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999; 46 (10): 1230-1239. DOI: 10.1109/10.790500. PMID: 10513128
16. Borgström P., Schmidt J.A., Bruttig S.P., Intaglietta M., Arfors K.E. Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ. Shock*. 1992; 36 (1): 57-61. PMID: 1551185
17. Li Z., Tam E.W., Kwan M.P., Mak A.F., Lo S.C., Leung M.C. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flowmotions in anaesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (10): 2681-2694. DOI: 10.1088/0031-9155/51/10/020. PMID: 16675876
18. Aleksandrin V.V. Wavelet-analysis of cerebral blood flow of rats. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2010; 9 (4): 63-66. [In Russ.]
19. Fülöp A., Turóczy Z., Garbaisz D., Harsányi L., Szijártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70. DOI: 10.1159/000348808. PMID: 23615606
20. Wang-Fischer Y. (ed.). Manual of stroke models in rat. Boca Raton (FL): CRC Press; 2009.
21. Karakishchenko N.N., Grachev S.V. A handbook on laboratory animals and alternative models in biomedical studies. Moscow: Profil — 2C; 2010: 358. [In Russ.]
22. Bajrovic F., Cencur M., Hozic M., Ribaric S., Stefanovska A. The contribution of lumbar sympathetic neurones activity to rat skin blood flow oscillations. *Pflugers Arch.* 2000; 439 (Suppl): R158-R160. DOI: 10.1007/s004240000129. PMID: 10653176
23. Morman D., Heller L. Physiology of the cardiovascular system. Sankt-Peterburg: Piter; 2000: 256. [In Russ.]
24. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2 (2): 161-192. PMID: 2201348
25. Jones S.C., Radinsky C.R., Furlan A.J., Chyatte D., Perez-Trepichio A.D. Cortical NOS inhibition raises the lower limit of cerebral blood flow-arterial pressure autoregulation. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (4 Pt 2): H1253-H1262. PMID: 10199850
26. Preckel M.P., Leftheriotis G., Ferber C., Degoute C.S., Bannillon V., Saumet J.L. Effect of nitric oxide blockade on the lower limit of the cortical cerebral autoregulation in pentobarbital-anaesthetized rats. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996; 16 (6): 277-283. DOI: 10.1159/000179186. PMID: 9049705
27. Ryzhkov I.A., Kirsanova A.K., Zarzhetsky Y.V. The amplitude and frequency spectrum of cerebral blood flow fluctuations in hemorrhagic shock. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2014; 10 (2): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-2-6-17. [In Russ., In Engl.]
28. Ryzhkov I.A., Novoderzhkina I.S., Zarzhetsky Y.V. The amplitude and frequency spectrum of skin blood flow fluctuations in acute blood loss (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2014; 10 (5): 6-17. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-6-17. [In Russ., In Engl.]
29. Aalkjaer C., Boedtker D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2011; 202 (3): 253-269. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x. PMID: 21518271
30. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc. Med.* 1990; 1: 101 – 112. DOI: 10.1177/1358836X9000100202
31. Goldman D., Popel A.S. A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J. Theor. Biol.* 2001; 209 (2): 189-199. DOI: 10.1006/jtbi.2000.2254. PMID: 11401461
32. Sakurai T., Terui N. Effects of sympathetically induced vasomotion on tissue-capillary fluid exchange. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1761-H1767. DOI: 10.1152/ajpheart.00280.2006. PMID: 16731646
33. Schmidt J.A., Borgström P., Intaglietta M. Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1993; 75 (3): 1216-1221. PMID: 8226532
34. Borovik A., Golubinskaya V., Tarasova O., Aalkjaer C., Nilsson H. Phase resetting of arterial vasomotion by burst stimulation of perivascular nerves. *J. Vasc. Res.* 2005; 42 (2): 165-173. DOI: 10.1159/000084405. PMID: 15767763
35. Morita Y., Hardebo J.E., Bouskela E. Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. *Acta Physiol. Scand.* 1995; 154 (2): 121-130. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1995.tb09894.x. PMID: 7572208

Поступила 28.06.17

Received 28.06.17

Предикторы тяжести течения и продолжительности лечения сепсис-ассоциированного делирия

Н. А. Резепов^{1,2}, Ю. В. Скрипкин², О. Н. Улиткина², О. А. Гребенчиков^{2,3}, В. В. Лихванцев^{2,3}

¹ Городская клиническая больница № 67 г. Москвы им. Л. А. Ворохобова,
Россия, 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2/44

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

³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Predictors of the Severity and Duration of Treatment of Sepsis-Associated Delirium

Nikolay A. Rezepov^{1,2}, Yuri V. Skripkin², Olga N. Ulitkina²,
Oleg A. Grebenchikov^{2,3}, Valery V. Likhvantsev^{2,3}

¹ L. A. Vorokhobov State Clinical Hospital № 67,
2/44 Salyama Adilya Str., 123423 Moscow, Russia

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

³ 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

Психические расстройства у пациентов с сепсисом встречаются в 23–32% случаев и являются плохим прогностическим признаком. В настоящее время причины развития этих нарушений достаточно полно объясняет теория нейровоспаления, учитывающая патогенетическое влияние системной воспалительной реакции и отсутствующей эндотелиальной дисфункции на функцию ЦНС.

Цель работы — оценка важности выраженности системного воспалительного ответа, интенсивности окислительного стресса и тяжести общего состояния пациента для прогнозирования продолжительности делирия и исходов терапии у пациентов с сепсис-ассоциированным делирием.

Материалы и методы. Выполнили пилотное одноцентровое проспективное когортное исследование, включающее 187 взрослых пациентов с диагнозом: «сепсис», которые проходили лечение в отделении реанимации Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова. Оценивали показатели вазоактивно-инотропной шкалы (vasoactive-inotropic score — VIS), шкалы органной дисфункции при сепсисе (SOFA), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), контролировали содержание карбонилированных пептидов, прокальцитонина (PCT), нейромаркеров в плазме крови и их связь с продолжительностью делирия.

Результаты. Обнаружили корреляционную связь средней степени выраженности ($R=0,68$; $p<0,05$) между плазменной концентрацией карбонилированных пептидов и продолжительностью делирия. Содержание белка S100b — маркера нейронального повреждения, также тесно коррелировало ($R=0,75$; $p<0,05$) с продолжительностью делирия. В группе параметров ICDSC, SOFA и VIS наиболее значимым предиктором длительности делирия оказался последний показатель ($p=0,02$). В группе параметров SOFA, содержание карбонилированных пептидов и PCT — оценка по шкале органной дисфункции ($p=0,02$).

Заключение. VIS является более значимым предиктором длительности делирия, чем ICDSC и SOFA; оценка по шкале органной дисфункции в большей степени, чем содержание карбонилированных пептидов и PCT коррелирует с продолжительностью делирия; VIS в наибольшей степени позволяет прогнозировать летальность у пациентов с сепсисом.

Ключевые слова: делирий; сепсис; нейровоспаление; послеоперационные осложнения

Mental illnesses in patients with sepsis occur in 23–32% of cases and are an unfavorable prognostic sign. At present, the causes of these disorders are adequately explained by the theory of neuroinflammation that takes into account the pathogenic influence of the systemic inflammatory reaction and related endothelial dysfunction on the central nervous system function.

The purpose of the study was to evaluate the relevance of the severity of the systemic inflammatory response, the intensity of oxidative stress and the severity of patient's general state to prediction of the duration of delirium and therapy outcomes in patients with sepsis-associated delirium.

Адресс для корреспонденции:

Николай Резепов E-mail: icu67gkb@mail.ru
Олег Гребенчиков E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Correspondence to:

Nikolay Rezepov E-mail: icu67gkb@mail.ru
Oleg Grebenchikov E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Materials and methods. A pilot, single-center, prospective, cohort study was performed in 187 adult patients diagnosed with sepsis who were treated in the intensive care unit of L. A. Vorokhobov Municipal Clinical Hospital No. 67. The following tests and examinations were performed: Vasoactive-Inotropic Score (VIS), Sepsis-related Organ Failure Assessment score (SOFA), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC); plasma levels of carbonylated peptides, procalcitonin (PCT), and neuromarkers were monitored; and a correlation analysis with the severity of the sepsis, its duration and therapy outcomes was performed.

Results. A moderate correlation ($R=0.68$; $P<0.05$) between the plasma concentration of carbonylated peptides and the duration of delirium was found. The S100b protein level, a marker of neuronal damage, also closely correlated ($R=0.75$; $P<0.05$) with the duration of delirium. In the group of ICDSC, SOFA, and VIS, the latter turned out to be the most significant predictor of the delirium duration ($P=0.02$). In the group in which SOFA, carbonylated peptides and PCT levels monitored, the organ failure scale was the leading one ($P=0.02$).

Conclusion. The vasoactive-inotropic score (VIS) is a more relevant predictor of the delirium duration than ICDSC and SOFA; the organ failure scale assessment has a greater correlation with the delirium duration than carbonylated peptides and PCT level monitoring; the VIS is the best predictor of the mortality in patients with sepsis.

Keywords: delirium; sepsis; neuroinflammation; postoperative complications

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-28-37

Введение

Сепсис-ассоциированный делирий, или «лихорадочный делирий» был впервые описан доктором К. Джонс в 1903 году, как «повреждение высших функций головного мозга, которые могут развиться во время или после лихорадки, вызванной инфекционным заболеванием» [1]. Тогда же доктор Джонс выдвинул гипотезу, что тот же фактор, который вызывает лихорадку, может являться причиной развития мозговой дисфункции («лихорадочного делирия»).

В настоящее время известно, что делирий опасен не только сам по себе, но и тем, что может существенно повлиять на результаты лечения [2, 3]. Измененное психическое состояние наблюдается у 23% пациентов с сепсисом [4]. Психические расстройства могут предшествовать развернутой клинической картине сепсиса, а могут быть и первым признаком его развития; но, в любом случае, их наличие ассоциировано с плохим прогнозом заболевания [5, 14]. В работе Sprung et al., летальность пациентов с сепсисом и измененным вследствие этого психическим состоянием, составила 49%, в то время как в группе без неврологических симптомов — 26% [4]. В недавнем эпидемиологическом многоцентровом исследовании, включающим 497 пациентов (76 пациентов с сепсисом) распространенность делирия составила 32,3%. У пациентов с делирием уровень госпитальной летальности был выше [6].

В настоящее время ведущей, при описании этиологии делирия, является теория нейровоспаления. Системная воспалительная реакция — это ключевой феномен при критических состояниях, который может перейти в органную недостаточность, включая и мозговую недостаточность. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция часто возникают у пациентов при критических состояниях и сопровождаются нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), увеличением проникновения провоспалительных

Introduction

Sepsis-associated delirium; or «febrile delirium» was described for the first time by Dr. K. Jones in 1903 as «a prejudice of the brain's higher functions triggered by a febrile infectious disease that could occur during or after fever» [1]. At the same time, Dr. Jones has put forward the hypothesis that the same factor that causes fever may be a cause of the brain dysfunction («febrile delirium»).

At present, it is known that delirium is dangerous not only per se, but also because it may significantly affect the treatment results [2, 3]. Altered mental state is observed in 23% of patients with sepsis [4]. Mental disorders can both precede an expanded clinical presentation of sepsis and be the first sign of its development; but, in any case, their presence is associated with a poor prognosis [5, 14]. The work of the Sprung et al. demonstrated that the mortality in patients with sepsis and associated mental disorders was 49%, while in the group without neurological symptoms it was 26% [4]. In a recent epidemiological, multicenter study including 497 patients (76 patients with sepsis) the prevalence of delirium was 32.3%. The hospital mortality rate was higher in patients with delirium [6].

Currently, the theory of neuroinflammation is the leading one in describing the etiology of delirium. A systemic inflammatory response is a key phenomenon in critical states which can progress into organ failure, including brain failure. Systemic inflammation and endothelial dysfunction often develop in critically ill patients and are accompanied by the impairment of the blood-brain barrier (BBB) integrity, increased penetration of proinflammatory cytokines through the BBB, impairment of the BBB and subsequent infiltration of CNS leukocytes and cytokines [7–9]. The above events can lead to ischemia of cerebral neurons and their apoptosis; the latter may clinically manifest itself as delirium [10].

A recent clinical study of Ogino Y. et al. showed that serum concentrations of procalcitonin and IL-6

тельных цитокинов через ГЭБ, и последующей инфильтрацией лейкоцитов и цитокинов в ЦНС [7–9]. Описанные события могут привести к ишемии нейронов и их апоптозу, последний может клинически манифестировать как делирий [10].

Недавнее клиническое исследование Ogino Y. et al. показало, что концентрация прокальцитонина и ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов при развитии делирия значительно выше, чем у больных без делирия [10]. Важно отметить, что эта работа продемонстрировала связь между развитием делирия и циркулирующими биомаркерами системного воспаления, как в случае инфекционных, так и неинфекционных заболеваний.

На сегодняшний день имеется очень ограниченное число клинических исследований, описывающих связь сепсис-ассоциированного делирия (САД) с биомаркерами, хотя много подобных данных накоплено на моделях сепсиса у животных [12, 13].

Таким образом, остается неясным, насколько выраженность системного воспалительного ответа, тяжесть общего состояния пациента, интенсивность окислительного стресса и т.д. предопределяют продолжительность делирия, с одной стороны, и насколько выраженность делирия предопределяет неблагоприятный исход лечения сепсиса, с другой.

Для выяснения указанных обстоятельств и было предпринято настоящее исследование. Целью работы являлась оценка важности выраженности системного воспалительного ответа, интенсивности окислительного стресса и тяжести общего состояния пациента для прогнозирования продолжительности делирия и исходов терапии у пациентов с сепсис-ассоциированным делирием.

Материал и методы

Выполнили пилотное одноцентровое проспективное когортное исследование влияния интенсивности СВР, окислительного стресса на интенсивность и продолжительность делирия у септических больных.

За период исследования в отделении хирургической реанимации ГКБ № 67, в соответствии с критериями «Сепсис-3» данный диагноз был установлен у 187 пациентов.

В соответствии с поставленной целью, были сформулированы следующие критерии включения/исключения:

Критерии включения:

1. Возраст 18–75 лет.
2. Абдоминальный или гинекологический сепсис, установленный в сроки не более 2 суток с момента возникновения.
3. Ранняя санация первичного очага (операция выполнена не позднее 2-х часов после постановки диагноза и визуализации первичного очага).

Критерии исключения:

1. Наличие СПИД, вирусных гепатитов в активной фазе.
2. Наличие в анамнезе (до возникновения сепсиса) ОШН; ОПН; ОДН, острой печеночной недостаточности, любого психического заболевания.
3. Наличие алкогольной или наркотической зависимости.

in patients at delirium development were significantly higher than those in patients without delirium [11]. It is important to note that this work has demonstrated the link between the development of delirium and circulating biomarkers of systemic inflammation, both in the case of infectious and non-infectious diseases.

There have been a very limited number of clinical studies performed to date describing the relationship between the sepsis-associated delirium (SAD) and biomarkers to date, although a lot of data have been accumulated in animal sepsis models [12, 13].

Therefore, it remains unclear how the severity of the systemic inflammatory response, the severity of patient's state, the intensity of the oxidative stress, etc. affect the duration of delirium, on the one hand, and how the severity of delirium predetermines the adverse outcome of sepsis treatment, on the other.

In order to assess the above factors, the present study was undertaken. The purpose of the study was to evaluate the relevance of the severity of the systemic inflammatory response, the intensity of oxidative stress and the severity of patient's general state to prediction of the duration of delirium and therapy outcomes in patients with sepsis-associated delirium.

Materials and Methods

A pilot, prospective, single-center, cohort study was performed to assess the influence of the severity of systemic inflammatory reaction and the oxidative stress on the severity and duration of delirium in septic patients.

During the study period, sepsis was diagnosed in 187 patients treated in the surgical ICU of hospital No. 67, in accordance with the «Sepsis-3» criteria.

In accordance with the study objectives, the following inclusion/exclusion criteria were formulated:

Inclusion criteria:

1. Age: 18–75 years.
2. Abdominal or gynecological sepsis diagnosed within not more than 2 days from the onset.
3. Early treatment of the primary lesion (the surgery was performed no later than within 2 hours after diagnosis and visualization of the primary lesion)

Exclusion criteria:

1. Active phase AIDS and viral hepatitis.
2. A history (before sepsis) of acute heart failure, acute renal failure, acute respiratory failure, acute hepatic failure, and any mental illness.
3. Alcohol or drug addiction.

Primary diagnosis in sepsis Abdominal

Diverticular-spastic disease.
Diverticula of the sigmoid colon.
Perforation of the diverticulum.
Purulent peritonitis

Stomach peptic ulcer complicated by perforation.
Purulent peritonitis

Peptic ulcer of duodenum, complicated by perforation.
Common purulent peritonitis

Основные диагнозы при сепсисе абдоминальном

Дивертикулярно-спастическая болезнь.
Дивертикулы сигмовидной кишки.
Перфорация дивертикула.
Разлитой гнойный перитонит

Язвенная болезнь желудка и ДПК.
Язва желудка осложненная перфорацией.
Разлитой гнойный перитонит

Язвенная болезнь желудка и ДПК.
Язва ДПК, осложненная перфорацией.
Распространенный гнойный перитонит

Колото-резаное проникающее ранение брюшной полости.
Множественное ранение петель тонкой кишки.
Разлитой гнойный перитонит

Основные диагнозы при сепсисе гинекологическом

Острый двусторонний сальпингоофорит.
Двусторонний пиосальпинкс.
Пельвиоперитонит.

Срочные оперативные роды на 38 неделе.
Операция Кесарево сечение.
Послеродовый гнойный эндометрит.
Сепсис.

Лечение пациентов проводилось в соответствие с общепринятыми стандартами [15]:

1. Стартовая антимикробная терапия несколькими препаратами, чаще всего, комбинацией меропенема и ванкомицина, до выделения возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам. Режим антимикробной терапии для возможной деэскалации пересматривали ежедневно, с учетом актуального содержания прокальцитонина. При нулевом содержании прокальцитонина введение антибиотиков прекращали.

2. Инфузионную терапию осуществляли сбалансированными растворами кристаллоидов (стерофундин, ионостерил) в объеме 30 мл/кг в первые часы после постановки диагноза. В последующем — после проведения теста на потребность в инфузии (тест с поднятием ног). По мере необходимости использовали 10% р-р альбумина.

3. Норадrenalин в начальной дозе 0,02 мкг/кг/мин (макс. 0,3 мкг/кг/мин) использовали при развитии септического шока для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст.

4. В случае дисфункции миокарда, выражающейся в виде низкого сердечного выброса и/или сохраняющихся симптомов гипоперфузии, несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное АДср, к терапии добавляли инфузию добутамина в стартовой дозе 5 мкг/кг/мин (макс. 12 мкг/кг/мин).

5. При возникновении дыхательной недостаточности (индекс оксигенации менее 250 мм рт. ст., ЧД более 30 в 1 мин; $SpO_2 < 90\%$), интубировали трахею и начинали ИВЛ во вспомогательном режиме, руководствуясь принципами «безопасной» вентиляции легких [16].

6. При возникновении почечной недостаточности проводили заместительную почечную терапию (ЗПТ), чаще всего, продленную центральную вено-венозную гемодиализацию (CVVHDF)

Минимальный объем мониторинга пациентов, которым проводили ИВЛ, включал кардиоскопию с подсчетом ЧСС, определение АД неинвазивным методом,

Chopped cut penetrating wound of the abdominal cavity.
Multiple wound of the small intestine loops.
Purulent peritonitis

Primary diagnosis in sepsis Gynecological

Acute bilateral salpingo-oophoritis.
Double-sided pyosalpinx.
Pelvioperitonitis.

Urgent operative labor at 38 weeks.
Cesarean section.
Postnatal purulent endometritis.
Sepsis.

The treatment of patients was performed in accordance with generally accepted standards [15]:

1. The initial multi-drug antimicrobial therapy (more often, a combination of vancomycin and meropenem) was prescribed before identification of the pathogen and tests for the antibiotics sensitivity. The antimicrobial therapy regime was reviewed daily for possible de-escalation, taking into account the current procalcitonin level. Antibiotics were discontinued in the case of a zero level of procalcitonin.

2. The infusion therapy was performed using balanced crystalloid solutions (sterofundin, jonosteril) at a dose of 30 mL/kg within the first hours after the diagnosis. It was continued after the infusion requirement test (PLR test). A 10% albumin solution was used when necessary.

3. Noradrenaline at an initial dose of 0.02 $\mu\text{g/kg/min}$ (max. 0.3 $\mu\text{g/kg/min}$) was used in the case of septic shock in order to maintain the average $AD \geq 65$ mm Hg.

4. In the case of myocardial dysfunction in the form of growing filling pressure and low cardiac output and/or persistent hypoperfusion symptoms despite adequate intravascular volume and normal BPav, dobutamine infusion at a dose of 5 $\mu\text{g/kg/min}$ (max. 12 $\mu\text{g/kg/min}$) was added to the therapy.

5. In the case of respiratory failure (oxygenation index less than 250 units, RD more than 30 per 1 min; $SpO_2 < 90\%$), the patient was intubated and the assist/control-mode ventilation was started guided by the principles of «safe» ventilation [16].

6. In the case of renal failure, renal replacement therapy (RRT) was performed (more often, continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF).

The minimal amount of monitoring tests for patients on the MV included cardioscopy with HR evaluation, non-invasive BP measuring, SpO_2 , RR, FiO_2 , and respiratory minute volume. Transpulmonary thermodilution was performed in patients with septic shock using the PICCO Plus apparatus.

To diagnose delirium, a daily screening was performed using the CAM-ICU scale [17]. In the case of positive test findings, a quantitative assessment of the delirium severity was carried out using the ICDSS scale [18].

To be included into the second phase of the study the patients should meet two conditions:

1. Overactive or mixed form of delirium requiring sedation;

2. Mechanical ventilation (in any mode) or the need in switching to the MV due to development of delirium among other reasons.

In order to eliminate the manifestations of delirium, intravenous propofol sedation or sevoflurane inhalation sedation were applied to the -2 — -4 level according to the

SpO₂, ЧД, FiO₂, МОД. У пациентов с септическим шоком использовали транспульмональную термодилуцию прибором PICCO Plus.

Для диагностики делирия ежедневно проводили скрининг по шкале CAM-ICU [17]. При положительном результате тестирования, проводили количественную оценку выраженности делирия по шкале ICDSC [18].

Для включения во вторую фазу исследования должны были быть соблюдены два условия:

1. Наличие гиперактивной или смешанной формы делирия, требующей проведения седации;
2. Нахождение пациента на ИВЛ (в любом режиме) или необходимость перевода на ИВЛ, в том числе, в связи с развитием делирия.

Для купирования явлений делирия использовали внутривенную седацию пропофолом или ингаляционную седацию севофлураном до уровня $-2-4$ балла по шкале Ричмонд [19]. Ежедневно в установленное время седацию прерывали для оценки психо-неврологического статуса пациента. Исследование содержания прокальцитонина (PCT) в плазме крови (полуколичественный метод), содержания карбонилированных пептидов в плазме крови; содержания белка S100b и расчет vasoactive-inotropic score (VIS) проводили также в строго фиксированное время, каждый день [20].

Наблюдение за пациентами продолжали в течение 1 года. В дальнейший анализ включали следующие параметры:

1. Время пребывания в палате реанимации (сутки).
2. Время пребывания в стационаре (сутки).
3. Время ИВЛ (сутки).
4. Госпитальная летальность (сутки).
5. Летальность в течение года.

Статистический анализ. Количественные параметры предварительно анализировали на нормальность распределения тестами Лиллиефорса и Шапиро—Уилка. Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), а ненормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом (Me [25%–75%]). Для сравнения количественных величин с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента. Для сравнения количественных величин, не имеющих нормального распределения, применяли U -критерий Уитни—Манна.

Для оценки качества предикторов клинических исходов операции использовали метод ранговой корреляции Спирмена и множественную регрессию.

При анализе данных повторных измерений для интегральной оценки значения исследуемого параметра рассчитывали специальный статистический показатель — «площадь под кривой для серийных измерений» (Area Under Curve for Serial Measurements — AUCSM) [21].

Различия принимали статистически значимыми при уровне $p < 0.05$. Для расчетов использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты и обсуждение

В исследуемой когорте средний возраст пациентов составил 54 ± 12 лет, в ней преобладали мужчины (75%). Данные по локализации первичного очага приведены на рис. 1.

Richmond scale [19]. The sedation was interrupted every day at a fixed time for evaluation of patient's psycho-neurological status. Tests for plasma procalcitonin (PCT) level (semi-quantitative method), plasma carbonylated peptides level, the S100b protein level and vasoactive-inotropic score (VIS) calculations were also conducted at a strictly fixed time every day [20].

The patients were followed up for 1 year. The following parameters were included in the further analysis:

1. The ICU stay (days);
2. The hospital stay (days)
3. MV duration (days)
4. The in-hospital mortality (within 30 days, or actual time, if the patient stayed in the hospital for more than 30 days)
5. One-year mortality rate

Statistical analysis. Quantitative parameters were preliminarily examined for the normality of distribution using the Lilliefors test and the Shapiro—Wilk test. The mean values of normally distributed parameters are presented in the form of the arithmetic mean with the standard deviation of ($M \pm \sigma$) and abnormally distributed parameters in the form of the median with the interquartile range (Me [25%–75%]). To compare quantitative values which have a normal distribution, the independent samples t -test was used. To compare quantitative values which do not have a normal distribution, the Whitney—Mann U -test was used.

To assess the quality of predictors of clinical outcomes of the surgery, the Spearman's rank correlation and the multiple regression were used.

When analyzing the data of repeated measurements for the integral evaluation of the level of the studied parameter was calculated ad hoc statistical indicator — the Area Under Curve for Serial Measurements (AUCSM) [20].

The differences were considered statistically significant at $P < 0.05$. Calculations were performed by Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Results and Discussion

In the investigated cohort, the average age of the patients was 54 ± 12 years; it consisted predominantly of men (75%). Data on the location of the primary lesion are shown in Fig. 1.

Septic shock developed in 67% of patients. The incidence of delirium in the group of patients with sepsis was 27.9%. The hospital mortality was 17.5%; the one-year mortality was 25%. The study included two patients with a fail of the delirium therapy: because of the progression of the underlying disease, the level of consciousness impaired to the coma from which the patients failed to recover. Both patients died.

In this study we were interested in possible mechanisms responsible for the development of delirium in septic patients. The level of carbonylated peptides was assessed as an indicator of the severity of the oxidative stress (OS). The OS apparently makes a contribution to the mechanisms of development of sepsis-associated delirium. It is confirmed by the existence of a moderate correlation ($R = 0.68$; $P < 0.05$) between the parameter being discussed and the duration of delirium (Fig. 2, a)

Септический шок развился у 67% пациентов. Частота развития делирия в группе больных с сепсисом составила 27,9%. Госпитальная летальность составила 17,5%; годовая — 25%. В исследование вошли 2 пациента, у которых проводимая терапия делирия оказалась неэффективной: в связи с прогрессированием основного заболевания уровень сознания снизился до комы, из которой вывести пациентов не удалось. Оба больных погибли.

При проведении настоящего исследования нас интересовали возможные механизмы, ответственные за возникновение делирия у септических больных. Содержание карбонилированных пептидов оценивали, как показатель выраженности окислительного стресса (ОС). ОС, по всей видимости, играет определенную роль в механизмах развития сепсис-ассоциированного делирия. Об этом свидетельствует наличие средней степени выраженности корреляционной связи между обсуждаемым показателем и продолжительностью делирия ($r=0,68$; $p<0,05$, рис. 2, а)

Содержание белка S100b — маркера нейронального повреждения, также тесно коррелировало с продолжительностью делирия ($r=0,8$; $p<0,05$, рис. 2, б).

Содержание PCT, в определенной степени, отражает выраженность SIRS при сепсисе. В нашем исследовании, однако, корреляционной связи между содержанием PCT и продолжительностью делирия не прослеживалось (рис. 2, с).

Однако нельзя исключить, что при использовании количественного (а не полуколичественного) метода определения содержания PCT, мог быть получен иной результат.

Оценка по шкале органной дисфункции (SOFA), в соответствие критериями «Сепсис-3», является одновременно, и основным диагностическим критерием сепсиса, и показателем тяжести состояния пациента [22]. В настоящем исследовании тяжесть состояния пациента на момент начала делирия имела умеренную корреляционную связь с его (делирия) продолжительностью ($r=0,42$; $p<0,05$). По мере прогрессирования процесса, связь становилась все более очевидной, и к 4 дню от начала делирия коэффициент корреляции составил 0,80 ($p<0,05$, рис. 2, д).

Корреляционный анализ выявил среднюю прямую связь между продолжительностью делирия и тяжестью органной дисфункции, оцененной по интегральному показателю AUCSM ($r=0,65$; $p<0,05$). Связь между продолжительностью делирия и показателем AUCSM для оценки по шкале ICDSC была сильной ($r=0,79$; $p<0,05$), причем самая сильная корреляция обнаружена на 5-е и 6-е сутки от начала развития делирия (соответственно $r=0,83$; $p<0,05$ и $r=0,86$; $p<0,05$).

VIS рассматривали, как косвенный показатель тяжести сепсис-ассоциированной миокардиальной дисфункции. В нашем исследовании более

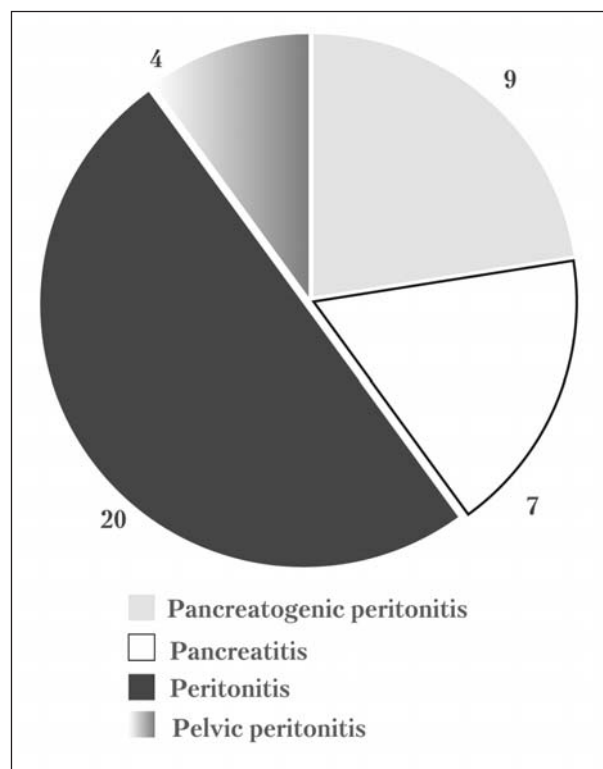


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от этиологии сепсиса.

Fig. 1. Distribution of patients depending on the etiology of sepsis.

Примечание. Pancreatogenic peritonitis — панкреатогенный перитонит; Pancreatitis — панкреатит; Peritonitis — перитонит; Pelvic peritonitis — пельвиоперитонит.

The level of S100b protein is a marker of the neuronal damage also closely correlated ($R=0.8$; $P<0.05$) with the duration of delirium (Fig. 2, b)

The level of the PCT, to some extent, reflects the severity of SIRS in sepsis. In our study, however, the correlation between the level of PCT and the duration of delirium was not observed (Fig. 2, c).

However, it cannot be excluded that a different result may be obtained when a quantitative (rather than semi-quantitative) method for evaluation of PCT levels is used.

Organ failure scale (SOFA) scoring in accordance with the «Sepsis-3» criteria is both the main diagnostic criterion for sepsis, and an indicator of patient's state severity [22]. In this study, the severity of the patient's state at the time of the onset of delirium had a moderate correlation with its duration ($R=0.42$; $P<0.05$). As the process progressed, the relationship became increasingly apparent; and by the 4th day after the beginning of delirium the correlation coefficient was 0.80 ($P<0.05$) (Fig. 2, d).

The correlation analysis revealed a medium direct correlation between the duration of delirium and severity of organ dysfunction, assessed by a combined index AUCSM ($R=0.65$; $P<0.05$). The relationship between delirium duration and increased AUCSM to

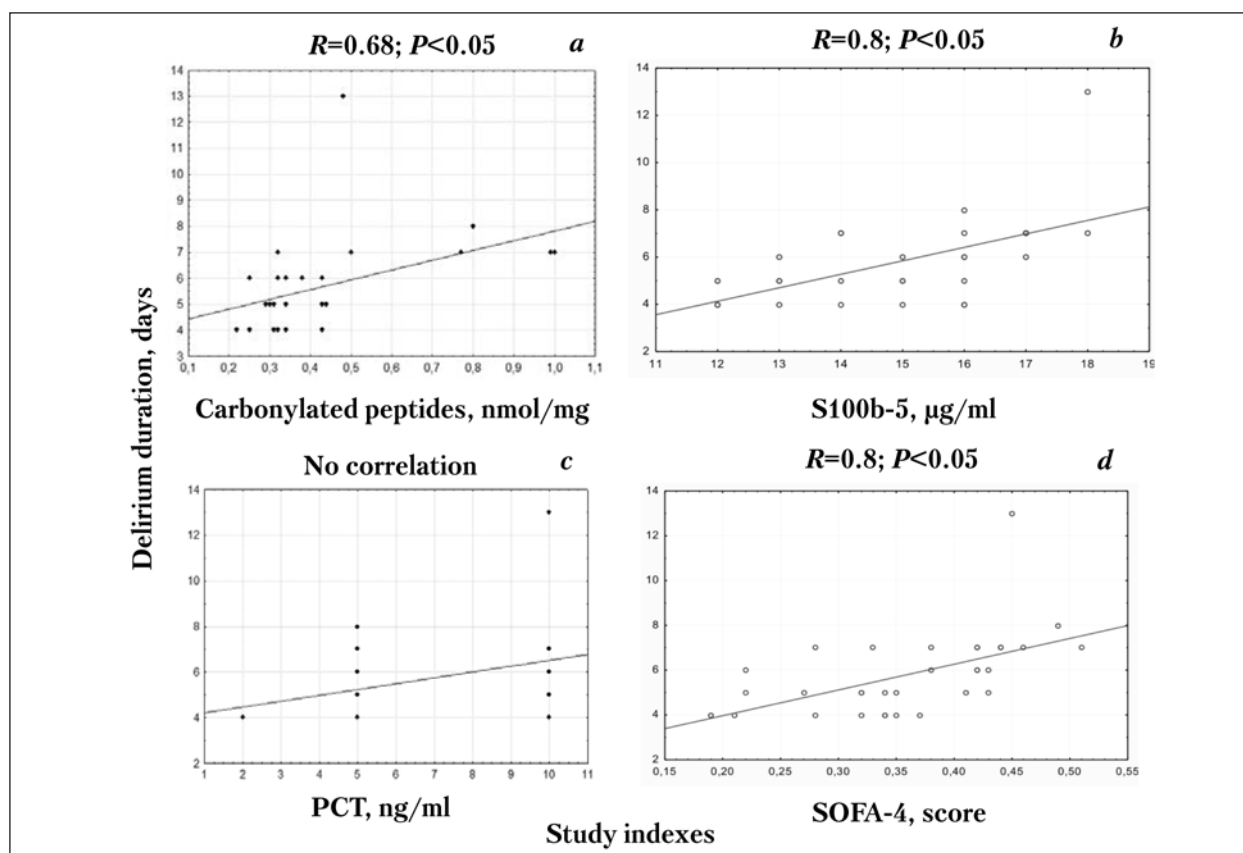


Рис. 2. Корреляционная связь исследуемых показателей и продолжительности сепсис-ассоциированного делирия.

Fig. 2. The correlation between study indexes and the duration of the sepsis-associated delirium.

Note. *b* — Sepsis & Sedation2 57v*40c; Delirium duration=1,6652+11,5032*x. *d* — Sepsis & Sedation2 57v*40c; Delirium duration=2,7194+0,5709*x.

Примечание. Delirium duration, days — продолжительность делирия, дни; Study indexes — исследуемые показатели; carbonylated peptides — карбонилированные пептиды; PCT — прокальцитонин; score — баллы. *b* — сепсис и седация2 57v*40c; продолжительность делирия=1,6652+11,5032*x; *d* — сепсис и седация2 57v*40c; продолжительность делирия=2,7194+0,5709*x.

половины пациентов в каждой из групп имели признаки септического шока, и изучаемый показатель составил 13 [2; 27]. Обнаружили корреляционную связь средней степени между VIS и длительностью делирия ($r=0,62$; $p<0,05$).

Для выявления факторов, оказывающих наибольшее влияние на продолжительность делирия, был проведен регрессионный мультифакторный анализ.

В группе из параметров ICDSC, SOFA и VIS наиболее значимым предиктором длительности делирия оказался последний показатель ($p=0,02$).

В группе из параметров SOFA, содержание карбонилированных пептидов и PCT значимым был коэффициент регрессии для шкалы органной дисфункции ($p=0,02$).

Интересно, что как бы ни формировались группы, не удалось доказать прогностически значимого преимущества оценки содержания белка S100b или карбонилированных пептидов. Возможно, что роль выраженности окислительного стресса у пациентов с продолжающимся сепсисом в определении степени тяжести нейронального повреждения не столь и велика.

assessment on a scale ICDSC was strong ($R=0.82$; $P<0.05$), with the strongest correlation is found on the 5th ($R=0.83$; $P<0.05$) and 6th ($R=0.86$; $P<0.05$) day from the delirium onset.

The VIS was considered an indirect marker of the severity of the sepsis-associated myocardial dysfunction. In our study, more than a half of the patients in each group had signs of septic shock and the studied parameter was 13 [2; 27]. A moderate correlation was found between the VIS and the delirium duration ($R=0.62$; $P<0.05$).

To identify factors that have the greatest influence on the duration of delirium, a regression multi-factor analysis was performed.

In a group of ICDSC, SOFA, and VIS, the latter turned out to be the most significant predictor of the delirium duration ($P=0.02$).

In the group of SOFA, level of carbonylated peptides and PCT, the regression coefficient was significant for the scale of organ dysfunction.

It is interesting that no matter how the groups were formed, the prognostically relevant benefits of evaluation of S100b protein or carbonylated peptides levels were not confirmed. It is possible that the con-

Оценка нейронального повреждения по плазменной концентрации белка S100b подтверждает данные Pierrakos et al. о недостаточной специфичности этого метода при определении степени повреждения ЦНС [23].

Исходная степень тяжести состояния пациентов существенно влияет на частоту возникновения, тяжесть течения и продолжительность делирия, что подтверждается и литературными данными [24]. Таким образом, высокая корреляция с оценкой по шкале SOFA вполне закономерна. Новым является то, что показатели VIS оказались более значимым прогностическим критерием продолжительности делирия. Это можно объяснить тем, что эта шкала в большой степени отражает степень сепсис-ассоциированного повреждения миокарда и тяжесть септического шока. Эти факторы, вероятно, приводят к гипоперфузии, в том числе, и вещества головного мозга, сначала провоцируя, а затем и усугубляя делирий.

С другой стороны, если рассматривать сепсис-ассоциированную сердечную недостаточность и септический шок, как одну из составляющих полиорганной дисфункции, то показатель VIS может свидетельствовать об общем нарушении процессов ауторегуляции при сепсисе, и функции ЦНС, в частности.

Вышесказанное может объяснить, почему именно VIS показала наибольшие прогностические возможности. В группе выживших медиана VIS составила 8 [0; 15]; в группе умерших — 32 [25; 38] ($p < 0,0001$). Хотелось бы отметить, что показатели VIS определяли не в период, когда исход становился очевидным, а за более или менее длительное время до наступления этого состояния. Правда, с учетом фокуса исследования на делирий, трудно определить оптимальное время проведения теста.

Многие исследователи связывают трудность получения достоверных результатов у пациентов с сепсисом с невозможностью формирования достаточно однородных групп. Несмотря на предпринятые усилия, нам также не удалось избежать этой погрешности. Сроки начала делирия разнились на несколько суток, часть пациентов проходила стадию делирия по мере выхода из коматозного состояния, часть переносила делирий в первые сутки прогрессирования сепсиса. Была обнаружена корреляционная связь между содержанием карбонилированных пептидов и продолжительности делирия, и, вместе с тем, карбонилированные пептиды ни разу не оказались наиболее информативными при определении прогностически значимых маркеров продолжительности делирия или наступления неблагоприятных исходов. Этот результат можно объяснить недостаточной мощностью исследования и неоднородностью когорты. Данной ошибки трудно избежать в рамках пилотного исследования.

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось показать, что VIS и SOFA

tribution of the oxidative stress severity in patients with ongoing sepsis to the evaluation of the neuronal damage severity is not so great.

The neuronal damage assessment based on the plasma S100b protein concentration confirms data obtained by Pierrakos et al. on the lack of specificity of this method in evaluation of the extent of the CNS damage [23].

The baseline severity of patient's state significantly affects the incidence, severity and duration of delirium and this fact is confirmed by literary data [24]. Therefore, a high correlation with the SOFA scoring is completely logical. The fact that the IS has proved to be a more relevant prognostic criterion of the delirium duration is a new one. This can be explained by the fact, that the VIS, to a large extent, reflects the degree of sepsis-associated myocardial damage and the severity of septic shock. Probably, these factors lead to hypoperfusion, including that of the brain, first triggering and then worsening the delirium.

On the other hand, if we consider the sepsis-associated heart failure and the septic shock one of components of the multiple organ failure, the VIS parameter may indicate an impairment of autoregulation processes in sepsis, in general, and CNS function impairment, in particular.

The above facts may explain why the IS has demonstrated the greatest predictive value in relation to its effect on mortality. In the survivors' group, the median VIS was 8 [0; 15]; in the group of the deceased it was 32 [25; 38]. It should be noted that the VIS was not determined at the time point, when the outcome became clear, but rather before the onset of this condition. However, it is difficult to determine the best time to conduct the test given the study focus on delirium.

Many researchers attributed the difficulty of obtaining reliable results in patients with sepsis to the impossibility of formation of sufficiently homogeneous groups. Despite these efforts, we were also unable to avoid this error. The time of the delirium onset varied for several days; a number of patients passed the stage of delirium while recovering from coma; another part of patients experienced delirium on the first day of the sepsis progression. A correlation was found between the level of carbonylated peptides and the duration of delirium, and, at the same time, carbonylated peptides had never proved to be the most informative parameter when determining significant prognostic markers of the duration of delirium or the onset of adverse outcomes. This result can be explained by insufficient power of the study and heterogeneity of the cohort. This error is hard to avoid in a pilot study.

Therefore, the study was able to demonstrate that the VIS and SOFA are important prognostic markers of the duration of delirium and the clinical outcome of sepsis, in general.

The contribution of evaluation of oxidative stress or the systemic inflammatory response to pre-

являются важными прогностическим маркерами продолжительности делирия и клинического исхода сепсиса, в целом.

Не удалось подтвердить важную роль оценки окислительного стресса или системного воспалительного ответа в прогнозировании тяжести и продолжительности сепсис-ассоциированного делирия.

Заключение

Показатели шкал VIS и SOFA являются наиболее значимыми предикторами длительности делирия у больных с сепсисом.

Показатели шкалы органной дисфункции в большей степени, чем содержание карбонилированных пептидов и PCT коррелирует с продолжительностью делирия.

Шкала VIS в наибольшей степени позволяет прогнозировать летальность у пациентов с сепси-

сисом. В группе выживших медиана VIS составила 8 [0; 15]; в группе умерших — 32 [25; 38].

Conclusion

VIS and SOFA are the most informative predictors of delirium duration.

The organ failure scale scoring values correlates with the duration of delirium better than the level of carbonylated peptides and PCT.

The evaluation by VIS permits predicting the mortality in patients with sepsis. In the survivors' group, the VIS was 8 [0; 15]; whereas in the group of patients deceased later the values increased to 32 [25; 38].

Литература

1. Jones K. Delirium in febrile condition. *Dublin J. Med. Sci.* 1903; 115: 420–422. DOI: 10.1007/BF02965359
2. Jacobone E., Bailly-Salin J., Polito A., Friedman D., Stevens R.D., Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (10 Suppl): S331-S336. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ed58. PMID: 20046118
3. Лихванцев В.В., Ильин Ю.В., Шмелева Е.А., Данилов М.П., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Расстройства сознания после плановых операций у больных с церебро-васкулярной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 39-52. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-39-52
4. Sprung C.L., Peduzzi P.N., Shatney C.H., Schein R.M., Wilson M.F., Sheagren J.N., Hinshaw L.B. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (8): 801-806. DOI: 10.1097/00003246-199008000-00001. PMID: 2379391
5. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (6): 941-950. DOI: 10.1007/s00134-007-0622-2. PMID: 17410344
6. Salluh J.I., Soares M., Teles J.M., Ceraso D., Raimondi N., Nava V.S., Blasquez P., Ugarte S., Ibanez-Guzman C., Centeno J.V., Laca M., Grecco G., Jimenez E., Arias-Rivera S., Duenas C., Rocha M.G.; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium Epidemiology in Critical Care (DECCA): an international study. *Crit. Care Med.* 2010; 14 (6): R210. DOI: 10.1186/cc9333. PMID: 21092264
7. Qin L., Wu X., Block M.L., Liu Y., Breese G.R., Hong J.S., Knapp D.J., Crews F.T. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007; 55 (5): 453-462. DOI: 10.1002/glia.20467. PMID: 17203472
8. Descamps L., Coisne C., Dehouck B., Cecchelli R., Torpier G. Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia*. 2003; 42 (1): 46–58. DOI: 10.1002/glia.10205. PMID: 12594736
9. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem. Int.* 2008; 52 (3): 447-456. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.006. PMID: 17884256
10. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2012; 18 (5): 518-526. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa. PMID: 22941208
11. Ogino Y., Kaneda K., Nakahara T., Todani M., Miyauchi T., Fujita M., Kawamura Y., Oda Y., Tsuruta R. Systemic inflammation and delirium in the periextubation period of mechanical ventilation: an observational prospective study of intensive care unit patients. *Bull. Yamaguchi Med. School.* 2015; 62: 1–10. <http://www.lib.yamaguchi-u.ac.jp/yunoca/handle/A050062000101>
12. Ari I., Kafa I.M., Kurt M.A. Perimicrovascular edema in the frontal cortex in a rat model of intraperitoneal sepsis. *Exp. Neurol.* 2006; 198 (1): 242-249. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.12.001. PMID: 16423349
13. Zhang Q.H., Sheng Z.Y., Yao Y.M. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain. *Mil. Med. Res.* 2014; 1: 20. DOI: 10.1186/2054-9369-1-20. PMID: 25722876
14. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425

References

1. Jones K. Delirium in febrile condition. *Dublin J. Med. Sci.* 1903; 115: 420–422. DOI: 10.1007/BF02965359
2. Jacobone E., Bailly-Salin J., Polito A., Friedman D., Stevens R.D., Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (10 Suppl): S331-S336. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ed58. PMID: 20046118
3. Likhvantsev V.V., Ilyin Y.V., Shmeleva E.A., Danilov M.P., Skripkin Y.V., Grebenchikov O.A. Consciousness disorders after elective surgery in patients with cerebrovascular insufficiency. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (1): 39-52. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-1-39-52. [In Russ., In Engl.]
4. Sprung C.L., Peduzzi P.N., Shatney C.H., Schein R.M., Wilson M.F., Sheagren J.N., Hinshaw L.B. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (8): 801-806. DOI: 10.1097/00003246-199008000-00001. PMID: 2379391
5. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (6): 941-950. DOI: 10.1007/s00134-007-0622-2. PMID: 17410344
6. Salluh J.I., Soares M., Teles J.M., Ceraso D., Raimondi N., Nava V.S., Blasquez P., Ugarte S., Ibanez-Guzman C., Centeno J.V., Laca M., Grecco G., Jimenez E., Arias-Rivera S., Duenas C., Rocha M.G.; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium Epidemiology in Critical Care (DECCA): an international study. *Crit. Care Med.* 2010; 14 (6): R210. DOI: 10.1186/cc9333. PMID: 21092264
7. Qin L., Wu X., Block M.L., Liu Y., Breese G.R., Hong J.S., Knapp D.J., Crews F.T. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007; 55 (5): 453-462. DOI: 10.1002/glia.20467. PMID: 17203472
8. Descamps L., Coisne C., Dehouck B., Cecchelli R., Torpier G. Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia*. 2003; 42 (1): 46–58. DOI: 10.1002/glia.10205. PMID: 12594736
9. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem. Int.* 2008; 52 (3): 447-456. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.006. PMID: 17884256
10. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2012; 18 (5): 518-526. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa. PMID: 22941208
11. Ogino Y., Kaneda K., Nakahara T., Todani M., Miyauchi T., Fujita M., Kawamura Y., Oda Y., Tsuruta R. Systemic inflammation and delirium in the periextubation period of mechanical ventilation: an observational prospective study of intensive care unit patients. *Bull. Yamaguchi Med. School.* 2015; 62: 1–10. <http://www.lib.yamaguchi-u.ac.jp/yunoca/handle/A050062000101>
12. Ari I., Kafa I.M., Kurt M.A. Perimicrovascular edema in the frontal cortex in a rat model of intraperitoneal sepsis. *Exp. Neurol.* 2006; 198 (1): 242-249. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.12.001. PMID: 16423349
13. Zhang Q.H., Sheng Z.Y., Yao Y.M. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain. *Mil. Med. Res.* 2014; 1: 20. DOI: 10.1186/2054-9369-1-20. PMID: 25722876
14. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425

15. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Kamad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45: 486-552. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6. PMID: 28101605
16. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 4; 342 (18): 1334-1349. DOI: 10.1056/NEJM200005043421806. PMID: 10793167
17. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370-1379. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00012. PMID: 11445689
18. Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859-864. DOI: 10.1007/s001340100909. PMID: 11430542
19. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338-1344. DOI: 10.1164/rccm.2107138. PMID: 12421743
20. Zangrillo A., Alvaro G., Pisano A., Guarracino F., Lobbreglio R., Bradic N., Lembo R., Gianni S., Calabrò M.G., Likhvantsev V., Grigoryev E., Buscaglia G., Pala G., Auci E., Amantea B., Monaco F., De Vuono G., Corcione A., Galdieri N., Cariello C., Bove T., Fominskiy E., Auremma S., Baiocchi M., Bianchi A., Frontini M., Paternoster G., Sangalli F., Wang C.Y., Zucchetti M.C., Biondi-Zoccai G., Gemma M., Lipinski M.J., Lomivorotov V.V., Landoni G. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in highrisk cardiac surgery patients (CHEETAH): rationale and design. *Am. Heart J.* 2016; 177: 66-73. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.03.021. PMID: 27297851
21. Matthews J.N., Altman D.G., Campbell M.J., Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ.* 1990; 300 (6719): 230-235. DOI: 10.1136/bmj.300.6719.230. PMID: 2106931
22. 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
23. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care.* 2010; 14 (1): R15. DOI: 10.1186/cc8872. PMID: 20144219
24. Brummel N.E., Jackson J.C., Pandharipande P.P., Thompson J.L., Shintani A.K., Dittus R.S., Gill T.M., Bernard G.R., Ely E.W., Girard T.D. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (2): 369-377. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a645bd. PMID: 24158172
15. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Kamad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45: 486-552. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6. PMID: 28101605
16. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 4; 342 (18): 1334-1349. DOI: 10.1056/NEJM200005043421806. PMID: 10793167
17. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370-1379. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00012. PMID: 11445689
18. Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859-864. DOI: 10.1007/s001340100909. PMID: 11430542
19. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338-1344. DOI: 10.1164/rccm.2107138. PMID: 12421743
20. Zangrillo A., Alvaro G., Pisano A., Guarracino F., Lobbreglio R., Bradic N., Lembo R., Gianni S., Calabrò M.G., Likhvantsev V., Grigoryev E., Buscaglia G., Pala G., Auci E., Amantea B., Monaco F., De Vuono G., Corcione A., Galdieri N., Cariello C., Bove T., Fominskiy E., Auremma S., Baiocchi M., Bianchi A., Frontini M., Paternoster G., Sangalli F., Wang C.Y., Zucchetti M.C., Biondi-Zoccai G., Gemma M., Lipinski M.J., Lomivorotov V.V., Landoni G. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in highrisk cardiac surgery patients (CHEETAH): rationale and design. *Am. Heart J.* 2016; 177: 66-73. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.03.021. PMID: 27297851
21. Matthews J.N., Altman D.G., Campbell M.J., Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ.* 1990; 300 (6719): 230-235. DOI: 10.1136/bmj.300.6719.230. PMID: 2106931
22. 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
23. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care.* 2010; 14 (1): R15. DOI: 10.1186/cc8872. PMID: 20144219
24. Brummel N.E., Jackson J.C., Pandharipande P.P., Thompson J.L., Shintani A.K., Dittus R.S., Gill T.M., Bernard G.R., Ely E.W., Girard T.D. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (2): 369-377. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a645bd. PMID: 24158172

Поступила 03.07.17

Received 03.07.17

Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака

Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, О. И. Кит, Д. А. Розенко, С. Н. Димитриади,
А. Н. Шевченко, Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, Л. С. Козлова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России,
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

The Dynamics of Acute Renal Impairment Markers During a Surgery for Kidney Cancer

Elena M. Frantsiyants, Natalia D. Ushakova, Oleg I. Kit, Dmitry A. Rozenko, Sergey N. Dimitriadi,
Aleksey N. Shevchenko, Yulia A. Pogorelova, Natalia D. Cheryarina, Larisa S. Kozlova

Rostov Scientific Research Oncological Institute, Ministry of Health of Russia,
63 14th Line Str., Rostov-na-Donu 344037, Russia

Цель исследования — изучить влияние эпидуральной блокады на функциональное состояние почек у больных локализованным раком при проведении резекции почки в условиях тепловой ишемии.

Материал и методы. Обследовали 45 больных (25 мужчин и 20 женщин) локализованным раком почки $T_1N_0M_0$ в возрасте $56,5 \pm 8,7$ года. Всем больным выполнили резекцию почки в условиях тепловой ишемии (15–20 минут). Больных разделили на 2 группы: основную (25 человек), в которой в периоперационном периоде применяли эпидуральную блокаду, и контрольную (20 пациентов) — без эпидуральной блокады. В крови и моче методом ИФА исследовали — цистатин С, L-FABP, KIM-1, IL-18, а также СКФ. Обследование проводили за 1 час до операции, через 20 минут после этапа тепловой ишемии, в 1-е и 3-и сутки. По исходной концентрации цистатина С в крови больные каждой группы были разделены на 2 подгруппы: 1 — концентрация цистатина С 1000 нг/мл и ниже, 2 — выше 1000 нг/мл. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0» по *t*-критерию Стьюдента для 2-х независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установили, что при выполнении резекции почки в условиях тепловой ишемии функциональные показатели почек к 3-м суткам после операции на фоне проводимой в периоперационном периоде эпидуральной блокады соответствовали исходным. В контрольной группе наблюдали нарушения со стороны тубулоинтерстиция и гломерулярного аппарата. Значения СКФ у больных основной группы к 3-м суткам сохранялись в пределах нормальных значений, тогда как у больных контрольной группы СКФ была снижена относительно исходных значений на 38,8% ($p < 0,05$).

Заключение. Применение в периоперационном периоде эпидурального блока у больных локализованным раком почки, подвергнутых резекции органа в условиях тепловой ишемии, оказывает нефропротективное влияние, обеспечивая сохранение функциональных показателей почек на исходном уровне.

Ключевые слова: локализованный рак почки; тепловая ишемия; острое почечное повреждение; маркеры острого почечного повреждения; эпидуральная блокада

The purpose of the study is to investigate the effect of epidural block on the functional state of the kidneys in patients with localized cancer during kidney resection under the conditions of warm ischemia.

Materials and methods. We examined 45 patients (25 men and 20 women) with a localized kidney cancer ($T_1N_0M_0$) aged 56.5 ± 8.7 years. All the patients underwent kidney resection performed under conditions of warm ischemia (15–20 minutes). Patients were divided into 2 groups: the main group (25 subjects) in which the perioperative epidural block was applied and the reference group (20 patients) without the epidural block. The following parameters were tested in blood and urine using the ELISA technique: cystatin C, L-FABP, KIM-1, IL-18, and GFR. The test was carried out 1 hour prior to surgery, 20 minutes after the warm ischemia stage, and on Days 1 and 3. Based on the baseline cystatin C level, the patients in each group were divided into 2 subgroups: subgroup 1 — cystatin C is 1000 ng/ml and lower; subgroup 2 — more than 1000 ng/ml. The statistical processing of the findings was performed using the Statistica 6.0 software based on the *t*-test for two independent samples. Differences were considered to be statistically significant at $P < 0.05$.

Results. It has been demonstrated that functional parameters of kidneys were recovered to the baseline values by the 3rd day after the kidney resection under the warm ischemia due to perioperative epidural block. Impairment of the tubulointerstitium and glomerular apparatus were observed in the reference group. GFR values in the patients

Адресс для корреспонденции:

Наталья Ушакова
E-mail: ndu2000@rambler.ru

Correspondence to:

Nataliya Ushakova
E-mail: ndu2000@rambler.ru

of the main group were within normal limits by Day 3, whereas in the patients of the GFR was lower by 38.8% as compared to the baseline ($P<0.05$).

Conclusion. The use of the perioperative epidural block in patients with localized kidney cancer who underwent the organ resection under the warm ischemia demonstrated the nephroprotective effect, while maintaining the functional parameters of kidneys at the baseline level.

Keywords: *localized kidney cancer; warm ischemia; acute renal injury; markers of acute renal damage; epidural block*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-38-47

Введение

Основным методом лечения локализованного рака почки остается хирургический. В настоящее время доказано, что нефрэктомия или резекция почки, выполненные при локализованном раке, обеспечивают одинаковую онкологическую выживаемость [1]. При этом одним из важных преимуществ резекции почки в сравнении с радикальной нефрэктомией является максимально возможное сохранение паренхимы оперируемого органа, что позволяет снизить вероятность развития острого почечного повреждения (ОПП) в послеоперационном периоде. Вместе с тем, необходимо отметить, что в основном резекция почки при опухолевом поражении выполняется в условиях тотальной ишемии с пережатием почечных сосудов. Исследования результатов резекций почек, выполненных в условиях тепловой ишемии и без ишемии, проведенные R. H. Thompson et al. (2010) показали, что вероятность развития ОПП была значительно выше в группе больных, перенесших вмешательство в условиях ишемии, при этом каждая минута пережатия почечных сосудов усиливала этот риск [2,3]. О. И. Кит, Е. М. Франциянц, С. Н. Димитриади и соавт. (2015) в эксперименте доказали, что при моделировании ишемии/реперфузии одной почки признаки ОПП были выявлены как со стороны ишемизированного, так и контрлатерального органа. Установлено, что существенную роль в формировании ОПП принадлежит реализации нейрогуморальных механизмов, «окислительного стресса», усилению транскрипционной активности про- и антиапоптозных генов [4–7]. F. Porpiglia et al. (2012) изучили отдаленные последствия перенесенной тепловой ишемии почек. Авторы отмечали стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации через 3 месяца после операции, что свидетельствовало о формировании хронической почечной недостаточности у данной категории больных [8].

Таким образом, нивелирование отрицательных эффектов тепловой ишемии в периоперационном периоде является весьма актуальной задачей при проведении органосберегающих хирургических вмешательств у больных локализованным раком почки. В настоящее время в клинической медицине диагностика ОПП традиционно базируется на росте уровня креатинина крови, снижении

Introduction

The surgery remains the main treatment option for localized kidney cancer. At present, it has been confirmed that nephrectomy or kidney resection due to localized cancer ensure the same cancer survival rate [1]. At that, the maximum possible preservation of the parenchyma of the operated organ is one of important benefits of kidney resection as compared to radical nephrectomy, thus helping to reduce the likelihood of acute kidney injury (AKI) during the postoperative period. However, it should be noted that kidney resection due to tumoral lesions is basically performed under conditions of total ischemia with cross-clamping of renal vessels. Studies of results of the kidney resection performed under warm ischemia and without ischemia conducted by R. H. Thompson et al. (2010) demonstrated that the likelihood of AKI was significantly higher in the group of patients undergoing intervention under conditions of ischemia; at that, each minute of cross-clamping of renal vessels increased the risk [2, 3]. O.I. Kit, E. M. Frantsiyants, S.N. Dimitriadi et al. (2015) proved in an experiment that signs of AKI were found in both the ischemized and contralateral organ in modeling ischemia/reperfusion of one kidney. It has been demonstrated that implementation of neurohumoral mechanisms, oxidative stress, enhancement of the transcription activity of pro- and antiapoptotic genes contribute significantly to the development of AKI [4–7]. F. Porpiglia et al. (2012) have studied the long-term effects of the warm ischemia of kidneys. The authors noted the persistent decrease of the glomerular filtration rate 3 months after the surgery, thus indicating the formation of chronic renal failure in this category of patients [8].

Thus, correction of negative effects of the warm ischemia in the perioperative period is a very topical task in conducting organ-saving surgical interventions in patients with localized kidney cancer. At present, the AKI diagnosis in clinical medicine is traditionally based on the growth of blood creatinine, decreased glomerular filtration rate, and the volume of daily urination. However, azotemia and oliguria is usually a sign of already occurred renal tissue damage. Early and adequate diagnosis at the stage of structural-functional abnormalities permits to prevent the development of the AKI. At that, it must be timely, functional, pathophysiologically substantiated, thus requiring an assessment of organ func-

скорости клубочковой фильтрации и объеме суточного диуреза. Однако наличие азотемии и олигурии, как правило, является признаком уже состоявшегося повреждения почечной ткани. Ранняя и адекватная диагностика на этапе структурно-функциональных нарушений позволяет предупредить развитие ОПП. При этом она должна быть своевременной, функциональной, патофизиологически обоснованной, что требует оценки функции органа в раннем послеоперационном периоде. В последние годы для ранней диагностики ОПП используют новые маркеры раннего почечного повреждения, которые представляют собой соединения, экспрессирующиеся в канальцевом аппарате почек и в условиях острого повреждения органа в повышенных количествах выделяются в мочу. К ним, в том числе, относятся цистатин С, КИМ-1 (молекула-1 повреждения почек), L-FABP (жировой кислотный связывающий белок печени), ИЛ-18 (провоспалительный цитокин — интерлейкин-18) [9].

В последние годы проводится большое число исследований по нивелированию эффектов ишемии/реперфузии: ишемическое, фармакологическое кондиционирование, дистантное ишемическое preconditioning и другие варианты протекторного направления [10–15]. В этой связи интерес представляет изучение нефропротективного влияния эпидуральной блокады при хирургии почек, сопровождающейся интраоперационной ишемией органа. Цель настоящего исследования — изучить влияние эпидуральной блокады на функциональное состояние почек у больных локализованным раком при поведении резекции почки в условиях тепловой ишемии.

Материал и методы

Проведение данного научного исследования одобрено Этическим Комитетом ФГБУ «Ростовского научно-исследовательского института» МЗ России (протокол №24 от 27.11.2015). Основу составили 45 больных (25 мужчин и 20 женщин), находившихся на лечении по поводу локализованного рака почки в период с 2015 по 2017 года. Средний возраст — $56,5 \pm 8,7$ года (45–67). Всем больным было произведено хирургическое лечение в объеме резекции почки (открытой или лапароскопической), выполненной в условиях тепловой ишемии продолжительностью 15–20 минут по поводу локализованного рака почки в стадии $T_1N_0M_0$ с характеристиками опухоли по нефрометрическому индексу R.E.N.A.L. — $7,11 \pm 1,02$ баллов (5–10). Все больные дали добровольное информированное согласие на операцию, проведение анестезиологического пособия и участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; проведение оперативного вмешательства по поводу локализованного рака почки в объеме резекции органа, проводимой в условиях тепловой ишемии длительностью 15–20 минут; нормальные исходные значения уровня креатинина крови; объем интраоперационной кровопотери не более 6,5–7% от массы тела

в условиях раннего послеоперационного периода. Новые маркеры повреждения почек уже были использованы для ранней диагностики ОПП, включая те, которые экспрессируются в канальцевом аппарате почек и выделяются с мочой в случае острого повреждения органа. Эти маркеры включают цистатин С, КИМ-1 (kidney injury molecule-1), L-FABP (liver-type fatty acid binding protein), ИЛ-18 (proinflammatory cytokine: interleukin-18) [9].

Многочисленные исследования по коррекции эффектов ишемии/реперфузии были проведены в последние годы, включая ишемическое, фармакологическое preconditioning, дистантное ишемическое preconditioning, и другие защитные варианты [10–15]. Нефропротективные эффекты эпидуральной блокады при хирургии почек с интраоперационной ишемией органа остаются малоисследованными. Целью исследования было изучить эффекты эпидуральной блокады на функциональные параметры почек у пациентов с локализованным раком почки во время резекции органа в условиях тепловой ишемии.

Materials and Methods

The study was approved by the Ethical Committee of the Rostov Scientific Research Institute, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 24 as of 27.11.2015). Forty five patients (25 men and 20 women) who underwent treatment for localized kidney cancer in 2015–2017 were enrolled in the study. Median age was 56.5 ± 8.7 years (45–67). All the patients underwent surgical treatment in the form of kidney resection (open or laparoscopic) performed under warm ischemia for 15–20 minutes; the surgery was performed for localized kidney cancer at the $T_1N_0M_0$ stage with tumor characteristics of 7.11 ± 1.02 scores (5–10) according to the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system. All patients signed the voluntary informed consent form for surgery, anesthetic support, and participation in the study.

Inclusion criteria: 18 years of age or older; surgery for localized kidney cancer in the form of organ resection carried out under warm ischemia minutes 15–20 minutes; normal baseline values of blood creatinine; the volume of intraoperative blood loss is no more than 6.5–7% of the body weight (12% CBV). Exclusion criteria: below 18 years of age; warm ischemia duration is less than 15 minutes and more than 20 minutes; initially elevated blood creatinine; the volume of intraoperative blood loss is more than 6.5–7% of body weight (12% CBV).

All patients are randomly divided into main and reference groups. The main study group included 25 subjects (13 men and 12 women) who underwent the epidural block as a part of a complex anesthetic/intensive care support. The reference group consisted of 20 patients (12 men and 8 women) for whom no perioperative epidural block was applied. The groups of patients were comparable by sex, age, nosological forms of cancer, type and scope of surgical intervention, history of clinically significant concomitant somatic diseases, and risks of anesthesia according to the ASA (American Association of Anaesthetists) scale. In all cases, the combined endotracheal anesthesia was performed using noninhalation and inhalation anesthetics and muscle relaxants. The complex of anesthetic/intensive care support for patients in the main group in the perioperative period included epidural blockade. Directly before the surgery, the epidural space catheterization was performed at the Th_{4-9} level followed by intraoperative introduction of a mixture

(12% ОЦК). Критерии исключения: возраст до 18 лет; длительность тепловой ишемии менее 15 минут и более 20 минут; исходно повышенный уровень креатинина крови; объем интраоперационной кровопотери более 6,5–7% от массы тела (12% ОЦК).

Всех больных случайным образом разделили на 2 группы исследования — основную и контрольную. Основную группу составили 25 человек (13 мужчин и 12 женщин), которым в комплекс анестезиолого-реанимационного обеспечения была включена эпидуральная блокада. В контрольную группу вошли 20 больных (12 мужчин и 8 женщин), которым в периоперационном периоде эпидуральной блокады не применяли. Группы больных по полу, возрасту, нозологическим формам онкологического процесса, характеру и объему хирургического вмешательства, наличию в анамнезе клинически значимых сопутствующих соматических заболеваний, риску анестезиологического пособия по шкале ASA (American Association of Anaesthetists) были сопоставимы. Во всех случаях проводили комбинированную эндотрахеальную анестезию с использованием неингаляционных и ингаляционных анестетиков, миорелаксантов. У больных основной группы в периоперационном периоде в комплекс анестезиолого-реанимационного обеспечения включали эпидуральную блокаду. Непосредственно перед началом операции осуществляли катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th_{4–9} с последующим интраоперационным введением с помощью эластомерной микродозной помпы смеси ропивакаина в дозе 2–3 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл со скоростью 6–14 мл/час. В послеоперационном периоде в течение 3-х суток в эпидуральное пространство вводили смесь ропивакаина в дозе 2 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл со скоростью 6–10 мл/час. Интраоперационную инфузионную терапию проводили с учетом методики анестезии, действии применяемых для анестезии лекарственных препаратов, потерях жидкости во время хирургического вмешательства, особенностей характера течения сопутствующих соматических заболеваний. Программа инфузионной терапии как интраоперационно, так и в течение 3-х суток послеоперационного периода была идентична в обеих группах наблюдения. Нефротоксичные препараты (антибиотики, НПВС и пр.) в периоперационном периоде не применяли.

Наряду с общеклиническим обследованием определяли концентрации в крови и моче маркеров раннего ОПП — цистатин С, L-FABP, КИМ-1, ИЛ-18. Содержание маркеров ОПП исследовали методом ИФА: цистатин С (BioVendor, Чехия), КИМ-1 (BCMDiagnostics, США), ИЛ-18 (BenderMedSystems, США), L-FABP (Hycultbiotech, Нидерланды). Согласно международным клиническим рекомендациям по диагностике, классификации и лечению хронической болезни почек (KDIGO, 2017) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле Е. Hoek et al. (2003): СКФ=80,35/цистатин С — 4,32. Следует подчеркнуть, что в настоящее время цистатин С признан самым точным эндогенным маркером СКФ, по своим диагностическим характеристикам значительно превосходящим креатинин. Это связано с тем, что показатели сывороточного креатинина варьируют в зависимости от многих неренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, ожирение, степень обезвоживания и др.); его повышение не всегда специфично для заболеваний почек (может повышаться при различных хронических заболеваниях, употреблении

of ropivacaine at a dose of 2–3 mg/mL and adrenaline at a dose of 2 µg/mL at a rate of 6–14 mL/h using an elastomeric microdose pump. A mixture of ropivacaine at a dose of 2 mg/mL and adrenaline at a dose of 2 µg/mL at a rate of 6–10 mL/h was introduced into the epidural space during the postoperative period for 3 days. The intraoperative infusion therapy was carried out taking into account the procedure of anesthesia, effects of drugs used for anesthesia, fluid loss during surgery, and characteristics of the course of concurrent somatic diseases. The infusion therapy program was identical in both observations groups both intraoperatively and within 3 days of the postoperative period. Nephrotoxic drugs (antibiotics, NSAID'S, etc.) were not applied in the perioperative period.

Along with the general clinical examination, the concentration of markers of early AKI in the blood and urine were studied: cystatin C, L-FABP, KIM-1 and IL-18. The AKI markers concentration was tested using the ELISA technique: cystatin C (BioVendor, Czech Republic), KIM-1 (BCMDiagnostics, United States), IL-18 (BenderMedSystems, United States), L-FABP (Hycultbiotech, the Netherlands). According to the international clinical guidelines for diagnosis, classification and treatment of chronic kidney disease (KDIGO, 2017) the glomerular filtration rate (GFR) was calculated according to the formula by E. Hoek et al. (2003): GFR=80.35/cystatin C — 4.32. It should be noted that currently cystatin C is considered the most accurate endogenous GFR marker based on its diagnostic characteristics which are significantly superior to those of creatinine. This is due to the fact that the levels of serum creatinine vary depending on different extrarenal factors (age, gender, muscle weight, obesity, dehydration degree, etc.). The elevation of creatinine is not always specific for kidney diseases (increased levels are obvious for various chronic diseases and eating meat). Creatinine as a GFR marker has a «blind spot»: in the GFR range from 40 to 90 mL/min per 1.73 m² there is no correlation between the elevated blood creatinine and decreased GFR; and within this range creatinine levels provide false negative results with no indications of the onset of renal disorder in the early stages of AKI; informative rise in creatine level begins only after at GFR decrease of 50% and more [16–18].

Values of studied parameters obtained in 13 relatively healthy men and women without cancer, whose average age was comparable with the age of described patients were considered as the normal values. The test was conducted one hour prior to the intervention (baseline values), 20 minutes after the warm ischemia phase, as well as on the 1st and 3rd day of the postoperative period. Based on the baseline cystatin C level, the patients in each group were divided into 2 subgroups: 1st subgroup: cystatin C concentration is 1000 ng/mL and below, which corresponds to its normal values (healthy people: 871.7±89.1 ng/ml); 2nd subgroup: the concentration is more than 1000 ng/ml.

The statistical processing of the findings was performed using the Statistica 6.0 software based on the *t*-test for two independent samples. Differences were considered to be statistically significant at *P*<0.05.

Results and Discussion

The study findings are presented in the table. As it can be seen from the table, at the baseline (1 hour prior to the surgery), in patients of the 1st subgroups of main and reference groups (cystatin C is 1000

мясной пищи); у креатинина, как у маркера СКФ, есть «слепая зона» (в диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² нет пропорциональности между повышением концентрации креатинина крови и снижением СКФ, в этом диапазоне креатинин дает ложноотрицательные результаты и не указывает на начало развития ренальных нарушений при ранних стадиях ОПП, а повышение данного показателя начинается только после снижения СКФ на 50% и ниже) [16–18].

В качестве нормальных значений исследуемых показателей приняли значения, полученные у 13-и обследованных относительно здоровых мужчин и женщин без онкологических заболеваний, средний возраст которых сопоставим с возрастом описываемых больных. Обследование проводили за 1 час до начала оперативного вмешательства (исходные значения), через 20 минут после завершения этапа тепловой ишемии, а также в 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода. По исходному содержанию цистатина С в сыворотке крови больные обеих групп были разделены на две подгруппы: 1-я — концентрация цистатина С 1000 нг/мл и ниже, что соответствовало его нормальным значениям (здоровые люди — 871,7±89,1 нг/мл); 2-я — выше 1000 нг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0» по *t*-критерию Стьюдента для двух независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования представляли в таблице. Как следует из таблицы, в исходном состоянии (за 1 час до проведения оперативного вмешательства) у больных 1-х подгрупп основной и контрольной групп наблюдения (цистатин С 1000 нг/мл и ниже) показатели СКФ варьировали в пределах нормальных значений, тогда как во 2-х подгруппах (цистатин С выше 1000 нг/мл) на фоне нормального содержания креатинина крови регистрировали в среднем на 30,2% статистически значимое снижение показателей СКФ по сравнению со здоровыми людьми (подгруппы наблюдения — от 56 мл/мин/1,73 м² до 66 мл/мин/1,73 м²; здоровые люди — 85,5±5,2 мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$). Это указывало на наличие у больных с исходной концентрацией цистатина С крови выше 1000 нг/мл хронической болезни почек (ХБП), не выявленной по данным анамнестического обследования при поступлении в стационар [17].

Только у больных при исходно диагностированной в предоперационном периоде ХБП в исходе выявили повышенные уровни маркеров почечного повреждения: L-FABP в крови — в среднем в 1,9 раз (здоровые люди — 0,42±0,03 нг/мл; $p < 0,05$), а в моче — в 2,3 раза (здоровые люди — 0,3±0,02 нг/мл; $p < 0,05$); КИМ-1 в крови — в 1,8 раз (здоровые люди — 0,2±0,01 нг/мл; $p < 0,05$); IL-18 в крови — в 2,6 раза (здоровые люди — 32,7±2,6 пг/мл; $p < 0,05$). Полученные результаты указывают на то, что развитие опухоли при клинически локализованном раке почки I стадии не оказывало существенного влияния на функциональное состояние почек.

ng/mL and lower), the GFR values vary within the normal range, while in the 2nd subgroups (cystatin C is above 1000 ng/ml) on the background of blood normal creatinine there is an average of 30.2% statistically significant decrease of the GFR as compared to healthy subjects (observation subgroups — from 56 ml/min/1.73 m² up to 66 ml/min/1.73 m²; healthy subjects — 85.5±5.2 ml/min/1.73 m²; $P < 0.05$). Data demonstrate the presence of a chronic kidney disease (CKD) that has not been diagnosed on admission based on case history taking in patients with baseline concentration of blood cystatin >1000 ng/ml [17].

Elevated levels of markers of renal damage were found only in patients with initially diagnosed CKD in the preoperative period: L-FABP in blood — by an average of 1.9-fold (healthy subjects — 0.42±0.03 ng/ml; $P < 0.05$), and in the urine — by 2.3-fold (healthy subjects — 0.3±0.02 ng/ml; $P < 0.05$); KIM-1 in blood — by 1.8-fold (healthy subjects — 0.2±0.01 ng/ml; $P < 0.05$); IL-18 in blood — by 2.6-fold (healthy subject — 32.7±2.6 ng/ml; $P < 0.05$). The findings indicate that the development of tumors in clinically localized stage I kidney cancer did not have a significant influence on the functional state of kidneys.

Cystatin C is one of the main indicators of an ischemic damage of kidneys; it is produced by all nucleated cells; it has a low molecular weight and freely passes through the basal membrane of a glomerule, enters the circulation at a constant rate, is reabsorbed in tubules, is not secreted in renal tubules, and 99% of it is excreted by the kidneys. The elevation of this biomarker concentration in blood serum reflects reduction of the GFR, and its elevation in the urine indicates a tubular dysfunction [17, 21].

The analysis of changes in AKI markers in blood and urine during the intra- and postoperative period demonstrated that the cystatin C blood concentration was elevated in all patients of the main group on the background of epidural block on day 1 after surgery in response to the warm kidney ischemia: in the 1st subgroup — by 1.5-fold, in the 2nd one — by 1.2-fold ($P < 0.05$) with the return to the baseline values by day 3. In the reference group patients, elevated concentrations of blood cystatin C by 1.5-fold were found during the postoperative period: in the 1st subgroup, by day 3 of the postoperative period, in the 2nd subgroup (with concurrent CKD) — by day 1. Unlike the main group, cystatin C blood level was significantly higher in all patients of the reference group by day 3 as compared to the outcome ($P < 0.05$).

Elevated concentrations of cystatin C urine concentrations in the main group were found only in patients of the 2nd subgroup with concurrent CKD. The values of this parameter were 2.6 times as high as the baseline ones on day 1 of the postoperative period, and this level persisted by day 3 of the study ($P < 0.05$). In a reference group of patients, the urine cystatin concentration increased by 2.7-fold by day 1 of the postoperative period in the 2nd subgroup alone ($P < 0.05$).

**Динамика показателей СКФ и маркеров раннего ОПП в крови и моче пациентов.
The dynamics of GFR and markers of early ARI in blood and urine of the patients.**

Parameters	Value of parameters in subgroups on the study stages ($M \pm m$)							
	Before the surgery		20 minutes after		After the surgery			
	1	2	1	2	the warm ischemia		Day 1	Day 3
					1	2	1	2
Blood cystatin C (ng/mL)								
I	787.4 $\pm$ 110.3 ²	1284.0 $\pm$ 113.7	927.7 $\pm$ 86.5 ³	1062.0 $\pm$ 101.3 ³	1200.0 $\pm$ 94.2 ^{1,2,3}	1592.0 $\pm$ 131.2 ^{1,3}	989.6 $\pm$ 121.4 ³	1245.0 $\pm$ 110.6 ³
II	889.9 $\pm$ 92.7 ²	1226.6 $\pm$ 106.5	1003.1 $\pm$ 88.3	1089.3 $\pm$ 89.1	1098.3 $\pm$ 89.4	1894.2 $\pm$ 120.3 ¹	1315.2 $\pm$ 89.6 ¹	1955.8 $\pm$ 87.1 ¹
Urine cystatin C (ng/mL)								
I	2154.1 $\pm$ 223.6 ²	1088.2 $\pm$ 86.4	2362.2 $\pm$ 241.8	1080.1 $\pm$ 213.9	1928.5 $\pm$ 123.7	2850.4 $\pm$ 241.5 ¹	1972.6 $\pm$ 148.6	2828.8 $\pm$ 614.4 ¹
II	1768.2 $\pm$ 187.1	1238.8 $\pm$ 112.1	924.4 $\pm$ 98.6 ¹	1315.2 $\pm$ 202.3	1490.9 $\pm$ 222.1	3396.3 $\pm$ 204.0 ¹	3737.3 $\pm$ 198.2 ¹	3256.2 $\pm$ 201.6 ¹
GFR (mL/min/1.73mL)								
I	94.7 $\pm$ 1.5	58.3 $\pm$ 1.6	92.6 $\pm$ 1.7	63.3 $\pm$ 1.5	92.7 $\pm$ 1.5	58.4 $\pm$ 1.2 ³	90.9 $\pm$ 1.1 ³	60.2 $\pm$ 1.4 ³
II	91.6 $\pm$ 1.4	61.0 $\pm$ 1.4	89.5 $\pm$ 1.6	57.5 $\pm$ 1.8	90.2 $\pm$ 1.9 ²	40.5 $\pm$ 1.9 ¹	56.8 $\pm$ 1.8 ¹	36.8 $\pm$ 1.8 ¹
Blood IL-18 (pg/mL)								
I	20.0 $\pm$ 1.8 ²	90.7 $\pm$ 8.6	40.4 $\pm$ 4.0 ¹	85.9 $\pm$ 8.8	41.3 $\pm$ 3.9 ^{1,2}	81.6 $\pm$ 7.9	19.5 $\pm$ 1.8 ²	85.2 $\pm$ 8.3
II	20.5 $\pm$ 1.7 ²	77.6 $\pm$ 9.6	69.7 $\pm$ 2.1 ¹	74.9 $\pm$ 2.7	63.7 $\pm$ 2.1 ^{1,2}	100.6 $\pm$ 6.7 ¹	68.7 $\pm$ 6.6 ²	102.3 $\pm$ 8.1 ¹
Urine IL-18 (pg/mL)								
I	18.0 $\pm$ 2.4	17.6 $\pm$ 1.8	107.5 $\pm$ 9.8 ^{1,2}	185.2 $\pm$ 17.6 ^{1,3}	23.6 $\pm$ 3.4 ²	37.4 $\pm$ 3.8	11.8 $\pm$ 1.2	15.6 $\pm$ 1.3
II	26.6 $\pm$ 2.4	30.2 $\pm$ 1.3	91.8 $\pm$ 6.8 ^{1,2}	116.4 $\pm$ 9.9 ¹	53.0 $\pm$ 2	34.7 $\pm$ 2	29.4 $\pm$ 2	16.9 $\pm$
Blood KIM-1 (ng/mL)								
I	0.18 $\pm$ 0.02 ²	0.14 $\pm$ 0.01	0.18 $\pm$ 0.02 ²	0.13 $\pm$ 0.01 ³	0.20 $\pm$ 0.03 ^{2,3}	0.11 $\pm$ 0.02 ³	0.20 $\pm$ 0.02 ^{2,3}	0.12 $\pm$ 0.02 ³
II	0.17 $\pm$ 0.02 ²	0.04 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.02 ²	0.50 $\pm$ 0.02 ¹	0.68 $\pm$ 0.03 ^{1,2}	0.70 $\pm$ 0.04 ¹	0.45 $\pm$ 0.04 ^{1,2}	0.67 $\pm$ 0.04 ¹
Urine KIM-1 (ng/mL)								
I	1.3 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.2	2.2 $\pm$ 0.2 ^{1,3}	3.3 $\pm$ 0.4 ^{1,3}	2.1 $\pm$ 0.2 ^{1,3}	2.9 $\pm$ 0.3 ^{1,2}	2.8 $\pm$ 0.3 ^{1,2,3}	4.4 $\pm$ 0.5 ^{1,3}
II	0.93 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.3	0.96 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.3 ²	2.2 $\pm$ 0.4 ¹	1.9 $\pm$ 0.4 ¹	1.9 $\pm$ 0.3 ¹
Blood L-FABP (ng/mL)								
I	0.37 $\pm$ 0.07 ²	0.92 $\pm$ 0.09	1.70 $\pm$ 0.15 ^{1,2,3}	2.5 $\pm$ 0.20 ^{1,3}	0.53 $\pm$ 0.09 ^{2,3}	0.76 $\pm$ 0.80 ^{1,3}	0.27 $\pm$ 0.20	0.28 $\pm$ 0.30
II	0.40 $\pm$ 0.08 ²	0.65 $\pm$ 0.09	1.3 $\pm$ 0.13 ^{1,2}	0.95 $\pm$ 0.21 ¹	2.7 $\pm$ 2.10 ¹	2.1 $\pm$ 2.21 ¹	0.30 $\pm$ 1.70	0.30 $\pm$ 2.10
Urine L-FABP (ng/mL)								
I	0.30 $\pm$ 0.03 ²	0.69 $\pm$ 0.05	16.10 $\pm$ 1.50 ^{1,2,3}	10.40 $\pm$ 1.10 ^{1,3}	2.40 $\pm$ 2.00 ²	7.60 $\pm$ 0.69 ^{1,3}	1.01 $\pm$ 0.98 ^{1,2}	3.30 $\pm$ 0.32 ¹
II	0.40 $\pm$ 0.07 ²	0.70 $\pm$ 0.08	4.31 $\pm$ 1.20 ¹	4.60 $\pm$ 1.30 ¹	2.70 $\pm$ 2.10 ¹	2.91 $\pm$ 2.30 ¹	2.80 $\pm$ 0.91 ^{1,2}	2.90 $\pm$ 2.20 ¹

Note. ¹ — $P < 0.05$ as compared to the baseline value; ² — $P < 0.05$ as compared to the value in subgroup 2; ³ — $P < 0.05$ as compared to the value in the reference group (II).

Примечание. Parameters — параметры; Value of ... in subgroups on the study stages — значения в подгруппах на этапах исследования; Before the surgery — до операции; minutes after the warm ischemia — минут после тепловой ишемии; After the surgery — после операции; Day — сутки; Blood — крови; cystatin — цистатин; Urine — мочи; GFR — СКФ; IL-18 — ИЛ-18. ¹ — $p < 0,05$ по отношению к исходной величине показателя; ² — $p < 0,05$ по отношению ко 2-й подгруппе; ³ — $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе (II).

Одним из основных показателей ишемического повреждения почек является цистатин С, который продуцируется всеми ядродержащими клетками, обладая малой молекулярной массой свободно проходит через базальную мембрану клубочка, поступает в кровь с постоянной скоростью, реабсорбируется в канальцах, не секретируется канальцами почек и на 99% выводится почками. Повышение концентрации этого биомаркера в сыворотке крови отражает снижение СКФ, а в моче — указывает на канальцевую дисфункцию [17, 21].

Анализ изменений маркеров ОПП крови и мочи в интра- и послеоперационном периоде показал, что у всех больных основной группы на фоне эпидурального блока на 1-е сутки после операции в ответ на перенесенную тепловую ишемию почки увеличивалось содержание цистатина С крови: в 1-ой подгруппе — в 1,5 раза, во 2-ой — в 1,2 раза ($p < 0,05$) с возвращением к исходным показателям к 3-м суткам. У больных контрольной группы в послеоперационном периоде также отмечали рост концентрации цистатина С крови в среднем в 1,5 раза: в 1-ой подгруппе — к 3-м суткам послеоперационного периода, во 2-ой подгруппе (при сопутствующей ХБП) — к 1-м суткам. В

By day 3 after the surgery, there was a more than 2-fold increase of this parameter in all patients in the reference group in both subgroups as compared to the baseline values ($P < 0.05$).

Therefore, the data presented above indicated the impairment of the glomerular and tubular apparatus in patients of the reference group by day 3 of the postoperative period, whereas in the postoperative period, in the main group possible signs tubular dysfunction were registered only in patients with concurrent chronic kidney disease.

L-FABP is another AKI marker in ischemia. According to the literature data, it belongs to a class of cytoplasmic proteins, whose expression occurs predominantly in the liver and kidneys. Due to their small size, L-FABP quickly leaves dying cells damaged by ischemia, thus increasing its level in the blood serum. The presence of this protein in the convoluted and straight portion of the renal tubules indicates that the growth of its level in the blood and urine can characterize the ischemic damage of the structures of the tubular apparatus in kidneys [22].

The analysis of the dynamics of this renal damage marker demonstrated that in all patients of both

отличие от основной группы, к 3-м суткам после операции у всех больных контрольной группы показатели цистатина С крови были статистически значимо выше, чем в исходе ($p < 0,05$).

Повышение концентрации цистатина С мочи в основной группе выявили только у больных 2-ой подгруппы с сопутствующей ХБП. В 1-е сутки послеоперационного периода значения этого показателя превышали исходные в 2,6 раза с сохранением этого уровня к 3-м суткам исследования ($p < 0,05$). У больных контрольной группы концентрация цистатина С мочи повышалась в 2,7 раза к 1-м суткам послеоперационного периода только во 2-ой подгруппе больных ($p < 0,05$). К 3-м суткам после операции у всех больных контрольной группы регистрировали увеличение этого показателя более чем в 2 раза относительно исходных значений в обеих подгруппах ($p < 0,05$).

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о формировании у больных контрольной группы к 3-м суткам послеоперационного периода нарушений функционального состояния гломерулярного и канальцевого аппарата почек, тогда как в основной группе вероятные признаки канальцевой дисфункции в послеоперационном периоде регистрировали только у больных с сопутствующей хронической болезнью почек.

Другим маркером ОПП при ишемии является L-FABP. По данным литературы он принадлежит к классу цитоплазматических белков, экспрессия которых реализуется большей частью в печени и почках. Из-за своих малых размеров L-FABP быстро выходит из поврежденных ишемией умирающих клеток, что приводит к повышению его уровня в сыворотке крови. Присутствие данного белка в извитой и прямой части почечных канальцев свидетельствует, что рост его уровня в крови и моче может характеризовать ишемическое повреждение структур канальцевого аппарата почек [22].

Анализ динамики этого маркера почечного повреждения показал, что у всех больных обеих групп создание тепловой ишемии при резекции почки сопровождалось развитием клеточного повреждения почечного тубулоинтерстиция. Через 20 минут после завершения этапа тепловой ишемии и восстановления кровотока в оперированной почке у всех больных обеих групп отмечали резкий рост по сравнению с исходными значениями уровня L-FABP: в крови — более чем в 3 раза, в моче — в 20 раз ($p < 0,05$). При этом более значительные изменения наблюдали у больных, исходно имевших нарушения почечных функций в предоперационном периоде (подгруппы 2). При отсутствии существенных межгрупповых отличий со стороны изменений содержания L-FABP в крови, у всех больных основной группы через 20 минут после завершения этапа тепловой ишемии и восстановления почечного кровотока регистрировали более выраженное его повышение в пробах мочи по сравнению с конт-

groups warm ischemia during a kidney resection was accompanied by the development of the cellular damage of renal tubulointerstitium. 20 minutes after the end of warm ischemia and restoration of the circulation in the operated kidney, a sharp increase of L-FABP levels was observed in all patients of both groups as compared to the baseline: in the blood — by more than 3-fold, in the urine — by more than 20-fold ($P < 0.05$). At that, the most significant changes were observed in patients with baseline renal impairment in the preoperative period (subgroup 2). In the absence of significant inter-group differences in the changes of the L-FABP levels in blood, there was a more pronounced elevation of L-FABP in urine samples of all patients of the main group 20 minutes after the warm ischemia phase and renal blood flow recovery compared with the reference group: in the 1st subgroups — by 53.7-fold vs. 10.8; in the 2nd subgroups — by 34.7-fold vs. 11.5 ($P < 0.05$). One day later, L-FABP blood levels in all patients of both groups decreased to the baseline and did not increase by day 3 of the postoperative period. The concentration of this peptide in the urine in both study groups also decreased significantly, but in the main group of patients this dynamics was more pronounced. In the main group patients without concurrent CKD (1st subgroup), the L-FABP level decreased compared with the intraoperative stage of the study by 15.6-fold vs. decrease by 1.5-fold in the reference group ($P < 0.05$); in the main group patients with CKD (2nd subgroup) by 3.2-fold, and in the reference group by 1.6-fold ($P < 0.05$). The obtained results demonstrate the positive impact of the epidural block used in the perioperative period in patients of the main group on the detoxification function of the kidneys: excretion of metabolic substrates produced in case of impaired tissue metabolism during organ ischemia/reperfusion.

KIM-1 is a cell adhesion molecule that contains an immunoglobulin domain; it is expressed at low levels by a normal kidney, but dramatically increases in case of renal ischemia and indicates a damage of proximal tubules [23].

The nature of KIM-1 changes throughout the study had principal differences in both study groups and was more optimistic in the main group. In all patients of the main group, values of this parameter in blood at all study stages did not differ significantly and remained at the baseline level. At that, the KIM-1 concentration in urine increased during the surgery (after completion of warm ischemia): in the 1st subgroup — by 1.7-fold, in the 2nd subgroup — by 2.2-fold ($P < 0.05$). In the postoperative period, the level of this parameter in patients of the 1st subgroup remained unchanged as compared to previous findings; in patients of the 2nd subgroup (concurrent CKD), there was further elevation of its level by 2.9-fold by day 3 of the postoperative period ($P < 0.05$).

Unlike the main study group, in the reference group there was a significant increase of KIM-1 blood

рольной группой: в 1-х подгруппах — в 53,7 раза против 10,8; во 2-х — в 34,7 раза против 11,5 ($p<0,05$). Через сутки значения L-FABP крови у всех больных обеих групп уменьшились до исходного уровня и не повышались к 3-м суткам послеоперационного периода. Содержание этого пептида в моче в обеих группах исследования также существенно снизилось, но у больных основной группы эта динамика была более выраженной. У больных основной группы без сопутствующей ХБП (1-я подгруппа) значения L-FABP снизились по сравнению с интраоперационным этапом исследования в 15,6 раз, контрольной — в 1,5 раза ($p<0,05$); у больных основной группы с ХБП (2 подгруппа) — в 3,2 раза, контрольной — в 1,6 раз ($p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии эпидуральной блокады, применяемой в периоперационном периоде у больных основной группы, в отношении детоксикационной функции почек — выведении метаболитических субстратов, продуцируемых в условиях нарушения тканевого метаболизма при ишемии/реперфузии органа.

КИМ-1 представляет собой молекулу клеточной адгезии, содержащей домен иммуноглобулина, экспрессируется на низком уровне в нормальной почке, но резко возрастает при ишемии почек и отражает повреждение проксимальных канальцев органа [23].

Характер изменений КИМ-1 в динамике исследования имел принципиальные отличия в группах наблюдения и был более оптимистичен в основной группе. У всех больных основной группы значения этого показателя в крови на всех этапах исследования существенно не менялись и сохранялись на исходном уровне. При этом содержание КИМ-1 в моче повысилось уже интраоперационно (после завершения этапа тепловой ишемии): в 1-й подгруппе — в 1,7 раза, во 2 — в 2,2 раза ($p<0,05$). В послеоперационном периоде значения этого показателя у больных 1 подгруппы по сравнению с предыдущими оставались неизменными, у больных 2-й подгруппы (сопутствующая ХБП) регистрировали дальнейшее повышение его значений в 2,9 раз к 3-м суткам послеоперационного периода ($p<0,05$).

В отличие от основной группы исследования в контрольной группе регистрировали значительное повышение содержания КИМ-1 крови у всех больных на разных этапах исследования. В 1-й подгруппе рост его содержания в крови в 3,8 раза относительно исхода наблюдали к 1-м суткам послеоперационного периода при отсутствии снижения к 3-м суткам; во 2-й подгруппе его значения в крови увеличились в 13,8 раз уже интраоперационно, продолжали нарастать к 1-м суткам, достигая значений выше исходных в 17,5 раза, с сохранением этого уровня к 3-м суткам после операции ($p<0,05$). Вместе с тем, повышения КИМ-1 мочи у больных контрольной группы интраоперационно не наблюдали. В 1-е сутки после операции рост

level in all patients at different stages of the study. In 1st subgroup, a 3.8-fold increase of its blood level (as compared to the outcome) was observed by day 1 of the postoperative period and it did not decrease by day 3; in the 2nd subgroup, its blood levels increased by 13.8-fold intraoperatively, continued to grow by day 1 reaching values 17.5 times as high as the baseline ones; this level persisted by day 3 after the surgery ($P<0.05$). However, no elevation of the KIM-1 level in the urine in the reference group patients was observed intraoperatively. On day 1 after the surgery, a 2.3-fold increase of its level was found in the 2nd subgroup alone; only on day 3, the 2.3-fold increase in the KIM-1 urine level was registered in patients of the 1st subgroup without concurrent CKD ($P<0.05$).

IL-18, a proinflammatory cytokine, is produced by proximal tubular epithelium of the kidneys. It is now believed that most nephrotoxins, CKD, urinary tract infection, nephrotic syndrome, or prerenal azotemia do not affect its production. Elevated levels of IL-18 in the urine allow to predict the development of the AKI 24 hours before the elevation of serum creatinine [24, 25].

The analysis of changes of IL-18 levels demonstrated its elevation in the blood of only patients from the main group without concurrent CKD (1st subgroup). Intraoperative values of this parameter doubled ($P<0.05$) and returned to the baseline values on day 3 of the postoperative period. In the reference group, the blood level of IL-18 increased in patients of the 1st subgroup by 3.4-fold intraoperatively, and in patients of the 2nd subgroup by 1.3-fold by day 1 after the surgery ($P<0.05$). Unlike the main group, in all patients of the reference group, IL-18 levels were still significantly higher than those at the outcome by day 3 of the postoperative period. At that, no significant inter-group differences in the IL-18 urine level dynamics were registered. All patients in the studied groups demonstrated a sharp statistically significant increase in the levels if this parameter 20 minutes after the warm ischemia phase with subsequent progressive decrease and return to the baseline in the postoperative period.

Therefore, it is clear that the status of the glomerular filtration rate remained unchanged for 3 days if the postoperative period after the organ resection under warm ischemia in patients with localized cancer in case of application of the epidural block during the perioperative period. This is confirmed by the GFR dynamics determined in study groups based on cystatin C (see table). As it can be seen from the table, in all patients of this parameter remains within normal values by day 3 after the surgery, whereas in the reference group patients (both in the 1st and 2nd subgroups) it is decreased as compared to the baseline values by the average of 38.8% ($P<0.05$).

The effect of the epidural block in the study subjects was associated, in our view, with its well-known effects: marked neurovegetative protection, increased blood flow in the microcirculation system, including that

этого показателя в 2,3 раза выявили только во 2-й подгруппе больных, и лишь на 3-и сутки регистрировали увеличение концентрации КИМ-1 мочи в 2,3 раза у больных 1-й подгруппы без сопутствующей ХБП ($p < 0,05$).

ИЛ-18 — провоспалительный цитокин, продуцируется эпителием проксимальных канальцев почек. В настоящее время считается, что на его продукцию не влияет большинство нефротоксинов, ХБП, инфекция мочевых путей, нефротический синдром или преренальная азотемия. Определение повышенного уровня ИЛ-18 в моче позволяет предсказать развитие ОПП за 24 часа до роста уровня сывороточного креатинина [24, 25].

Анализ изменений ИЛ-18 выявил повышение его содержания в крови только у больных основной группы без сопутствующей ХБП (1-я подгруппа). Интраоперационно значения этого показателя увеличились в 2 раза ($p < 0,05$) и вернулись к исходным значениям на 3-и сутки послеоперационного периода. В контрольной группе концентрация ИЛ-18 крови возрастала у больных 1-й подгруппы в 3,4 раза интраоперационно, а у больных 2-й подгруппы в 1,3 раза к 1-м суткам после операции ($p < 0,05$). В отличие от основной группы у всех больных контрольной группы значения ИЛ-18 крови к 3-м суткам послеоперационного периода сохраняли статистически значимые более высокие значения этого показателя по сравнению с исходом. При этом существенных межгрупповых отличий изменений ИЛ-18 мочи не регистрировали. У всех больных исследуемых групп наблюдали резкий статистически значимый рост значений этого показателя через 20 минут после завершения этапа тепловой ишемии с последующим прогрессивным снижением и возвращением к исходным показателям в послеоперационном периоде.

Таким образом, очевидно, что при резекции органа в условиях тепловой ишемии больным локальным раком при применении в периоперационном периоде эпидуральной блокады статус

in the kidneys, which may in turn contribute to modulation of the transcription activity of pro- and antiapoptotic genes under ischemia/reperfusion conditions.

Conclusion

The use of the perioperative epidural block in patients with localized kidney cancer who underwent the organ resection under the warm ischemia demonstrated the nephroprotective effect while maintaining the functional parameters of kidneys at a baseline.

скорости клубочковой фильтрации на протяжении 3-х суток п/о периода сохранялся без изменений. Это подтверждается и динамикой СКФ, определяемой в группах исследования по цистатину С (см. таблицу). Как следует из таблицы, у всех больных основной группы к 3-м суткам после операции этот показатель сохранялся в пределах нормальных значений, тогда как у больных контрольной группы как 1-й, так и 2-й подгрупп он снижался относительно исходных значений в среднем на 38,8% ($p < 0,05$).

Нефропротекторное влияние эпидуральной блокады у исследуемых больных связано, на наш взгляд, с известными ее эффектами — выраженной нейровегетативной защитой, усилением кровотока в системе микроциркуляции, том числе в почках, что, вероятно, в свою очередь способствует нивелированию в условиях ишемии/реперфузии выраженности транскрипционной активности про- и антиапоптозных генов.

Заключение

Применение в периоперационном периоде эпидурального блока у больных локализованным раком почки, подвергнутых резекции органа в условиях тепловой ишемии, оказывает нефропротективное влияние, обеспечивая сохранение функциональных показателей почек на исходном уровне.

Литература

1. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P., Powles T., Staehler M., Volpe A., Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur. Urol.* 2015; 67 (5): 913-924. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. PMID: 25616710
2. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Blute M.L., Campbell S.C. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur. Urol.* 2010; 58 (3): 340-345. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047. PMID: 20825756
3. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Campbell S.C., Blute M.L. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur. Urol.* 2010; 58 (3): 331-336. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.048. PMID: 20557996
4. Кит О.И., Францьянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Третьяки Л.К. Экспрессия молекулярных маркеров острого повреждения почек в динамике экспериментальной ишемии. *Эксперим. клин. урология.* 2014; 4: 12-15.
5. Кит О.И., Димитриади С.Н., Францьянц Е.М., Ушакова Н.Д. Нефропротективное действие паранефральной блокады при резекции почки в условиях тепловой ишемии. *Изв. ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2015; 3: 119-123.
6. Яшккина А.В., Немешкалова Л.А., Ушакова Н.Д., Шевченко А.Н. Роль окислительного стресса в развитии почечной недостаточности у он-

References

1. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P., Powles T., Staehler M., Volpe A., Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur. Urol.* 2015; 67 (5): 913-924. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. PMID: 25616710
2. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Blute M.L., Campbell S.C. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur. Urol.* 2010; 58 (3): 340-345. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047. PMID: 20825756
3. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Campbell S.C., Blute M.L. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur. Urol.* 2010; 58 (3): 331-336. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.048. PMID: 20557996
4. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Expression of molecular markers of the acute kidney injury in the dynamics of experimental ischemia. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya.* 2014; 4: 12-15. [In Russ.]
5. Kit O.I., Dimitriadi S.N., Frantsiyants E.M., Ushakova N.D. Nephroprotective impact of novocaine paranephral blockade in partial nephrectomy with warm ischemia. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Severo-Kavkazsky Region. Seriya: Estestvennye Nauki.* 2015; 3: 119-123. [In Russ.]
6. Yashkina A.V., Nemoshkalova L.A., Ushakova N.D., Shevchenko A.N. The role of oxidative stress in the development of renal failure in cancer pa-

- кологических больных после разрешения хронической задержки мочи. *Сибирский онкол. журнал*. 2009; S1: 227-228.
7. Димитриади С.Н., Кит О.И., Водолажский И.Д., Кутилин Д.С., Тимошкина Н.Н., Гудуева Е.М., Францьянц Е.М., Алавердян И.А. Экспрессия про- и антиапоптозных генов в тканях почек крыс через 48 часов после монолатеральной ишемии/реперфузии почки. *Злокачественные опухоли*. 2015; S2: 119-120.
 8. Porpiglia F., Fiori C., Bertolo R., Morra I., Russo R., Piccoli G., Angusti T., Podio V. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. *Eur. Urol.* 2012; 62 (1): 130-135. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.001. PMID: 22349568
 9. Sirota J.C., Klawitter J., Edelstein C.L. Biomarkers of acute kidney injury. *J. Toxicol.* 2011;2011:328120. DOI: 10.1155/2011/328120. PMID: 22131986
 10. Ломиворотов В.В., Шмырев В.А., Пономарев Д.Н., Ефремов С.М., Шилова А.Н., Постнов В.Г. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на динамику маркеров повреждения головного мозга при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (1): 33-38. PMID: 26027222
 11. Лутанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (1): 96-103.
 12. Murphy E., Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol. Rev.* 2008; 88 (2): 581-609. DOI: 10.1152/physrev.00024.2007. PMID: 18391174
 13. Zhou C.C., Yao W.T., Ge Y.Z., Xu L.W., Wu R., Gao X.F., Song K.W., Jiang X.M., Wang M., Huang W.J., Zhu Y.P., Li L.P., Zhou L.H., Xu Z.L., Zhang S.L., Zhu J.G., Li W.C., Jia R.P. Remote ischemic conditioning for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing intravascular contrast administration: a meta-analysis and trial sequential analysis of 16 randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017; 8 (45): 79323-79336. DOI: 10.18632/oncotarget.18106. PMID: 29108311
 14. Gassanov N., Nia A.M., Caglayan E., Er F. Remote ischemic preconditioning and renoprotection: from myth to a novel therapeutic option? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (2): 216-224. DOI: 10.1681/ASN.2013070708. PMID: 24309187
 15. Колесников С.В., Борисов А.С., Ломиворотов В.В. Продленная «бескальциевая» гемодиализация у кардиохирургического больного с острым повреждением почек. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (3): 71-77. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-71-77
 16. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7 (1): 1-59. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
 17. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Дегтерева О.А. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор — цистатин С. *Нефрология*. 2005; 9 (3): 16-27.
 18. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin. Med. Diagn.* 2008; 2 (4): 387-398. DOI: 10.1517/17530059.2.4.387. PMID: 19079800
 19. Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R., McCarthy E.P., Chertow G.M. Declining mortality in patients with ARF, 1988 to 2002. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (4): 1143-1150. DOI: 10.1681/ASN.2005091017. PMID: 16495376
 20. Endre Z.H. Novel biomarkers of acute kidney injury: time for implementation? *Biomark. Med.* 2014; 8 (10): 1185-1188. DOI: 10.2217/bmm.14.89. PMID: 25525979
 21. Murty M.S., Sharma U.K., Pandey V.B., Kankare S.B. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J. Nephrol.* 2013; 23 (3): 180-183. DOI: 10.4103/0971-4065.111840. PMID: 23814415
 22. Xu Y., Xie Y., Shao X., Ni Z., Mou S. L-FABP: a novel biomarker of kidney disease. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 445: 85-90. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.017. PMID: 25797895
 23. Nowak N., Skupien J., Niewczas M.A., Yamanouchi M., Major M., Croall S., Smiles A., Warram J.H., Bonventre J.V., Krolewski A.S. Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int.* 2016; 89 (2): 459-467. DOI: 10.1038/ki.2015.314. PMID: 26509588
 24. Lisowska-Mysjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif.* 2010; 29 (4): 357-365. DOI: 10.1159/000309421. PMID: 20389065
 25. Pei C.H. Острое почечное повреждение. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения. *Медицинский алфавит*. 2013; 4 (26): 43-50.
 - tients after the resolution of chronic urinary retention. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal*. 2009; S1: 227-228. [In Russ.]
 7. Dimitriadis S.N., Kit O.I., Vodolazhsky I.D., Kutilin D.S., Timoshkina N.N., Gudueva E.M., Frantsiyants E.M., Alaverdyan I.A. Expression of pro- and anti-apoptotic genes in tissues of the kidneys of rats 48 hours after monolateral ischemia / renal reperfusion. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2015; S2: 119-120. [In Russ.]
 8. Porpiglia F., Fiori C., Bertolo R., Morra I., Russo R., Piccoli G., Angusti T., Podio V. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. *Eur. Urol.* 2012; 62 (1): 130-135. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.001. PMID: 22349568
 9. Sirota J.C., Klawitter J., Edelstein C.L. Biomarkers of acute kidney injury. *J. Toxicol.* 2011;2011:328120. DOI: 10.1155/2011/328120. PMID: 22131986
 10. Lomivorotov V.V., Shmyrev V.A., Ponomarev D.N., Efremov S.M., Shilova A.N., Postnov V.G. Influence of remote ischemic preconditioning on brain injury markers dynamics during cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015; 60 (1): 33-38. PMID: 26027222. [In Russ.]
 11. Lupanov V.P., Maksimenko A.V. Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011; 10 (1): 96-103. [In Russ.]
 12. Murphy E., Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol. Rev.* 2008; 88 (2): 581-609. DOI: 10.1152/physrev.00024.2007. PMID: 18391174
 13. Zhou C.C., Yao W.T., Ge Y.Z., Xu L.W., Wu R., Gao X.F., Song K.W., Jiang X.M., Wang M., Huang W.J., Zhu Y.P., Li L.P., Zhou L.H., Xu Z.L., Zhang S.L., Zhu J.G., Li W.C., Jia R.P. Remote ischemic conditioning for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing intravascular contrast administration: a meta-analysis and trial sequential analysis of 16 randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017; 8 (45): 79323-79336. DOI: 10.18632/oncotarget.18106. PMID: 29108311
 14. Gassanov N., Nia A.M., Caglayan E., Er F. Remote ischemic preconditioning and renoprotection: from myth to a novel therapeutic option? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (2): 216-224. DOI: 10.1681/ASN.2013070708. PMID: 24309187
 15. Kolesnikov S.V., Borisov A.S., Lomivorotov V.V. Treatment of citrate accumulation using continuous «calciumfree» hemodiafiltration in a patient with acute kidney injury undergoing cardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (3): 71-77. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-71-77. [In Russ., In Engl.]
 16. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7 (1): 1-59. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
 17. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Esayan A.M., Kucher A.G., Degtereva O.A. The problem of assessment of glomerular filtration rate in modern nephrology: a new indicator — Cystatin C. *Nefrologiya*. 2005; 9 (3): 16-27. [In Russ.]
 18. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin. Med. Diagn.* 2008; 2 (4): 387-398. DOI: 10.1517/17530059.2.4.387. PMID: 19079800
 19. Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R., McCarthy E.P., Chertow G.M. Declining mortality in patients with ARF, 1988 to 2002. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (4): 1143-1150. DOI: 10.1681/ASN.2005091017. PMID: 16495376
 20. Endre Z.H. Novel biomarkers of acute kidney injury: time for implementation? *Biomark. Med.* 2014; 8 (10): 1185-1188. DOI: 10.2217/bmm.14.89. PMID: 25525979
 21. Murty M.S., Sharma U.K., Pandey V.B., Kankare S.B. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J. Nephrol.* 2013; 23 (3): 180-183. DOI: 10.4103/0971-4065.111840. PMID: 23814415
 22. Xu Y., Xie Y., Shao X., Ni Z., Mou S. L-FABP: a novel biomarker of kidney disease. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 445: 85-90. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.017. PMID: 25797895
 23. Nowak N., Skupien J., Niewczas M.A., Yamanouchi M., Major M., Croall S., Smiles A., Warram J.H., Bonventre J.V., Krolewski A.S. Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int.* 2016; 89 (2): 459-467. DOI: 10.1038/ki.2015.314. PMID: 26509588
 24. Lisowska-Mysjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif.* 2010; 29 (4): 357-365. DOI: 10.1159/000309421. PMID: 20389065
 25. Rei S.I. Acute kidney injury. Current aspects of diagnosis, prevention and treatment. *Meditinsky Alfavit*. 2013; 4 (26): 43-50. [In Russ.]

Поступила 21.11.16

Received 21.11.16

Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор)

А. В. Понасенко¹, М. Ю. Синицкий^{1,2}, М. В. Хуторная¹, О. Л. Барбараш¹

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

² Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН,
Россия, 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10

Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review)

Anastasia V. Ponasenko¹, Maxim Yu. Sinitsky^{1,2}, Maria V. Khutornaya¹, Olga L. Barabash¹

¹ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease
6 Sosnovy boulevard, Kemerovo 650002, Russia

² Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of RAS,
10 Leningradskiy Pr., Kemerovo 650065, Russia

Системная воспалительная реакция (СВР) — типовая системная реакция организма на тканевое повреждение и необходимое условие структурно-функционального восстановления поврежденной ткани. СВР, возникающая у пациентов в интра- и послеоперационном периодах кардиохирургических вмешательств, является естественной реакцией организма, однако в ряде случаев имеет место чрезмерная генерация провоспалительных импульсов, изменяющая характер воспаления и усугубляющая тканевое повреждение. Массивное высвобождение медиаторов воспаления приводит к дисфункции различных органов и систем и может служить одной из основных причин летальных исходов в послеоперационном периоде. Существуют свидетельства роли системного воспаления в патогенезе атеросклероза. Таким образом, оценка предрасположенности пациентов к характеру развивающегося в послеоперационном периоде системного воспалительного ответа поможет прогнозировать риск развития послеоперационных осложнений воспалительного генеза или тяжести их течения, и подобрать специфическую терапию для конкретного пациента. В данном обзоре анализируется информация о роли полиморфизма генов, кодирующих цитокины и белки, вовлеченные в патогенез системного воспалительного ответа, в формировании индивидуальной предрасположенности к развитию системного воспаления неинфекционного генеза у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, а также в модификации его тяжести и последствий.

Ключевые слова: системный воспалительный ответ; воспаление; реваскуляризация; цитокины; индивидуальная предрасположенность

The systemic inflammatory response syndrome is a typical systemic reaction to tissue injury and an important factor for structural and functional regeneration of the damaged tissue. The systemic inflammatory response syndrome developed in patients in the postoperative period after cardiac surgeries is a natural body reaction; however, in some cases there is an excessive generation of pro-inflammatory factors that can change the nature of inflammation and worsen the tissue damage. The massive release of inflammatory mediators leads to dysfunction of various organs and systems and can become one of main causes of lethal outcomes in the postoperative period. There is evidence of the contribution of the systemic inflammation to the pathogenesis of atherosclerosis. Therefore, an assessment of patient's susceptibility to the systemic inflammatory response may contribute to predicting disease risks and severity as well as choosing a specific therapy for a given patient. This review analyzes the information about the contribution of the polymorphism of genes encoding cytokines and proteins involved in the pathogenesis of the systemic inflammatory response in the development of individual susceptibility to the non-infectious systemic inflammatory response in patients after cardiac surgeries, as well as in modification of its severity and consequences.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome; inflammation; revascularization; cytokines; individual susceptibility

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-48-59

Адресс для корреспонденции:

Максим Синицкий
E-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Correspondence to:

Maxim Sinitsky
E-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Стратегия поиска

В данный обзор включены данные релевантных статей, описывающих геномные маркеры системной воспалительной реакции (СВР) неинфекционного генеза, возникающего в результате кардиохирургических вмешательств, опубликованных до декабря 2016 г. и представленных в базах данных PubMed и Google Scholar. Поисковые запросы задавались посредством следующих сочетаний слов: для русскоязычных публикаций — «системный воспалительный ответ», «системное воспаление», «СВО», «полиморфизм(-ы)», «генотип(-ы)»; для англоязычных публикаций — «systemic inflammatory response», «systemic inflammation», «SIRS», «polymorphism(-s)», «genotype(-s)».

Введение

Согласно Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире [1]. В России в структуре смертности ССЗ занимают первое место (удельная смертность составляет 57%, почти 20% людей из этого числа умирают в трудоспособном возрасте). Наиболее значимыми формами сердечно-сосудистой патологии (с позиций заболеваемости и смертности) являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт — с ними связано более 70% всех смертей сердечно-сосудистого генеза [2].

В практике кардиохирургии наиболее часто выполняемой операцией является открытая реваскуляризация миокарда — коронарное шунтирование (КШ) с использованием различных трансплантатов (артериальных и венозных) [3]. Такие вмешательства выполняются как с использованием искусственного кровообращения (ИК), так и на работающем сердце [4]. Проблема развития СВР при КШ является крайне актуальной, так как системное воспаление закономерно развивается при выполнении хирургических вмешательств, особенно при использовании ИК. В раннем послеоперационном периоде СВР — это компенсаторный механизм адаптации в ответ на кардиохирургическое вмешательство, вне зависимости от способа его обеспечения [3], и его проявления регрессируют в среднем через 12 часов после окончания операции. Однако наиболее тяжелые формы СВР могут приводить к летальному исходу [5]. Развитие СВР при операциях, проводящихся в условиях ИК, обусловлено широким спектром повреждающих факторов: контактом крови с чужеродной неэндотелизированной поверхностью аппарата ИК, хирургической травмой, ишемией и последующей реперфузией органов, повреждением легких, вызванных аппаратом ИК, гипотермией, воздействием инфузионных сред, частым использованием донорских трансфузий, транслокацией микрофлоры из желудочно-кишечного тракта [5, 6]. Кроме

Search strategy

This review includes the data from relevant articles describing genomic predictors of the non-infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS) resulting from cardiac surgeries, published before December, 2016, and archived in the PubMed and Google Scholar databases. The search was performed by the following word combinations: for articles in Russian — «системный воспалительный ответ», «системное воспаление», «СВО», «полиморфизм(-ы)», «генотип(-ы)»; for articles in English — «systemic inflammatory response», «systemic inflammation», «SIRS», «polymorphism (-s)», «genotype (-s)».

Introduction

According to the World Health Organization report, cardiovascular diseases (CVD) are the most common cause of death worldwide [1]. In the Russian Federation CVD take the first place among all diseases (the mortality rate is 57%, almost 20% of these patients die in the working age). Coronary artery disease (CAD) and stroke are the most important forms of CVD related to morbidity and mortality, because they comprise at least 70% of all CVD-related deaths [2].

Open myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting (CABG) using different grafts (arterial and venous) is the most common intervention in the cardiac surgery [3]. Such interventions are performed using both cardiopulmonary bypass (CPB) and off-pump coronary artery bypass surgery [4]. The problem of the SIRS in CAD patients is very urgent, because the systemic inflammation is a natural phenomenon in surgical interventions, especially those applying the CPB. In the early postoperative period, the SIRS acts as a compensatory mechanism of adaptation as a result of a cardiac surgery regardless of the intervention method [3] which persists for up to 12 hours after surgery; however, the most severe forms of the SIRS may lead to lethal outcomes [5]. In surgeries performed with CPB, the SIRS may be triggered by a wide range of factors such as blood contact with foreign non-endothelial surfaces of the heart-lung machine, surgical trauma, ischemia and reperfusion injury, lung injury caused by the heart-lung machine, hypothermia, exposure to infusion fluids, frequent donor transfusions, flora translocation from the gastrointestinal tract [5, 6]. In addition, the intravascular systemic inflammation contributing to the pathogenesis of atherosclerosis underlying the coronary heart disease is discussed.

Therefore, the problem of assessment of individual susceptibility to the SIRS development is very topical and important for evaluation of the prognosis in the postoperative period in patients with CVD.

Pathogenesis of systemic inflammatory response. The development of systemic inflammation is determined by several factors, including systemic alteration of the systemic inflammatory response, deple-

того, активно обсуждается внутрисосудистая системная воспалительная реакция, играющая важную роль в патогенезе атеросклероза, лежащего в основе коронарной болезни сердца.

Таким образом, проблема оценки индивидуальной предрасположенности к развитию СВР представляет особый интерес и является важной для оценки прогнозов в послеоперационном периоде у пациентов с ССЗ.

Патогенез системного воспалительного ответа. Типовой патологический процесс системного воспаления формируют несколько феноменов: системная воспалительная реакция системной альтерации, истощение факторов противовоспалительной резистентности, дистресс-реакции нейроэндокринной системы и системное микротромбообразование [7]. Помимо тканевого повреждения, на характер и выраженность СВР могут влиять ишемия (с последующей реперфузией) и липополисахариды клеточной стенки микроорганизмов.

Отдельные авторы ключевую роль в патогенезе СВР отводят эндотоксину или липополисахариду (ЛПС), источником которого является сапрофитная грамотрицательная микрофлора желудочно-кишечного тракта. Некоторое количество кишечного эндотоксина постоянно проникает в лимфатическую систему и кровь из воротной вены [8]. Отсутствие токсических реакций на наличие в системном кровотоке (СК) ЛПС объясняется наличием в организме антиэндотоксических систем, связывающих и значительно снижающих активность ЛПС. При развитии инфекционных процессов, стрессе, патологических процессах неинфекционного генеза, увеличивается проникновение интестинального ЛПС в СК, что приводит к истощению факторов антиэндотоксического иммунитета и снижению титра антиэндотоксиновых антител [9].

Циркулирующий в СК ЛПС взаимодействует с находящимся в плазме липополисахаридсвязывающим протеином (LBP), образуя комплекс LBP-ЛПС. Рецептором для комплекса LBP-ЛПС и ЛПС является кластер дифференцировки (CD), сродство которого с комплексом LBP-ЛПС намного сильнее, чем с несвязанным ЛПС. CD в той или иной степени экспрессируется на мембране всех клеток организма, особенно обильно на мембране моноцитов, макрофагов, нейтрофилов. Данный рецептор присутствует в плазме в растворимом виде. Задачей CD является презентация ЛПС и LBP-ЛПС следующему рецептору комплемента, который обеспечивает трансмембранную передачу сигнала внутрь клетки [9].

Известно, что ЛПС индуцирует секрецию цитокинов, являющихся неотъемлемой составляющей воспалительного процесса. Цитокины опосредованно влияют на функциональную активность и стимуляцию/ингибирование клеток. Накопление цитокинов в крови многими учеными рассматривается как фактор развития СВР. Роль цитокинов

в развитии анти-воспалительной резистентности, дистресс-реакции нейроэндокринной системы и системного микротромбообразования [7]. В дополнение к повреждению тканей, ишемия (последующая реперфузия) и липополисахариды (LPS) бактериальной клеточной стенки могут влиять на характер и тяжесть СВР.

Некоторые авторы приписывают ключевую роль в развитии СВР эндотоксину, или ЛПС, источником которого является сапрофитная грамотрицательная микрофлора желудочно-кишечного тракта. Некоторое количество кишечного эндотоксина постоянно проникает в лимфатическую систему и кровь из воротной вены [8]. Отсутствие токсических реакций на ЛПС в системном кровотоке может быть объяснено наличием в организме систем, связывающих и значительно снижающих активность ЛПС. В процессе развития инфекционных процессов, стрессе, неинфекционных патологических условиях, проникновение кишечного ЛПС в системный кровоток приводит к истощению анти-эндотоксического иммунитета и снижению титра анти-эндотоксиновых антител [9].

Циркулирующий ЛПС взаимодействует с липополисахаридсвязывающим протеином (LBP) в плазме и образует комплекс LBP-ЛПС. Кластером дифференцировки (CD) молекулы, сродство которой к LBP-ЛПС намного сильнее, чем к свободному ЛПС, является рецептор для LBP-ЛПС комплекса и ЛПС. CD14 в различной степени экспрессируется на мембране всех клеток, особенно на мембране моноцитов, макрофагов и нейтрофилов. Этот рецептор присутствует в растворимой форме в плазме. Функция CD14 — презентация ЛПС и LBP-ЛПС следующему рецептору комплемента, который обеспечивает трансмембранную передачу сигнала внутрь клетки [9].

Известно, что ЛПС индуцирует секрецию цитокинов, являющихся важным компонентом воспалительного процесса. Цитокины опосредованно влияют на функциональную активность и стимуляцию/ингибирование клеток. Накопление цитокинов в крови многими учеными рассматривается как фактор развития СВР. Роль цитокинов в развитии анти-воспалительной резистентности, дистресс-реакции нейроэндокринной системы и системного микротромбообразования [7]. В дополнение к повреждению тканей, ишемия (последующая реперфузия) и липополисахариды (LPS) бактериальной клеточной стенки могут влиять на характер и тяжесть СВР.

Некоторые авторы приписывают ключевую роль в развитии СВР эндотоксину, или ЛПС, источником которого является сапрофитная грамотрицательная микрофлора желудочно-кишечного тракта. Некоторое количество кишечного эндотоксина постоянно проникает в лимфатическую систему и кровь из воротной вены [8]. Отсутствие токсических реакций на ЛПС в системном кровотоке может быть объяснено наличием в организме систем, связывающих и значительно снижающих активность ЛПС. В процессе развития инфекционных процессов, стрессе, неинфекционных патологических условиях, проникновение кишечного ЛПС в системный кровоток приводит к истощению анти-эндотоксического иммунитета и снижению титра анти-эндотоксиновых антител [9].

в патогенезе СВР сложна и неоднозначна — они могут проявлять синергический (что наиболее вероятно в условиях патологии) и антагонистический эффекты. Взаимодействие различных цитокинов и сложная синхронизация их поступления в СК способствуют развитию широкого спектра патологических изменений при СВР, важную роль в появлении которых имеет функциональное состояние клеток-мишеней, органов и систем пациента до развития патологического процесса, индивидуальные способности продуцировать те или иные цитокины [9–12].

Цитокины вызывают миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления. При этом цитокинами активируется эндотелий сосудов. Активированная эндотелиальная клетка, кроме цитокинов и прочих воспалительных медиаторов, в большом количестве продуцирует белки теплового шока (БТШ). БТШ представлены различными ингибиторными белками, образующимися в результате внутриклеточной диссоциации активированного эндотелиоцита. БТШ, подобно ЛПС, в свою очередь способны инициировать процесс продукции провоспалительных цитокинов [13].

Существуют исследования, демонстрирующие значимую роль в развитии СВР такого патофизиологического процесса, как ишемия, сопровождающей КШ, проводимого в условиях аппаратного искусственного кровообращения (ИК). В процессе проявления ишемии регистрируются повышенная транслокация ЛПС, увеличенная продукция цитокинов, лейкостаз, гиперактивация гранулоцитов, активация системы комплемента, повреждения эндотелия, что часто приводит к возникновению полиорганной дисфункции, развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, нередко заканчивающихся полиорганной недостаточностью. Одним из первых в борьбу с гипоксией включается механизм продукции эндотелинов. В ответ на гипоксию эндотелиальными клетками высвобождаются эндотелины (сосудосуживающие вещества), а наибольшим вазоконстрикторным эффектом обладает эндотелин-1. Он связывается со специфическими рецепторами, находящимися на поверхности клеток гладкой мускулатуры, вызывая вазоконстрикцию. Несмотря на то, что эндотелины быстро выводятся из СК, местная констрикция сохраняется из-за медленного распада эндотелинов на клеточном уровне [12].

Активирование провоспалительными цитокинами эндотелиальных клеток влечет за собой нарушение в свертывающей системе крови: из эндотелиальных клеток высвобождается тканевой тромбопластин (III фактор свертывания крови) и активируется внешний механизм формирования протромбиназы при участии VII плазменного фактора и ионов Ca^{2+} . Под влиянием протромбиназы в присутствии фактора V происходит протеолитическое расщепление протромбина, благодаря чему

activated endotheliocytes. Like LPS, HSP can initiate the production of pro-inflammatory cytokines [13].

There are studies demonstrating a significant contribution of ischemia accompanying CABG conducted under CPB to the development of SIRS. During ischemia, increased translocation of LPS, production of cytokines, leukostasis, hyperactivation of granulocytes, activation of the complement system, endothelial damage can be registered that often leads to MODS and the development of disseminated intravascular coagulation. The mechanism of endothelin production is the first factor to fight the hypoxia. In response to hypoxia endothelins (vasoconstrictors) are expressed by endothelial cells, and the endothelin-1 has the most pronounced vasoconstrictor effect. It binds to specific receptors on the membrane of smooth muscle cells and initiates vasoconstriction. Despite the fact that the endothelins are promptly eliminated from the circulation, the local constriction retained due to the slow degradation of endothelin at the cellular level [12].

Activation of endothelial cells by pro-inflammatory cytokines leads to dysfunction in the blood coagulation system: endothelial cells express tissue thromboplastin (III coagulation factor); the external mechanism of prothrombinase generation (involving plasma factor VII and Ca^{2+}) is activated. Prothrombinase in the presence of factor V induces proteolytic disintegration of prothrombin and its transformation into thrombin which has a coagulating activity. Thrombin participates in many reactions such as polymerization of fibrin, activation of thrombocytes, and generation of nitric oxide by endothelium. The excess of thrombin is removed by antithrombin III, but most of it is bound with specific endothelial receptor, thrombomodulin. Thrombomodulin determines the rate and direction of the hemostasis process. Thrombin binds with thrombomodulin forming antiplatelet and antithrombotic complex that prevents coagulation and inhibits fibrinolysis [14].

Under physiological conditions, the endothelial cells maintain the thromboresistance of vascular wall not only due to thrombomodulin, but also due to the formation of other natural anticoagulants. If the SIRS develops, activated endothelial cells lose thrombomodulin due to high concentration of thrombin in the blood. At that, there is a decreased expression of other important natural anticoagulants, which is accompanied by disseminated intravascular coagulation of blood, which leads to the hypercoagulation phase followed by hypocoagulation [14–15].

Therefore, the severity of the SIRS and complications caused by discoordination of stimulated inflammatory signals in response to the damaging agent depends on not pro-inflammatory mediators alone, but also on a chain of pathological events including changes in the inflammation, hemostasis, endothelial and neuroendocrine systems. The SIRS model is presented [16].

появляется фермент тромбин, обладающий свертывающей активностью. Тромбин участвует во многих реакциях, начиная с полимеризации фибрина и активации тромбоцитов до выделения эндотелием оксида азота. Избыток тромбина удаляется анти-тромбином III, однако его большая часть связывается со специальным эндотелиальным рецептором — тромбомодулином. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, приобретает новые качества, образуя антиагрегантный и анти-тромботический комплекс, препятствующий свертыванию и тормозящий фибринолиз [14].

В физиологических условиях эндотелиальные клетки поддерживают тромборезистентность сосудистой стенки не только благодаря тромбомодулину, но и за счет образования других естественных антикоагулянтов. В случае развития СВР активированные эндотелиальные клетки теряют тромбомодулин из-за повышенной концентрации тромбина в СК. При этом наблюдается снижение экспрессии и других важных естественных антикоагулянтов, что сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, что приводит к возникновению фазы гиперкоагуляции с последующей гипокоагулопатией потребления [14–15].

Таким образом, выраженность и интенсивность СВР и осложнения, обусловленные дискоординацией стимулированных воспалительных импульсов в ответ на повреждающий агент, зависят не только от провоспалительных медиаторов, но обеспечивается цепью патологических событий, включающих изменения функционирования системы воспаления, гемостаза, эндотелиальной и нейроэндокринной систем.

Схема формирования СВР предоставлена по ссылке [16].

Крайней степенью выраженности осложненного СВР является полиорганная недостаточность, развивающаяся в 1–2% случаев всех кардиохирургических вмешательств с летальностью, достигающей 78%. Почки и легкие являются главными мишенями для постоперативной СВР. Нарушение функционирования данных органов проявляется после практически любых кардиологических операций, а почечная и легочная недостаточность являются причиной большинства послеоперативных летальных исходов [5] и ассоциируются с неблагоприятным кардиоренальным прогнозом после операции КШ [17].

Ассоциации системного воспаления с полиморфизмом генов цитокинов у пациентов с ССЗ. Ключевыми биологическими маркерами с доказанной клинической прогностической значимостью для развития СВР признаны цитокины (IL6, IL8, IL10, TNF- α) и острофазный С-реактивный белок (СРБ) [18,19]. Таким образом, наиболее перспективными предикторами повышенного индивидуального риска развития СВР является полимор-

Multiple organ failure, which develops in 1–2% of all cases of cardiac surgery with mortality rates reaching 78%, is an extremely severe manifestation of SIRS. The kidneys and lungs are the main targets of the post-operative SIRS. Disorders in these organs develop after almost all cardiac surgeries; and renal and pulmonary failure are the most common causes of post-operative lethal outcomes [5] and are associated with a negative cardio-renal prognosis after CABG [16, 17].

Associations of cytokine gene polymorphisms with SIRS in CVD patients. Such cytokines as IL6, IL8, IL10, TNF-alpha and acute-phase C-reactive protein (CRP) represent the key biomarkers of the SIRS with a confirmed prognostic significance for SIRS development [18, 19]. Therefore, polymorphic variants in the genes controlling activity of cytokines are the most promising genome predictors of the increased individual risk of SIRS development. Their study may help in prediction of the risk of the disorder or its severity, as well as in selection of a specific treatment of a certain patient [19].

It is necessary to differentiate between the infectious SIRS from the noninfectious one, which develops as a response to an injury, including that during cardiac surgery. Plenty of data on the effect of polymorphic variants of the genetic polymorphism on the development and severity of septic events [20–30] was accumulated; however, studies investigating genomic predictors of the noninfectious SIRS (including results of CABG results with CPB in CVD patients) are limited and contradictory.

Available studies are mainly based in the clinical data parameters. Pathogenetic studies intended to confirm the contribution of the genetic variability of genes controlling the main levels of pathogenesis in the risk of quick SIRS progression after CABG with CPB are few. H. Tomasdottir et al. [31] studied the relationship between cardiovascular risks with altered pro-inflammatory mediator levels (interleukins and cytokines) and the variability in the intron region of the TNF- β +252G>A gene (biallelic loci TNFB1B2). In this research 95 donors undergoing routine cardiac surgery were investigated. It demonstrated that patients homozygous for the TNFB2 allele displayed larger peak concentrations of TNF-alpha (11.3 ± 1.3 versus 7.8 ± 0.7 pg/ml; $P=0.013$) and IL6 (153 ± 27 versus 87 ± 7 pg/ml; $P=0.010$) when compared with patients homozygous or heterozygous for TNFB1. At the same time, the TNFB2 homozygotes had a higher incidence of left ventricular dysfunction (31% versus 9%; $P=0.029$; OR=3.84 [95% CI, 1.40–24.3]), postoperative pulmonary dysfunction (24% versus 6%; $P=0.016$; OR=5.21 [95% CI, 1.49–18.3]), and a lower pulmonary oxygenation index (29 ± 1.9 versus 36.1 ± 1.8 ; $P=0.013$). Therefore, patients homozygous for the TNFB2 allele may develop a severe SIRS with an increased risk of cardiopulmonary complications after cardiac surgery.

Similar results were obtained by British researchers investigating 96 patients who underwent

физм генов, контролирующих активность цитокинов. Их изучение может помочь прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения, и подбирать специфическую терапию для конкретного пациента [19].

Следует дифференцировать СВР инфекционного генеза, от неинфекционной СВР, развивающейся в ответ на травму, в том числе, и при проведении кардиохирургических манипуляций. Накоплено достаточно данных о влиянии генетического полиморфизма на развитие и тяжесть септических явлений [20–30], в то время как исследования, описывающие геномные предикторы развития СВР неинфекционной природы (как результат КШ, проводимого в условиях ИК у пациентов с ССЗ), весьма ограничены и противоречивы.

Имеющиеся исследования, в основном, опираются на показатели клинических данных. Патогенетических исследований, направленных на подтверждение роли генетической вариабельности генов, контролирующих основные звенья патогенеза, в рисках высоких темпов прогрессирования СВР после операции КШ в условиях ИК крайне мало. Например, Н. Tomasdottir et al. (2003) [31] оценили взаимосвязь рисков развития сердечно-легочных осложнений с изменением концентрации медиаторов воспаления (цитокины и интерлейкины) и вариабельностью в интроне гена $TNF-\beta$ +252G>A (биаллельный локус $TNFB1B2$). В исследование включено 95 доноров, перенесших рутинную операцию на сердце. Установлено, что у пациентов, гомозиготных по аллелю $TNFB2$, пиковые концентрации $TNF-\alpha$ и IL6 статистически значимо выше ($11,3 \pm 1,3$ против $7,8 \pm 0,7$ пг/мл, $p=0,013$ и 153 ± 27 против 87 ± 7 пг/мл; $p=0,010$) по сравнению с пациентами, гомозиготным или гетерозиготным по $TNFB1$. В тоже время, гомозиготы $TNFB2$ имеют более высокую частоту дисфункции левого желудочка (31% против 9%, $p=0,029$; ОШ=3,84; 95%ДИ 1,40–24,3), послеоперационной легочной дисфункции (24% против 6%; $p=0,016$; ОШ=5,21; 95%ДИ 1,49–18,3), и низкий индекс оксигенации ($29 \pm 1,9$ по сравнению с $36,1 \pm 1,8$; $p=0,013$). Таким образом, после проведения кардиохирургических вмешательств, у носителей гомозиготного генотипа $TNFB2$ может развиваться выраженная СВР с повышенным риском формирования осложнений со стороны сердца и легких.

Сходные результаты показаны в работе британских исследователей, изучивших 96 пациентов, подвергнутых коронарной реваскуляризации. Пациенты, гомозиготные по аллелю А гена $TNF-\alpha$ G-308A, характеризовались статистически значимым превышением циркулирующего $TNF-\alpha$ ($p=0,009$), что в свою очередь, стимулирует более выраженную СВР и повышает риск неблагоприятного исхода после проведения кардиохирургических операций [32]. В тоже время, в одном из исследований русской популяции было установлено протективное влияние

coronary revascularization. Patients homozygous for the A allele (the $TNF-\alpha$ G-308A gene) had higher circulating levels of $TNF-\alpha$ ($P=0,009$), which in turn caused a severe SIRS and increased the risk of adverse outcomes [32]. At the same time, a similar study performed in a Russian population found that the A allele ($TNF-\alpha$ G-308A gene) had a protective effect (OR=0.33 [95% CI, 0.15–0.75], $P<0,05$) and the G allele was associated with a higher risk of postoperative complications after CABG in the elderly (>60 years) patients (OR=6.20 [95% CI, 1.07–35.69], $P<0,05$) [33]. A.V. Efremov et al. showed that the G allele ($TNF-\alpha$ G-308A gene) and the C allele (IL1 β C+3953T gene) were individual risk factors contributing to the severity of chronic heart failure [34]. These results demonstrate the contradictory role of the $TNF-\alpha$ gene in the formation of individual susceptibility to SIRS development and postoperative complications which may be related to genetic characteristics of the studied populations.

M. Gaudino et al. (2003) [35] studied 111 patients after CABG and evaluated postoperative circulation IL6 levels and the development of postoperative renal and pulmonary complications in patients with the IL6 gene -174GC polymorphism (rs1800795). The carriers of the homozygous genotype for allele G had increased the levels of IL-6 in serum ($P<0,0001$) and postoperative impairment of renal and pulmonary function (the mean respiratory index in 6 and 12 hours was $2,9 \pm 0,8$ and $2,8 \pm 0,3$ versus $2,1 \pm 0,5$ and $1,3 \pm 0,1$, respectively ($P<0,0001$), the mean duration of the mechanical ventilation was $22,5 \pm 2,1$ versus $12,7 \pm 6,7$ hours ($P<0,01$)) [35]. In contrast, E. Wypasek et al. found a decrease of circulating CRP and IL6 in the carriers of -174G allele of the IL6 gene in patients after CABG [36].

The risk of complications after CABG with CPB has been studied in 126 patients from France. A large panel of genes has been studied: LTA (252A>G), TNF (-308G>A), IL6 (-597G>A, -572G>C, -174G>C), IL10 (-592C>A, 117C>T) и APOE (Cys112Arg, Arg158Cys). It demonstrated that single nucleotide replacements in genes of IL6 cytokines -572G>C и IL10 -592C>A may be used as markers of reduced resistance to the development of the postoperative SIRS. The dominant model G/C+C/C of the IL6 -572G>C gene and the dominant genotype C/C in the IL10 -592C>A gene is associated with clinical endpoints ($P=0,032$ and $P=0,009$, respectively), as well as with increased serum level of IL10 within 24 hours after surgery ($P=0,017$) [37].

In another study, peak concentration of IL6 within 6 hours after CABG were significantly higher ($P=0,03$) in carriers of the -572C allele as compared to the -572G allele (355 ± 67 vs. 216 ± 13 pg/mL) as well as in carriers of the -174G/C genotype as compared to carriers of the -174G/G genotype (287 ± 31 and 227 ± 15 pg/mL, $P=0,04$) of the IL6 gene [38].

Therefore, interleukins and the tumor necrosis factor are the most studied factors in relation to the

носительства аллеля А гена $TNF-\alpha$ (rs1800629) (ОШ=0,33; 95%ДИ 0,15–0,75; $p<0,05$) и увеличение риска возникновения послеоперационных осложнений после КШ у пожилых (старше 60 лет) пациентов при носительстве аллеля G (ОШ=6,2; 95%ДИ 1,07–35,69; $p<0,05$) [33]. В работе А. В. Ефремова и соавт. установлено, что аллель G полиморфного локуса G-308A гена $TNF-\alpha$ и аллель C полиморфного локуса C+3953T гена $IL1\beta$ являются факторами индивидуального повышенного риска развития и тяжести течения хронической сердечной недостаточности [34]. Данные результаты свидетельствуют о противоречивой роли гена $TNF-\alpha$ в формировании индивидуальной предрасположенности к развитию СВР и послеоперационных осложнений, и, вероятно, могут быть связаны с генетическими особенностями изученных популяций.

В работе М. Gaudino et al. (2003) [35] была проведена оценка содержания циркулирующего $IL6$, а также наличие и тяжесть дисфункций легкого и почек у носителей различных полиморфных вариантов гена $IL6$ -174G>C (rs1800795) у 111 пациентов, перенесших КШ. Носительство гомозиготного генотипа по аллелю G оказалось ассоциировано с повышением концентрации циркулирующего $IL6$ ($p<0,0001$) и послеоперативным ухудшением функций почек и легких (средний респираторный индекс на 6 и 12 часах составил $2,9\pm0,8$ и $2,8\pm0,3$ против $2,1\pm0,5$ и $1,3\pm0,1$, $p<0,0001$; средняя продолжительность механической вентиляции легких составила $22,5\pm2,1$ против $12,7\pm6,7$ часов, $p<0,01$). Напротив, в работе Е. Wypasek et al. было установлено снижение концентрации циркулирующего $IL6$ и CRP у носителей аллеля -174G гена $IL6$ у пациентов после проведения КШ [36].

Риск развития осложнений после проведения КШ в условиях ИК изучался у 126 пациентов из Франции. Была изучена значительная панель генов – LTA (252A>G), TNF (-308G>A), $IL6$ (-597G>A, -572G>C, -174G>C), $IL10$ (-592C>A, 117C>T) и $APOL$ (Cys112Arg, Arg158Cys). Показано, что однонуклеотидные замены в генах цитокинов $IL6$ -572G>C и $IL10$ -592C>A могут служить маркерами сниженной резистентности пациентов к развитию послеоперативного СВР. Доминантная модель G/C+C/C гена $IL6$ -572G>C и доминантный генотип C/C гена $IL10$ -592C>A ассоциированы с клиническими конечными точками ($p=0,032$ и $p=0,009$ соответственно), а также с повышенными уровнем циркулирующего $IL10$ в плазме в течение 24 часов после операции ($p=0,017$) [37].

В другом исследовании пиковые концентрации $IL6$ в течение 6 часов после проведения КШ были статистически значимо превышены ($p=0,03$) у носителей аллеля -572C по сравнению с носителями аллеля -572G (355 ± 67 против 216 ± 13 пг/мл), а также у носителей генотипов -174C/C в сравнении с генотипом -174G/G (287 ± 31 и 227 ± 15 пг/мл, $p=0,04$) гена $IL6$ [38].

formation of individual susceptibility to the development of SIRS after cardiac surgeries. In addition, there is evidence of the contribution of macrophages migration inhibitory factor (MIF) to the development of systemic inflammation. MIF induces inhibition of migration of phagocytic cells and is involved in their mobilization in the focus of inflammation. Along with $TNF-\alpha$ and $IL1$ it participates in the endotoxic shock reaction cascade and possibly controls the level of $TNF-\alpha$. The effect of the MIF gene -173G>C polymorphism on plasma concentration of MIF in 45 patients undergoing revascularization intervention in CPB and in 34 on-pump patients was studied. In patients with CPB, the increased concentration of circulating MIF in the carriers of heterozygotes of the studied gene was detected, while in the second group of patients no significant difference in this index was observed [39].

Contribution of gene polymorphism to cell adhesion, hemostasis and vascular reactivity to the SIRS in CVD patients. It is known that inflammation and oxidative cascades caused by ischemia and reperfusion primarily affect the endothelium [12]. Activation of the endothelium and leukocytes during reperfusion produces pro-coagulant and pro-inflammatory effects, which ultimately result in endothelial dysfunction and disability to regulate local circulation. The greatest effect of the endothelial injury after ischemia/reperfusion occurs at the microcirculatory level. As a result of the activation, endothelial cells express certain surface molecules, including selectins (P- and E-selectins), which contribute to their interactions with blood neutrophils [16].

J.P. Mathew et al. [40] examined the contribution of biologic pathways gene polymorphisms regulating inflammation, adhesive cell interaction, hemostasis and vascular reactivity to complications after CABG with CPB. A prospective study examined 443 patients who underwent CABG with CPB. The genetic panel consisted of 37 nucleotide polymorphisms. It was found that minor alleles of the CRP gene 1059G/C и SELP 1087G/A were associated with an improvement of the cognitive deficit in European Americans (OR=0.37, 95% CI 0.16–0.78; $P=0.013$ and OR=0.51, 95% CI 0.30–0.85; $P=0.011$, respectively). CRP levels of and the degree of platelet activation were also significantly lower in patients carrying even one minor allele of CRP genes 1059G/C and SELP 1087G/A.

The association between various polymorphic variants in the endothelin-1 (END1) gene and CVD was demonstrated thus permitting to use it as a prognostic marker. A. Mansur et al. (2015) [41] tried to explain the importance of the relevance of the EDN1 polymorphisms for long-term survival in patients undergoing cardiac surgery with CPB. They performed a prospective study of 455 Caucasian patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and followed up for 5 years. The obtained genotypes

Таким образом, интерлейкины и фактор некроза опухолей являются наиболее изученными в контексте формирования индивидуальной предрасположенности к развитию СВР при кардиохирургических вмешательствах. Помимо этого, существуют данные о роли фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), в развитии системного воспаления. MIF вызывает торможение миграции фагоцитирующих клеток, участвует в их мобилизации в очаг воспаления. Наряду с TNF- α и IL1 он участвует в каскаде реакций эндотоксического шока, возможно, контролируя уровень TNF- α . Было проведено исследование влияния полиморфизма гена MIF в вариативном сайте -173G>C на содержание данного цитокина в плазме крови у 45 пациентов, подвергнутых реваскуляризации в условиях ИК, и у 34 — на работающем сердце. В группе пациентов с ИК было обнаружено повышение концентрации циркулирующего MIF у носителей гетерозигот по изученному гену, в то время как во второй группе пациентов значимых различий по данному показателю отмечено не было [39].

Роль полиморфизма генов клеточной адгезии, гемостаза и сосудистой реактивности в развитии СВР у пациентов с ССЗ. Известно, что воспалительный и окислительный каскады, вызванные ишемией и реперфузией, прежде всего, затрагивают эндотелий [12]. Активация эндотелия и лейкоцитов в процессе реперфузии оказывает прокоагулянтный и провоспалительный эффект, который в конечном итоге приводит к дисфункции эндотелия и неспособности регулирования местного кровотока. Наибольший эффект травмы эндотелия после ишемии/реперфузии, происходит на микроциркуляторном уровне. В результате активации эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы, способствующие их взаимодействию с нейтрофилами крови, в том числе и селектины (Р- и Е-селектины) [16].

Роль полиморфизма генов биологических путей, регулирующих воспаление, адгезионное взаимодействие клеток, гемостаз и сосудистую реактивность в связи с осложнениями, возникающими после КШ в условиях ИК, изучалась J.P.Mathew et al. [40]. В проспективном исследовании обследовано 443 пациентов, перенесших КШ с ИК. Генетическая панель состояла из 37 однонуклеотидных полиморфизмов. Обнаружено, что минорные аллели генов CRP 1059G/C и SELP 1087G/A связаны со снижением когнитивного дефицита (ОШ=0,37; 95%ДИ 0,16—0,78; $p=0,013$ и ОШ=0,51; 95%ДИ 0,30—0,85; $p=0,011$ соответственно). Концентрации CRP и степень активации тромбоцитов были также значительно ниже у пациентов, имевших даже одну минорную аллель генов CRP 1059G/C и SELP 1087G/A.

Подтверждена связь полиморфных вариантов гена эндотелина-1 (EDN1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что позволяет использовать его

and inferred haplotypes were analyzed for their associations with the five-year mortality rate (primary endpoint). The EDN1 gene T-1370G and K198N (rs5370) major alleles were registered in the study group in 83% and 77% of cases, respectively. The cardiovascular risk factors were equally distributed in patients with different genotype variants. The five-year mortality rate did not differ between different EDN1 T-1370G and K198N genotypes and haplotypes. A haplotype analysis revealed that carriers of the GT haplotype of EDN1 T-1370G G/K198N T had a higher risk of cardiovascular mortality than non-carriers ($P=0.0008$); however, this difference did not reach significance after adjusting for multiple testing. The authors concluded that the EDN1 polymorphism cannot be used as a prognostic marker for long-term survival in patients undergoing cardiac surgery with CPB [41].

J. Hinz et al. (2013) [42] analyzed the influence of the eNOS 894G/T gene variable site polymorphism on early clinical outcome in patients who underwent cardiac surgery with CPB. 500 Caucasian patients were enrolled in the study. The authors demonstrated that there was no significant difference between groups with different surgery outcomes (immediate and delayed complications) in EuroSCORE, SAPS II and APACHE II scoring; the cardiovascular risk factors were distributed equally among carriers of different genotypes of the eNOS 894G/T site. The early postoperative course was relatively the same in different genotype carriers; however, the ICU stay was significantly longer in the GT genotype carriers ($P=0.001$). The five-year follow-up demonstrated no significant differences in the mortality rates between the groups. Based on the obtained results the authors concluded that this polymorphism can not be used as a marker to identify high risk groups in heterogeneous patient population undergoing a cardiac surgery with CPB [42]. A summary of all genes described in this review is presented in Table.

Concluding the results of the literature search, we found that there was a very limited number of articles describing non-infectious SIRS in patients undergoing a cardiovascular surgery, including CABG, who are carriers of different alleles in genes involved in the inflammatory response [31—40]. At the same time, the problem of the contribution of gene polymorphisms in the SIRS development has been studied well in patients with various stages of sepsis [20—30] and in patients with severe trauma [21, 25, 26, 29, 30]. Studies carried out in CVD patients were mostly focused on genes encoding a variety of cytokines, of which TNF- α and IL6 were the most studied ones, but the data obtained by different researchers are contradictory. For example, one study demonstrated the effects of a «risk» genotype AA of the TNF- α gene (rs1800629) [32], whereas in other studies [33, 34], on the contrary, the protective influence of this genotype was reported. Similar results were demonstrated for the -174G>C (rs1800795) locus of the IL-6 gene: one study found a

Ассоциации между полиморфизмом ряда генов и СВР неинфекционного генеза у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.**Association between gene polymorphisms and non-infectious SIRS patients undergoing cardiovascular surgeries.**

Gene	Loci	Sample size (population)	«Risk» genotype	Reference
<i>TNF-α</i>	G-308A (rs1800629)	96 (UK)	AA	Bittar et al. 2006 [32]
<i>TNF-α</i>	G-308A (rs1800629)	81 (Russia)	GG, GA	Ponassenko et al. 2013 [33]
<i>TNF-α</i>	G-308A (rs1800629)	226 (Russia)	GG	Efremov et al. 2011 [34]
<i>TNF-β</i>	+252G>A (rs909253)	95 (Sweden)	TNFB2B2	Tomasdottir et al. 2003 [31]
<i>IL1β</i>	C+3953T (rs1143634)	226 (Russia)	CC	Efremov et al. 2011 [34]
<i>IL6</i>	-174G>C (rs1800795)	111 (Italy)	GG	Gaudino et al. 2003 [35]
<i>IL6</i>	-174G>C (rs1800795)	179 (Poland)	GC+CC	Wypasek et al. 2010 [36]
<i>IL6</i>	-174G>C (rs1800795)	168 (UK)	CC	Brull et al. 2001 [38]
<i>IL6</i>	-572G>C (rs1800796)	126 (France)	GC+CC	Jouan et al. 2012 [37]
<i>IL6</i>	-572G>C (rs1800796)	168 (UK)	GC+CC	Brull et al. 2001 [38]
<i>IL10</i>	-592C>A (rs180087)	126 (France)	CC	Jouan et al. 2012 [37]
<i>MIF</i>	-173G>C (rs755622)	79 (Germany)	GC	Lehmann et al. 2006 [39]
<i>CRP</i>	1059G>C (rs1800947)	443 (USA)	GG	Mathew et al. 2007 [40]

Примечание. Gene — ген; Loci — локус; Sample size (population) — объем выборки (популяции); «Risk» genotype — рискованный генотип; Reference — ссылка.

в качестве прогностического маркера. В исследовании А. Mansur et al. (2015) [41] предпринята попытка обосновать значимость полиморфизма EDN1 для долгосрочного прогноза выживания у пациентов, перенесших на кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК. Исследование являлось проспективным, и срок наблюдения за 455 пациентов европеоидной расы, перенесших операции на сердце с ИК, составил 5 лет. Были проанализированы ассоциации генотипов и возможных гаплотипов с уровнем смертности за 5 лет (первичная конечная точка). Мажорные аллели EDN1 T-1370G и K198N (rs5370) встречались в группе обследования в 83% и 77% случаев, соответственно. Установлено, что факторы сердечно-сосудистого риска равномерно распределены у лиц с различными вариантами генотипов. Уровень смертности за 5 лет не отличался между разными сочетаниями генотипов и гаплотипов EDN1 T-1370G и K198N. Анализ гаплотипов показал, что носители GT гаплотипа EDN1 T-1370G/ K198N имели более высокий риск сердечно-сосудистой смерти, чем неносители ($p=0,0008$); однако, эта разница не достигла значения после корректировки на множественность сравнения. Авторы заключили, что полиморфизм гена EDN1 не может использоваться как прогностический маркер при составлении долгосрочных прогнозов выживания у пациентов, перенесших кардиохирургические операции в условиях ИК.

В работе J. Hinz et al. (2013) [42] проанализировано влияние полиморфизма варибельного сайта eNOS 894 G/T на клинические исходы у пациентов, перенесших операции на сердце в условиях ИК. В исследование было включено 500 европеоидов. Авторы продемонстрировали, что между группами с разными исходами оперативного вмешательства (осложнения на госпитальном и отдаленном этапах наблюдения) нет существенных различий по значениям шкал EuroSCORE, SAPS II и

«risk» effect of the G/G genotype [35], and some others found a protective one [36, 38]. Studies of another allelic variant of the IL6 gene (rs1800796) performed in patients with CVD in France [37] and the UK [38] showed similar results about the connection of C allele and increased risk of SIRS.

In addition to these well-studied genes, there are also some works describing genes *TNF-β* [31], *IL1β* [36], *IL10* [37], *MIF* [39] and *CRP* [40] as predictors of SIRS development and complications after cardiac surgery. The authors of these studies point to the fact that there are common ways of genetic polymorphism influence on the postoperative period after cardiac surgeries with CPB.

Conclusion

Therefore, the study of polymorphism of genes encoding proteins involved in systemic inflammation after revascularization intervention is promising for identification of risk groups in CVD patients and the development of preventive strategy that can help reduce the severity of SIRS in patients undergoing cardiac surgeries. Detection of genomic predictors of SIRS is highly urgent for applied cardiology and cardiac surgery (for improving positive outcomes after CABG), as well as for basic science (obtaining of new knowledge about the contribution of gene polymorphisms involved in regulation of homeostasis to non-infectious SIRS).

Acknowledgments. We are particularly indebted to the Anton G. Kutikhin, MD, (Laboratory of Genome Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia) and Arseniy G. Yuzhalin (Oxford Institute for Radiation Oncology, Oxford, UK) for their valuable comments and assistance in preparing this review.

APACHE II, сердечно-сосудистые факторы риска равномерно распределены между носителями раз-

личных генотипов сайта eNOS 894 G/T. Характеристики раннего послеоперационного периода довольно равномерны у носителей различных генотипов, однако средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии значимо больше у носителей генотипа GT ($p=0,001$). При этом при наблюдении пациентов в течение 5 лет значимых различий в уровне смертности между носителями различных генотипов отмечено не было. На основании полученных данных авторы сделали вывод о невозможности использования данного генетического маркера в качестве предикативного для идентификации группы высокого риска в гетерогенной популяции индивидов, перенесших операции на сердце в условиях ИК [42]. Краткая информация по всем описанным в данном обзоре генам представлена в таблице.

Подводя итоги литературного поиска, установили, что работ, которые бы описывали СВР неинфекционной природы у пациентов, перенесших кардиохирургические операции, в том числе и КШ, и являющихся носителями различных аллельных вариантов генов, так или иначе задействованных в воспалительном ответе, немного [31–40]. Вместе с тем, проблема вклада полиморфизма генов в развитие СВР достаточно хорошо изучена на примере пациентов с различными стадиями септического процесса [20–30], а также у пациентов с тяжелыми травмами [21, 25, 26, 29, 30]. Исследования, проведенные на выборках больных ССЗ, в основном посвящены генам, кодирующим различные цитокины, среди которых наибольшей изученностью характеризуются TNF- α и IL6, причем данные, полученные разными исследователями, достаточно противоречивы. Так, в одном исследовании показаны рискованные эффекты генотипа AA гена TNF- α (rs1800629) [32], тогда как в ряде других работ [33, 34], наоборот, сообщается о протективных свойствах данного генотипа. Аналогичные результаты также показаны для локуса -174 G>C (rs1800795) гена IL6 — в одном исследовании был обнаружен рискованный эффект генотипа G/G [35], а в ряде других — протективный [36, 38]. Исследования другого аллельного варианта гена IL6

(rs1800796), выполненные у пациентов с ССЗ из Франции [37] и Великобритании [38], показали сходные результаты о связи носительства аллеля С и повышения риска развития СВР.

Помимо вышеперечисленных генов, характеризующихся наибольшей изученностью, встречаются также единичные работы, посвященные использованию в качестве предикторов развития СВР и осложнений после кардиохирургических операций таких генов, как TNF- β [31], IL1 β [36], IL10 [37], MIF [39] и CRP [40]. Авторы всех перечисленных исследований указывают на то, что существуют общие закономерности влияния генетических вариаций различных функциональных систем белков на течение послеоперационного периода после проведения кардиохирургических вмешательств в условиях ИК.

Заключение

Таким образом, изучение полиморфизма генов, кодирующих белки, участвующие в системном воспалении после проведения кардиохирургических вмешательств, в том числе и реваскуляризирующих процедур, довольно перспективно для идентификации групп риска и разработки системы профилактических мер, что может помочь снизить риски развития и тяжести течения СВР у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Определение геномных предикторов СВР является чрезвычайно актуальным как для прикладной кардиологии и кардиохирургии (в контексте повышения благоприятных исходов после КШ), так и для фундаментальной науки (получение новых знаний о роли полиморфизма генов взаимосвязанных систем регулирования гомеостаза в системном воспалении неинфекционного генеза).

Благодарности. Авторы выражают благодарность с.н.с. лаборатории геномной медицины, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово, Россия) Кутихину А. Г. и сотруднику Оксфордского института радиационной онкологии (г. Оксфорд, Великобритания) Южалину А. Е. за ценные комментарии и помощь в написании данного обзора.

Литература

1. *GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators*. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PMID: 25530442
2. www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls
3. *Pennington D.G.* The impact of new technology on cardiothoracic surgical practice. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (1): 10–18. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2005.11.031. PMID: 16368328
4. Черных М.А., Невеitseva О.А., Таланова В.Ф. Операция аортокоронарного шунтирования — этап подготовки студентов ко всероссийской олимпиаде по хирургии. *Вестн. СМУС Челябинской обл.* 2016; 1 (12): 48–51.
5. Барбараш Л.С., Григорьев Е.В. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. Кемерово: Кузбассвузиздат; 2013: 149.
6. Радовилко А.С. Профилактика осложнений после операций с искусственным кровообращением (дайджест публикаций). *Комплексные*

References

1. *GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators*. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PMID: 25530442
2. www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls
3. *Pennington D.G.* The impact of new technology on cardiothoracic surgical practice. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (1): 10–18. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2005.11.031. PMID: 16368328
4. *Chernykh M.A., Neveitseva O.A., Talanova V.F.* Coronary Artery Bypass Surgery (CABS) — stage training students to all-russian olympiad on surgery. *Vestnik SMUS Chelyabinskoi Oblasti*. 2016; 1 (12): 48–51. [In Russ.]
5. *Barbarash L.S., Grigoryev E.V.* Systemic inflammatory response in cardiac surgery. Кемерово: Kuzbassvuzizdat; 2013: 149. [In Russ.]
6. *Radivilko A.S.* Prevention of complications after surgery with cardiopulmonary bypass. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistyykh Zabole-*

- проблемы серд.-сосуд. заболеваний. 2016; 5 (3): 117-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-117-123
7. Dos Santos E.R., Lopes C.T., Maria V.L., de Barros A.L. Risk factors for decreased cardiac output after coronary artery bypass grafting: a prospective cohort study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2016; pii: 1474515116681373. DOI: 10.1177/1474515116681373. PMID: 27888199
 8. Tabei T., Ito H., Usui K., Kuroda S., Kawahara T., Terao H., Fujikawa A., Makiyama K., Yao M., Matsuzaki J. Risk factors of systemic inflammation response syndrome after endoscopic combined intrarenal surgery in the modified Valdivia position. *Int. J. Urol.* 2016; 23 (8): 687-692. DOI: 10.1111/iju.13124. PMID: 27184104
 9. Belhaj A. Actual knowledge of systemic inflammation reaction during cardiopulmonary bypass. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2012; 7 (3): 165-169. DOI: 10.2174/157489012803832784. PMID: 23016709
 10. Афанасьева А.Н., Одинцова И.Н., Удуд В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия. *Анестезиология и реаниматология.* 2007; 4: 67-71. PMID: 17929493
 11. Ашиткова Н.В., Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Солдатова И.Г., Беляева И.Д., Эверстова Т.Н., Кыштымков М.В., Давыдова Н.В., Продеус А.П., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина 2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций. *Педиатрия.* 2009; 87 (3): 80-85.
 12. Wheeler D.S., Wong H.R., Shanley T.P. Science and practice of pediatric critical care medicine. London: Springer; 2009: 195.
 13. Кириус Н.И., Артамонов Р.Г., Смирнов И.Е. Оксид азота и хронические болезни пищеварительного тракта у детей. *Педиатрия.* 2007; 86 (5): 113-116.
 14. Adams A.J. Targeting the endothelium. *Signa Vitae.* 2010; 5: 17-23. DOI: 10.22514/SV51.092010.4
 15. Hennes O., Bein B. Severe systemic inflammation response syndrome after minimal invasive extracorporeal circulation. *Anaesthesia.* 2008; 63 (6): 674-675. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05550.x. PMID: 18477287
 16. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. СПб.: Питер; 2003: 853.
 17. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Прогностическое значение дисфункции почек в ближайшем и отдаленном периоде после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология.* 2015; 55 (11): 73-78. DOI: 10.18565/cardio.2015.11.73-78. PMID: 27125109
 18. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс. *Цитокины и воспаление.* 2008; 7 (4): 3-10.
 19. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6 (2): 103-108. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108
 20. Рызанова Ф.Ф., Пикун О.И., Файзуллина Р.А., Гаифуллина Р.Ф., Рызанов А.А., Кравцова О.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина.* 2010; 45: 41-43.
 21. Agbeko R.S., Fidler K.J., Allen M.L., Wilson P., Klein N.J., Peters M.J. Genetic variability in complement activation modulates the systemic inflammatory response syndrome in children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11 (5): 561-567. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181d900ba. PMID: 20351616
 22. Bosques-Padilla F.J., Vázquez-Elizondo G., González-Santiago O., Del Follo-Martínez L., González O.P., González-González J.A., Maldonado-Garza H.J., Garza-González E. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis and risk of persistent systemic inflammatory response syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2015; 349 (3): 206-211. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000392. PMID: 25545390
 23. Bronkhorst M.W., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., van Lieshout E.M. Risk of infection and sepsis in severely injured patients related to single nucleotide polymorphisms in the lectin pathway. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (13): 1818-1826. DOI: 10.1002/bjs.9319. PMID: 24227370
 24. Bronkhorst M.W., Boyé N.D., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., Van Lieshout E.M. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor pathway increase susceptibility to infections in severely injured trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74 (3): 862-870. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827e1534. PMID: 23425749
 25. Kornblit B., Munthe-Fog L., Madsen H.O., Strøm J., Vindeløv L., Garred P. Association of HMGB1 polymorphisms with outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R83. DOI: 10.1186/cc6935. PMID: 18577209
 26. Kothari N., Bogra J., Abbas H., Kohli M., Malik A., Kothari D., Srivastava S., Singh P.K. Tumor necrosis factor genepolymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock. *Cytokine.* 2013; 61 (2): 676-681. DOI: 10.1016/j.cyt.2012.11.016. PMID: 23317877
 27. Michalek J., Svetlikova P., Fedora M., Klimovic M., Klapacova L., Bartosova D., Elbl L., Hrstkova H., Hubacek J.A. Bactericidal permeability increasing protein gene variants in children with sepsis. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (12): 2158-2164. DOI: 10.1007/s00134-007-0860-3. PMID: 17898994
 28. Michalek J., Svetlikova P., Fedora M., Klimovic M., Klapacova L., Bartosova D., Hrstkova H., Hubacek J.A. Interleukin-6 gene variants and the risk of sepsis development in children. *Hum. Immunol.* 2007; 68 (9): 756-760. DOI: 10.1016/j.humimm.2007.06.003. PMID: 17869650
 29. vanii. 2016; 5 (3): 117-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-117-123. [In Russ.]
 7. Dos Santos E.R., Lopes C.T., Maria V.L., de Barros A.L. Risk factors for decreased cardiac output after coronary artery bypass grafting: a prospective cohort study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2016; pii: 1474515116681373. DOI: 10.1177/1474515116681373. PMID: 27888199
 8. Tabei T., Ito H., Usui K., Kuroda S., Kawahara T., Terao H., Fujikawa A., Makiyama K., Yao M., Matsuzaki J. Risk factors of systemic inflammation response syndrome after endoscopic combined intrarenal surgery in the modified Valdivia position. *Int. J. Urol.* 2016; 23 (8): 687-692. DOI: 10.1111/iju.13124. PMID: 27184104
 9. Belhaj A. Actual knowledge of systemic inflammation reaction during cardiopulmonary bypass. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2012; 7 (3): 165-169. DOI: 10.2174/157489012803832784. PMID: 23016709
 10. Afanasyeva A.N., Odintsova I.N., Uduv V.V. Endogenous intoxication and systemic inflammatory response syndromes: similarity and differences. *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2007; 4: 67-71. PMID: 17929493. [In Russ.]
 11. Ashitkova N.V., Volodin N.N., Degtyareva M.V., Soldatova I.G., Belyaeva I.D., Everstova T.N., Kyshtymov M.V., Davydova N.V., Prodeus A.P., Koto A.Yu., Simbirtsev A.S. Efficacy of recombinant human interleukin 2 in the treatment of neonatal sepsis and severe neonatal infections. *Pediatrics.* 2009; 87 (3): 80-85. [In Russ.]
 12. Wheeler D.S., Wong H.R., Shanley T.P. Science and practice of pediatric critical care medicine. London: Springer; 2009: 195.
 13. Kirnys N.I., Artamonov R.G., Smirnov I.E. Nitrogen oxide and chronic pathology of alimentary tract in children. *Pediatrics.* 2007; 86 (5): 113-116. [In Russ.]
 14. Adams A.J. Targeting the endothelium. *Signa Vitae.* 2010; 5: 17-23. DOI: 10.22514/SV51.092010.4
 15. Hennes O., Bein B. Severe systemic inflammation response syndrome after minimal invasive extracorporeal circulation. *Anaesthesia.* 2008; 63 (6): 674-675. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05550.x. PMID: 18477287
 16. Eryukhin I.A., Gelfand B.R., Shlyapnikov S.A. Surgical infections. Sankt-Peterburg: Piter; 2003: 853. [In Russ.]
 17. Iskenderov B.G., Sisina O.N. Predictive value of renal dysfunction for early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya.* 2015; 55 (11): 73-78. DOI: 10.18565/cardio.2015.11.73-78. PMID: 27125109. [In Russ.]
 18. Gusev E.Yu., Yurchenko L.N., Chereshev V.A., Zhuravleva Yu.A., Solomatina L.V. Chronic systemic inflammation as typical pathological process. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2008; 7 (4): 3-10. [In Russ.]
 19. Puzryeva L.V., Safonov A.D. Cytokines genetic polymorphism: the past and the future. *Infektsiya i Immunitet.* 2016; 6 (2): 103-108. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108. [In Russ.]
 20. Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Faizullina R.A., Gaifullina R.F., Rizvanov A.A., Kravtsova O.A. Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes. *Prakticheskaya Meditsina.* 2010; 45: 41-43. [In Russ.]
 21. Agbeko R.S., Fidler K.J., Allen M.L., Wilson P., Klein N.J., Peters M.J. Genetic variability in complement activation modulates the systemic inflammatory response syndrome in children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11 (5): 561-567. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181d900ba. PMID: 20351616
 22. Bosques-Padilla F.J., Vázquez-Elizondo G., González-Santiago O., Del Follo-Martínez L., González O.P., González-González J.A., Maldonado-Garza H.J., Garza-González E. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis and risk of persistent systemic inflammatory response syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2015; 349 (3): 206-211. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000392. PMID: 25545390
 23. Bronkhorst M.W., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., van Lieshout E.M. Risk of infection and sepsis in severely injured patients related to single nucleotide polymorphisms in the lectin pathway. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (13): 1818-1826. DOI: 10.1002/bjs.9319. PMID: 24227370
 24. Bronkhorst M.W., Boyé N.D., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., Van Lieshout E.M. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor pathway increase susceptibility to infections in severely injured trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74 (3): 862-870. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827e1534. PMID: 23425749
 25. Kornblit B., Munthe-Fog L., Madsen H.O., Strøm J., Vindeløv L., Garred P. Association of HMGB1 polymorphisms with outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R83. DOI: 10.1186/cc6935. PMID: 18577209
 26. Kothari N., Bogra J., Abbas H., Kohli M., Malik A., Kothari D., Srivastava S., Singh P.K. Tumor necrosis factor genepolymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock. *Cytokine.* 2013; 61 (2): 676-681. DOI: 10.1016/j.cyt.2012.11.016. PMID: 23317877
 27. Michalek J., Svetlikova P., Fedora M., Klimovic M., Klapacova L., Bartosova D., Elbl L., Hrstkova H., Hubacek J.A. Bactericidal permeability increasing protein gene variants in children with sepsis. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (12): 2158-2164. DOI: 10.1007/s00134-007-0860-3. PMID: 17898994
 28. Michalek J., Svetlikova P., Fedora M., Klimovic M., Klapacova L., Bartosova D., Hrstkova H., Hubacek J.A. Interleukin-6 gene variants and the risk of sepsis development in children. *Hum. Immunol.* 2007; 68 (9): 756-760. DOI: 10.1016/j.humimm.2007.06.003. PMID: 17869650
 29. Pappachan J.V., Coulson T.G., Child N.J., Markham D.J., Nour S.M., Pullett M.C., Rose-Zerilli M.J., de Courcey-Golder K., Barton S.J., Yang I.A., Hol-

29. Pappachan J.V., Coulson T.G., Child N.J., Markham D.J., Nour S.M., Pullett M.C., Rose-Zerilli M.J., de Courcey-Golder K., Barton S.J., Yang I.A., Holway J.W. Mortality in adult intensive care patients with severe systemic inflammatory response syndromes is strongly associated with the hypo-immune TNF-238A polymorphism. *Immunogenetics*. 2009; 61 (10): 657-662. DOI: 10.1007/s00251-009-0395-6. PMID: 19714324
30. Smithson A., Perello R., Aibar J., Espinosa G., Tassies D., Freire C., Castro P., Suarez B., Lozano F., Nicolas J.M. Genotypes coding for low serum levels of mannose-binding lectin are underrepresented among individuals suffering from noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17 (3): 447-453. DOI: 10.1128/00140375-09. PMID: 20042521
31. Tomasdottir H., Hjartarson H., Ricksten A., Wasslavik C., Bengtsson A., Ricksten S.E. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (4): 944-949. DOI: 10.1213/01.ANE.0000078574.76915.11. PMID: 14500138
32. Bittar M.N., Carey J.A., Barnard J.B., Pravica V., Deiraniya A.K., Yonan N., Hutchinson I.V. Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (1): 132-138. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.037. PMID: 16368349
33. Понасенко А.В., Манько Ю.С., Головкин А.С. Взаимосвязь вариабельности генов регуляторных молекул воспаления с осложнениями раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Международ. науч.-исслед. журнал*. 2013; 7: 48-49.
34. Ефремов А.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Сафронов И.Д., Самсонова Е.Н., Пустоветова М.Г. Полиморфизм генов ФНО- α , IL-1 β , iNOS и особенности системной воспалительной реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011; 3: 63-66.
35. Gaudio M., Di Castelnuovo A., Zamparelli R., Andreotti F., Burzotta F., Iacoviello L., Glietta F., Alessandrini F., Nasso G., Donati M.B., Maseri A., Schiavella R., Possati G. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126 (4): 1107-1112. DOI: 10.1016/S0022. PMID: 14566255
36. Wypasek E., Undas A., Snizek-Maciejewska M., Kapelak B., Plicner D., Stepień E., Sadowski J. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6 -2174G>C gene polymorphism. *Ann. Clin. Biochem.* 2010; 47 (Pt 4): 343-349. DOI: 10.1258/acb.2010.090305. PMID: 20592333
37. Jouan J., Golmard L., Benhamouda N., Durrleman N., Golmard J.L., Ceccaldi R., Trinquant L., Fabiani J.N., Tartour E., Jeunemaitre X., Menasché P. Gene polymorphisms and cytokine plasma levels as predictive factors of complications after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144 (2): 467-473. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.022. PMID: 22264418
38. Brull D.J., Montgomery H.E., Sanders J., Dhamrait S., Luong L., Rumley A., Lowe G.D., Humphries S.E. Interleukin-6 gene -174g>c and -572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21 (9): 1458-1463. DOI: 10.1161/hq0901.094280. PMID: 11557672
39. Lehmann L.E., Schroeder S., Hartmann W., Dewald O., Book M., Weber S.U., Schewe J.C., Stüber F. A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30 (1): 59-63. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.01.058. PMID: 16527487
40. Mathew J.P., Podgoreanu M.V., Grocott H.P., White W.D., Morris R.W., Stafford-Smith M., Mackensen G.B., Rinder C.S., Blumenthal J.A., Schwinn D.A., Newman M.F.; PEGASUS Investigative Team. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (19): 1934-1942. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.080. PMID: 17498578
41. Mansur A., Steinau M., Popov A.F., Milenovic S., Bireta C., Weymann A., Schotola H., Wiese C.H., Beissbarth T., Tzvetkov M., Hinz J. Genetic polymorphisms in endothelin-1 as predictors for long-term survival and the cardiac index in patients undergoing on-pump cardiac surgery. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0131155. DOI: 10.1371/journal.pone.0131155. PMID: 26121692
42. Hinz J., Schöndorf D., Bireta C., Lipke C., Moerer O., Bergmann I., Wiese C.H., Mansur A., Schotola H., Sabashnikov A., Quintel M., Schoendube F.A., Popov A.F. The eNOS 894G/T gene polymorphism and its influence on early and long-term mortality after on-pump cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 8: 199. DOI: 10.1186/1749-8090-8-199. PMID: 24161078
- loway J.W. Mortality in adult intensive care patients with severe systemic inflammatory response syndromes is strongly associated with the hypo-immune TNF-238A polymorphism. *Immunogenetics*. 2009; 61 (10): 657-662. DOI: 10.1007/s00251-009-0395-6. PMID: 19714324
30. Smithson A., Perello R., Aibar J., Espinosa G., Tassies D., Freire C., Castro P., Suarez B., Lozano F., Nicolas J.M. Genotypes coding for low serum levels of mannose-binding lectin are underrepresented among individuals suffering from noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17 (3): 447-453. DOI: 10.1128/00140375-09. PMID: 20042521
31. Tomasdottir H., Hjartarson H., Ricksten A., Wasslavik C., Bengtsson A., Ricksten S.E. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (4): 944-949. DOI: 10.1213/01.ANE.0000078574.76915.11. PMID: 14500138
32. Bittar M.N., Carey J.A., Barnard J.B., Pravica V., Deiraniya A.K., Yonan N., Hutchinson I.V. Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (1): 132-138. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.037. PMID: 16368349
33. Ponasenko A.V., Manko Yu.S., Golovkin A.S. Relationship polymorphisms in genes of regulatory molecules inflammation with sirs in early postoperative period in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Mezhdunarodnyi Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*. 2013; 7: 48-49. [In Russ.]
34. Efremov A.V., Berezikova E.N., Shilov S.N., Safronov I.D., Samsonova E.N., Pustovetova M.G. Gene polymorphism of TNF- α , IL-1 β , iNOS and features systemic inflammatory response in patients with chronic heart failure. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2011; 3: 63-66. [In Russ.]
35. Gaudio M., Di Castelnuovo A., Zamparelli R., Andreotti F., Burzotta F., Iacoviello L., Glietta F., Alessandrini F., Nasso G., Donati M.B., Maseri A., Schiavella R., Possati G. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126 (4): 1107-1112. DOI: 10.1016/S0022. PMID: 14566255
36. Wypasek E., Undas A., Snizek-Maciejewska M., Kapelak B., Plicner D., Stepień E., Sadowski J. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6 -2174G>C gene polymorphism. *Ann. Clin. Biochem.* 2010; 47 (Pt 4): 343-349. DOI: 10.1258/acb.2010.090305. PMID: 20592333
37. Jouan J., Golmard L., Benhamouda N., Durrleman N., Golmard J.L., Ceccaldi R., Trinquant L., Fabiani J.N., Tartour E., Jeunemaitre X., Menasché P. Gene polymorphisms and cytokine plasma levels as predictive factors of complications after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144 (2): 467-473. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.022. PMID: 22264418
38. Brull D.J., Montgomery H.E., Sanders J., Dhamrait S., Luong L., Rumley A., Lowe G.D., Humphries S.E. Interleukin-6 gene -174g>c and -572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21 (9): 1458-1463. DOI: 10.1161/hq0901.094280. PMID: 11557672
39. Lehmann L.E., Schroeder S., Hartmann W., Dewald O., Book M., Weber S.U., Schewe J.C., Stüber F. A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30 (1): 59-63. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.01.058. PMID: 16527487
40. Mathew J.P., Podgoreanu M.V., Grocott H.P., White W.D., Morris R.W., Stafford-Smith M., Mackensen G.B., Rinder C.S., Blumenthal J.A., Schwinn D.A., Newman M.F.; PEGASUS Investigative Team. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (19): 1934-1942. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.080. PMID: 17498578
41. Mansur A., Steinau M., Popov A.F., Milenovic S., Bireta C., Weymann A., Schotola H., Wiese C.H., Beissbarth T., Tzvetkov M., Hinz J. Genetic polymorphisms in endothelin-1 as predictors for long-term survival and the cardiac index in patients undergoing on-pump cardiac surgery. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0131155. DOI: 10.1371/journal.pone.0131155. PMID: 26121692
42. Hinz J., Schöndorf D., Bireta C., Lipke C., Moerer O., Bergmann I., Wiese C.H., Mansur A., Schotola H., Sabashnikov A., Quintel M., Schoendube F.A., Popov A.F. The eNOS 894G/T gene polymorphism and its influence on early and long-term mortality after on-pump cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 8: 199. DOI: 10.1186/1749-8090-8-199. PMID: 24161078

Received 01.03.17

Поступила 01.03.17

Оценка эффективности ингаляционного колистина при нозокомиальной пневмонии

А. Н. Кузовлев¹, А.К. Шабанов^{1,2}, А. М. Голубев¹, В. В. Мороз¹

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

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Assessment of Aerosolized Colistin Efficacy for Nosocomial Pneumonia

A. N. Kuzovlev¹, A. K. Shabanov^{1,2}, A. M. Golubev¹, V. V. Moroz¹

¹ 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

² N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russia

Целью исследования — оценка эффективности ингаляционного колистина (ИК) в качестве дополнения к системной антибиотикотерапии в лечении нозокомиальной пневмонии (НП).

Материалы и методы. В данное обсервационное исследование было включено 90 реаниматологических пациентов с НП. В качестве основного критерия эффективности лечения оценивали разрешение НП. В качестве вторичных критериев эффективности лечения оценивали эрадикацию возбудителей из мокроты, время перевода больных на самостоятельное дыхание, время пребывания в отделении реаниматологии и летальность. Больных были разделены на 2 группы: Гр. 1 ($n=48$) — добавление ИК к системным антибиотикам; Гр. 2 ($n=42$) — смена системных антибиотиков в соответствии с чувствительностью. Группы были сравнимы по основным характеристикам. Ингаляционный колистин назначали в дозе 2 млн. ЕД 3 раза/сут. (Кселлия Фармасьютикалс АпС, Дания) в Гр. 1. Режим системной антибактериальной терапии при назначении ИК не меняли. Статистический анализ выполнили с помощью программного пакета Statistica 7.0 (M, σ , Newman—Keuls test; $p<0,05$).

Результаты. В данном исследовании продемонстрировали эффективность ингаляционного колистина 2 млн. ЕД 3 р/сут. в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении НП, вызванной полирезистентными грам-отрицательными возбудителями: частота разрешения НП составила 75% (против 52% в Гр. 2, $p=0.0295$); эрадикация патогенных микроорганизмов к 7-м сут. лечения была достигнута у 80% в Гр. 1 и у 60% в Гр. 2 ($n=12$) ($p>0,05$); в Гр. 1 перевод на самостоятельное дыхание был выполнен раньше, чем в Гр. 2 — $7,6\pm1,6$ сут. в Гр. 1 против $11,7\pm3,4$ сут. в Гр. 2 ($p=0.0000$); в Гр. 1 сроки пребывания в отделении реаниматологии были меньше, чем в Гр. 2 — $12,0\pm3,4$ сут. в Гр. 1 против $16,3\pm3,4$ сут. в Гр. 2 ($p=0.0000$).

Заключение. Применение ингаляционного колистина 2 млн. ЕД 3 р/сут. эффективно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грам-отрицательными возбудителями. Данное модифицированное лечение способствует более быстрому разрешению пневмонии, более раннему переводу пациентов на самостоятельное дыхание и сокращению сроков пребывания в отделении реаниматологии. Добавление ингаляционного колистина к системным антибиотикам следует рассматривать как возможный алгоритм лечения при неэффективности первой линии антибиотикотерапии.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония; ингаляционный колистин; ингаляционные антибиотики; небулайзер

The aim of the study was the assessment of aerosolized colistin (AC) efficacy as adjunctive therapy to systemic antibiotic therapy for nosocomial pneumonia (NP).

Materials and methods. This observation study included 90 NP patients under critical care. The primary criterion of therapy efficacy was NP resolution. As the secondary criteria of therapy efficacy, eradication of germs from sputum, the time to patients' spontaneous breathing, the time in critical care unit, and mortality were evaluated. Patients were split into 2 groups: Gr.1 ($n=48$) — systemic antibiotics combined with AC; Gr. 2 ($n=42$) — systemic antibiotics cross over due to sensitivity. The groups were comparable in main characteristics. Aerosolized colistin was dosed 2 mln. U 3 times/day (Xellia Pharmaceuticals ApS, Denmark) in Gr. 1. The regimen of systemic antibiotic therapy was not changed upon AC prescription. Statistical analysis was carried out using Statistica 7.0 (M, σ , Newman—Keuls test; $P<0.05$).

Адресс для корреспонденции:

Артем Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Artem Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Results. This study has demonstrated efficacy of aerosolized colistin 2 mln. U 3 times/day as adjuvant therapy to systemic antibiotic therapy for NP caused by multidrug-resistant gram-negative germs: the NP resolution rate was 75% (versus 52% in Gr. 2, $P=0.0295$); eradication of pathogens by therapy day 7 was achieved in 80% in Gr. 1 and 60% Gr. 2 ($n=12$) ($P>0.05$); in Gr. 1, spontaneous breathing took place earlier than in Gr. 2 — 7.6 ± 1.6 days in Gr. 1 versus 11.7 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P=0.0000$); in Gr. 1, the critical care unit duration was shorter than in Gr. 2 — 12.0 ± 3.4 days in Gr. 1 versus 16.3 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P=0.0000$).

Conclusions. Aerosolized colistin 2 mln. U 3 times a day is an effective adjuvant therapy combined with systemic antibiotic therapy for nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative germs. This modified treatment assisted faster pneumonia resolution, earlier spontaneous breathing of patients, and shorter time in the intensive care unit. Addition of aerosolized colistin to systemic antibiotics should be regarded as a possible algorithm of treatment in a case of inefficient first-line antibiotic therapy.

Keywords: nosocomial pneumonia; aerosolized colistin; aerosolized antibiotics; nebuliser

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-60-73

Введение

Нозокомиальная пневмония — заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме новых очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч. и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и др.), при исключении инфекций, которые имелись в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар [1].

Нозокомиальная пневмония (НП) — вторая по частоте встречаемости нозокомиальная инфекция в отделениях реаниматологии и наиболее распространенная у пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (9–27%). В России в 2006 г. было зарегистрировано 25852 случая НП (заболеваемость 0,8/1000 больных). Нозокомиальная пневмония развивается у 0,5–0,8% госпитализированных больных, а в отделениях реаниматологии — в 10–15 раз чаще (9–24% при ИВЛ более 48 часов). Встречаемость НП в отделениях реаниматологии достигает 25–44%. По данным зарубежных исследователей НП регистрируют в 1,4 случае на 1000 дней ИВЛ в общих отделениях реаниматологии и в 3,5 случаях на 1000 дней ИВЛ в отделениях реаниматологии хирургического профиля. По данным отечественных исследований частота НП у хирургических больных составляет 6% после плановых хирургических вмешательств и 15% после экстренных. 86% НП — вентилятор-ассоциированные. Частота развития вентилятор-ассоциированной пневмонии составляет 22% в плановой хирургии при ИВЛ более 2-х суток; 34,5% в экстренной абдоминальной хирургии; до 55% при развитии острого респираторного дистресс-синдрома. Риск развития НП максимален в первые 5 сут. ИВЛ, далее он снижается на 2%/сут. в течение 5–10 сут. ИВЛ и позднее — на 1%/сут. Около 50% антибиотиков, назначаемых в отделениях реаниматологии, используются для лечения НП [1–6].

По оценкам исследователей появление в медицине антибиотиков позволило снизить общую летальность при внебольничной пневмонии на 25%

Introduction

Nosocomial pneumonia is a disease characterized by appearance on the X-ray image of new focal infiltrative lesions in the lungs 48 hrs. and more after hospitalization supported with clinical data confirming their infectious nature (a new wave of fever, purulent sputum or purulent discharge from the tracheobronchial tree, leukocytosis etc.), provided the infections present in the incubation period at the time of patient admission have been eliminated [1].

Nosocomial pneumonia (NP) is the second most frequent nosocomial infection in intensive care units and the most widely spread among patients on artificial lung ventilation (ALV) (9–27%). In 2006, 25852 NP cases (morbidity is 0.8/1000 patients) were recorded in Russia. 0.5–0.8% of inpatients develop nosocomial pneumonia and those in intensive care units — 10–15 times more frequently (9–24% at ALV longer than 48 hours). NP incidence in intensive care units reaches 25–44%. According to international researchers, NP is registered in 1.4 cases per 1000 days of ALV in general intensive care units and in 3.5 cases per 1000 days of ALV in surgical intensive care units. According to domestic investigations, NP incidence in surgical patients is 6% after elective surgeries and 15% after emergency surgeries. 86% of NP are associated with ventilation. The incidence of ventilation-associated pneumonia is 22% for elective surgery at ALV lasting longer than 2 days; 34.5% for abdominal emergency surgery; up to 55% for development of acute respiratory distress syndrome. The risk of NP development is maximal during the first 5 days of ALV, thereafter it decreases by 2%/day during 5–10 days of ALV, and later — by 1%/day. About 50% of antibiotics prescribed in intensive care units are used for NP [1–6].

According to researchers, appearance of antibiotics in medicine has allowed reducing the total mortality of community-acquired pneumonia by 25%, and by 30% — in case of NP, by 75% — in case of bacterial endocarditis, and by 60% in case of bacterial meningitis. However, development of antibiotic resistance considerably complicates NP treatment and worsens its results [7]. Many microorganisms, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burk-*

и на 30% — при НП, на 75% — при бактериальном эндокардите и на 60% при бактериальных менингитах. Но развитие антибиотикорезистентности значительно осложняет лечение НП и ухудшает его результаты [7]. Многие микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas* spp., обладают способностью формировать биопленки, что защищает их от действия иммунной системы и антибиотиков. В отделениях реаниматологии США и Европы в настоящее время 15–20% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* полирезистентны. Еще большие опасения вызывают карбапенем-резистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae* [8–9]. К сожалению, разработка принципиально новых эффективных антибиотиков в настоящее время затруднена по многим причинам (научные, экономические, юридические, организационные и др.) и перспектив их создания в ближайшее время нет. Существуют различные пути решения данной проблемы: изменение методологии научного поиска новых антибиотиков и точек приложения действия новых антибиотиков; изучение методов модуляции иммунной системы организма-хозяина в качестве компонента противоинфекционной защиты; коррекция приемов регулирования протоколов клинических исследований новых антибиотиков; решение экономических проблем, связанных с созданием новых антибиотиков; контроль использования антибиотиков в стационарах и др. [1–8]

Важной проблемой антибиотикотерапии НП является плохое проникновение внутривенных антибиотиков в легкие: традиционное внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия не позволяет добиться их бактерицидной концентрации в легких, что приводит к увеличению резистентности микроорганизмов и длительности антибиотикотерапии [10]. Поэтому перспективным направлением антибиотикотерапии НП является использование ингаляционных антибиотиков.

Цель исследования — оценка эффективности ингаляционного колестилина (ИК) в качестве дополнения к системной антибиотикотерапии в лечении НП.

Материал и методы

Данное обсервационное одноцентровое исследование было проведено в 2014–2016 гг. на базе НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (Москва, Россия). Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, Национальными стандартами и рекомендациями НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНҚЦ РР.

В исследование были включены пациенты с хирургическими абдоминальными инфекциями, осложненными НП. Использовали следующие критерии включения и исключения (рис. 1).

Критерии включения:

- пациент в отделении реаниматологии;
- наличие хирургической абдоминальной инфекции;

holderia spp., *Stenotrophomonas* spp., possess the ability of forming biofilms protecting them from the immune system and antibiotics effects. At present, in the US and European intensive care units, 15–20% of *Pseudomonas aeruginosa* strains are multidrug-resistant. Carbapenem-resistant strains *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* [8–9] cause even more concern. Unfortunately, development of principally new effective antibiotics is now difficult for various reasons (scientific, economic, legal, organizational, etc.) and there are no expectations that they will be created in the nearest future. There are different ways to address this problem: change the methodology of scientific inquiry for new antibiotics and applications of the effect of new antibiotics; study the methods of modulating the host's immune system as a component of anti-infective protection; correct the techniques of regulating clinical study protocols for new antibiotics; resolve economic problems related to creation of new antibiotics; control use of antibiotics in hospitals, and other [1–8].

An important problem of NP antibiotic therapy is poor penetration of intravenous antibiotics into lungs: conventional intravenous administration of broad-spectrum antibiotics does not allow achieving their bactericidal concentration in lungs, which entails higher resistance of microorganisms and longer antibiotic therapy [10]. Therefore, application of aerosolized antibiotics is a promising direction of NP antibiotic therapy.

The aim of the study was assessment of aerosolized colistin (AC) efficacy as adjunctive therapy to systemic antibiotic therapy for NP.

Materials and Methods

This observation single-center study was conducted in 2014–2016 on the base of V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center for Intensive Care Medicine (Moscow, Russia). The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration principles, National Standards, and Ethical Committee of the Federal Research and Clinical Center for Intensive Care Medicine. The study included patients with surgical abdominal infections complicated with NP. The following criteria were used for inclusion and exclusion (Fig. 1).

Inclusion Criteria:

- is a critical care unit patient;
- has a surgical abdominal infection;
- has NP;
- the current systemic antibiotic therapy is inefficient: NP clinical course shows no positive dynamics;
- age of 25–70 years.

Exclusion Criteria:

- incompliance with the inclusion criteria;
- APACHE II >26 points or a high risk of lethal outcome within the next 24 hrs.;
- pregnant women;
- polytrauma;
- colistin hypersensitivity;
- acute renal injury (creatinin over 250 $\mu\text{mol/l}$);
- acute hepatic failure (bilirubin over 34 mmol/l or prothrombin time over 23.7 sec);

- наличие НП;
- неэффективность проводимой системной антибиотикотерапии: отсутствие положительной динамики клинического течения НП;

• возраст 25–70 лет.

Критерии исключения:

- несоответствие критериям включения;
- АРАСНЕ II >26 баллов или высокий риск летального исхода в течение ближайших 24 ч.;
- беременные женщины;
- политравма;
- гиперчувствительность к колистину;
- острое повреждение почек (креатинин более 250 мкмоль/л);
- острая печеночная недостаточность (билирубин более 34 ммоль/л или протромбиновое время более 23,7 с);
- опухоли легких;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и легких в стадии декомпенсации; декомпенсированные обструктивные заболевания легких;
- миастения;
- иммунодефицит; длительный прием кортикостероидов, лечение глюкокортикостероидами в течение более 24 ч. от поступления в отделение реаниматологии;
- участие в других клинических исследованиях.

Пациентов включали в исследование при выявлении неэффективности используемого режима антибиотикотерапии, когда возникала необходимость либо смены режима системной антибиотикотерапии, либо добавления к существующему режиму ингаляционного колистина:

- Группа 1 (Гр. 1) — ингаляционный колистин 2 млн. ЕД 3 раза/сут. (Xселлия Фармасьютикалс АпС, Дания) в качестве дополнения к системной антибиотикотерапии; базовый режим антибиотикотерапии при этом оставался неизменным. Выбор ИК был основан на *in vitro* чувствительности микроорганизмов к нему.

- Группа 2 (Гр. 2) — коррекция режима системной антибиотикотерапии в соответствии с чувствительностью микроорганизмов: смена антибиотиков на цефоперазон/сульбактам ($n=20$, 48%), дорипенем ($n=3$, 7%), увеличение суточной дозировки меропенема до 6 г/сут ($n=23$, 51%).

При проведении анализа в качестве основного критерия эффективности лечения было принято разрешение НП на фоне проводимой антибиотикотерапии на 5-е сут. лечения: снижение температуры тела и лейкоцитоза, положительная динамика пневмонической инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки, снижение баллов по шкале Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), повышение индекса оксигенации. Разрешение НП служило критерием прекращения лечения ингаляционным колистином (ИК). Данное решение принимал лечащий врач.

В качестве вторичных критериев эффективности лечения оценивали эрадикацию возбудителей из мокроты к 7-м сут. лечения (микробиологическая эффективность лечения), время перевода больных на самостоятельное дыхание, время пребывания в отделении реаниматологии и 28-суточную летальность. Эффективность лечения оценивалась независимыми экспертами.

Протокол профилактики НП в отделении реаниматологии включал в себя подъем головного конца кровати, обработка полости рта водным раствором хлоргексидина (3 раза/сут.), раннее удаление назогастральных зон-

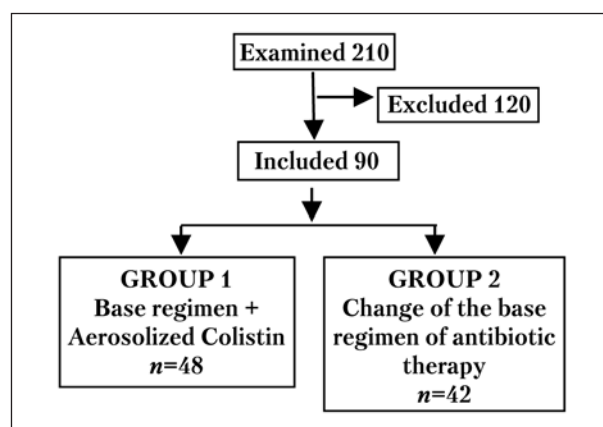


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование.

Fig. 1. Block diagram of patients' inclusion into the study.

Примечание. Examined — обследовано; Excluded — исключено; Included — включено. Для рис. 1–3, табл. 1, 2: Group(s) — группа(ы). Basic — базовый. Для рис. 1, табл. 2: regimen — режим. Для рис. 1, табл. 1, 3: Aerosolized — ингаляционный. Colistin — колистин; Change of — смена. Для рис. 1, табл. 1, 2: the antibiotic therapy — антибиотикотерапия.

- lung tumors;
- chronic decompensated cardiovascular and pulmonary diseases; decompensated obstructive lung diseases;
- myasthenia;
- immunodeficiency; lengthy intake of corticosteroids, лечение glucocorticosteroid therapy longer than 24 hrs. after admission to the intensive care unit;
- participation in other clinical studies.

Patients were included in the study when the applied antibiotic therapy regimen was found inefficient, when it became necessary either to change the systemic antibiotic therapy regimen or add aerosolized colistin to the existent regimen:

- GROUP 1 (Gr. 1) — aerosolized colistin 2 mln. U 3 times/day (Xellia Pharmaceuticals ApS, Denmark) as an adjuvant to systemic antibiotic therapy; the base antibiotic therapy regimen remained unchanged in this instance. AC was chosen based on *in vitro* susceptibility of microorganisms to it.

- GROUP 2 (Gr. 2) — correction of the systemic antibiotic therapy regimen in accordance with microorganisms' susceptibility: replacement of antibiotics with Cefoperazone/Sulbactam ($n=20$, 48%), Doripenem ($n=3$, 7%), increase of the daily dose of Meropenem to 6 g/day ($n=23$, 51%).

During analysis, the main adopted criterion of therapy effectiveness was NP resolution at the background of conducted antibiotic therapy on therapy day 5: decrease of body temperature and leukocytosis, positive dynamics of pneumonic infiltration according to chest X-ray, decrease of score according to Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), increase of oxygenation index. NP resolution was the criterion for termination of aerosolized colistin (AC) therapy. The decision was made by the attending physician.

The secondary effectiveness criteria assessed were eradication of germs from sputum by therapy day 7 (microbiological efficacy of therapy), time to spontaneous breathing, time in the intensive care unit, and 28-day mortality. Therapy effectiveness was evaluated by independent experts.

дов. Диагностика НП проводилась с использованием критериев, изложенных в Российских Национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» 2016 г., и оценки по шкале CPIS [1].

У всех пациентов, включенных в исследование, в день включения в исследование, на 5-е и 7-е сут. исследования был выполнен забор бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) для количественного микробиологического исследования (бактериологический анализатор «VITEK Compact», Biomerieux, Франция). Забор БАЛ проводили в операционной или при выполнении санационной фибробронхоскопии в отделении реаниматологии. Для доставки материала использовали транспортные среды «MEUS S.r.l.» (Pieve di Sacco, Италия). Предварительные результаты получали через 12 ч.; данные по виду возбудителя и чувствительности микроорганизмов — в течение 3–4 сут. Диагностическим считался титр микроорганизмов в БАЛ более 10^4 КОЕ/мл. Критерием полирезистентности микроорганизма была его нечувствительность к трем и более классам антибиотиков. В процессе данного исследования течение хирургической абдоминальной инфекции было стабильным и не требовало коррекции антибиотикотерапии.

Ингаляционный колестин назначали в дозе 2 млн. ЕД 3 раза/сут. (Кселлия Фармасьютикалс АпС, Дания) в Гр. 1. Режим системной антибактериальной терапии при назначении ИК не изменялся. Методика проведения ингаляции колестины соответствовала национальным рекомендациям [1]. Перед началом ингаляции антибиотика проводили санацию трахеобронхиального дерева. Введение ИК осуществляли при помощи небулайзера «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ирландия) в соответствии с инструкциями производителя. Использовали дыхательный контур без увлажнителя; удаляли фильтр-теплообменник на время ингаляции, размещали его на клапане выдоха; небулайзер помещали на аппарат ИВЛ в месте присоединения линии вдоха или на линию вдоха контура в 30 см от тройника; использовали дыхательный объем около 500 мл, поток газа около 40 л/мин, соотношение вдоха к выдоху более S, выключали потоковый триггер; ингаляцию проводили в течение 30 мин. После завершения ингаляции проверяли остаточный объем препарата в небулайзере и проводили его дезинфекцию.

Рентгенографию органов грудной клетки выполняли в палате отделения реаниматологии портативным рентгеновским аппаратом Siemens Polymobil 10 (Siemens, Германия).

Пациентам всех групп проводили стандартизованную комплексную этиотропную, патогенетическую и симптоматическую интенсивную терапию и динамический мониторинг, включавшие в себя: респираторную поддержку, терапию инотропными и вазоактивными препаратами (дофамин, мезатон), инфузионную, трансфузионную, антисекреторную (блокаторы протонной помпы), седативную и анальгетическую, антикоагулянтную терапию, парентеральное (трехкомпонентные питательные смеси) и энтеральное питание с добавлением комплексов витаминов и микроэлементов, хирургические вмешательства. Респираторную поддержку проводили на аппаратах Puritan Bennett 840 (Puritan-Bennett Corporation, США). Применяли вспомогательные режимы вентиляции SIMV и BiLevel в режиме с контролем по объему или по давлению. У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом ИВЛ проводили в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ. Проводили

The protocol of NP prophylaxis in the intensive care unit included raised head end of the bed, mouth treatment with chlorhexidine aqueous solution (3 times/day), early removal of nasogastric tubes. NP was diagnosed using the criteria given in Russian National Recommendations «Nosocomial Pneumonia in Adults», 2016, and CPIS assessment [1].

All patients included in the study, on the study inclusion day, day 5, and day 7 were subjected to bronchoalveolar lavage (BAL) for qualitative microbiological analysis (bacteriological analyzer «VITEK Compact», Biomerieux, France). BAL was taken in the operation theatre or during therapeutic fibrobronchoscopy in the intensive care unit. The material was delivered using transport media «MEUS S.r.l.» (Pieve di Sacco, Italy). Preliminary results were obtained after 12 hrs.; the data on the type of germ and microorganisms' susceptibility — within 3–4 days. The BAL microorganism titer exceeding 10^4 CFU/ml was considered diagnostic. The criterion of microorganism's multidrug resistance was its non-susceptibility to three and more classes of antibiotics. During this study, the course of surgical abdominal infection was stable and did not require antibiotic therapy correction.

Aerosolized colistin was dosed 2 mln. U 3 times/day (Xellia Pharmaceuticals ApS, Denmark) in Gr. 1. The regimen of systemic antibiotic therapy was not changed upon AC prescription. The method of the colistin inhalation procedure corresponded to the national recommendations [1]. Prior to the antibiotic inhalation procedure, therapeutic tracheobronchial tree bronchoscopy was performed. AC was administered with the help of nebulizer «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ireland) according to manufacturer's instructions. The breathing circuit without humidifier was used; the filtering heat and moisture exchanger was removed for duration of inhalation, it was placed on the expiratory valve; the nebulizer was placed on the ALV apparatus at the point of inspiratory line connection or on the inspiratory line of the circuit 30cm from the T-piece; the tidal volume was 500 ml approximately, the gas flow rate was about 40 l/min, the inspiration/expiration ratio was more than S, the flow trigger was switched off; inhalation was performed for 30 min. Upon inhalation completion, the residual volume of the drug in the nebulizer was checked, and nebulizer disinfection was carried out.

Chest X-ray was done in the intensive care unit ward using portable X-ray apparatus Siemens Polymobil 10 (Siemens, Germany).

Patients of all groups received standardized combined etiotropic, pathogenic and symptomatic intensive therapy and dynamic monitoring including: respiratory support, therapy with inotropic and vasoactive drugs (Dopamine, Mesaton), infusion, transfusion, antisecretory (proton pump inhibitors), sedative and analgesic, anticoagulant therapy, parenteral (tricomponent feeding formulas) and enteral feeding with addition of complexes of vitamins and microelements, operative interventions. Respiratory support was carried out using Puritan Bennett 840 apparatuses (Puritan-Bennett Corporation, USA). Support ventilation modes SIMV and BiLevel with volume-based or pressure-based control mode were used. In patients with acute respiratory distress syndrome, ALV was performed according to the safe ALV concept. Treatment side effects were monitored. None of the patients was excluded from the study due to development of antibiotic therapy's side effects.

Statistical analysis of data obtained was carried out using Statistica 7.0 software. Conventional statistic math

мониторинг побочных эффектов лечения. Ни один из пациентов не был исключен из исследования вследствие развития побочных эффектов антибиотикотерапии.

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи пакета Statistica 7.0. Использовали общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), Newman–Keuls тест, точный критерий Фишера (для анализа категориальных данных). Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристики пациентов, включенных в исследование, отражены на рис. 1 и в табл. 1. Пациенты были исключены из исследования по следующим причинам: APACHE II >26 — $n=30$, 25%; поли-травма — $n=30$, 25%; иммунодефицит — $n=10$, 8%; участие в других клинических исследованиях — $n=10$, 8%; острое повреждение почек — $n=22$, 18%; декомпенсированные обструктивные заболевания легких — $n=8$, 7%; хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и легких в стадии декомпенсации — $n=10$, 9%. Достоверных различий между группами по основным демографическим показателям и индексам тяжести состояния на момент включения в исследование не выявили.

methods of calculating governing characteristics of sampling distributions were used: arithmetic mean (M), standard deviation (σ), Newman–Keuls test, Fisher's exact test (for analysis of categorical data). A difference was considered reliable at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Characteristics of patients included in the study are shown on Fig. 1 and in Table 1. Patients were excluded from the study for the following reasons: APACHE II >26 — $n=30$, 25%; polytrauma — $n=30$, 25%; immunodeficiency — $n=10$, 8%; participation in other clinical studies — $n=10$, 8%; acute renal injury — $n=22$, 18%; decompensated obstructive pulmonary diseases — $n=8$, 7%; decompensate chronic cardiovascular and pulmonary diseases — $n=10$, 9%. No reliable difference between the groups by demographic parameters or condition severity indices was found as of the time of inclusion into the study.

NP resolution. Positive NP dynamics at the background of antibiotic therapy was noted in both groups, more pronounced in Gr. 1. No reliable differences between groups were registered for body temperature, leukocytosis, oxygenation index, and CPIS score. A reliable decrease of body temperature by therapy day 5 and day 7 versus day 1 in Gr. 1; reliable de-

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование.

Table 1. Characteristics of patients enrolled in the study.

Parameters	Values of parameters in groups		P
	1 ($n=48$)	2 ($n=42$)	
Age, years	42.5 $\pm$ 11.1	40.3 $\pm$ 11.5	0.80
Men, n (%)	32 (67%)	25 (60%)	0.51
APACHE II, score	16.6 $\pm$ 2.8	16.4 $\pm$ 3.5	0.36
CPIS, score (the day of inclusion into the study)	9.4 $\pm$ 2.4	8.7 $\pm$ 2.2	0.09
Transfer from ICU of other hospitals	22 (46%)	20 (47%)	≥ 0.99
Transfer from ICU of the same hospital	26 (54%)	22 (53%)	≥ 0.99
Presence of an oncologic disease	48 (100%)	42 (100%)	≥ 0.99
Surgical abdominal infection	48 (100%)	42 (100%)	≥ 0.99
Severe acute pancreatitis, peritonitis	20 (42%)	22 (52%)	0.39
Postoperative enteroentero anastomosis leakage, peritonitis	18 (38%)	10 (24%)	0.18
Hollow organ perforation, peritonitis	10 (20%)	10 (24%)	0.80
Broad-spectrum antibiotics during 90 days before inclusion into the study, n (%)	48 (100%)	42 (100%)	≥ 0.99
Systemic antibiotic therapy before inclusion into the study (n , % of the number of patients in the group)			
Meropenum 1 g 3 times/day	40 (84%)	35 (84%)	≥ 0.99
Imipenemum 500 mg 4 times/day	4 (8%)	2 (4%)	0.68
Piperacillinum/Tazobactamum 4.5 g 3 times/day	4 (8%)	5 (12%)	0.72
Linezolidum 600 mg 2 times/day	3 (6%)	2 (5%)	≥ 0.99
ALV, n (%)	48 (100%)	42 (100%)	≥ 0.99
Duration of aerosolized antibiotic therapy, days	7.1 $\pm$ 4.1	—	—
Transition time to spontaneous breathing, days	7.6 $\pm$ 1.6	11.7 $\pm$ 3.4	0.0000
ISU stay, days	12.0 $\pm$ 3.4	16.3 $\pm$ 3.4	0.0000
Mortality, n (%)	8 (17%)	7 (16%)	≥ 0.99

Примечание. Для табл. 1, 3: Parameters — параметры; Values of — значения. Age, years — возраст, лет; Men — мужчины; score — баллы. Для табл. 1, 3, рис. 3: the day(s) of — день (дни), сутки. Для табл. 1, 2: before — до; inclusion into the study — включение в исследование; Transfer from ICU of... hospitals — перевод из отделений реанимации ... стационаров; other — других; the same — этого же; Presence of an oncologic disease — наличие онкологического заболевания; Surgical abdominal infection — хирургическая абдоминальная инфекция; Severe acute pancreatitis, peritonitis — тяжелый острый панкреатит, перитонит; Postoperative enteroentero anastomosis leakage — послеоперационная несостоятельность межкишечного анастомоза; Hollow organ perforation — перфорация полого органа; Broad-spectrum antibiotics during 90 days — антибиотики широкого спектра в течение; Systemic — системная; of the number of — от числа. Для табл. 1, 2, рис. 2: patients — больные; Meropenum times — меропенем p; Imipenemum — имипенем; Piperacillinum/Tazobactamum — пиперацillin/тазобактам; Linezolidum — линезолид; ALV — ИВЛ; Duration of — продолжительность. Для табл. 1, 3, рис. 3: Transition time to spontaneous breathing — перевод на самостоятельное дыхание; ISU stay — пребывание в отделении реанимации; Mortality — летальность.

Разрешение НП. В обеих группах отметили положительную динамику течения НП на фоне антибиотикотерапии, более выраженную в Гр. 1. Не зарегистрировали достоверных различий между группами по температуре тела, лейкоцитозу, индексу оксигенации, баллам по шкале CPIS. Регистрировали достоверное снижение температуры тела к 5-м и 7-м сут. лечения по сравнению с первыми сут. в Гр. 1; достоверное снижение лейкоцитоза к 7-м сут. лечения в обеих группах; баллов по шкале CPIS к 5-м и 7-м сут. лечения в обеих группах, достоверное повышение ИО на 7-е сут. исследования в Гр. 1.

Использование ингаляционного колистина в Гр. 1 было клинически эффективным, частота разрешения НП составила 75% (против 52% в Гр. 2, $p=0,0295$) (рис. 2)

Эрадикация возбудителей. Из БАЛ всех больных выделили ассоциации из 2–3 полирезистентных грам-отрицательных возбудителей в титре 10^7 – 10^8 КОЕ/мл (табл. 2). Достоверных различий между группами по спектру микроорганизмов выявили. На фоне проводимой антибиотикотерапии в обеих группах зарегистрировали достоверное снижение титра патогенных микроорганизмов в БАЛ к 5–7-м сут. лечения до 10^3 – 10^4 КОЕ/мл, а также достоверное снижение выявляемости ряда возбудителей в БАЛ (табл. 2). Эрадикация патогенных микроорганизмов к 7-м сут. лечения была достигнута у 80% в Гр. 1 и у 60% в Гр. 2 ($n=12$) ($p>0,05$) (рис. 2).

Неэффективность ингаляционной антибиотикотерапии. У пяти пациентов Гр. 1 (10,4%) лечение ИК было неэффективным, что потребовало выполнить смену антибиотикотерапии (на цефоперазон/сульбактам ($n=3$), дорипенем ($n=2$). Смена антибиотиков была эффективной — положительную динамику НП отметили в течение $6,5 \pm 2,3$ сут. лечения. Неэффективность ингаляционной антибиотикотерапии была связана, вероятно, с наличием у данных пациентов полирезистентных штаммов.

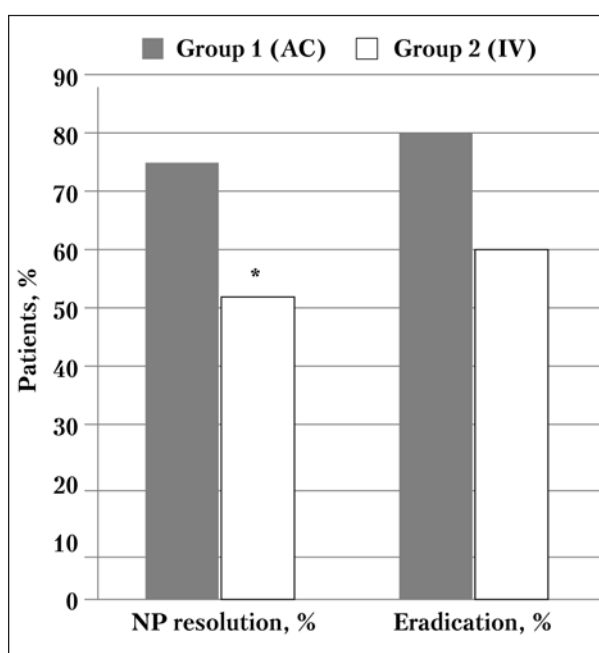


Рис. 2. Частота разрешения НП и эрадикации возбудителей в БАЛ.

Fig. 2. NP resolution and BAL germ eradication rate.

Note. * — reliable difference between groups 1 and 2, Fisher's exact test, $P<0.05$.

Примечание. NP — НП. Для рис. 1, 3: AC — ИК; IV — ВВ. Для рис. 1, табл. 3: resolution — разрешение; Eradication — эрадикация. * — достоверность различий между группами 1 и 2, точный тест Фишера, $p<0,05$.

crease of leukocytosis by therapy day 7 in both groups; баллов по шкале CPIS score points by therapy day 5 and day 7 in both groups, reliable increase of IR on study day 7 in Gr. 1 were registered.

Application of aerosolized colistin in Gr. 1 was clinically effective, NP resolution rate amounted to 75% (versus 52% in Gr. 2, $P=0.0295$) (Fig. 2)

Germ eradication. From BAL of all patients, associations of 2–3 multidrug-resistant gram-negative bacteria in titer equal to 10^7 – 10^8 CFU/ml were isolated (Table 2). No reliable difference between the groups by the range of microorganisms was detected.

Таблица 2. Результаты микробиологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) в группах пациентов.

Table 2. Results of microbiological analysis of the bronchoalveolar lavage fluid (BAL) in groups of patients.

Microorganisms	Patients in groups, n (%)			
	before inclusion into the study		after changing the antibiotic therapy regimen	
	1	2	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (25%)	14 (32%)	7 (14%)	10 (23%)
<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>	23 (48%)*	20 (46%)	5 (10%)	11 (25%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	27 (56%)*	24 (56%)	4 (8%)	7 (16%)
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (8%)	5 (12%)	0	2 (5%)
<i>Escherichia coli</i>	5 (10%)	4 (9%)	1 (2%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6%)	4 (9%)	2 (4%)	1 (2%)

Note. * — the difference by detectability of microorganisms in BAL before and after changeover of the antibiotic therapy regimen in group 1, Fisher's exact test ($P<0.05$).

Примечание. Microorganisms — микроорганизмы; after changing — после смены. * — различие по выявляемости микроорганизмов в БАЛ до и после смены режима антибиотикотерапии в группе 1, точный тест Фишера, $p<0,05$.

Динамика по данным рентгенографии органов грудной клетки. По данным рентгенографии органов грудной клетки НП у всех пациентов носила двусторонний полисегментарный характер. Положительную динамику по данным рентгенографии органов грудной клетки отметили у 34 пациентов (71%) Гр. 1 к седьмым суткам лечения; в Гр. 2 подобную динамику отметили у семи пациентов (28%) ($p>0,05$). Не выявили достоверных различий между группами, что связано с тем, что данные рентгенографии органов грудной клетки малоинформативны для диагностики и оценки динамики течения ПН [1, 6, 7].

Сроки перевода на самостоятельное дыхание длительность пребывания в отделении реаниматологии. Положительная динамика течения НП и острой дыхательной недостаточности на фоне лечения ИК позволила раньше перевести пациентов на самостоятельное дыхание и сократить сроки пребывания в отделении реаниматологии без влияния на летальность. В Гр. 1 перевод на самостоятельное дыхание выполнили раньше, чем в Гр. 2 — $7,6\pm 1,6$ сут. в Гр. 1 против $11,7\pm 3,4$ сут. в Гр. 2 ($p=0.0000$) (рис. 3). В Гр. 1 сроки пребывания в отделении реаниматологии были меньше, чем в Гр. 2 — $12,0\pm 3,4$ сут. в Гр. 1 против $16,3\pm 3,4$ сут. в Гр. 2 ($p=0.0000$) (рис. 3).

Побочные эффекты и летальность. В Гр. 1 не регистрировали побочных эффектов, которые можно было бы достоверно связать с применением ИК. Случаев бронхоспазма не отметили ни у одного пациента Гр. 1, что соответствует данным других исследований. Летальность (28-суточная) в Гр. 1 составила 16,7% ($n=8$), в Гр. 2 16,2% ($n=7$). Летальные исходы были связаны с прогрессированием полиорганной недостаточности, но не с непосредственным прогрессированием НП. Достоверных различий по летальности не получили в связи с малым размером выборки.

Сравнение эффективности ингаляционного тобрамицина и ингаляционного колистина. При сравнении клинических исходов лечения пациентов НП двумя режимами ингаляционной антибиотикотерапии (ингаляционный тобрамицин, ингаляционный колистин) не выявили достоверных различий (табл. 3)

В данном исследовании продемонстрировали эффективность ИК в дозировке 2 млн. ЕД 3 р/сут. в качестве дополнения к системной антибактери-

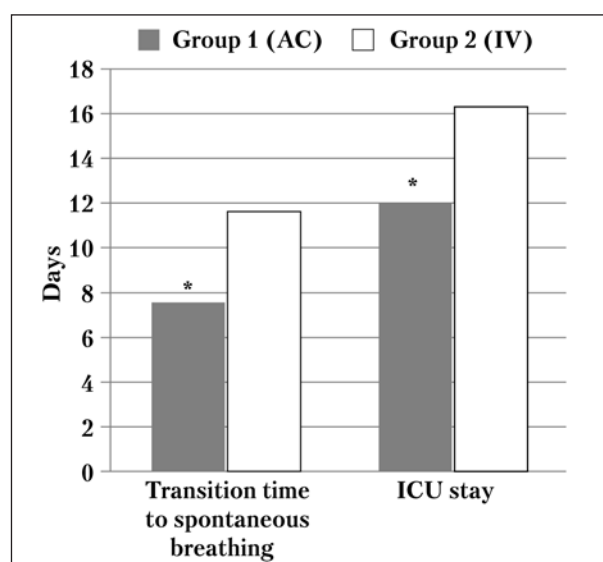


Рис. 3. Сроки перевода пациентов на самостоятельное дыхание и длительность пребывания в отделении реанимации.

Fig. 3. Transition time to spontaneous breathing and the ICU stay duration.

Note. * — reliable difference between groups 1 and 2, Newman-Keuls test, $P<0.05$.

Примечание. * — достоверность различий между группами 1 и 2, Newman-Keuls тест, $p<0,05$.

At the background of conducted antibiotic therapy, in both groups a reliable decrease of BAL pathogen titer by therapy day 5—7 to 10^3 — 10^4 CFU/ml and reliable decrease of detectability of a number of germs in BAL were observed (Table 2). Eradication of pathogenic microorganisms by therapy day 7 was achieved in 80% in Gr. 1 and in 60% of patients in Gr. 2 ($n=12$) ($P>0.05$) (Fig. 2).

Inefficacy of aerosolized antibiotic therapy. In five patients of Gr. 1 (10,4%) AC therapy was inefficient and required antibiotic therapy replacement (with Cefoperazone/Culbactam ($n=3$), Doripenem ($n=2$). Change of antibiotics was effective: NP positive dynamics was noted within 6.5 ± 2.3 days of therapy. Inefficacy of aerosolized antibiotic therapy was, probably, related to presence in these patients of multidrug-resistant strains.

Dynamics according to chest X-ray. According to chest X-ray data, in all patients NP had bilateral multisegmental nature. According to chest X-ray, positive dynamics was noted in 34 patients (71%) of Gr.

Таблица 3. Сравнение эффективности лечения НП ингаляционным тобрамицином [11, 12] и ингаляционным колистином.

Table 3. Comparison of NP treatment efficiency using inhalation tobramycin [11, 12], and aerosolized colistin.

Parameters	Values of parameters of antibiotic therapy regimen	
	Inhalation tobramycin (300 mg, bid)	Aerosolized colistin (2 million units, bid)
Resolution of NP, %	84%	75%
Eradication of pathogens, %	72%	80%
Transition time to spontaneous breathing, day	8.2 ± 1.5	7.6 ± 1.6
ICU stay, day	14.9 ± 3.4	12.0 ± 3.4

Примечание. Inhalation tobramycin — ингаляционный тобрамицин.

альной терапии при лечении НП, вызванной полирезистентными грам-отрицательными возбудителями: частота разрешения НП составила 75% (против 52% в Gr. 2, $p=0.0295$); эрадикация патогенных микроорганизмов к 7-м сут. лечения была достигнута у 80% в Gr. 1 и у 60% в Gr. 2 ($n=12$) ($p>0.05$); в Gr. 1 перевод на самостоятельное дыхание был выполнен раньше, чем в Gr. 2 — 7.6 ± 1.6 сут. в Gr. 1 против 11.7 ± 3.4 сут. в Gr. 2 ($p=0.0000$); в Gr. 1 сроки пребывания в отделении реаниматологии были меньше, чем в Gr. 2 — 12.0 ± 3.4 сут. в Gr. 1 против 16.3 ± 3.4 сут. в Gr. 2 ($p=0.0000$).

Ингаляционный путь введения используется для лекарственных препаратов различных групп: антибиотиков, противогрибковых, противотуберкулезных, иммуносупрессоров, инсулина, вакцин, интерферонов, фуросемида, в генотерапии ряда заболеваний. По данным крупного немецкого исследования Ehrmann S. и соавт. 99% врачей отделений реаниматологии использует ингаляционный способ введения лекарственных препаратов, 80% применяют ингаляционный колистин, а 30% проводят ингаляционную антибиотикотерапию как минимум раз в два месяца [13, 14].

Ингаляционный путь введения с использованием современных небулайзеров позволяет доставить 50–70% дозы ингаляционного антибиотика непосредственно в очаг инфекции. При этом концентрация антибиотика в мокроте в 10–25 раз выше минимальной подавляющей концентрации, чем после внутривенного введения, что необходимо для преодоления резистентности микроорганизмов. Ингаляционный путь введения антибиотиков связан с меньшим системным токсическим воздействием препарата. Важным аспектом антимикробного действия ингаляционных антибиотиков является их разрушающее действие на биопленки [15, 16].

Наибольшее распространение в пульмонологии и реаниматологии получил ингаляционный колистин и ингаляционные аминогликозиды вследствие их бактерицидного эффекта и доказанной безопасности при ингаляционном введении.

Полимиксин Е (колистин) был выделен из *Bacillus polymyxa* японским исследователем Коуама У. в 1949 г. Полимиксин Е (колистин) и полимиксин В отличаются по химической структуре. Эти антибиотики активно применяли для лечения тяжелых грам-отрицательных инфекций в 1950–70-е гг., затем их в основном использовали при муковисцидозе, а с начала 2000 г. снова вернулись к их использованию в реаниматологии в связи с ростом антибиотикорезистентности. Колистин — наиболее сложный для ингаляционного введения антибиотик, поскольку он представляет собой пролекарство (колистиметат), которое для активации должно подвергнуться гидролизу. Именно данная форма препарата предпочтительна для ингаляционной антибиотикотерапии. Колистин является смесью циклических катионных пептидов, кото-

1 by the seventh day of therapy; in Gr. 2 such dynamics was observed in seven patients (28%) ($P>0.05$). No reliable difference between the groups was found presumably because the chest X-ray data provided little information on NP diagnosis and course dynamics assessment [1, 6, 7].

Time to spontaneous breathing, time in intensive care unit. Positive dynamics of the course of NP and acute respiratory compromise at the background of AC therapy allowed spontaneous breathing of patients earlier and reducing the time in intensive care unit without influence on mortality. In Gr. 1 patients were allowed to breathe independently earlier than in Gr. 2: 7.6 ± 1.6 days in Gr. 1 versus 11.7 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P<0.00001$) (Fig. 3). In Gr. 1, the intensive care unit time was shorter than in Gr. 2: 12.0 ± 3.4 days in Gr. 1 versus 16.3 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P<0.00001$) (Fig. 3).

Side effects and mortality. In Gr. 1 no side effects that can be reliably associated with AC application was registered. No bronchial spasm cases were noted in any patient in Gr. 1, which corresponds to the data of other investigations. Mortality (28-day) in Gr. 1 equaled to 16.7% ($n=8$), in Gr. 2 — 16.2% ($n=7$). Lethal outcomes were connected with progression of multiple organ failure rather than with progression of NP itself. Reliable differences in mortality were not received due to small size of the sample.

Effectiveness comparison between aerosolized tobramycinum and aerosolized colistin. Comparison of the clinical outcomes of NP patients' treatment with two regimens of aerosolized antibiotic therapy (aerosolized tobramycinum, aerosolized colistin) revealed no reliable difference (Table 3)

This study has demonstrated efficacy of AC dosed 2 mln. U 3 times/day as an adjuvant therapy to systemic antibiotic therapy for NP caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: NP resolution rate amounted to 75% (versus 52% in Gr. 2, $P=0.0295$); eradication of pathogenic microorganisms by therapy day 7 was achieved in 80% in Gr. 1 and in 60% in Gr. 2 ($n=12$) ($P>0.05$); in Gr. 1 time to spontaneous breathing was shorter than in Gr. 2: 7.6 ± 1.6 days in Gr. 1 versus 11.7 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P<0.00001$); in Gr. 1 time in the intensive care unit was shorter than in Gr. 2: 12.0 ± 3.4 days in Gr. 1 versus 16.3 ± 3.4 days in Gr. 2 ($P<0.00001$).

The method of administration by inhalation is used for drugs of different groups: antibiotics, antimycotics, antimycobacterials, immunosuppressive drugs, insulin, vaccines, interferons, furosemide, in gene therapy for a number of diseases. According to the large German study by Ehrmann S. et al., 99% of intensive care doctors use inhalation as the method of drug administration, 80% apply aerosolized colistin, and 30% perform aerosolized antibiotic therapy at least once every two months [13, 14].

The inhalation method of administration using modern nebulizer allow delivering 50–70% of the aerosolized antibiotic dose directly to the nidus of infec-

рые могут повреждать не только клетки микробов, но и клетки респираторного тракта и легких. Мишень для колистина — липополисахарид клеточной стенки бактерий [17].

Крупных рандомизированных многоцентровых исследований по ИК в лечении НП до настоящего времени не проводилось. Все исследования крайне гетерогенны по дизайну, вследствие чего в настоящее время Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных заболеваний не рекомендовано использовать ингаляционные антибиотики в клинической практике [18]. Напротив, в рекомендациях Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious diseases society of America, IDSA) 2016 г. отмечено, что при наличии чувствительности только к аминогликозидам или колистину предпочтительно проводить комбинированное лечение данными антибиотиками (внутривенно+ингаляционно). Кроме того, в данных рекомендациях указано, что применять ингаляционные антибиотики целесообразно в тех ситуациях, когда нет клинического ответа на внутривенном режиме антибиотикотерапии. Данные мета-анализа IDSA показывают, что использование ингаляционных антибиотиков в качестве дополнения к системным увеличивает частоту разрешения НП (RR 1,29) без влияния на летальность (RR 0,84) или частоту развития побочных эффектов (RR 1,11) [19].

В Российских Национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» 2016 г. также отмечена целесообразность применения ингаляционных антибиотиков в качестве дополнения к системным. Отмечена важность соблюдения техники ингаляции антибиотиков и использования небулайзеров последнего поколения для увеличения доставки препарата в легкие. Кроме того, решение о назначении ингаляционной антибиотикотерапии должен принимать консилиум федеральной специализированной медицинской организации при условии наличия добровольного информированного согласия пациента или его законных представителей (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 г. №494 «О применении лекарственных средств у больных по жизненным показаниям») [1].

Данные нашего исследования во многом согласуются с результатами зарубежных исследований по проблеме, но преимуществом данного исследования является гомогенность выборки больных. В ретроспективном исследовании Doshi M. и соавт. было показано, что добавление ингаляционного колистина к внутривенному колистину ускоряет разрешение ПН и снижает летальность при ПН, вызванной полирезистентными грам-отрицательными микроорганизмами [20]. В исследовании Tumbarello M. и соавт. было показано, что использование ИК по сравнению с внутривенным способствует более быстрому разрешению ПН и более раннему переводу больных на самостоятельное дыхание [21]. Korbila I. и соавт. доказали, что ИВЛ-ассоциированная

infection. In this instance, the sputum concentration of antibiotics is 10–25 times higher the minimal suppressing concentration that after intravenous administration, which is necessary to overcome microorganisms' resistance. Administration of antibiotic by inhalation is associated with a smaller systemic toxic action of a drug. An important aspect of antimicrobial effect of aerosolized antibiotics is their destructive action on biofilms [15–16].

The most common in pulmonology and intensive care are aerosolized colistin and aerosolized aminoglycosides thanks to their bactericidal effect and proven safety when administered by inhalation.

Polymyxinum E (colistin) was isolated from *Bacillus polymyxa* by Japanese researcher Koyama Y. in 1949. Polymyxinum E (colistin) and Polymyxinum B differ by chemical structure. These antibiotics were intensively applied for severe gram-negative infections in the 1950–70s, later they were used mostly for mucoviscidosis, and since early 2000, they have been used again in intensive care medicine due to growth of antibiotic resistance. Colistin is the most difficult antibiotic for administration by inhalation, as it is a prodrug (colistimethate), which must be subjected to hydrolysis for activation. It is this form of the drug that is preferable for aerosolized antibiotic therapy. Colistin is a mixture of cyclic cationic peptides that can damage not only the cells of microbes, but the cells of the respiratory tract and lungs as well. Colistin target is lipopolysaccharide of the cellular wall of bacteria [17].

Large randomized multi-center studies of AC for NP have not been undertaken up to the present day. All investigations are extremely heterogenic by design, hence, at present, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases does not recommend using aerosolized antibiotics in clinical practice [18]. On the contrary, the recommendations of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2016, have noted that if there is susceptibility only to aminoglycosides or colistin, a combined therapy with these antibiotics (intravenous administration plus inhaled drug) is preferable. Besides, these recommendations find it expedient to apply aerosolized antibiotics in situations when there is no clinical response to intravenous antibiotic therapy. IDSA meta-analysis data show that application of aerosolized antibiotics as an adjuvant to systemic administration increases the NP resolution rate (RR 1.29) without affecting mortality (RR 0.84) or incidence of side effects (RR 1.11) [19].

Russian National Recommendations «Nosocomial Pneumonia in Adults», 2016, also note expediency of applying aerosolized antibiotics in adjuvant setting complementary to systemic administration. The importance of observing the antibiotic inhalation technique and using last-generation nebulizers to enhance drug delivery to lungs is pointed out. Besides, the decision of prescribing an aerosolized antibiotic therapy must be taken by a council of a federal specialist medical organization subject to voluntary informed

ПН быстрее разрешается при добавлении к внутривенному колестину ингаляционной формы антибиотика [22]. В работе Liu D. и соавт. была достигнута большая частота эрадикации возбудителя из мокроты и меньшая летальность при комбинировании ингаляционного и внутривенного колестина. Частота побочных эффектов в этом случае не возросла [23, 24]. В мета-анализе Valachis A. и соавт. было показано, что использование ИК вместе с внутривенным колестином сопровождается увеличением частоты разрешения НП, эрадикации возбудителей из мокроты и снижением летальности, тогда как добавление ИК к другим системным антибиотикам не влияет на летальность [25]. В мета-анализе Floresci D. и соавт. были показаны положительные клинические эффекты ингаляционного колестина, низкая частота нефро- и нейротоксичности, а также снижение летальности [26].

Напротив, в ретроспективном исследовании случай-контроль Kofteridis D. и соавт. не было отмечено клинической эффективности ингаляционного колестина при его добавлении к внутривенному колестину [27]. Аналогичные данные были получены в недавнем исследовании Demirdal T. и соавт. [28].

Czosnowski и соавт. [29] доказали, что использование ингаляционных антибиотиков позволяет достичь разрешения НП в 73% случаев, эрадикации возбудителя в 71% случаев. В ретроспективном исследовании Arnold H. и соавт. отмечена тенденция к более высокой выживаемости больных НП, которых лечили ингаляционным тобрамицином [30]. В исследовании Niederman и соавт. [31] была показана эффективность ингаляционного амикацина, который вводили с помощью экспериментального небулайзера 400 мг каждые 12 ч. или каждые 24 ч. Частота разрешения НП составила 50% при двукратном введении амикацина и 17% при однократном, частота побочных эффектов была минимальной. Le Conte и соавт. [32] показали, что использование ингаляционного тобрамицина в качестве дополнения к внутривенным бета-лактамам позволяет сократить продолжительность ИВЛ. В ретроспективном исследовании Lu Q. и соавт. была зарегистрирована сходная клиническая эффективность системного и ингаляционного введения цефтазидима и амикацина, но меньшая частота формирования резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в группе ИА. [33]. Та же группа исследователей показала сходную эффективность ингаляционного колестина и комбинации внутривенных бета-лактамов и аминогликозидов у больных НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [34]. В данном исследовании не было показано формирования резистентности микроорганизмов на фоне ингаляционной антибиотикотерапии. Напротив, у 25% микроорганизмов на фоне лечения ингаляционными антибиотиками повысилась чувствительность к антибиотикам, к

consent of the patient or his/her lawful representatives (Order of the RF Ministry of Health and Social Development dated 09.08.2005 «On Life-Saving Application of Drugs in Patients», No. 494) [1].

The data of this study are largely consistent with the results of international investigations of the problem; however, the advantage of this study is the patient sample homogeneity. The retrospective study by Doshi M. et al. has demonstrated that aerosolized colistin combined with intravenous colistin accelerates NP resolution and reduces mortality from NP caused by multidrug-resistant gram-negative microorganisms [20]. In their study, Tumbarello M. et al. have demonstrated that application of AC compared against intravenous therapy facilitates faster NP resolution and earlier spontaneous breathing of patients [21]. Korbila I. et al. have proven that ALV-associated NP resolves faster when intravenous colistin administration was complemented by the aerosolized form of the antibiotic [22]. Liu D. Et al. achieved higher rate of germ eradication from sputum and lower mortality in case of combined aerosolized and intravenous colistin. The incidence of side effects in such case did not rise [23, 24]. The meta-analysis by Valachis A. et al. has shown that application of AC together with intravenous colistin is accompanied with a higher rate of NP resolution, eradication of germs from sputum, and lower mortality, while AC combination with other systemic antibiotics has no influence on mortality [25]. The meta-analysis by Floresci D. et al. has demonstrated positive clinical effects of inhalationoro colistin, low nephro- and neurotoxicity, and reduced mortality [26].

On the contrary, in the retrospective case-control study, Kofteridis D. et al. did not observe clinical efficacy of aerosolized colistin when it was added to intravenous colistin [27]. Similar results were obtained in the recent study by Demirdal T. et al. [28].

Czosnowski et al. [29] have proven that application of aerosolized antibiotics allows achieving NP resolution in 73% of cases, germ eradication — in 71% of cases. In a retrospective study, Arnold H. et al. noted a trend towards higher survival of NP patients treated with aerosolized tobramycinum [30]. The study by Niederman et al. [31] has shown efficacy of aerosolized amikacinum administered with the help of an experimental nebulizer in 400 mg every 12 hrs. or every 24 hrs. The rate of NP resolution amounted to 50% in case of two-time administration of amikacinum and 17% in case of one-time administration, the incidence of side effects being minimal. Le Conte et al. [32] have demonstrated that use of aerosolized tobramycinum as an adjuvant to intravenous betalactams allows reducing the ALV duration. In a retrospective study, Lu Q. et al. registered similar clinical efficacy of systemic and inhalation administration of ceftazidimium and amikacinuma, but more rare formation of resistant strains in *Pseudomonas aeruginosa* in the IA group. [33]. The same team of researchers have shown similar efficacy of aerosolized colistin and a combination of

которым они ранее были резистентны. В работе Ghannam D. и соавт. [35] было продемонстрировано, что в группе больных НП, которых лечили ингаляционными аминогликозидами, разрешение НП было более быстрым (у 81% больных по сравнению с 31% в группе внутривенных антибиотиков). Не было зарегистрировано случаев нефротоксичности в группе ингаляционных аминогликозидов.

Сравнительные исследования ингаляционного тобрамицина и колистина проводились только у больных муковисцидозом на самостоятельном дыхании, что затрудняет использование полученных данных в категории реаниматологических больных с НП [36].

В исследовании Rietmuller J. и соавт. использовали необычную методику ингаляционной антибиотикотерапии синегнойной инфекции при муковисцидозе: последовательно комбинировали ингаляционный тобрамицин (300 мг 2 р/сут.) и ингаляционный колистин (1 млн. ЕД 2 р/сут.). Данный алгоритм лечения был эффективен у 80,5% пациентов [37].

К ограничениям нашего исследования относятся: одноцентровый и нерандомизированный его характер, малый объем выборки; наличие у всех пациентов основного хирургического инфекционного заболевания. Также не выполнялось измерение концентрации колистина в крови в процессе лечения, что не дало возможности доказать безопасность ингаляционной формы антибиотика.

Заключение

Применение ингаляционного колистина 2 млн. ЕД 3 р/сут. эффективно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грам-отрицательными возбудителями. Данное модифицированное лечение способствует более быстрому разрешению пневмонии, более раннему переводу пациентов на самостоятельное дыхание и сокращению сроков пребывания в отделении реаниматологии. Добавление ингаляционного колистина к системным антибиотикам следует рассматривать как возможный алгоритм лечения при неэффективности первой линии антибиотикотерапии.

Литература

1. Гельфанд Б.Р. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: МИА; 2016: 176.
2. Bekaert M., Timsit J.F., Vansteelandt S., Depuydt P., Vésin A., Garrouste-Orgeas M., Decruyenaere J., Clec'h C., Azoulay E., Benoit D.; Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1133–1139. DOI: 10.1164/rccm.201105-0867OC. PMID: 21852541
3. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В., Белобородова Н.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Косолапов Д.А., Шпитонков М.И. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реаниматологии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 11–18. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-11
4. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 5–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-5

intravenous betalactams and aminoglycosides in patients with NP caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* [34]. This study did not show formation of microorganisms' resistance at the background of aerosolized antibiotic therapy. On the contrary, at the background of aerosolized antibiotic therapy, 25% of microorganisms developed susceptibility to antibiotics, to which they had been earlier resistant. Ghannam D. et al. [35] have demonstrated that in the group of NP patients treated with aerosolized aminoglycosides, NP resolution occurred faster (in 81% of patients compared to 31% in the group of intravenous antibiotics). There were no cases of nephrotoxicity in the group of aerosolized aminoglycosides.

Comparison investigations of aerosolized tobramycinum and colistin were carried out only in spontaneously breathing patients with mucoviscidosis, which impedes application of data obtained in the category of intensive-care patients with NP [36].

In a study, Rietmuller J. et al. used an unusual method of aerosolized antibiotic therapy for pseudomonas infection during mucoviscidosis: they sequentially combined aerosolized tobramycin (300 mg 2 times/day) and aerosolized colistin (1 mln. U 2 times/day). This therapy algorithm was efficient in 80.5% of patients [37].

The limitations of our study include: single-center and non-randomized study, small sample volume; primary surgical infection in all patients. In addition, no colistin blood concentration was measured during the treatment that limited proving the safety of the aerosolized form of antibiotic.

Conclusion

Application of aerosolized colistin dosed 2 mln. U 3 times/day is efficient as an adjuvant therapy to systemic antibiotic therapy for nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative germs. This modified therapy promotes faster resolution of pneumonia, earlier spontaneous breathing of patients, and shorter time in the intensive care unit. Addition of aerosolized colistin to systemic antibiotic should be considered a possible therapy algorithm in case of inefficacy of the first-line antibiotic therapy.

References

1. Gelfand B.R. (ed.). Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2016: 176. [In Russ.]
2. Bekaert M., Timsit J.F., Vansteelandt S., Depuydt P., Vésin A., Garrouste-Orgeas M., Decruyenaere J., Clec'h C., Azoulay E., Benoit D.; Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1133–1139. DOI: 10.1164/rccm.201105-0867OC. PMID: 21852541
3. Shabanov A.K., Khubutiya M.Sh., Bulava G.V., Beloborodova N.V., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A., Kosolapov D.A., Shpitonkov M.I. Time course of changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (5): 11–18. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-11. [In Russ., In Engl.]
4. Moroz V.V., Smelaya T.V., Golubev A.M., Salnikova L.E. Genetics and medicine of critical conditions: from theory to practice. *Obshchaya Re-*

5. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 757.
6. Valencia M., Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2009; 15 (1): 30-35. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283220e78. PMID: 19186407
7. Кецо Ю.Л., Лунина А.В., Петровская Е.В., Лямин А.В. Оценка эффективности антибактериальной терапии у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией в 2009/2011 годах. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (4): 33-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-33-40
8. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Лашенкова Н.Н., Петрова Н.В., Деметиненко М.В., Шилкин Д.Н., Нестерова Е.Е., Замятин М.Н. Регистр микроорганизмов как инструмент автоматизированного планирования потребления антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности в отделениях реаниматологии и профильных отделениях. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (6): 39-48. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-39-48
9. Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit. Care.* 2014; 18 (3): 228. DOI: 10.1186/cc13948. PMID: 25043962
10. Zilberberg M., Shorr A. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among specimens from hospitalized patients with pneumonia and bloodstream infections in the United States from 2000 to 2009. *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (10): 559-563. DOI: 10.1002/jhm.2080. PMID: 24022878
11. Sievert D., Ricks P., Edwards J., Schneider A., Patel J., Srinivasan A., Kallen A., Limbago B., Fridkin S.; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2013; 34 (1): 1-14. DOI: 10.1086/668770. PMID: 23221186
12. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (4): 55-61. PMID: 26596034
13. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционные антибиотики в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 61-70. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-61
14. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении ИВЛ-ассоциированной пневмонии. *Клин. фармакология и терапия.* 2014; 23 (4): 52-58.
15. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferazza Papa G.F., Isabey D., Brochard L., Apiou-Sbirlea G.; REVA research network. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (6): 1048-1056. DOI: 10.1007/s00134-013-2872-5. PMID: 23525741
16. Palmer L.B. Aerosolized antibiotics in the intensive care unit. *Clin. Chest Med.* 2011; 32 (3): 559-574. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.05.012. PMID: 21867823
17. Tolker-Nielsen T., Hoiby N. Extracellular DNA and F-actin as targets in antibiofilm cystic fibrosis therapy. *Future Microbiol.* 2009; 4 (6): 645-647. DOI: 10.2217/fmb.09.38. PMID: 19659420
18. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care.* 2007; 52 (7): 866-884. PMID: 17594731
19. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 3. DOI: 10.1186/s40560-015-0072-9. PMID: 25705428
20. Rello J., Solé-Leonart C., Roubly J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., Luyt C., Riera J., Palmer L., Pereira J., Felton T., Dhanani J., Bassetti M., Welte T., Roberts J. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; pii: S1198-743X(17)30219-7. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. PMID: 28412382
21. Kalil A., Metersky M., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D., Palmer L., Napolitano L., O'Grady N., Bartlett J., Carratalà J., El Solh A., Ewig S., Fey P., File T., Restrepo M., Roberts J., Waterer G., Cruse P., Knight S., Brozek J. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63 (5): 575-582. DOI: 10.1093/cid/ciw504. PMID: 27521441
22. Doshi N., Cook C., Mount K., Stawicki S., Frazee E., Personett H., Schramm G., Arnold H., Murphy C. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2013; 13 (1): 45. DOI: 10.1186/1471-2253-13-45. PMID: 24274315
23. Tumbarello M., De Pascale G., Trecarichi E., De Martino S., Bello G., Maviglia R., Spanu T., Antonelli M. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest.* 2013; 144 (6): 1768-1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018. PMID: 23989805
24. Korbila I., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., Nikita D., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (8): 1230-1236. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x. PMID: 19732088
5. Chuchalin A.G. (ed.). Respiratory medicine. Manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 757. [In Russ.]
6. Valencia M., Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2009; 15 (1): 30-35. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283220e78. PMID: 19186407
7. Ketsko Y.L., Lunina A.V., Petrovskaya E.V., Lyamin A.V. Evaluation of the efficiency of antibiotic therapy in patients with viral and bacterial pneumonia in 2009/2011. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2015; 11 (4): 33-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-4-33-40. [In Russ., In Engl.]
8. Karpov O.E., Gusarov V.G., Lashenkova N.N., Petrova N.V., Dementienko M.V., Shilkin D.N., Nesterova E.E., Zamyatin M.N. Register of microorganisms as a tool for automated antibiotics consumption planning and monitoring of antibiotic resistance in intensive care units and specialized hospital departments. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (6): 39-48. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-39-48. [In Russ., In Engl.]
9. Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit. Care.* 2014; 18 (3): 228. DOI: 10.1186/cc13948. PMID: 25043962
10. Zilberberg M., Shorr A. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among specimens from hospitalized patients with pneumonia and bloodstream infections in the United States from 2000 to 2009. *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (10): 559-563. DOI: 10.1002/jhm.2080. PMID: 24022878
11. Sievert D., Ricks P., Edwards J., Schneider A., Patel J., Srinivasan A., Kallen A., Limbago B., Fridkin S.; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2013; 34 (1): 1-14. DOI: 10.1086/668770. PMID: 23221186
12. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M. Inhaled antibiotics in treatment of nosocomial pneumonia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2015; 60 (4): 55-61. PMID: 26596034. [In Russ.]
13. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Inhaled antibiotics in the treatment of nosocomial pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2013; 9 (6): 61-70. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-61. [In Russ., In Engl.]
14. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Inhaled tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2014; 23 (4): 52-58. [In Russ.]
15. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferazza Papa G.F., Isabey D., Brochard L., Apiou-Sbirlea G.; REVA research network. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (6): 1048-1056. DOI: 10.1007/s00134-013-2872-5. PMID: 23525741
16. Palmer L.B. Aerosolized antibiotics in the intensive care unit. *Clin. Chest Med.* 2011; 32 (3): 559-574. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.05.012. PMID: 21867823
17. Tolker-Nielsen T., Hoiby N. Extracellular DNA and F-actin as targets in antibiofilm cystic fibrosis therapy. *Future Microbiol.* 2009; 4 (6): 645-647. DOI: 10.2217/fmb.09.38. PMID: 19659420
18. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care.* 2007; 52 (7): 866-884. PMID: 17594731
19. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J. Intensive Care.* 2015; 3 (1): 3. DOI: 10.1186/s40560-015-0072-9. PMID: 25705428
20. Rello J., Solé-Leonart C., Roubly J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., Luyt C., Riera J., Palmer L., Pereira J., Felton T., Dhanani J., Bassetti M., Welte T., Roberts J. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; pii: S1198-743X(17)30219-7. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. PMID: 28412382
21. Kalil A., Metersky M., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D., Palmer L., Napolitano L., O'Grady N., Bartlett J., Carratalà J., El Solh A., Ewig S., Fey P., File T., Restrepo M., Roberts J., Waterer G., Cruse P., Knight S., Brozek J. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63 (5): 575-582. DOI: 10.1093/cid/ciw504. PMID: 27521441
22. Doshi N., Cook C., Mount K., Stawicki S., Frazee E., Personett H., Schramm G., Arnold H., Murphy C. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2013; 13 (1): 45. DOI: 10.1186/1471-2253-13-45. PMID: 24274315
23. Tumbarello M., De Pascale G., Trecarichi E., De Martino S., Bello G., Maviglia R., Spanu T., Antonelli M. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest.* 2013; 144 (6): 1768-1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018. PMID: 23989805
24. Korbila I., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., Nikita D., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the

25. Liu D., Zhang J., Liu H., Zhu Y., Qu J. Intravenous combined with aerosolized polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015; 46 (6): 603-609. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011. PMID: 26607337
26. Rattanaumpawan P., Lorsuthitham J., Ungprasert P., Angkasekwinai N., Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65 (12): 2645-2649. DOI: 10.1093/jac/dkq360. PMID: 20876621
27. Valachis A., Samonis G., Kofteridis D. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit. Care Med.* 2015; 43 (3): 527-533. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000771. PMID: 25493971
28. Florescu D., Qiu F., McCartan M., Mindru C., Fey P., Kalil A. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (5): 670-680. DOI: 10.1093/cid/cir934. PMID: 22322268
29. Kofteridis D., Alexopoulou C., Valachis A., Maraki S., Dimopoulou D., Georgopoulos D., Samonis G. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51 (11): 1238-1244. DOI: 10.1086/657242. PMID: 20973727
30. Demirdal T., Sari U., Nemli S. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*? *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2016; 15: 11. DOI: 10.1186/s12941-016-0123-7. PMID: 26911714
31. Czosnowski Q.A., Wood G.C., Magnotti L.J., Croce M.A., Swanson J.M., Boucher B.A., Fabian T.C. Adjunctive aerosolized antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy.* 2009; 29 (9): 1054-1060. DOI: 10.1592/phco.29.9.1054. PMID: 19698010
32. Arnold H., Sawyer A., Kollef M. Use of Adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care.* 2012; 57 (8): 1226-1233. DOI: 10.4187/respcare.01556. PMID: 22349038
33. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K., Fink J.B., Luyt C.E., Garcia M.S. Bay41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (2): 263-271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0. PMID: 22147112
34. Le Conte P., Potel G., Clementi E., Legras A., Villers D., Bironneau E., Cousson J., Baron D. Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study. *Presse. Med.* 2000; 29 (2): 76-78. PMID: 10682031
35. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Roubly J.J.; Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 106-115. DOI: 10.1164/rccm.201011-1894OC. PMID: 21474643
36. Lu Q., Luo R., Bodin L., Yang J., Zahr N., Aubry A., Golmard J.L., Roubly J.J.; Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology.* 2012; 117 (6): 1335-1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de. PMID: 23132092
37. Ghannam D.E., Rodriguez G.H., Raad I.I., Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 28 (3): 253-259. DOI: 10.1007/s10096-008-0620-5. PMID: 18752007
38. Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., Brown J., Gentry C., Klepser M.E., Marr A.M., Schiller D., Schwiesow J.N., Tice S., VandenBussche H.L., Wood G.C.; Society of Infectious Diseases Pharmacists Aerosolized Antimicrobials Task Force. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2010; 30 (6): 562-584. DOI: 10.1592/phco.30.6.562. PMID: 20500046
39. Riethmüller J., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Hellwig D., Heuer H., Heyder S., Köster H., Kinder B., Kröger K., Paul K., Poplawski K., Melichar V., Smaczny C., Mellies U. Sequential inhalational tobramycin-colistin-combination in CF-patients with chronic *P. Aeruginosa* colonization — an observational study. *Cell Physiol. Biochem.* 2016; 39 (3): 1141-1151. DOI: 10.1159/000447821. PMID: 27576543
- treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (8): 1230-1236. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x. PMID: 19732088
25. Liu D., Zhang J., Liu H., Zhu Y., Qu J. Intravenous combined with aerosolized polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015; 46 (6): 603-609. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011. PMID: 26607337
26. Rattanaumpawan P., Lorsuthitham J., Ungprasert P., Angkasekwinai N., Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65 (12): 2645-2649. DOI: 10.1093/jac/dkq360. PMID: 20876621
27. Valachis A., Samonis G., Kofteridis D. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit. Care Med.* 2015; 43 (3): 527-533. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000771. PMID: 25493971
28. Florescu D., Qiu F., McCartan M., Mindru C., Fey P., Kalil A. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (5): 670-680. DOI: 10.1093/cid/cir934. PMID: 22322268
29. Kofteridis D., Alexopoulou C., Valachis A., Maraki S., Dimopoulou D., Georgopoulos D., Samonis G. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51 (11): 1238-1244. DOI: 10.1086/657242. PMID: 20973727
30. Demirdal T., Sari U., Nemli S. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*? *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2016; 15: 11. DOI: 10.1186/s12941-016-0123-7. PMID: 26911714
31. Czosnowski Q.A., Wood G.C., Magnotti L.J., Croce M.A., Swanson J.M., Boucher B.A., Fabian T.C. Adjunctive aerosolized antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy.* 2009; 29 (9): 1054-1060. DOI: 10.1592/phco.29.9.1054. PMID: 19698010
32. Arnold H., Sawyer A., Kollef M. Use of Adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care.* 2012; 57 (8): 1226-1233. DOI: 10.4187/respcare.01556. PMID: 22349038
33. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K., Fink J.B., Luyt C.E., Garcia M.S. Bay41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (2): 263-271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0. PMID: 22147112
34. Le Conte P., Potel G., Clementi E., Legras A., Villers D., Bironneau E., Cousson J., Baron D. Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study. *Presse. Med.* 2000; 29 (2): 76-78. PMID: 10682031
35. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Roubly J.J.; Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 106-115. DOI: 10.1164/rccm.201011-1894OC. PMID: 21474643
36. Lu Q., Luo R., Bodin L., Yang J., Zahr N., Aubry A., Golmard J.L., Roubly J.J.; Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology.* 2012; 117 (6): 1335-1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de. PMID: 23132092
37. Ghannam D.E., Rodriguez G.H., Raad I.I., Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 28 (3): 253-259. DOI: 10.1007/s10096-008-0620-5. PMID: 18752007
38. Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., Brown J., Gentry C., Klepser M.E., Marr A.M., Schiller D., Schwiesow J.N., Tice S., VandenBussche H.L., Wood G.C.; Society of Infectious Diseases Pharmacists Aerosolized Antimicrobials Task Force. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2010; 30 (6): 562-584. DOI: 10.1592/phco.30.6.562. PMID: 20500046
39. Riethmüller J., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Hellwig D., Heuer H., Heyder S., Köster H., Kinder B., Kröger K., Paul K., Poplawski K., Melichar V., Smaczny C., Mellies U. Sequential inhalational tobramycin-colistin-combination in CF-patients with chronic *P. Aeruginosa* colonization — an observational study. *Cell Physiol. Biochem.* 2016; 39 (3): 1141-1151. DOI: 10.1159/000447821. PMID: 27576543

Поступила 30.04.17

Received 30.04.17

Интестинальная оксигенотерапия критических состояний

В. А. Мазурок¹, А. С. Головкин¹, И. И. Горелов¹, А. Е. Баутин¹,
И. Н. Меньшугин¹, О. А. Сливин², Д. С. Тарновская², В. В. Иванов¹,
В. Г. Никифоров¹, К. А. Морозов¹, А. О. Маричев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России,
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

² Ленинградская областная клиническая больница,
Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, проспект Луначарского, д. 49

Intestinal Oxygenotherapy of Critical Conditions

Vadim A. Mazurok¹, Alexey S Golovkin¹, Ilya I. Gorelov¹, Andrey E. Bautin¹,
Ivan N. Menshugin¹, Oleg A. Slivin², Daria S. Tarnovskaya², Vladimir V. Ivanov¹,
Vladimir G. Nikiforov¹, Konstantin A. Morozov¹, Alexandr O. Marichev¹

¹ V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia,
2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital,
49 Lunacharsky Av., Saint Petersburg 194291, Russia

Скрытая или ошибочно диагностированная дисфункция тонкой кишки — обычное явление у пациентов в критическом состоянии. Интестинальная оксигенотерапия — один из альтернативных путей нормализации координированной активности гладких мышц ЖКТ.

Цель исследования. Определить влияние интестинальной оксигенотерапии у пациентов с энтеропатиями критических состояний на динамику маркеров проницаемости и ишемии кишечной стенки.

Материалы и методы. Открытое проспективное описательное исследование 12 пациентов (7 взрослых, 5 детей) в критических состояниях с полиорганной недостаточностью и очевидной, либо вероятной дисфункцией ЖКТ. Педиатрические пациенты были представлены детьми с врожденными пороками сердца, перенесшими оперативные вмешательства на открытом сердце с целью их радикальной, либо паллиативной коррекции.

Результаты. Осложнений, связанных с проведением интестинальной оксигенации, не отметили. Напротив, ее использование у детей совпало с положительной клинической динамикой: устранением пареза кишечника, нормализацией усвоения энтерального питания. Однако, однозначно интерпретировать полученные результаты затруднительно.

Плазменная концентрация цитруллина у детей — объективный маркер функционального состояния ЖКТ: в подавляющем большинстве контрольных точек его уровень был <20 мкмоль/л, что означает очень тяжелое поражение кишечника. Плазменная концентрация I-FABP в значительной доле контрольных точек — <100 пг/мл, что, напротив, не позволяет говорить о тяжелых ишемических нарушениях кишечной стенки.

У взрослых исходная плазменная концентрация цитруллина в подавляющем большинстве контрольных точек — <20 мкмоль/л, но к 5–6 суткам от начала интестинальной оксигенации у большинства пациентов была уже >20 мкмоль/л, достигая ≥ 80 мкмоль/л. Корреляции между плазменными концентрациями I-FABP и цитруллина у взрослых не отметили.

Заключение. Интестинальная оксигенотерапия — перспективный терапевтический метод профилактики и коррекции энтеропатии. Метод может оказаться особенно эффективным при лечении анаэробной (например, *Cl. difficile*-ассоциированного колита) инфекции. Диагностическая значимость плазменных концентраций цитруллина и I-FABP нуждается в дополнительном подтверждении.

Ключевые слова: интестинальная оксигенотерапия; энтеропатии критических состояний; цитруллин; I-FABP

The latent or mist diagnosed dysfunction of the small intestine is a common disorder in critically ill patients. Intestinal oxygenotherapy is one of the alternative ways to normalize the coordinated activity of the smooth muscles of the digestive tract.

Purpose of the study. To determine the effect of intestinal oxygenotherapy in patients with enteropathies of critical conditions on the dynamics of biomarkers of the intestinal wall permeability and ischemia.

Адресс для корреспонденции:

Вадим Мазурок
E-mail: vmazurok@mail.ru

Correspondence to:

Vadim Mazurok
E-mail: vmazurok@mail.ru

Materials and methods. An open prospective descriptive study of 12 critically ill patients (7 adults, 5 children) with multiple organ failure and evident or suspected dysfunction of the gastrointestinal tract. Pediatric patients included children with congenital heart disease who underwent open-heart surgery for the purpose of radical or palliative correction.

Results. Complications related to the intestinal oxygenotherapy were not observed. On the contrary, its use in children coincided with the positive clinical dynamics: elimination of intestinal paresis, normalization of digestion of enteral nutrition. However, it is difficult to interpret the results unambiguously.

Serum citrulline concentration in children is an objective marker of the functional state of the gastrointestinal tract: in the vast majority of the control points its level was $<20 \mu\text{mol/l}$; it means a very severe intestinal damage. Serum I-FABP concentration was $<100 \text{ pg/ml}$ in a significant number of control points, which, by contrast, does not allow to talk about the intestinal wall severe ischemic disturbances.

In adults, the initial serum citrulline concentration was $<20 \mu\text{mol/l}$ in the vast majority of control points; but by days 5–6 after the onset of intestinal oxygenation, in the majority of patients the citrulline levels exceeded $>20 \mu\text{mol/l}$ (up to $\geq 80 \mu\text{mol/l}$). No correlation between serum citrulline and I-FABP concentrations in adults was found.

Conclusion. Intestinal oxygenotherapy is a promising therapeutic technique for prevention and correction of enteropathies. The method may appear especially effective in treatment of anaerobic (i.e. *Cl. difficile*-associated colitis) infection. The diagnostic value of plasma citrulline and I-FABP concentrations needs further confirmation.

Keywords: *intestinal oxygenotherapy; enteropathy of critical states; citrulline; I-FABP*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-74-91

Введение

Дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — типичное явление у пациентов в критическом состоянии. За время лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у 59% пациентов отмечается, по крайней мере, один симптом расстройств ЖКТ, проявляющийся непереносимостью энтерального питания, кишечной непроходимостью, диареей, кровотечениями или ишемией стенки кишки [1]. При этом объективная оценка состояния тонкого кишечника — «глубокого органа», далекого от ротовой полости, заднего прохода и брюшной стенки, — весьма сложна, что предопределяет «скрытность» его дисфункции и нередко ошибочную и позднюю диагностику: у большинства пациентов ишемия кишечника распознается уже после развития обширного трансмурального некроза его стенки или сепсиса. При этом задержка диагностики ишемии кишечника на 24 часа снижает выживаемость больше, чем на 20% [2, 3].

Несмотря на то, что даже скрытые расстройства тонкого кишечника могут иметь клинические последствия и влиять на прогноз заболевания, общего подхода в лечении пациентов ОРИТ относительно оценки и коррекции нарушений ЖКТ не существует [1]. Для диагностики ишемии кишечника традиционно применяют лабораторные исследования, прежде всего, — оценку концентрации лактата плазмы и дефицита оснований, подсчет количества лейкоцитов в крови. Тем не менее, с помощью только этих тестов дифференцировать пациентов с ишемией кишечника и без нее невозможно [2, 4]. Диагностическая ценность методов медицинской визуализации также ограничена из-за разнообразия причин, приводящих к ишемизации стенки кишечника [5–7]. Соответственно, потребность в иных маркерах ишемии кишечника (плазменных и мочевых) остается высокой.

Introduction

A gastrointestinal tract (GIT) dysfunction is a typical phenomenon in critically ill patients. During the intensive care unit (ICU) treatment, 59% of patients have at least one symptom of GIT disorders manifesting with enteral nutrition intolerance, ileus, diarrhea, hemorrhage or bowel wall ischemia [1]. In this case, an objective assessment of the small intestine state, a «deep organ», located far from the oral cavity, anus and abdominal wall, is very complicated, which predetermines the «secrecy» of its dysfunction and often erroneous and late diagnosis. In most patients, bowel ischemia is diagnosed only after development of extensive transmural wall necrosis or sepsis. At that, a 24-hour delay in intestinal ischemia diagnosis reduces the survival rate by more than 20% [2, 3].

Despite the fact that even a hidden small intestine disorder may have clinical implications and affect the disease prognosis, no common approach to the evaluation and correction of GIT disorders in ICU patients exists [1]. For the diagnosis of intestinal ischemia, laboratory studies are usually used, first of all, plasma lactate concentration and base deficiency tests, and the WBC count. However, it is impossible to differentiate patients with or without intestinal ischemia using only these tests [2, 4]. The diagnostic value of the medical imaging modalities is also limited due to a variety of intestinal ischemia wall causes [5–7]. Accordingly, the need for other markers of intestinal ischemia (plasmatic and urinary) remains high.

The concentrations of intestinal fatty acids binding proteins (I-FABP) and citrulline are among potentially useful GIT dysfunction markers. I-FABPs are small cytosolic proteins released upon the loss of enterocytes membrane integrity and excreted with the urine; they help to distinguish patients with intestinal ischemia from healthy ones [8–10]. I-FABP values in plasma and urine were significantly higher in patients

Среди потенциально полезных маркеров дисфункции ЖКТ указывают на концентрацию интестинальных белков, связывающих жирные кислоты (I-FABP) и цитруллин. I-FABP — малые цитозольные протеины, освобождаемые при утрате целостности мембраны энтероцитов и удаляемые с мочой, — помогающие отличить пациентов с ишемией кишечника от здоровых [8–10]. I-FABP в плазме и моче значимо выше у пациентов с ишемией кишечника, чем у здоровых из групп контроля [8, 9].

Цитруллин — аминокислота, синтезируемая энтероцитами кишечника из глутамина, — предшественник для синтеза аргинина почкой. Есть указания, что плазменный цитруллин — простой и надежный маркер функционирующей метаболической массы энтероцитов у детей и взрослых, имеющих прямое отношение к остаточной длине тонкой кишки при болезнях кишечника (короткий кишечник, обширные энтеропатии, специфическое поражение после химио- и радиотерапии) [11–14], а также ранний индикатор острого отторжения после пересадки тонкой кишки [15]. Показано, что у пациентов с нормальной длиной тонкой кишки, но атрофией ворсинок, связанной с ее заболеванием, уровень цитрулина коррелирует с тяжестью и распространенностью атрофии [16], а также отражает плотностную способность тонкой кишки [14, 17]. Связь между низкой плазменной концентрацией цитрулина и утратой барьерной функции ЖКТ была предположена А. Н. Herbers et al. (2008) [18], показавших, что после высокодозной химиотерапии низкая концентрация цитрулина в плазме связана с бактериемией и клинико-биологическими свидетельствами повреждения слизистой у детей. Прогностическая значимость концентрации цитрулина в плазме продемонстрирована и у пациентов с острым панкреатитом [19]. Кроме того, выявлена отрицательная корреляция между концентрацией цитрулина в плазме и сывороточным уровнем I-FABP; тогда как сывороточный I-FABP положительно коррелировал с клиническими признаками дисфункции ЖКТ, шкалой APACHE II, концентрацией С-реактивного белка (CRP) и длительностью лечения в ОРИТ. В итоге констатировано, что у пациентов с риском развития тонкокишечной дисфункции вследствие системного воспаления и гиповолемии расстройства ЖКТ обусловлены некрозом энтероцитов, оцениваемым на основании повышения плазменной I-FABP, и острым сокращением функционирующей массы энтероцитов, о чем судили на основании низкой концентрации цитрулина в плазме.

Ограниченные клинические возможности коррекции функциональных и органических нарушений ЖКТ предопределяют острую необходимость поиска специфических методов терапии. Интестинальная оксигенотерапия (ИО), предложенная в прошлом веке [20, 21] — один из альтернативных путей нормализации координированной активно-

with intestinal ischemia than in healthy individuals from the reference group [8, 9].

Citrulline is an amino acid synthesized by intestinal enterocytes from glutamine, a precursor for the synthesis of arginine by the kidney. There are literature data that plasma citrulline is a simple and reliable marker of functioning enterocyte metabolic mass in children and adults having a direct relation to the remaining length of the small intestine in patients with bowel diseases (short intestines, extensive enteropathy due to specific lesion after chemotherapy and radiation therapy) [11–14]; it is also an early indicator of acute small intestine rejection after its transplantation [15]. It has been demonstrated that in patients with a normal length of the small intestine and with villi atrophy associated with its disease, citrulline levels correlate with the severity and extent of atrophy [16], and also reflect the small intestine absorption capacity [14, 17]. The relation between the low plasma concentration of citrulline and the loss of the barrier function of the gastrointestinal tract was supposed by A. N. Herbers et al. (2008) [18], who demonstrated that after a high-dose chemotherapy low concentration of citrulline in plasma were associated with bacteremia and clinical and biological evidence of mucosal damage in children. The prognostic significance of plasma citrulline was demonstrated in patients with acute pancreatitis [19]. In addition, a negative correlation was found between plasma citrulline and I-FABP concentration; whereas plasma I-FABP positively correlated with gastrointestinal dysfunction clinical signs, APACHE II scale, C-reactive protein (CRP) concentration and the ICU treatment duration. As a result, it was found that in patients at risk of a small intestinal dysfunction due to systemic inflammation and hypovolemia, gastrointestinal disorders are caused by enterocyte necrosis estimated based on elevated plasma I-FABP levels and an acute reduction in the functioning enterocytes mass confirmed by a low plasma citrulline concentration.

Limited clinical options for the correction of functional and organic disorders of the gastrointestinal tract predetermine the urgent need in a search for specific methods of therapy. Enteric oxygenotherapy (EO) proposed in the past century [20, 21] is one of alternative ways of normalizing the coordinated activity of GIT smooth muscles. The results of experimental and clinical studies demonstrate that the introduction of low doses of oxygen into the intestine lead to a non-predictable systemic oxygenation increase [22–31] and a reduction of cardiac output increased under hypoxic conditions as a form of compensation [25], contributes to preservation of the intestinal mucosa morphological architectonics [32], and promotes GIT function normalization [27, 30]. Thereby, the identification of the mechanisms responsible for the observed effects of enteric oxygenotherapy appears pathophysiologically and clinically important.

Purpose of the study — to determine the effect of intestinal oxygenotherapy in patients with en-

сти гладких мышц ЖКТ. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что введение в ЖКТ невысоких доз кислорода приводит к непрогнозируемому по мощности увеличению системной оксигенации [22–31], снижению компенсаторно увеличенного в гипоксических условиях сердечного выброса [25], способствует морфологической сохранности архитектоники слизистой кишечника [32] и нормализации функции ЖКТ [27, 30].

С учетом изложенного, выявление механизмов, ответственных за наблюдаемые эффекты энтеральной оксигенотерапии, представляется актуальным с патофизиологической и клинической точек зрения.

Цель — определить влияние интестинальной оксигенотерапии у пациентов с энтеропатиями критических состояний на динамику маркеров проницаемости и ишемии кишечной стенки.

Материал и методы

Проведение открытого проспективного описательного исследования одобрено решением ЛЭК. Пациенты или их представители подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включили 12 пациентов (7 взрослых, 5 детей) в критических состояниях с полиорганной недостаточностью (ПОН) и очевидной, либо вероятной дисфункцией ЖКТ (табл. 1). Моторно-эвакуаторные нарушения ЖКТ: парез и вздутие кишечника, невозможность энтерального питания и поступление по назогастральному зонду застойного содержимого расценивали в качестве энтеральной недостаточности. Все пациенты имели клинко-лабораторную картину системной воспалительной реакции.

Педиатрические пациенты были представлены детьми с врожденными пороками сердца (ВПС), перенесшими оперативные вмешательства на открытом сердце с целью их радикальной либо паллиативной коррекции.

Не включали в исследование пациентов с абдоминальной гипертензией II и более степени (БВД >15 см вод. ст. [33]) и детей с некротическим энтероколитом (НЭК) III–IV стадии.

ИО проводили через введенный в 12-перстную кишку кишечный зонд («Нутритиуб», 8–12 FR. «B|Braun», Германия). Введение 100% O₂ у детей обеспечивали с помощью шприцевого насоса («B. Braun», Германия) или низкотоочного инфулятора у взрослых под контролем давления в брюшной полости, измеряемого дистальным датчиком аппарата (респиратор «ЭМО 500», производитель «ООО Электромедоборудование», Санкт-Петербург, Россия). Скорость потока кислорода у детей варьировала в пределах 5–20 мл/час, у взрослых — 5–15 мл/мин. Объем введенного газа у детей составлял 120–240 мл/сут, у взрослых — 3–9 л/сут. В общей сложности ИО продолжали от 4 до 44 суток.

Динамику клинических проявлений энтеропатии фиксировали во время проведения ИО и в течение 5 дней после ее прекращения. При нормализации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (появлении перистальтики, прекращении поступления застойного содержимого по назогастральному зонду или (у детей)

teropathies of critical conditions on the dynamics of the intestinal wall permeability and ischemia markers.

Materials and Methods

An open prospective descriptive study was approved by the LEC. Patients or their representatives signed the informed consent form to participate in the study.

The study included 12 critically ill patients (7 adults, 5 children) with multiple organ failure (MOF) and the apparent or probable GIT dysfunction (see Table 1). Motor-evacuation GIT disorders: paresis and bloating, the inability of enteral nutrition and the flow of stagnant contents along the nasogastric tube were regarded as enteric insufficiency. All patients presented a clinical and laboratory picture of a systemic inflammatory response.

Pediatric patients were represented by children with congenital heart disease (CHD) who underwent an open-heart surgery for the purpose of radical or palliative correction (Table 1).

Patients with abdominal hypertension (intraabdominal pressure (IAP) >15 cm H₂O [33]) of degree II or a higher degree and children with necrotizing enterocolitis (NEC) at III or IV stages were not included in the study.

EO was performed through the intestinal probe («Nutritub», 8–12 FR «B|Braun», Germany) introduced to duodenum. The insufflation of 100% O₂ was carried out using a syringe pump («B|Braun», Germany) for children or using a low-flow insufflator incorporated into the respirator («EMO 500», the manufacturer «EMO Elektromedoborudovanie» Saint-Petersburg, Russia) for adults with the IAP monitoring measured by the distal sensor of the device. The oxygen flow rate varied within 5–20 ml/h in children, and 5–15 ml/min in adults. The volume of the introduced gas was 120–240 ml/day in children, and 3–9 l/day in adult patients. In total, the EO continued from 4 to 44 days.

The dynamics of enteropathy clinical manifestations was recorded during the EO and within 5 days after its termination. After normalization of the GIT motor-evacuation function (the recovery of peristalsis, gastric stagnant contents flow termination and stomach residual volume decrease (in children)) the enteral nutrition was started through the same tube using a T-socket. The daily amount of digested food was estimated. Flatulence and recovery of the stool provided further evidence of the propulsive GIT function normalization.

Physiological normal range of enteral nutrition in children was calculated based on «Normal physiological requirements for energy and nutrients for children and teenagers in the Russian Federation» [34].

The GIT barrier function and enterocytes condition was assessed on the basis of plasma I-FABP and citrulline concentrations: studies were performed using frozen plasma samples stored at -40°C. To assess biomarker concentrations the laboratory kits Human I-FABP (Hycult Biotech, the Netherlands) and Human citrulline (CIT) (Immuno Diagnostic oy, Finland) were used. Reactions were carried out in accordance with manufacturers' guidelines.

The analysis of the assumed reference values of the studied parameters was performed based on the literature data. The reference value of I-FABP and citrulline are presented in Table 2.

Statistical processing and the results presentation. Statistical analysis of the data was carried out using Microsoft Excel 2010 and Statistica 7.0 software. The correla-

Таблица 1. Данные о включенных в исследование пациентах, параметрах интестинальной оксигенации и ее клинических эффектах.

Пациент, №	Диагноз	Параметры ИО, клинические эффекты	Энтеропатия
Взрослые			
1; мужчина, 34 лет	Острый лейкоз. Рецидив, прогрессирование. Химиорезистентность. Агранулоцитоз. Тотальная пневмония, тяжелый сепсис, септический шок	14 дней (5–6 л/сут). Активизация перистальтики.	Вероятная
2; женщина, 48 лет	Синдром Бада-Киари. Цирроз печени. Асцит	21 день (3–4 л/сут). Активизация перистальтики.	Очевидная
3; мужчина, 42 лет	Вирусный гепатит. Цирроз печени. Иммунодефицитное состояние. Бактериально-грибковый сепсис, септический шок. СПОН	21 день (3–4 л/сут). Активизация перистальтики.	Вероятная
4; мужчина, 65 лет	Генерализованный атеросклероз, ИБС, состояние после АББШ, ОИМ. Резекция 2/3 желудка. Гангренозный холецистит. Гнойное расплавление забрюшинной клетчатки. СПОН Забрюшинная гематома Повторные ЖКК. Экстренная лапаротомия.	4 дня (3–4 л/сут). Активизация перистальтики.	Очевидная
5; мужчина, 68 лет	ИБС. Повторный ОИМ. Кардиосклероз. ДКМП. Отек легких. ХОБЛ	8 дней (3–4 л/сут). Активизация перистальтики. Отлучен от ИВЛ. Переведен в профильное отделение.	Вероятная
6; мужчина, 82 года	ИБС, АКШ, 3 шунта	8 дней (7–9 л/сут). Разрешение пареза кишечника.	Очевидная
7; мужчина, 33 года	ОЛЛ, РТПХ кишечника тяжелый энтероколит.	3 недели (3–4 л/сут). Снижение тяжести РТПХ. Исчезновение крови в стуле	Очевидная
Дети			
1; девочка, 7 мес	ВПС: ЕЖС, после выполнения операции Норвуда.	10 дней (7–10 мл/ч; 170–240 мл/сут). Активизация перистальтики. Переведена в профильное отделение.	Очевидная
2; девочка, 2 мес	ВПС: Тетрада Фалло, состояние после радикальной коррекции.	34 дня (5 мл/ч; 120 мл/сут). Разрешение пареза кишечника. Через 3 дня после прекращения ИО ухудшение соматического статуса и развитие НЭК. Возобновлена ИО еще на 10 дней.	Очевидная
3; девочка, 11 мес	ВПС: АЛА+ДМЖП, после выполнения радикальной коррекции ВПС.	6 дней (7 мл/ч; 1870 мл/сут). Разрешение пареза кишечника. Переведена в профильное отделение.	Очевидная
4; мальчик, 1 мес	ВПС: ЕЖС, после выполнения суживания ЛА с атриосептостомией в условиях ИК.	18 дней (5–7 мл/ч; 120–170 мл/сут). Разрешение пареза кишечника. Переведен в профильное отделение.	Очевидная
5; мальчик, 6 лет	ВПС: атрезия ТК, стеноз ЛА, после наложения модифицированного шунта по Блелоку-Тауссиг.	10 дней. (20 мл/ч; 480 мл/сут). Разрешение пареза кишечника. Переведен в профильное отделение.	Очевидная

Примечание. ИО — интестинальная оксигенация; СПОН — синдром полиорганной недостаточности; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АББШ — бифуркационное аорто-бедренное шунтирование; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; ЕЖС — единый желудочек сердца; АЛА — атрезия легочной артерии; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ЛА — легочная артерия; ИК — искусственное кровообращение; ТК — трикуспидальный клапан.

снижении остаточного объема в желудке) начинали энтеральное питание через этот же зонд с помощью тройника. Оценивали усвоенный объем питания за сутки. Отхождение газов и появление стула служили дополнительными свидетельствами нормализации пропульсивной функции ЖКТ.

Физиологическую норму энтерального питания у детей рассчитывали на основе «Норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей и подростков Российской Федерации» [34].

О барьерной функции ЖКТ и состоянии энтероцитов судили на основании изучения концентраций I-FABP и цитрулина: исследования выполняли из замороженных образцов плазмы пациентов, динамически забранных, аликутированных и банкированных при

tion analysis was performed by Spearman's rank correlation and Pearson's correlation. The results were assumed as statistically different at $P < 0.05$. The results of the study are presented in the form of graphs, including the numerical values of the studied parameters.

Results and Discussion

The dynamics of enteral nutrition digestion in children (Fig. 1) shows that at the baseline 2 of 5 patients digested <40% of the physiologically normal amount, and three of them digested <20%. Later, starting from 2–3 or 6–7 days of observation, the volume of enteral nutrition in all patients was expanded.

Table 1. Data on the patients included in the study, EO parameters and its clinical effects.

Patient, No.	Diagnosis	EO duration (volume), clinical effects	Enteropathy
Adults			
1; man, 34 years old	Acute leukemia. Relapse and progression. Chemoresistance. Agranulocytosis. Total pneumonia, severe sepsis, septic shock	14 days (5-6 liters/day). Activation of peristalsis.	Probable
2; woman, 48 years old	Bud-Chiari syndrome. Cirrhosis of the liver. Ascite	21 day (3-4 liters/day). Activation of peristalsis.	Obvious
3; man, 42 years old	Viral hepatitis. Cirrhosis of the liver. Immunodeficient condition. Micotic and bacterial sepsis, septic shock. MOF	21 day (3-4 liters/day). Activation of peristalsis.	Probable
4; man, 65 years old	IHD, AMI, generalized atherosclerosis. Post-AFBB condition. 2/3 stomach resection. Gangrenous cholecystitis. Retroperitoneal tissue purulent melting. MOF. Retroperitoneal hematoma. Repeated GIT bleeding. Emergent laparotomy.	4 days (3-4 liters/day). Activation of peristalsis.	Obvious
5; man, 68 years old	IHD. Repeated MI. Cardiosclerosis. DCM. Pulmonary edema. COPD	8 days (3-4 liters/day). Activation of peristalsis. Mechanical ventilation discontinuation. Transferred to the profile department.	Probable
6; man, 82 years old	IHD, CABG, 3 shunts	8 days (7-9 liters/day). The intestine paresis resolution.	Obvious
7; man, 33 years old	ALL, intestine GVHD with a heavy enterocolitis.	3 weeks (3-4 liters/day). Reducing of GVHD severity. Disappearance of blood in the stool	Obvious
Children			
1; girl, 7 months	CHD: SVH, condition after Norwood procedure.	10 days (7-10 ml/hr; 170-240 ml/day). Activation of peristalsis. Transferred to the profile department.	Obvious
2; girl, 2 months	CHD: Tetrad Fallot, condition after radical correction.	34 days (5 ml/h to 120 ml /day). The intestine paresis resolution. Somatic status deterioration and the NEC development 3 days after EO termination. EO renovation for other 10 days.	Obvious
3; Girl, 11 months	CHD: PAA + VSD, condition after CHD radical correction.	6 days (7 ml/h 1870 ml/ay). The intestine paresis resolution. Transferred to the profile department.	Obvious
4; boy, 1 month	CHD: SVH, condition after PA narrowing and atrioseptostomy under AC.	18 days (5-7 ml/hour; 120-170 ml/day). The intestine paresis resolution. Transferred to the profile department.	Obvious
5; boy, 6 years old	CHD: TV atresia, PA stenosis, condition after a modified Blelok-Taussig shunt imposition.	10 days. (20 ml/h to 480 ml/day). The intestine paresis resolution. Transferred to the profile department.	Obvious

Note. For Table 1 and Fig. 1, 2: EO – intestinal oxygenotherapy; MOF – multiple organ failure; IHD – ischemic heart disease; AFBB – aorto-femoral bifurcation bypass; AMI – acute myocardial infarction; DCM – dilated cardiomyopathy; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CABG – coronary bypass graft; ALL – acute lymphocytic leukemia; GVHD – graft-versus-host diseases; SVH – single ventricle of the heart; PAA – pulmonary artery atresia; VSD – interventricular septum defect; PA – pulmonary artery; AC – artificial circulation; TV – tricuspid valve.

температуре -40°C. Были использованы стандартные наборы Human I-FABP («Nycult Biotech», Нидерланды) и Human citrulline (CIT) («Immunodiagnostic», Финляндия). Постановка реакций проводилась в соответствии с рекомендациями изготовителей.

Проведен анализ предполагаемых референсных значений исследуемых показателей по данным литературы. Референсные значения I-FABP и цитрулина представлены в табл. 2.

Статистический анализ полученных данных проводили в программах Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0. Корреляционный анализ выполняли методом ранговой корреляции Спирмана, а также корреляцией Пирсона. Достоверными принимали закономерности при $p < 0.05$. Результаты исследования представлены в виде графиков, включающих цифровые значения изученных показателей.

The exception was patient 2 with a very severe heart failure persisted despite the radical correction of tetralogy of Fallot; in this case, the increased volume of enteral nutrition was noted since day 10.

The dynamics of stomach residual volume in children (Fig. 1, *b*) shows that at a baseline it exceeded the introduced food volume in 2 of 5 patients; in one case, the undigested food constituted 71% of the initial volume. Later, there was a decrease of the residual volume of the stomach on the following days (starting from enteral nutrition beginning): by the second day – in 3 of 5 patients, by the fourth day – in one patient, by the seventh day – in one patient (patient 4 with severe hypoxia due to the systemic circulation steal syndrome). Complete enteral nutrition uptake was observed in one patient.

Таблица 2. Референсные значения I-FABP и цитруллина.**Table 2. I-FABP and citrulline reference values.**

Reference values	Source
Citrulline	
30–50 $\mu\text{mol/L}$, irrespective of nutrition state;	
<10 $\mu\text{mol/L}$ – an objective threshold for parenteral nutrition beginning at the enteropathy or short intestine	[11]
20–40 $\mu\text{mol/L}$	[35]
34 (27.7; 47.6) $\mu\text{mol/L}$ (Me, upper and lower quartiles) – normal donors;	
7.1 (2.3; 11.8) $\mu\text{mol/L}$ (Me, upper and lower quartiles) – in sepsis.	[36]
26.5 (13.9–43) $\mu\text{mol/L}$ in healthy;	
15.2 (5.7–28.6) $\mu\text{mol/L}$ in the critically ill.	[37]
In healthy children (10, 50 and 90 quintile)	
6 months – 14; 26; 32 $\mu\text{mol/L}$	
2 years – 17; 28; 35 $\mu\text{mol/L}$	
6 years – 23; thirty; 37 $\mu\text{mol/L}$	
16 years – 23; thirty; 39 $\mu\text{mol/L}$	[38]
<10 $\mu\text{mol/L}$ for patients with diffuse villi atrophy ($n=10$);	
10–20 $\mu\text{mol/L}$ for patients with proximal (duodenal) villi atrophy ($n=12$);	
20–30 $\mu\text{mol/L}$ for patients with partial villi atrophy	[16]
I-FABP	
<65 pg/mL in healthy;	
27.4 pg/mL (<20–87) pg/mL in patients with acute abdominal pain;	
265.8 (<20–1496) pg/mL in patients with ischemic bowel disease;	
>100 pg/mL in patients with mesenteric infarction ($n=5$);	
Not more >100 pg/mL in healthy people	[8]
268 pg/mL (in plasma); sensitivity/specificity – 0.68/0.71	
551 pg/mL (in urine); sensitivity/specificity – 0.90/0.89	[39]
1092 (average) pg/mL in severe acute pancreatitis;	
84 (average) pg/mL in medium severity pancreatitis;	
37 (average) pg/mL in healthy subjects.	[40]
2872 (229–4340) pg/mL at proved intestinal ischemia;	
1020 (239–5324) pg/mL in the absence of the small intestine ischemia (not statistically significant).	[41]
194 pg/mL (in urine) ($n=9$).	
The normal values of I-FABP in the urine are unknown	[42]

Примечание. Reference values – референсные значения; Source – источник; Citrulline – цитруллин; irrespective of nutrition state – независимо от состояния питания; an objective threshold for parenteral nutrition beginning at the enteropathy or short intestine – объективный порог для начала парентерального питания при энтеропатии или короткой кишке; upper and lower quartiles – верхний и нижний квартили; normal donors – норма у доноров; in sepsis – при сепсисе; in healthy – у здоровых; in the critically ill – у критических больных; children – детей; quintile – квантили; months – месяцы; years – годы; for/in patients with – для/у пациентов с; diffuse villi atrophy – диффузной атрофией ворсин; proximal (duodenal) villi atrophy – проксимальной (дуоденальной) атрофией ворсин; partial villi atrophy – частичной атрофией ворсин; acute abdominal pain – острой болью в животе; ischemic bowel disease – ишемическим заболеванием кишечника; mesenteric infarction – брыжеечным инфарктом; people – людей; in plasma/ urine – в плазме/моче; sensitivity/specificity – чувствительность/специфичность; in severe acute pancreatitis – при тяжелом остром панкреатите; in medium severity pancreatitis – при панкреатите средней тяжести; subjects – субъекты; at proved intestinal ischemia – при доказанной ишемии тонкой кишки; in the absence of the small intestine ischemia (not statistically significant) – при отсутствии ишемии тонкой кишки (статистически недостоверно); The normal values – нормальные значения; are unknown – неизвестны.

Результаты и обсуждение

Динамика усвоения энтерального питания у детей (рис. 1, *a*) демонстрирует, что исходно 2 из 5 пациентов усваивали <40% физиологической нормы, а трое – <20%. В последующем, начиная со 2–3 или 6–7 суток наблюдения, объем энтерального питания у всех пациентов расширяли. Исключение составил пациент 2 с тяжелой сердечной недостаточностью, сохранявшейся, несмотря на выполненную радикальную коррекцию Тетрады Фалло, у которого расширение объема энтерального питания отмечали с 10 суток.

Динамика остаточного объема в желудке у детей (рис. 1, *b*) показывает, что исходно у 2 из 5 пациентов он превышал введенный объем питания, у одного – неусвоенное питание составляло 71% от введенного объема. В последующем отмечается

Dynamics of I-FABP and citrulline in children and adult patients are shown in Fig. 2.

Fig. 2, *a* shows that the plasma citrulline level was <20 $\mu\text{mol/l}$ in 4 of 5 children during the first ten days; at that, in patient 5 (congenital valve disease (CVD): TV atresia, PA stenosis, condition after applying the modified Blalock–Taussig shunt) it was <10 $\mu\text{mol/l}$ for 5 days, and in patients 1 and 3 it dropped below this limit at several study points. In patient 4 with severe hypoxia due to systemic circulation steal syndrome, the level of citrulline decreased, and in four of the five control points it did not exceed 25 $\mu\text{mol/l}$. There were no significant changes of the marker in all patients during the study.

The dynamics of I-FABP in children (Fig. 2, *c*) demonstrates that the baseline plasma I-FABP level (except patient 5) was ≥ 100 pg/ml. At that, in patient 5 the plasma I-FABP level was 289.7 pg/ml next day after the EO initiation. During the subsequent 9 days,

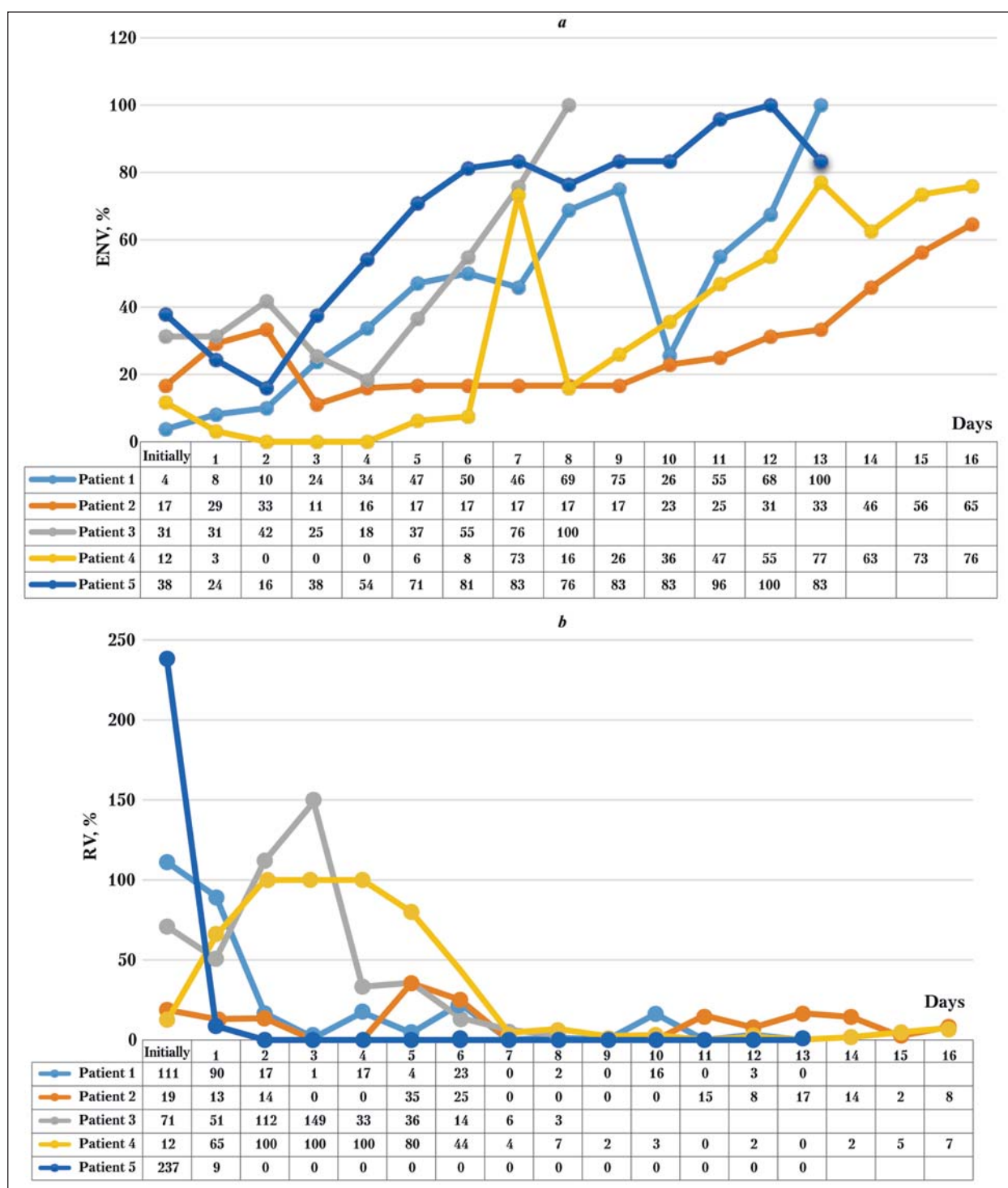


Рис. 1. Объем энтерального питания и динамика остаточного объема на фоне интестинальной оксигенации у детей.

Fig. 1. The volume of enteral nutrition and dynamics of residual volume during EO in children.

Note. *a* – ENV – enteral nutrition volume; *b* – RV – residual volume.

Примечание. Для рис. 1, 2: Patient – пациент; Initially – исходно; Days – сутки. *a* – ENV – объем энтерального питания; *b* – RV – остаточный объем.

снижение остаточного объема желудка: у 3-х из 5-и пациентов ко вторым суткам, у одного – к четвертым, у другого (пациент 4 с выраженной гипоксией, «обкрадыванием» системного кровообращения) – полное усвоение энтерального питания отмечалось к седьмым суткам от начала ИО.

there was a tendency toward decreasing the plasma I-FABP levels in all patients. The correlation analysis did not find reliable relationship between the plasma concentrations of laboratory markers (citrulline and I-FABP) and the stomach residual contents and the digested enteral feeding volume.

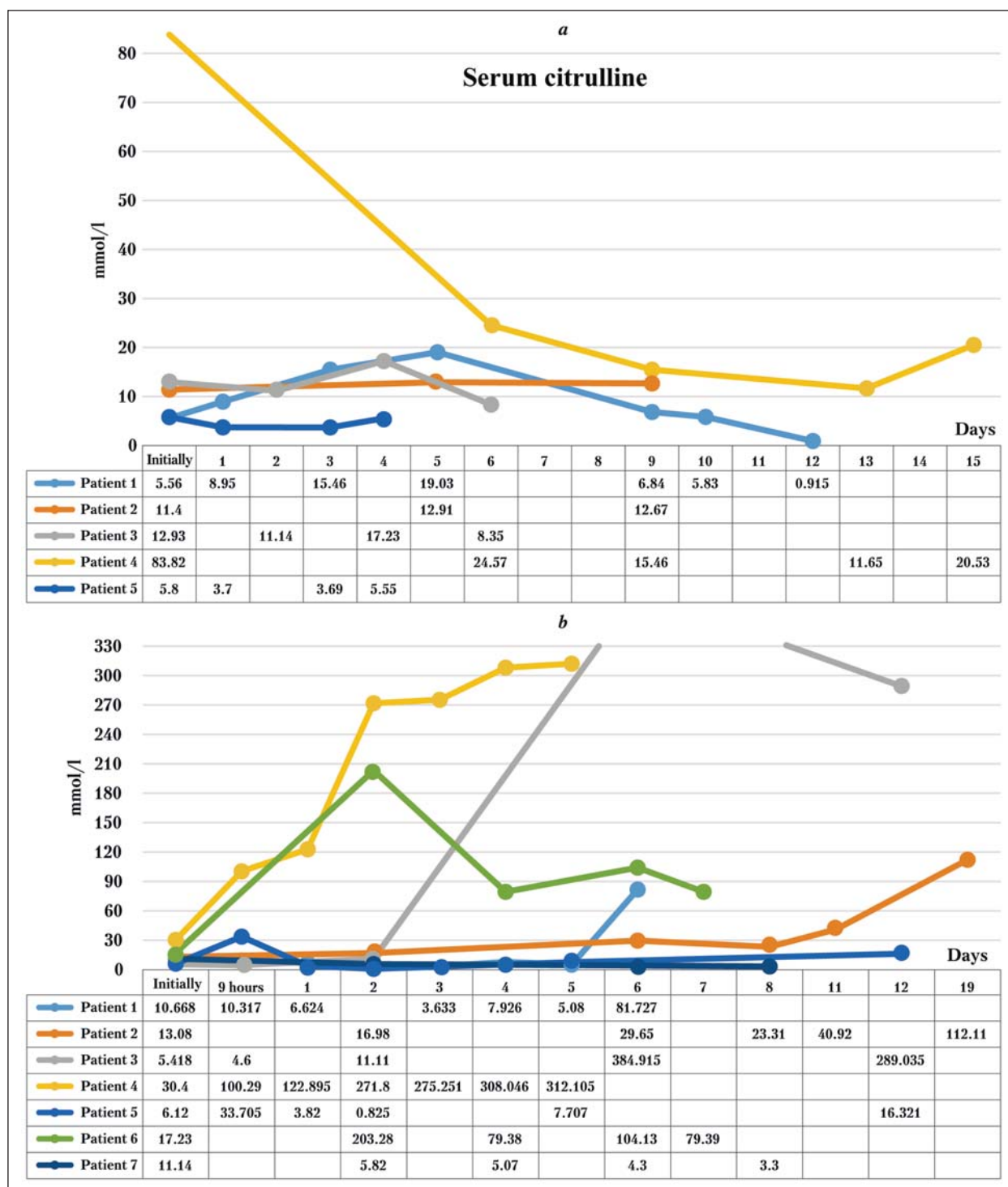


Рис. 2. Динамика исследуемых показателей на фоне интестинальной оксигенации у детей и взрослых.

Fig. 2. Dynamic of study indexes during EO in children and adults.

Note. *a, c* – in children; *b, d* – in adults.Примечание. Serum citrulline – сывороточный цитруллин; *a, c* – in children – у детей; *b, d* – in adults – у взрослых.

Динамика I-FABP и цитрулина у детей и взрослых представлена на рис. 2.

Согласно представленным данным (рис. 2, *a*), у 4-х из 5-и детей уровень цитрулина в плазме в течение первых десяти дней оказался <20 мкмоль/л, причем у пациента 5 (ВПС: атрезия ТК, стеноз ЛА, после наложения модифицированного шунта по Блелоку–Тауссиг) он в течение 5 суток был

The dynamics of citrulline in adults (Fig. 2, *b*) shows that in 6 of 7 patients the baseline concentration of plasma citrulline was <20 $\mu\text{mol/l}$. Subsequently, by 5–6 days, in 5 of 7 patients the plasma citrulline was >29.6 (maximum 384.9) $\mu\text{mol/l}$. In one patient the growth of citrulline levels was observed from the first EO day. In two patients the plasma citrulline did not tend to increase remaining at <16 $\mu\text{mol/l}$.

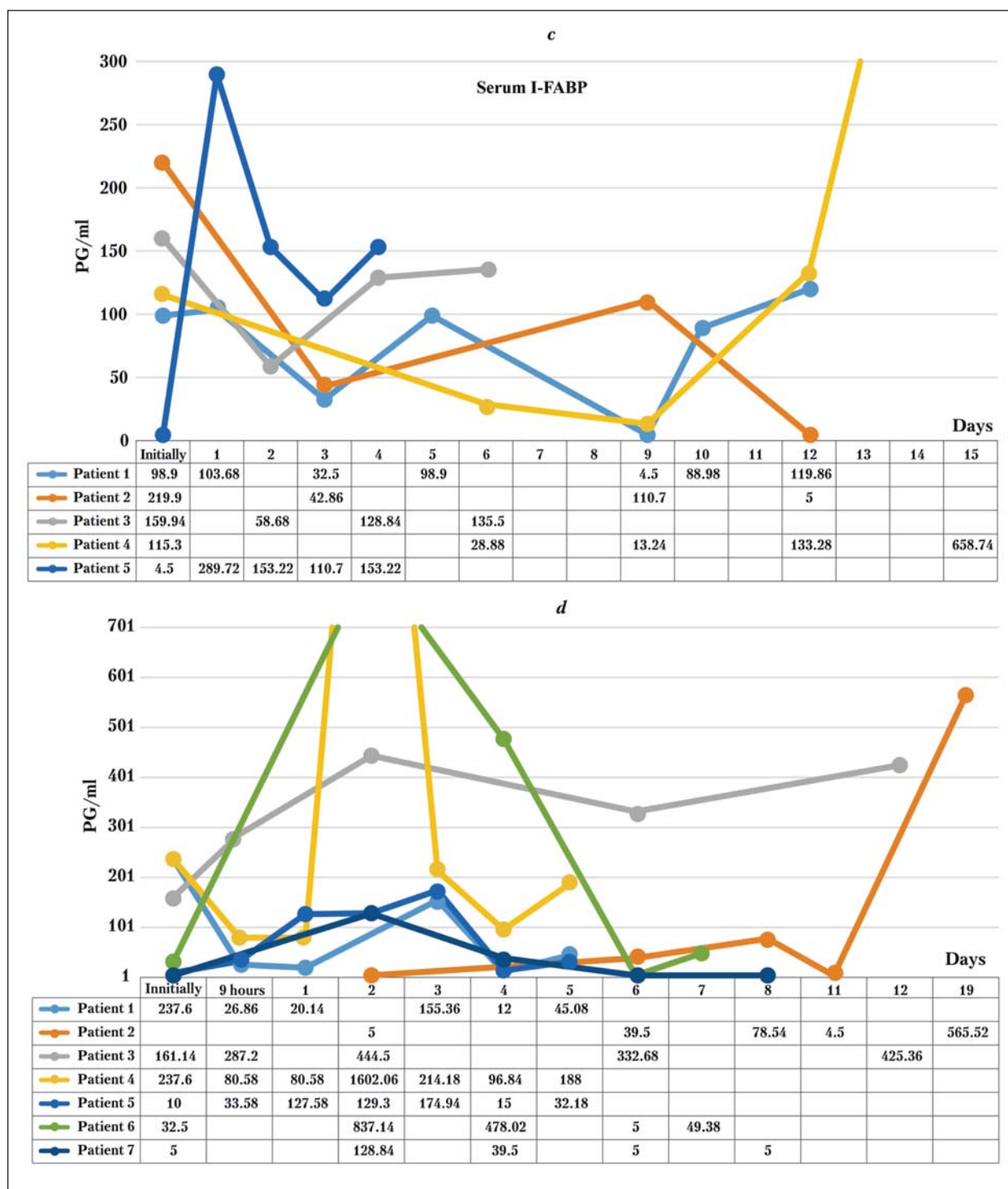


Рис. 2. Динамика исследуемых показателей на фоне интестинальной оксигенации у детей и взрослых.

Fig. 2. Dynamic of study indexes during EO in children and adults.

Note. *a, c* — in children; *b, d* — in adults.

Примечание. Serum citrulline — сывороточный цитруллин; *a, c* — in children — у детей; *b, d* — in adults — у взрослых.

<10 мкмоль/л, а у пациентов 1 и 3 — опускался ниже этого предела в нескольких точках исследования. У пациента 4 на фоне выраженной гипоксии и «обкрадывания» системного кровообращения концентрация цитрулина снизилась, и в четырех из пяти контрольных точек не превышала 25 мкмоль/л. При этом заметной динамики маркера у всех пациентов за время исследования не выявили.

The dynamics of plasma I-FABP in adults (Fig. 2, *d*) shows that in a considerable part of the control points, the I-FABP concentration was >100 pg/ml. The maximum values were observed in patient 5 by 19 hour after the EO initiation, which correlated with the increase of ascites and intraabdominal hypertension as a result of underlying pathology (Bud-Chiari syndrome, liver cirrhosis), as well as in patient 4, which

Динамика I-FABP у детей (рис. 2, *с*) свидетельствует, что исходная концентрация плазменного I-FABP (кроме пациента 5) оказалась ≥ 100 пг/мл. При этом у пациента 5 на следующие сутки после начала ИО концентрация плазменного I-FABP составила 289,7 пг/мл. В последующие 9 дней выявлен тренд снижения концентрации I-FABP в плазме у всех пациентов. При проведении корреляционного анализа не установлено достоверных взаимосвязей между плазменными концентрациями лабораторных маркеров (цитруллина и I-FABP) и остаточным содержимым желудка и усвоенным объемом энтерального питания.

Динамика изменения концентрации цитруллина у взрослых (рис. 2, *б*) показывает, что у 6-и из 7-и пациентов исходная концентрация цитруллина в плазме оказалась < 20 мкмоль/л. В последующем, к 5–6-м суткам, у 5-и из 7-и пациентов плазменная концентрация цитруллина стала $> 29,6$ (максимально — 384,9) мкмоль/л. У одного пациента рост концентрации цитруллина отмечался с 1-х суток ИО. У оставшихся 2-х пациентов концентрация цитруллина не имела тенденции к повышению, оставаясь на уровне < 16 мкмоль/л.

Динамика изменения концентрации I-FABP у взрослых (рис. 2, *д*) свидетельствует, что в значительной части контрольных точек концентрация I-FABP была > 100 пг/мл. При этом максимальные значения наблюдали у 5-го пациента на 19-е сутки ИО, что коррелировало с нарастанием асцита и внутрибрюшной гипертензии в результате основной патологии (синдрома Бада-Киари, цирроз печени); а также у 4-го пациента, что совпало текущим гнойным расплавлением забрюшинной клетчатки, рецидивирующими кровотечениями и urgentным абдоминальным оперативным вмешательством. Кроме того, высокие цифры отмечали у 6-го пациента на 2-е сутки ИО — начало разрешения пареза кишечника и появление стула. Давление в брюшной полости у взрослых за время наблюдения не превышало 15 см водн. ст. (за исключением 5-го пациента с синдромом Бада-Киари).

Проведенное исследование предполагало решение двух задач: определение эффектов интестинальной оксигенотерапии у пациентов с энтеропатиями критических состояний, а также анализ диагностической значимости I-FABP и цитруллина, позиционируемых в качестве маркеров, объективно отражающих состояние ЖКТ.

Прежде всего, ни у детей, ни у взрослых не отмечено осложнений, связанных с проведением ИО, напротив, ее использование у всех детей совпало с отчетливой положительной клинической динамикой — быстрым снижением остаточного объема желудка, появлением перистальтики и постепенным расширением объема энтерального питания, который достигал возрастных расчетных показателей к 8–19 суткам от начала ИО. Однако

coincided with the retroperitoneal tissue purulent melting, recurrent GIT bleeding and urgent abdominal surgery. In addition, high values were found in patient 6 on the second day of EO: the time of the beginning of intestinal paresis resolution and the stool recovery. The IAP in adults did not exceed 15 cm of water throughout the observation period (except patient 5 with Bud-Chiari syndrome).

The study intended to discuss two problems: determination of effects of the intestinal oxygenotherapy in patients with enteropathies of critical conditions, and an analysis of the diagnostic significance of I-FABP and citrulline positioned as markers objectively reflecting the GIT state.

First of all, neither the children nor the adults had any complications related to the EO, on the contrary, its use in all children coincided with a distinct positive clinical dynamics: a rapid decrease of the stomach residual volume, the recovery of peristalsis and a gradual increase of the enteral feeding volume that reached age-specific estimate indicators by the 8–19 days from the EO initiation. However, it is difficult to confirm the existence of the cause-effect relationships between these events, or to interpret the results unambiguously. Despite the fact that all children were in the cardiosurgical ICU, the types of CHD (CVD) and the possibility of CHD's radical correction, as well as the condition severity (severe, very severe, critical) varied. One can only assume with certainty that the time of the bowel function restoration is associated with the severity of its initial damage (past or ongoing) because it is often impossible to eliminate the causes related to the underlying pathology.

The citrulline dynamics analysis makes it possible to consider its plasma concentration in children an objective marker of the GIT functional state: in the vast majority of control points, the marker level was less than 20 $\mu\text{mol/L}$, and often < 15 $\mu\text{mol/L}$, which, according to the literature data, indicates a very severe bowel disease: mucosal atrophy and decreased functioning enterocytes mass.

The plasma I-FABP concentration, however, were < 100 pg/mL in a great number of control points, which, based on literature data, did not indicate severe ischemic disorders of the intestinal wall. In addition, the trend toward the I-FABP level drop was noted in all children during 9 days from the EO beginning; it correlates with the enteral nutrition volume increase ($R = -0.458$, $P = 0.130$). A similar correlation with the plasma citrulline was not found ($R = 0.258$, $P = 0.441$).

In adults, the baseline (before EO) plasma citrulline concentration was < 20 $\mu\text{mol/l}$ in the vast majority of control points, but by 5–6 days after the EO beginning in most patients it was > 2.9 $\mu\text{mol/l}$ reaching ≥ 80 $\mu\text{mol/l}$. In patients 5 and 7, however, despite good clinical dynamics (normalization of stool, the volume of enteral nutrition expansion, cessation of the intestinal bleeding and reduction of the severity of intestinal GVHD), an increase of plasma citrulline was

подтверждать наличие причинно-следственных взаимосвязей между этими событиями, либо как-то иначе однозначно интерпретировать полученные результаты затруднительно. Несмотря на то, что все дети находились в ОРИТ кардиохирургического профиля, виды ВПС и возможность их радикальной коррекции, а также тяжесть состояния на момент исследования (тяжелое, очень тяжелое, критическое) различались. Со значительной уверенностью можно лишь полагать, что срок восстановления функции кишечника связан с тяжестью его повреждения: состоявшегося и/или текущего, в силу невозможности зачастую полного устранения причин, присущих основной патологии.

Анализ динамики цитруллина позволяет считать его плазменную концентрацию у детей объективным маркером функционального состояния ЖКТ: в подавляющем большинстве контрольных точек уровень маркера был менее 20 мкмоль/л, а часто — <15 мкмоль/л, что, согласно данным литературы, означает очень тяжелое поражение кишечника — атрофию слизистой и снижении массы функционирующих энтероцитов.

Плазменная концентрация I-FABP, однако, в значительной доле контрольных точек — <100 пг/мл, что, вновь опираясь на данные литературы, не позволяет говорить о тяжелых ишемических нарушениях кишечной стенки. Кроме того, тренд снижения концентрации I-FABP в плазме у всех детей в течение 9 дней от начала ИО коррелирует с расширением объема энтерального питания ($r=-0,458$, $p=0,130$). Аналогичной корреляции с плазменной концентрацией цитруллина не выявили ($r=0,258$, $p=0,441$).

У взрослых исходная (до ИО) плазменная концентрация цитруллина в подавляющем большинстве контрольных точек — <20 мкмоль/л, но к 5–6-м суткам от начала ИО у большинства пациентов уже — >29 мкмоль/л, достигая ≥ 80 мкмоль/л. У 5-го и 7-го пациентов, однако, несмотря на хорошую клиническую динамику (нормализация стула, расширение объема энтерального питания, прекращения кровотечения из кишечника и снижения тяжести РТПХ кишечника) роста плазменной концентрации цитруллина не отметили. При этом у 5-го пациента (тяжелая РТПХ кишечника) концентрация I-FABP в плазме лишь однократно превысила 100 пг/мл.

Наконец, у взрослых не отметили корреляции между плазменными концентрациями I-FABP и цитруллина: у одного и того же пациента могла быть очень низкая концентрация цитруллина и I-FABP — в пределах референсных значений, и напротив, очень высокая концентрация I-FABP (свидетельство выраженных ишемических повреждений кишечника) сопутствовала нормальным показателями плазменного цитруллина.

Полученные нами результаты относительно неоднозначной диагностической ценности плазменных концентраций I-FABP и цитруллина у критических больных согласуются с доступными и

not observed. At that, in patient 5 (severe intestinal GVHD), the plasma I-FABP concentration exceeded 100 pg/ml only once.

Finally, in adults, no correlation between plasma I-FABP and citrulline was observed: in one and the same patient there was a very low citrulline level and the I-FABP level was within the reference values. On the contrary, a very high I-FABP concentration (evidence of expressed ischemic intestinal damage) was accompanied by normal values of plasma citrulline.

Our results regarding the ambiguous diagnostic value of plasma I-FABP and citrulline in critically ill patients are consistent with a limited number of published data [36]. A. Poole et al. (2015), based on a study of 15 healthy subjects and 20 critically ill patients, noted that fasting plasma concentrations of citrulline is neither a marker nor a predictor of glucose absorption by the small intestine in critically ill patients [37]. The low predictive accuracy of fasting citrulline concentration was mentioned by J.H. Peters et al. (2007) [43]. Other authors also did not find a correlation between plasma citrulline and reduced energy absorption capacity of the intestine in patients with the enterocytes damage [44–46]. Thus, the plasma concentration of citrulline is apparently not an accurate marker in critically ill patients due to its complex metabolism depending on the glutamine availability, renal dysfunction and the level of systemic inflammation [12, 47]. Relatively high I-FABP levels in plasma and urine can be observed particularly after extensive vascular surgeries and in diseases with intestinal hypoperfusion, e.g., NEC [9, 48, 49]. The I-FABP concentration in urine significantly increases the positive/negative likelihood of intestinal ischemia due to low plasma elimination half-life time of I-FABP (11 minutes) and its accumulation in urine [50]. But P.H. van der Voort et al (2014) noted that the prognostic value of biochemical tests in critically ill patients with MOF and suspected bowel ischemia was unknown and claimed that such biochemical parameters as creatine kinase, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase could hardly help a doctor in making clinical decisions about patients with suspected bowel ischemia; however, they admitted that further study is necessary for I-FABP [51].

Our findings are in agreement with data of F.E. Barr et al (2003) found a correlation between low plasma citrulline levels predicting NO synthesis reduction with an increased risk of postoperative pulmonary hypertension and poor clinical outcomes based on the study of 26 infants with pulmonary hypertension after CVD correction [52]. Our results are also consistent with data by G. Piton et al. (2010) that demonstrate low (≤ 10 $\mu\text{mol/L}$) plasma citrulline concentration in only 24 of 55 critically ill patients (44%) 24 hours after ICU admission [53]. However, P. Crenn et al. (2011) still believe that regular evaluation of plasma citrulline concentration allows monitoring the bowel function excepting, however, patients with severe renal failure [11].

достаточно немногочисленными литературными свидетельствами [36]. В частности, А. Poole с соавт. (2015), на основании изучения 15-и здоровых человек и 20-и больных в критическом состоянии отмечают, что тощачовая плазменная концентрация цитруллина, вероятно, не является ни маркером, ни прогностическим критерием функции поглощения глюкозы тонкой кишкой у таких пациентов [37]. На низкую прогностическую точность тощачового цитруллина указывают и J. H. Peters с соавт. (2007) [43]. Не нашли корреляции между цитруллинемией и сниженной энергетической поглотительной способностью кишечника у пациентов с повреждением энтероцитов и другие авторы [44–46]. Таким образом, плазменная концентрация цитруллина, по-видимому, неточный маркер у пациентов в критическом состоянии вследствие его сложного метаболизма, зависимости от доступности глутамина, почечной дисфункции и уровня системного воспаления [12, 47]. Относительно высоких концентраций I-FABP в плазме и моче отмечается, что они могут наблюдаться, в частности, после обширных сосудистых оперативных вмешательств и при болезнях с гипоперфузией кишечника, например, НЭК [9, 48, 49]. При этом концентрация I-FABP в моче значимо увеличивает положительную/отрицательную вероятность наличия ишемии кишечника в силу низкого времени полувыведения плазменного I-FABP (11 минут) и его накопления в моче [50]. Однако, Р. Н. van der Voort с соавт. (2014) отмечают, что прогностическое значение биохимических тестов у пациентов в критическом состоянии с ПОН и подозреваемой ишемией кишечника неизвестно и утверждают, что такие биохимические показатели как креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, аланиновая аминотрансфераза едва ли помогут врачу в принятии клинического решения относительно пациентов с подозрением на ишемию кишечника, оговариваясь, однако, что для I-FABP необходимы дополнительные исследования [51].

Близки полученным нами результатам и выводы F. E. Barr с соавт. (2003), которые на основании изучения 26 младенцев с легочной гипертензией после коррекции ВПС нашли корреляцию между низким плазменным уровнем цитруллина, прогнозирующим уменьшение синтеза NO и повышенным риском послеоперационной легочной гипертензии, и плохими клиническими исходами [52]. Сходятся наши результаты и с данными G. Piton с соавт. (2010), выявившими низкую (≤ 10 мкмоль/л) плазменную концентрацию цитруллина лишь у 24 из 55 пациентов (44%) в критическом состоянии через 24 ч после их поступления в ОРИТ [53]. Тем не менее, Р. Crenn с соавт. (2011) все же полагают, что регулярная оценка плазменной концентрации цитруллина позволяет контролировать функцию кишечника за исключением, однако, пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [11].

M. Hersch et al. has the same opinion (2005), noting that, under physiological conditions, the plasma levels of citrulline reflects its synthesis by intestinal villi. However, in critically ill patients, there are two causes of the elevated plasma citrulline concentrations. Firstly, a significant extra-intestinal citrulline synthesis from arginine is possible in a systemic inflammation, and secondly, acute renal failure causes a decrease in renal synthesis of arginine from citrulline, and it may lead to falsely high concentration of the latter [54]. In this regard, normal plasma citrulline concentration (≥ 20 $\mu\text{mol/L}$) observed in critical patients cannot exclude reduced GIT citrulline synthesis. Finally, reduced glutamine income with food which is the main citrulline precursor is another factor of decreased intestinal citrulline synthesis [11]. Thus, the accuracy of plasma citrulline concentration is confirmed under a variety of chronic and acute conditions of reduced functioning enterocyte mass, but this marker should be further assessed in ICU patients with acute renal failure (ARF) and systemic inflammation, which are frequent comorbid conditions [11].

Others, however, believe that despite systemic inflammation and ARF in patients with shock, low plasma citrulline concentration is determined by its reduced intestinal synthesis [55, 56]. Other authors did not find the relationship between plasma citrulline concentration and ARF, as well [42, 53, 57, 58]. Moreover, no correlation was found between plasma citrulline in patients with or without severe cardiovascular and liver failure, but a significant relationship between the citrulline concentration and severe acute respiratory distress syndrome was reported [58].

The presented contradictions may reflect the fact of coexistence of functioning enterocytes mass acute reduction and their dysfunction, i.e. evidence of organic and functional disorders [55, 59, 60]. At that, reduced arginine bioavailability due to reduced citrulline synthesis can partly explain the higher mortality rate. In critically ill patients, the early depletion of arginine and citrulline is proportional to the severity of inflammation. In this situation standard enteral feeding for children may not contain a necessary amount of arginine or its precursors (citrulline and glutamine). In this context, the need to enrich the therapeutic nutrition with these amino acids may also depend on the severity of inflammation. The plasma CRP concentration, a traditionally used inflammatory response criterion, may serve a reliable marker of the metabolic changes in systemic inflammation and predict the need for supplementing the diet with arginine and citrulline [41].

It is preferable to use balanced enteral immune enteral mixture for such substitution therapy, e.g., «Nutrikomp Immun» («B.Braun Melsungen AG», Germany), having the greatest energy value (136 kcal/100 ml) among so called «Immune»-type mixtures, the maximum number of glutamine (1,97 g/100 ml), and arginine in an amount of daily requirement (0.24 g/100 ml), the highest concentrations of vitamins A, C, E, and

В этом же ключе высказываются и M. Hersch, с соавт. (2005), отмечая, что в физиологических условиях плазменный уровень цитруллина отражает его синтез ворсинками кишечника. Однако, у пациентов в критическом состоянии существуют две причины, вызывающие повышение концентрации цитруллина в плазме. Во-первых, в условиях системного воспаления возможен значительный внекишечный синтез цитруллина из аргинина, а во-вторых, острая почечная недостаточность обуславливает уменьшение почечного синтеза аргинина из цитруллина и может привести к ложно высокой концентрации последнего [54]. В этой связи нормальная плазменная концентрация цитруллина (≥ 20 мкмоль/л), наблюдаемая у пациентов в критическом состоянии, не может исключить сниженный синтез цитруллина в ЖКТ. Наконец, уменьшение поступления глутамина с пищей — главного предшественника цитруллина — еще один фактор сниженного синтеза цитруллина кишечником [11]. Таким образом, точность плазменной концентрации цитруллина подтверждена в различных условиях хронического и острого сокращения функционирующей массы энтероцитов, однако этот маркер следует дополнительно оценить у пациентов ОРИТ, у которых острая почечная недостаточность (ОПН) и системное воспаление — частые сопутствующие состояния [11].

Другие, однако, считают, что, несмотря на системное воспаление и ОПН у пациентов с шоком именно сниженный кишечный синтез цитруллина определяет его низкую плазменную концентрацию [55, 56]. Не нашли зависимости между плазменной концентрацией цитруллина и ОПН и другие авторы [42, 53, 57, 58]. Как не нашли корреляции между плазменным цитруллином у пациентов с тяжелой сердечно сосудистой и печеночной недостаточностью или без нее, однако обнаружили достоверную связь между концентрацией цитруллина и тяжелым ОРДС [58].

Представленные противоречия, возможно, отражают факт совместного существования острого сокращения массы функционирующих энтероцитов и собственно их дисфункции, то есть свидетельств, соответственно, органических и функциональных нарушений [55, 59, 60]. При этом, сниженная биодоступность аргинина вследствие уменьшения синтеза цитруллина может отчасти объяснять более высокую летальность. У реанимационных пациентов раннее истощение запасов аргинина и цитруллина пропорциональны тяжести воспаления. При этом стандартное энтеральное питание для детей может не содержать необходимого количества аргинина или его предшественников (цитруллина и глутамина), причем потребность в обогащении лечебного питания такими аминокислотами, вероятно, также обусловлена тяжестью воспаления. При этом плазменная концентрация CRP — традиционно используемого

B group, carotenoids, and containing 5 types of dietary fiber (14 g/l) for the normalization of digestion.

Summing up the debate, the G. Piton et al. (2011) concluded that the sharp reduction of functioning enterocytes mass can occur in the following cases: 1) small intestine ischemia (shock conditions, hypoxemia, occlusive mesenteric ischemia), 2) toxicity (chemo-, radiotherapy) with enterocytes damage and 3) immune injury (acute intestinal GVHD and acute rejection of small intestine allograft) [35]. In these cases plasma citrulline concentration must be low and the I-FABP are high reflecting enterocyte necrosis. On the other hand, acute enterocyte dysfunction can result from systemic inflammation or sepsis with probable mitochondrial dysfunction [55, 56]. In this situation plasma citrulline should be low, reflecting a weakened cellular enzyme activity and the concentration of I-FABP is normal due to the preservation of enterocytes. In septic shock, nevertheless, simultaneous sharp reduction of functioning enterocytes mass and their dysfunction are possible [35].

Similar hypothesis was put forward by P. Crenn et al. (2003), suggesting that severe systemic inflammation may have negative effects on the GIT function (e.g., through the splanchnic hypoperfusion) and reduced citrulline synthesis [16].

Another topic of this discussion concerns the ambiguity of «normal» values of the markers cited in the literature. In particular, the reference values of plasma amino acid concentrations in healthy children is available only for venous blood [38], often taken after a meal, with diverse and non-optimal conditions that may explain the large discrepancy of values which not allow to compare them with arterial amino acid concentrations obtained under optimal conditions [61]. In addition, it is important to take into account the population of ICU patients and blood sampling time: in surgical patients, in most cases, the starting point is the surgery; whereas in medical ones it is the time between the disease exacerbation and admission to the ICU. Uncertainty of this period allows significant changes in patients' metabolic status and contributes to the obtained indicators discrepancy [47]. Finally, the plasma levels of citrulline demonstrates the U-shaped curve during the ICU stay [53]: if its value is low at ICU admission, it becomes even lower 1–2 days later and tend to increase in the survivors a week later [12, 47].

It should be also noted that a range of «normal» plasma citrulline levels (20–40 $\mu\text{mol/l}$) in patient displaying stable clinical patterns cannot be adapted for the critically ill patient. If the concentration is very low (≤ 10 $\mu\text{mol/l}$), it probably indicates an altered function of the small intestine; the values between 10 and 20 $\mu\text{mol/l}$ may be in the «gray» area for interpretation [62].

In conclusion, it is worth noting another serious difficulty: the limited availability of automated ion-exchange chromatography and the duration of lab tests for markers [63]. New methods of laboratory diagnostics allowing to determine plasma citrulline

критерия воспалительной реакции — может служить хорошим маркером метаболических изменений при системном воспалении и предсказать потребность в дополнении пищевого рациона аргинином и цитруллином [41].

Для такой заместительной терапии предпочтительнее использовать сбалансированные энтеральные иммунные смеси, например, «Нутрикомп Иммунный» («B. Braun», Германия): выделяющийся наибольшей (136 ккал/100 мл) среди смесей типа «Иммун» энергетической ценностью, максимальным количеством глутамина (1,97 г/100 мл) и аргинином в количестве суточной потребности (0,24 г/100 мл), самыми высокими концентрациями витаминов А, С, Е, группы В, каротиноидов, а также содержанием 5 типов пищевых волокон (14 г/л) для нормализации пищеварения.

Подытоживая эти дебаты, G. Piton с соавт. (2011) заключают, что острое сокращение массы функционирующих энтероцитов может произойти в случаях: 1) ишемии тонкой кишки (шоковых состояниях, гипоксемии, окклюзионной мезентериальной ишемии), 2) интоксикации (химио-, радиотерапия) с повреждением энтероцитов и 3) иммунного повреждения (острая РТПХ кишечника и острое отторжение аллотрансплантата тонкой кишки) [35]. В этих случаях плазменная концентрация цитруллина должна быть низкой, а I-FABP — высокой, отражая некроз энтероцитов. С другой стороны, острая дисфункция энтероцитов может произойти в результате системного воспаления или сепсиса, возможно — митохондриальной дисфункции [55, 56]. Тогда плазменная концентрация цитруллина должна быть низкой, отражая ослабленную клеточную ферментативную деятельность, а концентрация I-FABP — нормальной, в силу сохранности энтероцитов. При септическом шоке, тем не менее, возможно одновременное острое сокращение и массы, функционирующих энтероцитов, и их дисфункция [35].

Аналогичную гипотезу выдвигают и P. Stenn с соавт. (2003), полагая, что тяжелое системное воспаление может иметь отрицательные эффекты на функцию ЖКТ (например, через спланхтическую гипоперфузию) и снижение синтеза цитруллина [16].

Самостоятельный сюжет этого обсуждения касается сомнительности «нормальных» значений маркеров, приводимых в литературных источниках. В частности, референтные значения плазменных концентраций аминокислот у здоровых детей доступны только для венозной крови [38], часто забираемой после приема пищи, при разнородных и неоптимальных условиях, что может объяснять большое расхождение значений и не позволять сравнивать их с артериальными концентрациями аминокислот, полученных при оптимальных условиях [61]. Кроме того, важно принимать во внимание популяцию пациентов ОРИТ и время забора образцов крови: у хирургических больных, в боль-

within 30 minutes [64], should make it possible to obtain results almost immediately.

Conclusion

A latent or misdiagnosed small bowel dysfunction is a common situation in critically ill patients. Due to the anatomical and physiological features of the intestinal wall microcirculation and its vulnerability in critical conditions, the enteric oxygenotherapy might represent a promising therapeutic approach to the enteropathy prevention and correction, especially in patients with anaerobic flora (i.e. *C.difficile*—associated colitis) that requires validating studies. Because of the complex metabolism and special kinetics in critically ill patients, the plasma citrulline level is probably not as accurate as that in stable patients to determine the GIT dysfunction. The diagnostic value of plasma I-FABP needs further confirmation.

шинстве случаев, исходной точкой является оперативное вмешательство; тогда как у терапевтических — время между обострением заболевания и поступлением в ОРИТ. Неопределенность этого периода допускает значительные изменения метаболического статуса пациентов и вносит разнородность в получаемые показатели [47]. Наконец, плазменная концентрация цитруллина во время нахождения в ОРИТ описывает U-образную кривую [53]: если его значения низкие при поступлении в ОРИТ, то они становятся еще ниже 1–2 дня спустя и имеют тенденцию к увеличению через неделю у выживших больных [12, 47].

К перечисленному необходимо добавить, что диапазон «нормальности» плазменной концентрации цитруллина (20–40 мкмоль/л) у «стабильного» пациента не может быть адаптирован для реанимационного больного. Если очень низкая концентрация (≤ 10 мкмоль/л), вероятно, указывает на измененную функцию тонкой кишки, то значения между 10 и 20 мкмоль/л могут находиться в «серой» зоне для интерпретации [62].

В завершение стоит отметить и еще одно серьезное затруднение — ограниченную доступность автоматизированной ионообменной хроматографии и продолжительность исследования маркеров [63]. Новые методы лабораторной диагностики, позволяющие определять плазменный уровень цитруллина в течение 30 минут [64], дадут возможность получать результат практически в режиме реального времени.

Заклучение

Скрытая или ошибочно диагностированная дисфункция тонкой кишки — обычное явление у пациентов в критическом состоянии. Интестинальная оксигенотерапия, с учетом анатомо-физиологических особенностей кровообращения

стенки кишечника и его уязвимости при критических состояниях, может оказаться перспективным терапевтическим методом профилактики и коррекции энтеропатии, особенно у пациентов с анаэробной инфекцией (например, при *Cl.difficile*-ассоциированных колитах), что требует дополнительных исследований в этой области.

Литература

1. Reintam A., Parm P., Kitus R., Kern H., Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53 (3): 318-324. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01.860.x. PMID: 19243317
2. Oldenburg W.A., Lau L.L., Rodenberg T.J., Edmonds H.J., Burger C.D. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (10): 1054-1062. DOI: 10.1001/archinte.164.10.1054. PMID: 15159262
3. Kougas P., Lau D., El Sayed H.F., Zhou W., Huynh T.T., Lin P.H. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46 (3): 467-474. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.045. PMID: 17681712
4. Evennett N.J., Petrov M.S., Mittal A., Windsor J.A. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J. Surg.* 2009; 33 (7): 1374-1383. DOI: 10.1007/s00268-009-0074-7. PMID: 19424744
5. Angelelli G., Scardapane A., Memeo M., Stabile Ianora A.A., Rotondo A. Acute bowel ischemia: CT findings. *Eur. J. Radiol.* 2004; 50 (1): 37-47. DOI: 10.1016/j.ejrad.2003.11.013. PMID: 15093234
6. Furukawa A., Kanasaki S., Kono N., Wakamiya M., Tanaka T., Takahashi M., Murata K. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (2): 408-416. DOI: 10.2214/AJR.08.1138. PMID: 19155403
7. Kozuch P.L., Brandt L.J. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21 (3): 201-215. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02269.x. PMID: 15691294
8. Kanda T., Fujii H., Tani T., Murakami H., Suda T., Sakai Y., Ono T., Hatakeyama K. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology.* 1996; 110 (2): 339-343. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566578. PMID: 8566578
9. Lieberman J.M., Sacchetti J., Marks C., Marks W.H. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery.* 1997; 121 (3): 335-342. DOI: 10.1016/S0039-6060(97)90363-9. PMID: 9068676
10. Gollin G., Marks C., Marks W.H. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery.* 1993; 113 (5): 545-551. PMID: 8488474
11. Crenn P., Hanachi M., Neveux N., Cynober L. La citrullinémie: un biomarqueur de la fonctionnalité intestinale. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2011; 69 (5): 513-521. DOI: 10.1684/abc.2011.0609. PMID: 22008130
12. Curis E., Nicolis I., Moinard C., Osowska S., Zerrouk N., Bénazeth S., Cynober L. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005; 29 (3): 177-205. DOI: 10.1007/s00726-005-0235-4. PMID: 16082501
13. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (3): 328-339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005. PMID: 18440672
14. Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., Cynober L., Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000; 119 (6): 1496-1505. DOI: 10.1053/gast.2000.20227. PMID: 11113071
15. Ruiz P., Tryphonopoulos P., Island E., Selvaggi G., Nishida S., Moon J., Berlanga A., Defranc T., Levi D., Tekin A., Tzakis A.G. Citrulline evaluation in bowel transplantation. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (1): 54-56. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.029. PMID: 20172280
16. Crenn P., Vahedi K., Lavergne-Slove A., Cynober L., Matuchansky C., Messing B. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology.* 2003; 124 (5): 1209-1210. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00170-7. PMID: 12730862
17. Papadia C., Sherwood R.A., Kalantzis C., Wallis K., Volta U., Fiorini E., Forbes A. Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (7): 1474-1482. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01239.x. PMID: 17459021
18. Herbers A.H., Blijlevens N.M., Donnelly J.P., de Witte T.J. Bacteraemia coincides with low citrulline concentrations after high-dose melphalan in autologous HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42 (5): 345-349. DOI: 10.1038/bmt.2008.170. PMID: 18587437
19. Pan L., Wang X., Li W., Li N., Li J. The intestinal fatty acid binding protein diagnosing gut dysfunction in acute pancreatitis: a pilot study. *Pancreas.* 2010; 39 (5): 633-638. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c79654. PMID: 20575163
20. Диллон Я.Г. Простой способ кислородной терапии. *Советская медицина.* 1940; 21: 35-39.
21. Чарный А.М. Патопизиология гипоксических состояний. М.: Медгиз; 1961: 343.

Из-за сложного метаболизма и особой кинетики у реанимационных пациентов плазменная концентрация цитрулина для определения дисфункции ЖКТ, вероятно, не столь точна как у «стабильных» больных. Диагностическая значимость плазменной концентрации I-FABP нуждается в дополнительном подтверждении.

References

1. Reintam A., Parm P., Kitus R., Kern H., Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53 (3): 318-324. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01.860.x. PMID: 19243317
2. Oldenburg W.A., Lau L.L., Rodenberg T.J., Edmonds H.J., Burger C.D. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (10): 1054-1062. DOI: 10.1001/archinte.164.10.1054. PMID: 15159262
3. Kougas P., Lau D., El Sayed H.F., Zhou W., Huynh T.T., Lin P.H. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46 (3): 467-474. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.045. PMID: 17681712
4. Evennett N.J., Petrov M.S., Mittal A., Windsor J.A. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J. Surg.* 2009; 33 (7): 1374-1383. DOI: 10.1007/s00268-009-0074-7. PMID: 19424744
5. Angelelli G., Scardapane A., Memeo M., Stabile Ianora A.A., Rotondo A. Acute bowel ischemia: CT findings. *Eur. J. Radiol.* 2004; 50 (1): 37-47. DOI: 10.1016/j.ejrad.2003.11.013. PMID: 15093234
6. Furukawa A., Kanasaki S., Kono N., Wakamiya M., Tanaka T., Takahashi M., Murata K. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (2): 408-416. DOI: 10.2214/AJR.08.1138. PMID: 19155403
7. Kozuch P.L., Brandt L.J. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21 (3): 201-215. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02269.x. PMID: 15691294
8. Kanda T., Fujii H., Tani T., Murakami H., Suda T., Sakai Y., Ono T., Hatakeyama K. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology.* 1996; 110 (2): 339-343. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566578. PMID: 8566578
9. Lieberman J.M., Sacchetti J., Marks C., Marks W.H. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery.* 1997; 121 (3): 335-342. DOI: 10.1016/S0039-6060(97)90363-9. PMID: 9068676
10. Gollin G., Marks C., Marks W.H. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery.* 1993; 113 (5): 545-551. PMID: 8488474
11. Crenn P., Hanachi M., Neveux N., Cynober L. La citrullinémie: un biomarqueur de la fonctionnalité intestinale. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2011; 69 (5): 513-521. DOI: 10.1684/abc.2011.0609. PMID: 22008130
12. Curis E., Nicolis I., Moinard C., Osowska S., Zerrouk N., Bénazeth S., Cynober L. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005; 29 (3): 177-205. DOI: 10.1007/s00726-005-0235-4. PMID: 16082501
13. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (3): 328-339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005. PMID: 18440672
14. Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., Cynober L., Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000; 119 (6): 1496-1505. DOI: 10.1053/gast.2000.20227. PMID: 11113071
15. Ruiz P., Tryphonopoulos P., Island E., Selvaggi G., Nishida S., Moon J., Berlanga A., Defranc T., Levi D., Tekin A., Tzakis A.G. Citrulline evaluation in bowel transplantation. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (1): 54-56. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.029. PMID: 20172280
16. Crenn P., Vahedi K., Lavergne-Slove A., Cynober L., Matuchansky C., Messing B. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology.* 2003; 124 (5): 1209-1210. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00170-7. PMID: 12730862
17. Papadia C., Sherwood R.A., Kalantzis C., Wallis K., Volta U., Fiorini E., Forbes A. Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (7): 1474-1482. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01239.x. PMID: 17459021
18. Herbers A.H., Blijlevens N.M., Donnelly J.P., de Witte T.J. Bacteraemia coincides with low citrulline concentrations after high-dose melphalan in autologous HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42 (5): 345-349. DOI: 10.1038/bmt.2008.170. PMID: 18587437
19. Pan L., Wang X., Li W., Li N., Li J. The intestinal fatty acid binding protein diagnosing gut dysfunction in acute pancreatitis: a pilot study. *Pancreas.* 2010; 39 (5): 633-638. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c79654. PMID: 20575163
20. Dillon Ya.G. A simple way of oxygen therapy. *Sovetskaya Meditsina.* 1940; 21: 35-39. [In Russ.]
21. Charnyi A.M. Pathophysiology of hypoxic conditions. Moscow: Medgiz; 1961: 343. [In Russ.]

22. Gelman S.I. The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: experimental investigations. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47 (12): 1253-1259. DOI: 10.1093/bja/47.12.1253. PMID: 1218163
23. Gelman S.I. The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: clinical observations. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47 (12): 1261-1264. DOI: 10.1093/bja/47.12.1261. PMID: 1218164
24. Gelman S., Paz M., Levy E. Influence of enteral oxygen administration on the slow electrical activity of the intestine and stomach. *Arch. Surg.* 1976; 111 (5): 566-574. DOI: 10.1001/archsurg.1976.01360230066014. PMID: 1267607
25. Gross B.D., Sacristán E., Peura R.A., Shahnarian A., Devereaux D., Wang H.L., Fiddian-Green R. Supplemental systemic oxygen support using an intestinal intraluminal membrane oxygenator. *Artif. Organs.* 2000; 24 (11): 864-869. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06563.x. PMID: 11119073
26. Беликов В.Л., Завойских Е.В., Мазурок В.А., Пчельников А.А., Сатурнов А.В., Сливин О.А., Сулима Д.Л., Ханталина Г.М. Энтеральная оксигенация в комплексной терапии анаэробного септического шока у родильницы. *Анестезиология и реаниматология.* 2014; 59 (5): 74-77. PMID: 25844478
27. Беликов В.Л., Мазурок В.А., Сливин О.А., Завойских Е.В. Анатомо-физиологическое обоснование энтеральной оксигенотерапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (6): 16-21. PMID: 27025127
28. Беликов В.Л., Мазурок В.А., Сливин О.А., Макаренко А.М. Интестинальная инсуффляция кислорода для повышения системной оксигенации. *Вестн. интенс. терапии.* 2013; прил. 5: 8-9.
29. Мазурок В.А., Беликов В.Л., Сливин О.А., Лобач С.М. Внелегочная оксигенация: современный взгляд на старые идеи. *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова.* 2013; 5 (3): 119-127.
30. Мазурок В.А., Головкин А.С., Баутин А.Е., Горелов И.И., Беликов В.Л., Сливин О.А. Желудочно-кишечный тракт при критических состояниях — первый страдает, последний, кому уделяют внимание. *Вестн. интенс. терапии.* 2016; 2: 28-36.
31. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Восстановление биоустойчивости при сепсисе. Запорожье; 2004: 300.
32. Мазурок В.А., Антонова И.В., Головкин А.С., Баутин А.Е., Горелов И.И., Беликов В.Л., Сливин О.А. Энтеропатии критических состояний: клинико-морфологические образы, возможности коррекции. *Трансляционная медицина.* 2016; 3 (5): 42-52.
33. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin. North Am.* 1996; 76 (4): 833-842. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70483-7. PMID: 8782476
34. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009: 36.
35. Piton G., Manzon C., Cypriani B., Carbonnel F., Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med.* 2011; 37 (6): 911-917. DOI: 10.1007/s00134-011-2172-x. PMID: 21400011
36. Papadia C., Fonaroli F., Lanzarotto F., Salemm M., Sabatino A. Di, Villanacci V., Corazza G.R., Forbes A. PTU-187 is plasma citrulline concentration a reliable marker for diagnosis and clinical management of coeliac disease? *Gut.* 2013; 62 (Suppl 1): A125. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304907.277
37. Poole A., Deane A., Summers M., Fletcher J., Chapman M. The relationship between fasting plasma citrulline concentration and small intestinal function in the critically ill. *Crit. Care.* 2015; 19: 16. DOI: 10.1186/s13054-014-0725-4. PMID: 25599966
38. Lepage N., McDonald N., Dallaire L., Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin. Chem.* 1997; 43 (12): 2397-2402. PMID: 9439460
39. Thuijls G., van Wijck K., Grootjans J., Derikx J.P., van Bijnen A.A., Heine-man E., Dejong C.H., Buurman W.A., Poeze M. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. *Ann. Surg.* 2011; 253 (2): 303-308. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318207a767. PMID: 21245670
40. Rahman S.H., Ammori B.J., Holmfeld J., Larvin M., McMahon M.J. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7 (1): 26-35. DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00090-2. PMID: 12559182
41. van Waardenburg D.A., de Betue C.T., Luiking Y.C., Engel M., Deutz N.E. Plasma arginine and citrulline concentrations in critically ill children: strong relation with inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (5): 1438-1444. PMID: 17991657
42. Grimaldi D., Guivarch E., Neveux N., Fichet J., Pène F., Marx J.S., Chiche J.D., Cynober L., Mira J.P., Cariou A. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation.* 2013; 84 (1): 60-65. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.010. PMID: 22743354
43. Peters J.H., Wiersma N.J., Teerlink T., van Leeuwen P.A., Mulder C.J., van Bodegraven A.A. Poor diagnostic accuracy of a single fasting plasma citrulline concentration to assess intestinal energy absorption capacity. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (12): 2814-2819. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01513.x. PMID: 17764491
44. Tizianello A., De Ferrari G., Garibotto G., Gurreri G., Robaudo C. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal
22. Gelman S.I. The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: experimental investigations. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47 (12): 1253-1259. DOI: 10.1093/bja/47.12.1253. PMID: 1218163
23. Gelman S.I. The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: clinical observations. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47 (12): 1261-1264. DOI: 10.1093/bja/47.12.1261. PMID: 1218164
24. Gelman S., Paz M., Levy E. Influence of enteral oxygen administration on the slow electrical activity of the intestine and stomach. *Arch. Surg.* 1976; 111 (5): 566-574. DOI: 10.1001/archsurg.1976.01360230066014. PMID: 1267607
25. Gross B.D., Sacristán E., Peura R.A., Shahnarian A., Devereaux D., Wang H.L., Fiddian-Green R. Supplemental systemic oxygen support using an intestinal intraluminal membrane oxygenator. *Artif. Organs.* 2000; 24 (11): 864-869. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06563.x. PMID: 11119073
26. Belikov V.L., Zavoiskikh E.V., Mazurok V.A., Pchelnikov A.A., Saturnov A.V., Slivin O.A., Sulima D.L., Khantalina G.M. Enteral oxygenation in complex treatment of anaerobic septic shock in postpartum woman (case report). *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2014; 59 (5): 74-77. PMID: 25844478. [In Russ.]
27. Belikov V.L., Mazurok V.A., Slivin O.A., Zavoiskikh E.V. Anatomical and physiological justification of enteral oxygenotherapy. *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2015; 60 (6): 16-21. PMID: 27025127. [In Russ.]
28. Belikov V.L., Mazurok V.A., Slivin O.A., Makarenko A.M. Intestinal insufflation of oxygen to increase systemic oxygenation. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2013; Suppl 5: 8-9. [In Russ.]
29. Mazurok V.A., Belikov V.L., Slivin O.A., Lobach S.M. Extra-pulmonary oxygenation: modern view on the old ideas. *Vestnik SZGMU Imeni I.I. Mechnikova.* 2013; 5 (3): 119-127. [In Russ.]
30. Mazurok V.A., Golovkin A.S., Bautin A.E., Gorelov I.I., Belikov V.L., Slivin O.A. Gastrointestinal tract in critical illness: the first who suffers, and the last who receives the attention. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2016; 2: 28-36. [In Russ.]
31. Shifrin G.A., Gorenstein M.L. Recovery of biostability in sepsis. *Zaporozhye*; 2004: 300. [In Russ.]
32. Mazurok V.A., Antonova I.V., Golovkin A.S., Bautin A.E., Gorelov I.I., Belikov V.L., Slivin O.A. Gut insufficiency in critical illness: clinico-morphological forms, ways of correction. *Translyatsionnaya Meditsina.* 2016; 3 (5): 42-52. [In Russ.]
33. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin. North Am.* 1996; 76 (4): 833-842. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70483-7. PMID: 8782476
34. Norms of physiological needs in energy and nutrients for different population groups in the Russian Federation. Guidelines. Federal Center for Hygiene and Epidemiology (Rosпотребнадзор); 2009: 36. [In Russ.]
35. Piton G., Manzon C., Cypriani B., Carbonnel F., Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med.* 2011; 37 (6): 911-917. DOI: 10.1007/s00134-011-2172-x. PMID: 21400011
36. Papadia C., Fonaroli F., Lanzarotto F., Salemm M., Sabatino A. Di, Villanacci V., Corazza G.R., Forbes A. PTU-187 is plasma citrulline concentration a reliable marker for diagnosis and clinical management of coeliac disease? *Gut.* 2013; 62 (Suppl 1): A125. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304907.277
37. Poole A., Deane A., Summers M., Fletcher J., Chapman M. The relationship between fasting plasma citrulline concentration and small intestinal function in the critically ill. *Crit. Care.* 2015; 19: 16. DOI: 10.1186/s13054-014-0725-4. PMID: 25599966
38. Lepage N., McDonald N., Dallaire L., Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin. Chem.* 1997; 43 (12): 2397-2402. PMID: 9439460
39. Thuijls G., van Wijck K., Grootjans J., Derikx J.P., van Bijnen A.A., Heine-man E., Dejong C.H., Buurman W.A., Poeze M. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. *Ann. Surg.* 2011; 253 (2): 303-308. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318207a767. PMID: 21245670
40. Rahman S.H., Ammori B.J., Holmfeld J., Larvin M., McMahon M.J. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7 (1): 26-35. DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00090-2. PMID: 12559182
41. van Waardenburg D.A., de Betue C.T., Luiking Y.C., Engel M., Deutz N.E. Plasma arginine and citrulline concentrations in critically ill children: strong relation with inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (5): 1438-1444. PMID: 17991657
42. Grimaldi D., Guivarch E., Neveux N., Fichet J., Pène F., Marx J.S., Chiche J.D., Cynober L., Mira J.P., Cariou A. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation.* 2013; 84 (1): 60-65. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.010. PMID: 22743354
43. Peters J.H., Wiersma N.J., Teerlink T., van Leeuwen P.A., Mulder C.J., van Bodegraven A.A. Poor diagnostic accuracy of a single fasting plasma citrulline concentration to assess intestinal energy absorption capacity. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (12): 2814-2819. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01513.x. PMID: 17764491
44. Tizianello A., De Ferrari G., Garibotto G., Gurreri G., Robaudo C. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal

44. Tizianello A., De Ferrari G., Garibotto G., Gurreri G., Robaudo C. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J. Clin. Invest.* 1980; 65 (5): 1162-1173. DOI: 10.1172/JCI109771. PMID: 7364943
45. Fragkos K.C., Forbes A. PP228-Sun is citrulline a marker of small intestinal absorption? A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. Suppl.* 2011; 6 (1): 110. DOI: 10.1016/S1744-1161(11)70281-2
46. Santarpia L., Catanzano F., Ruoppolo M., Alfonsi L., Vitale D.F., Pecce R., Pasanisi F., Contaldo F., Salvatore F. Citrulline blood levels as indicators of residual intestinal absorption in patients with short bowel syndrome. *Ann. Nutr. Metab.* 2008; 53 (2): 137-142. DOI: 10.1159/000170888. PMID: 18997462
47. Cynober L. Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmacconutrient in critically ill patients? *Crit. Care.* 2013; 17 (2): 122. DOI: 10.1186/cc12534. PMID: 23509945
48. Hanssen S.J., Derikx J.P., Vermeulen Windsant I.C., Heijmans J.H., Koepfel T.A., Schurink G.W., Buurman W.A., Jacobs M.J. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann. Surg.* 2008; 248 (1): 117-125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5. PMID: 18580215
49. Derikx J.P., Evennett N.J., Degrauwe P.L., Mulder T.L., van Bijnen A.A., van Heurn L.W., Buurman W.A., Heineman E. Urine based detection of intestinal mucosal cell damage in neonates with suspected necrotising enterocolitis. *Gut.* 2007; 56 (10): 1473-1475. DOI: 10.1136/gut.2007.128934. PMID: 17872576
50. van de Poll M.C., Derikx J.P., Buurman W.A., Peters W.H., Roelofs H.M., Wigmore S.J., Dejong C.H. Liver manipulation causes hepatocyte injury and precedes systemic inflammation in patients undergoing liver resection. *World J. Surg.* 2007; 31 (10): 2033-2038. DOI: 10.1007/s00268-007-9182-4. PMID: 17668263
51. van der Voort P.H., Westra B., Wester J.P., Bosman R.J., van Stijn I., Haagen I.A., Loupatty F.J., Rijkenberg S. Can serum L-lactate, D-lactate, creatine kinase and I-FABP be used as diagnostic markers in critically ill patients suspected for bowel ischemia. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 111. DOI: 10.1186/1471-2253-14-111. PMID: 25844063
52. Barr F.E., Beverley H., VanHook K., Cermak E., Christian K., Drinkwater D., Dyer K., Raggio N.T., Moore J.H., Christman B., Summar M. Effect of cardiopulmonary bypass on urea cycle intermediates and nitric oxide levels after congenital heart surgery. *J. Pediatr.* 2003; 142 (1): 26-30. DOI: 10.1067/mpd.2003.mpd0311. PMID: 12520250
53. Piton G., Manzoni C., Monnet E., Cypriani B., Barbot O., Navellou J.C., Carbonnel F., Capellier G. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (4): 702-706. DOI: 10.1007/s00134-010-1751-6. PMID: 20084502
54. Hersch M., Scott J.A., Izbicki G., McCormack D., Cepinkas G., Ostermann M., Sibbald W.J. Differential inducible nitric oxide synthase activity in circulating neutrophils vs. mononuclears of septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (8): 1132-1135. DOI: 10.1007/s00134-005-2680-7. PMID: 15959762
55. Kao C.C., Bandi V., Guntupalli K.K., Wu M., Castillo L., Jahoor F. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin. Sci. (Lond.)* 2009; 117 (1): 23-30. DOI: 10.1042/CS20080444. PMID: 19105791
56. Luiking Y.C., Poeze M., Ramsay G., Deutz N.E. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (1): 142-152. DOI: 10.3945/ajcn.2007.25765. PMID: 19056593
57. Noordally S.O., Sohawon S., Semlali H., Michely D., Devriendt J., Gottignies P. Is there a correlation between circulating levels of citrulline and intestinal dysfunction in the critically ill? *Nutr. Clin. Pract.* 2012; 27 (4): 527-532. DOI: 10.1177/0884533612449360. PMID: 22706681
58. Ware L.B., Magarik J.A., Wickersham N., Cunningham G., Rice T.W., Christman B.W., Wheeler A.P., Bernard G.R., Summar M.L. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Crit. Care.* 2013; 17 (1): R10. DOI: 10.1186/cc11934. PMID: 23327349
59. Freund H., Atamian S., Holroyde J., Fischer J.E. Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann. Surg.* 1979; 190 (5): 571-576. DOI: 10.1097/00000658-197911000-00003. PMID: 389183
60. Luiking Y.C., Deutz N.E. Exogenous arginine in sepsis. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl): S557-S563. DOI: 10.1097/01.CCM.0000279191.44730.A2. PMID: 17713409
61. Van Eijk H.M., Dejong C.H., Deutz N.E., Soeters P.B. Influence of storage conditions on normal plasma amino-acid concentrations. *Clin. Nutr.* 1994; 13 (6): 374-380. DOI: 10.1016/0261-5614(94)90028-0. PMID: 16843417
62. Coste J., Pouchot J. A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32 (2): 304-313. DOI: 10.1093/ije/dyg054. PMID: 12714554
63. Le Boucher J., Charret C., Coudray-Lucas C., Giboudeau J., Cynober L. Amino acid determination in biological fluids by automated ion-exchange chromatography: performance of Hitachi L-8500A. *Clin. Chem.* 1997; 43 (8 Pt 1): 1421-1428. PMID: 9267323
64. Demacker P.N., Beijers A.M., van Daal H., Donnelly J.P., Blijlevens N.M., van den Ouweland J.M. Plasma citrulline measurement using UPLC tandem mass-spectrometry to determine small intestinal enterocyte pathology. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2009; 877 (4): 387-392. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.12.041. PMID: 19144577
- function and in patients with chronic renal insufficiency. *J. Clin. Invest.* 1980; 65 (5): 1162-1173. DOI: 10.1172/JCI109771. PMID: 7364943
45. Fragkos K.C., Forbes A. PP228-Sun is citrulline a marker of small intestinal absorption? A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. Suppl.* 2011; 6 (1): 110. DOI: 10.1016/S1744-1161(11)70281-2
46. Santarpia L., Catanzano F., Ruoppolo M., Alfonsi L., Vitale D.F., Pecce R., Pasanisi F., Contaldo F., Salvatore F. Citrulline blood levels as indicators of residual intestinal absorption in patients with short bowel syndrome. *Ann. Nutr. Metab.* 2008; 53 (2): 137-142. DOI: 10.1159/000170888. PMID: 18997462
47. Cynober L. Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmacconutrient in critically ill patients? *Crit. Care.* 2013; 17 (2): 122. DOI: 10.1186/cc12534. PMID: 23509945
48. Hanssen S.J., Derikx J.P., Vermeulen Windsant I.C., Heijmans J.H., Koepfel T.A., Schurink G.W., Buurman W.A., Jacobs M.J. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann. Surg.* 2008; 248 (1): 117-125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5. PMID: 18580215
49. Derikx J.P., Evennett N.J., Degrauwe P.L., Mulder T.L., van Bijnen A.A., van Heurn L.W., Buurman W.A., Heineman E. Urine based detection of intestinal mucosal cell damage in neonates with suspected necrotising enterocolitis. *Gut.* 2007; 56 (10): 1473-1475. DOI: 10.1136/gut.2007.128934. PMID: 17872576
50. van de Poll M.C., Derikx J.P., Buurman W.A., Peters W.H., Roelofs H.M., Wigmore S.J., Dejong C.H. Liver manipulation causes hepatocyte injury and precedes systemic inflammation in patients undergoing liver resection. *World J. Surg.* 2007; 31 (10): 2033-2038. DOI: 10.1007/s00268-007-9182-4. PMID: 17668263
51. van der Voort P.H., Westra B., Wester J.P., Bosman R.J., van Stijn I., Haagen I.A., Loupatty F.J., Rijkenberg S. Can serum L-lactate, D-lactate, creatine kinase and I-FABP be used as diagnostic markers in critically ill patients suspected for bowel ischemia. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 111. DOI: 10.1186/1471-2253-14-111. PMID: 25844063
52. Barr F.E., Beverley H., VanHook K., Cermak E., Christian K., Drinkwater D., Dyer K., Raggio N.T., Moore J.H., Christman B., Summar M. Effect of cardiopulmonary bypass on urea cycle intermediates and nitric oxide levels after congenital heart surgery. *J. Pediatr.* 2003; 142 (1): 26-30. DOI: 10.1067/mpd.2003.mpd0311. PMID: 12520250
53. Piton G., Manzoni C., Monnet E., Cypriani B., Barbot O., Navellou J.C., Carbonnel F., Capellier G. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (4): 702-706. DOI: 10.1007/s00134-010-1751-6. PMID: 20084502
54. Hersch M., Scott J.A., Izbicki G., McCormack D., Cepinkas G., Ostermann M., Sibbald W.J. Differential inducible nitric oxide synthase activity in circulating neutrophils vs. mononuclears of septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (8): 1132-1135. DOI: 10.1007/s00134-005-2680-7. PMID: 15959762
55. Kao C.C., Bandi V., Guntupalli K.K., Wu M., Castillo L., Jahoor F. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin. Sci. (Lond.)* 2009; 117 (1): 23-30. DOI: 10.1042/CS20080444. PMID: 19105791
56. Luiking Y.C., Poeze M., Ramsay G., Deutz N.E. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (1): 142-152. DOI: 10.3945/ajcn.2007.25765. PMID: 19056593
57. Noordally S.O., Sohawon S., Semlali H., Michely D., Devriendt J., Gottignies P. Is there a correlation between circulating levels of citrulline and intestinal dysfunction in the critically ill? *Nutr. Clin. Pract.* 2012; 27 (4): 527-532. DOI: 10.1177/0884533612449360. PMID: 22706681
58. Ware L.B., Magarik J.A., Wickersham N., Cunningham G., Rice T.W., Christman B.W., Wheeler A.P., Bernard G.R., Summar M.L. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Crit. Care.* 2013; 17 (1): R10. DOI: 10.1186/cc11934. PMID: 23327349
59. Freund H., Atamian S., Holroyde J., Fischer J.E. Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann. Surg.* 1979; 190 (5): 571-576. DOI: 10.1097/00000658-197911000-00003. PMID: 389183
60. Luiking Y.C., Deutz N.E. Exogenous arginine in sepsis. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl): S557-S563. DOI: 10.1097/01.CCM.0000279191.44730.A2. PMID: 17713409
61. Van Eijk H.M., Dejong C.H., Deutz N.E., Soeters P.B. Influence of storage conditions on normal plasma amino-acid concentrations. *Clin. Nutr.* 1994; 13 (6): 374-380. DOI: 10.1016/0261-5614(94)90028-0. PMID: 16843417
62. Coste J., Pouchot J. A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32 (2): 304-313. DOI: 10.1093/ije/dyg054. PMID: 12714554
63. Le Boucher J., Charret C., Coudray-Lucas C., Giboudeau J., Cynober L. Amino acid determination in biological fluids by automated ion-exchange chromatography: performance of Hitachi L-8500A. *Clin. Chem.* 1997; 43 (8 Pt 1): 1421-1428. PMID: 9267323
64. Demacker P.N., Beijers A.M., van Daal H., Donnelly J.P., Blijlevens N.M., van den Ouweland J.M. Plasma citrulline measurement using UPLC tandem mass-spectrometry to determine small intestinal enterocyte pathology. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2009; 877 (4): 387-392. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.12.041. PMID: 19144577

Received 18.08.17

Поступила 18.08.17

Права пациента, неспособного выразить свою волю в условиях реанимации

А. А. Крюкова¹, О. Ю. Александрова²¹ Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, к. 1

Rights of Patients Incapable of Expressing Their Will in the ICU Setting

Anna A. Kruykova¹, Oksana Yu. Aleksandrova²¹ Saint Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 179 Nab. Obvodnoy kanal, Saint Petersburg 190103, Russia² M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute 61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

Цель исследования — оценить законодательно обоснованные меры в отношении прав пациента при состояниях, угрожающих жизни.

Материалы и методы. Провели анализ Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ и ряда подзаконных нормативно-правовых актов (НПА), регулирующих права пациента, в том числе при лечении в отделениях реанимации.

Результаты. Установили, что состояние здоровья пациента, находящегося на лечении в реанимационном отделении медицинской организации, влияет на ограничение его отдельных прав. Выявили, что имеющиеся ограничительные меры прав пациента при состояниях, угрожающих жизни, установлены в целях обеспечения пациента своевременной медицинской помощью, когда от скорости ее оказания зависит результат проведенных мероприятий.

Заключение. В действующем законодательстве РФ предусмотрены дополнительные гарантии для пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии в виде обеспечения условий допуска родственников, адвокатов и священнослужителей. Тем не менее, дополнительно требуется создание механизмов реализации прав пациента, находящегося без сознания, или, когда воля пациента может быть искажена.

Ключевые слова: права пациента в реанимации; угрожающие жизни состояния; врачебная тайна

The purpose of the study: to assess legally justified measures concerning the rights of a patient with life-threatening conditions.

Materials and methods. Federal Law N 323-FZ «On The Fundamentals of Health Protection in the Russian Federation» as of 11/21/2011 and a number of current normative legal acts (NLA) regulating patient's rights were analyzed including those related to the ICU setting.

Results. It has been determined that the state of health of a patient who is being treated in the intensive care unit of a healthcare institution involves restriction of some of his rights. We found out that the existing restrictive measures related to the patient's rights under life-threatening conditions are established in order to ensure timely medical care in cases, when the result of activities undertaken depends on the time of its delivery.

Conclusion. The current legislation of the Russian Federation provided further guarantees for patients in the intensive care units, namely, the terms for the admission of relatives, lawyers, and clergymen. However, further mechanisms to implement the rights of patients in cases when they are unconscious or their will can be misinterpreted are required.

Keywords: rights of the patient in the intensive care unit; life-threatening conditions; medical secrecy

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-92-97

Введение

Как правило, пациент, которому требуются реанимационные мероприятия, находится в состоянии, угрожающем жизни, в силу которого он не

Introduction

As a rule, a patient who requires resuscitation has a life-threatening condition that prevents him from expressing his/her will. In fact, such patients are

Адресс для корреспонденции:

Оксана Александрова
E-mail: aou18@mail.ru

Correspondence to:

Oksana Aleksandrova
E-mail: aou18@mail.ru

может выразить свою волю. Фактически, такой пациент является уязвимым и неспособным защитить свои права самостоятельно. Законодателем установлен ряд условий в отношении процедуры оказания медицинской помощи таким пациентам. Считаем важным определить, являются установленные меры ущемляющими или защищающими права данной категории пациентов.

Цель исследования — оценить законодательно обоснованные меры в отношении прав пациента при состояниях, угрожающих жизни.

Материал и методы

Провели анализ Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ и ряда подзаконных нормативно-правовых актов (НПА), регулирующих права пациента, в том числе при лечении в отделениях реанимации.

Результаты и обсуждение

Частью 1, статьи 6, частью 5 статьи 19 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (1) (далее по тексту — «ФЗ № 323-ФЗ») установлены пути реализации принципа приоритета интереса пациентов и базовый перечень прав пациента.

«Приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи реализуется путем:

1) соблюдения этических и моральных норм, а также уважительного и гуманного отношения со стороны медицинских работников и иных работников медицинской организации;

2) оказания медицинской помощи пациенту с учетом его физического состояния и с соблюдением по возможности культурных и религиозных традиций пациента;

3) обеспечения ухода при оказании медицинской помощи;

4) организации оказания медицинской помощи пациенту с учетом рационального использования его времени;

5) установления требований к проектированию и размещению медицинских организаций с учетом соблюдения санитарно-гигиенических норм и обеспечения комфортных условий пребывания пациентов в медицинских организациях;

6) создания условий, обеспечивающих возможность посещения пациента и пребывания родственников с ним в медицинской организации с учетом состояния пациента, соблюдения противоэпидемического режима и интересов иных лиц, работающих и (или) находящихся в медицинской организации».

«Пациент имеет право на:

1) выбор врача и выбор медицинской организации в соответствии с настоящим Федеральным законом;

2) профилактику, диагностику, лечение, медицинскую реабилитацию в медицинских орга-

nizations and unable to protect their rights on their own. The legislation has set a number of terms regarding the procedure for providing medical assistance to such patients. We believe it is important to determine whether the established procedure encroach on the rights of this category of patients or protect them.

The purpose of the examination — to assess legally justified measures in regard to the rights of a patient with life-threatening conditions.

Results and Discussion

Part 1 of article 6 and part 5 of article 19 of Federal Law N 323-FZ «On The Fundamentals of Health Protection in the Russian Federation» as of 11/21/2011 (1) (hereinafter referred to as FL No. 323-FZ) establishes the ways of implementation of the principle of patient's rights priority and the basic list of patient's rights.

«The priority of patient's interests in health care is implemented by:

1) keeping ethical and moral standards, as well as a respectful and humane treatment by medical personnel and other employees of the healthcare institution;

2) providing medical care to the patient, taking into account his physical state and patient's cultural and religious traditions, if possible;

3) providing care while rendering the medical care;

4) organization of the medical care, taking into account the rational use of patient's time;

5) establishing requirements for the design and location of healthcare institutions, taking into account the observance of sanitary and hygienic norms and ensuring comfortable conditions of patient's stay in healthcare institutions;

6) providing conditions allowing relatives to visit the patient and stay with them in healthcare institutions taking into account patient's state, hygiene regimen compliance and interests of other persons working and/or located in the healthcare institution».

«The patient has the right to:

1) choose a doctor at a healthcare institution in accordance with this Federal Law;

2) receive preventive, diagnostic, treatment and medical rehabilitation services in healthcare institutions under conditions complying with sanitary-hygienic requirements;

3) be consulted by physicians;

4) relieve the pain associated with the disease and/or medical intervention using available methods and drugs;

5) obtain information about their rights and responsibilities, their state of health, the choice of persons to whom the information about the state of patient's health may be disclosed in the interest of the patient;

6) receive clinical nutrition while receiving treatment in a hospital;

низациях в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям;

3) получение консультаций врачей-специалистов;

4) облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами;

5) получение информации о своих правах и обязанностях, состоянии своего здоровья, выбор лиц, которым в интересах пациента может быть передана информация о состоянии его здоровья;

6) получение лечебного питания в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях;

7) защиту сведений, составляющих врачебную тайну;

8) отказ от медицинского вмешательства;

9) возмещение вреда, причиненного здоровью при оказании ему медицинской помощи;

10) допуск к нему адвоката или законного представителя для защиты своих прав;

11) допуск к нему священнослужителя, а в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях — на предоставление условий для отправления религиозных обрядов, проведение которых возможно в стационарных условиях, в том числе на предоставление отдельного помещения, если это не нарушает внутренний распорядок медицинской организации».

В силу своего состояния пациент не имеет возможности выразить свою волю и реализовать свои права. Законом предусмотрен ряд ограничений отдельных прав:

Право на соблюдение врачебной тайны.

Согласно п. 1 ч. 4 ст. 13 ФЗ № 323-ФЗ предоставление сведений, составляющих врачебную тайну, без согласия гражданина или его законного представителя допускается, в частности, в целях проведения медицинского обследования и лечения гражданина, который в результате своего состояния не способен выразить свою волю, с учетом положений пункта 1 части 9 статьи 20 ФЗ № 323-ФЗ.

Законом расширен круг лиц, которым может быть предоставлена информация о пациенте. В случае неблагоприятного прогноза развития заболевания информация должна сообщаться в деликатной форме гражданину или его супругу (супруге), одному из близких родственников (детям, родителям, усыновленным, усыновителям, родным братьям и родным сестрам, внукам, дедушкам, бабушкам), если пациент не запретил сообщать им об этом и (или) не определил иное лицо, которому должна быть передана такая информация (ч. 3 ст. 20 ФЗ № 323-ФЗ).

Право на согласие на медицинское вмешательство и оказание медицинской помощи без согласия гражданина. В соответствии с частью 1 статьи 20 ФЗ № 323-ФЗ необходимым предварительным условием медицинского вмешательства

7) protection of information that constitutes medical secrecy;

8) refuse medical intervention;

9) compensation for harm caused to patient's health while rendering the medical care;

10) admission of a lawyer or a legal representative for the protection of their rights;

11) admission of a cleric; and if the patient is treated in a hospital, provision of conditions for performance of religious rites, which can be carried out in the hospital setting, including the provision of a separate room if it does not violate the regulations of a healthcare institution».

In some cases, due to their condition, patients are unable to express their will and realize their rights. The law provides for a number of restrictions of individual rights:

The right to confidentiality (medical secrecy).

According to par. 1, part 4 of art. 13 of Federal Law No. 323-FZ, disclosure of information that constitutes medical secrecy without consent of an individual or his/her legal representative is allowed, in particular, in order to conduct a medical examination and treatment of the individual who is unable to express his/her will as a result of his/her condition, taking into account provisions of paragraph 1, part 9 of article 20 of FL No. 323-FZ.

The law expanded the circle of persons to whom information about the patient might be disclosed. In case of unfavorable prognosis of disease, the information should be disclosed to the individual or his/her spouse, one of close relatives (children, parents, adopted children, adoptive parents, relatives, brothers and sisters, grandchildren, grandfathers, and grandmothers) in a delicate form, unless the patient has forbidden to inform them about this and/or has identified the other person, to whom this information may be disclosed (part 3, art. 20 FL No. 323-FZ).

The right to consent to medical intervention and rendering medical care without patient's consent.

In accordance with the article 20 of FL No. 323-FZ, Part 1, there should be a prerequisite for a medical intervention: the informed voluntary consent for a medical intervention expressed by an individual or his/her legal representative based on complete information on the objectives, methods of the medical care, associated risks, possible options for the medical intervention, their consequences, as well as on the expected results the medical care provided by a healthcare provider in an accessible form.

Article 20 (FL No. 323-FZ), Part 1, paragraph 1 establishes the right to carry out a medical treatment without patient's consent, if the medical intervention is performed for a life-saving purpose and if the patient's state restricts expression of his/her will, or there are no legal representatives (in respect to persons as described in Article 20 of FL No. 323-FZ), paragraph 2.

In this case, the decision on the medical intervention with no consent by the patient is provided by one

является дача информированного добровольного согласия гражданина или его законного представителя на медицинское вмешательство на основании предоставленной медицинским работником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи.

Пунктом 1 части 9 статьи 20 ФЗ № 323-ФЗ установлено право проведения медицинского вмешательства без согласия гражданина, если медицинское вмешательство необходимо по экстренным показаниям для устранения угрозы жизни человека и если его состояние не позволяет выразить свою волю или отсутствуют законные представители (в отношении лиц, указанных в части 2 статьи 20 ФЗ № 323-ФЗ).

В этом случае решение о медицинском вмешательстве без согласия гражданина, одного из родителей или иного законного представителя принимается консилиумом врачей, а в случае, если собрать консилиум невозможно, — непосредственно лечащим (дежурным) врачом с внесением такого решения в медицинскую документацию пациента и последующим уведомлением должностных лиц медицинской организации (руководителя медицинской организации или руководителя отделения медицинской организации), гражданина, в отношении которого проведено медицинское вмешательство (п. 1 ч. 10 ФЗ № 323-ФЗ).

Указанные ограничения, по нашему мнению установлены с целью обеспечения своевременной медицинской помощи в силу состояния здоровья пациента, когда от скорости ее оказания зависит результат проведенных мероприятий.

Право на посещение родственниками и иными лицами. По общему правилу, согласно пункту 5 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» к лицам, на допуск которых у пациента есть право, относятся родственники, законный представитель, адвокат и священнослужитель.

Пунктом 6 части 1 статьи 6 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» одним путей реализации приоритета интересов пациента является создание условий, обеспечивающих возможность посещения пациента и пребывания родственников с ним в медицинской организации с учетом состояния пациента, соблюдения противоэпидемического режима и интересов иных лиц, работающих и (или) находящихся в медицинской организации.

Согласно Письму Минздрава России от 30.05.2016 N 15-1/10/1-2853 «О правилах посещения родственниками пациентов в отделениях ре-

of the parents, or other legal representative, or a doctor's commission. If it is impossible to gather the commission, the decision is made directly by a doctor in charge with registration of this decision in patient's medical records and subsequent notification of healthcare institution authorities (manager of the healthcare institution or head of a unit of the healthcare institution) and the patient who has been exposed to this medical intervention (par. 10, part 10, FL No. 323-FZ).

It is evident that these restrictions are set to ensure timely delivery of the medical assistance adequate to patient's state of health, when the results of healthcare activities might depend on the time of the prompt medical care initiation.

The right to be visited by relatives and other persons. As a general rule, in accordance with the Article 19, part 5, paragraph 5 of the Federal Law No. 323-FZ "On The Fundamentals of Health Protection in the Russian Federation" as of 21/11/2011, the list of persons to be admitted to the patient include relatives, a legal representative, a lawyer, and cleric.

Same law, Article 6, part 1, paragraph 6 discloses that one way to implement the priority of patient's interests includes development of conditions for patient's accessibility by relatives through staying at a healthcare institution in compliance with the antiepidemic regime and observance of interests of other persons working and/or located in the healthcare institution.

According to letter No. 15-1/10/1-2853 of the Ministry of health of Russia as of 30.05.2016 «On the Principles of Visiting Patients in Intensive Care Units by Relatives» (2) relatives may visit patients in the ICU, if the following conditions are met:

1. The relatives should not present signs of acute infectious diseases (high temperature, respiratory infections, diarrhea). No medical certificate on the absence of diseases is required.

2. Before the visit, the medical staff must hold a brief conversation with the relatives to explain that they should inform a physician whether they have any infectious diseases and the prepare the visitor psychologically to what they will see in the ICU.

3. Before visiting the healthcare unit, the visitor should remove outer clothing, put on shoe covers, a robe, a mask, a cap, and wash hands carefully. Cell phones and other electronic devices must be turned off.

4. Customers under the influence of alcohol (drug) intoxication are not permitted to the healthcare unit.

5. The visitor promises to keep the silence, not to prevent the medical staff to render care to other patients, to follow the instructions of the medical personnel, and not to touch medical devices.

6. Children below 14 years of age should not visit patients.

7. Not more than two visitors may be in a room at the same time.

8. Family visits are not allowed during invasive manipulations (tracheal intubation, catheterization of

нимации и интенсивной терапии» (2) посещения родственниками пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии разрешается при выполнении следующих условий:

1. Родственники не должны иметь признаков острых инфекционных заболеваний (повышенной температуры, проявлений респираторной инфекции, диареи). Медицинские справки об отсутствии заболеваний не требуются.

2. Перед посещением медицинскому персоналу необходимо провести с родственниками краткую беседу для разъяснения необходимости сообщить врачу о наличии у них каких-либо инфекционных заболеваний, психологически подготовить к тому, что посетитель увидит в отделении.

3. Перед посещением отделения посетитель должен снять верхнюю одежду, надеть бахилы, халат, маску, шапочку, тщательно вымыть руки. Мобильный телефон и другие электронные устройства должны быть выключены.

4. Посетители в состоянии алкогольного (наркотического) опьянения в отделение не допускаются.

5. Посетитель обязуется соблюдать тишину, не затруднять оказание медицинской помощи другим пациентам, выполнять указания медицинского персонала, не прикасаться к медицинским приборам.

6. Не разрешается посещать пациентов детям в возрасте до 14 лет.

7. Одновременно разрешается находиться в палате не более, чем двум посетителям.

8. Посещения родственников не разрешаются во время проведения в палате инвазивных манипуляций (интубация трахеи, катетеризация сосудов, перевязки и т.п.), проведения сердечно-легочной реанимации.

9. Родственники могут оказывать помощь медицинскому персоналу в уходе за пациентом и поддержании чистоты в палате только по личному желанию и после подробного инструктажа.

10. В соответствии с Федеральным законом N 323-ФЗ, медицинскому персоналу следует обеспечить защиту прав всех пациентов, находящихся в отделении реанимации (защита персональной информации, соблюдение охранительного режима, оказание своевременной помощи).

Посещение и пребывание с несовершеннолетними детьми обуславливается п. 3 ст. 51 ФЗ № 323 — ФЗ, согласно которой одному из родителей, иному члену семьи или иному законному представителю предоставляется право на бесплатное совместное нахождение с ребенком в медицинской организации при оказании ему медицинской помощи в стационарных условиях в течение всего периода лечения независимо от возраста ребенка. При совместном нахождении в медицинской организации в стационарных условиях с ребенком до достижения им возраста четырех лет, а с ребенком старше данного возраста — при наличии медицинских показаний плата за созда-

vessels, bandaging, etc.) and cardiopulmonary resuscitation.

9. Relatives can assist medical personnel in patient care and maintenance of cleanliness in the room only on the volunteer basis after a detailed instructing.

10. In accordance with the Federal Law No. 323-FZ, the medical personnel should ensure the protection of the rights of all patients in the intensive care unit (protection of personal information, observing a sparing regimen, provision of timely care).

Visiting and staying with minor children is regulated by par. 3 of art. 51 of Federal Law No. 323-FZ, according to which one of the parents, a family member or other legal representative, has the right to stay with the child in a healthcare institution free of charge while a child is receiving medical care in the inpatient setting during the whole period of treatment regardless of child's age. If the relative stays in a hospital with a child below 4 years of age, or with a child older than 4 years in the case of medical indications for joint stay in a hospital, no fee for the hospital stay, including overnight stay and feeding, should be collected from these persons.

Letter No. 15-1/2603-07 of the Ministry of Health of Russia as of 09.07.2014 «On Visiting Children Receiving Treatment in Healthcare Institutions Including the ICUs by Relatives» (3) emphasized the possibility of implementation of this right in the ICU setting.

Special attention is paid to the implementation of the right of a patient under intensive care to the admission of a cleric. Due to the fact that «the admission of priests to the ICU is restricted most often, although the intensive care unit patients are in the greatest need of confession and communion», Letter No. 15-4/10/2-8348 of the Ministry of Health and Social Development as of 25.08.2011 «On Observing Rights of Patients Seeking and Receiving Medical Aid to Admission of a Priest» (4) recommended to provide the conditions for the performance of religious rites in a hospital, including provision of separate premises, if this does not violate the regulations of the hospital.

Conclusion

If medical intervention is needed for a life-saving purpose and if patient's condition prevents him/her from expressing his/her will, a medical intervention is possible without patient's consent. The decision on the medical intervention without the consent expressed by the individual, one of the parents or other legal representative is made by a doctors's commission; and if it is impossible to gather the commission, the decision is made directly by a doctor in charge with registration of this decision in patient's medical records and subsequent notification of healthcare institution authorities (manager of the healthcare institution or head of a unit of the healthcare institution) and the patient who has been exposed to this medical intervention (par. 10, part 10, FL No. 323-FZ).

ние условий пребывания в стационарных условиях, в том числе за предоставление спального места и питания, с указанных лиц не взимается.

Письмом Минздрава России от 09.07.2014 N 15-1/2603-07 «О посещении родственниками детей, находящихся на лечении в медицинских организациях, в том числе в отделениях анестезиологии-реанимации» (3) подчеркнута возможность реализации такого права и в условиях отделения анестезиологии-реанимации.

Особое внимание уделено реализации права пациента, находящегося в условиях реанимации, на допуск священнослужителя. В связи с тем, что «особенно часто ограничивают доступ священников в реанимационные отделения, хотя именно в реанимации больные больше всего нуждаются в исповеди и причастии» письмом Минздравсоцразвития России от 25.08.2011 N 15-4/10/2-8348 «О соблюдении прав пациентов при обращении за медицинской помощью и ее получении на допуск к ним священнослужителя» (4) рекомендовано в больничном учреждении предоставить условия для отправления религиозных обрядов, в том числе на предоставление отдельного помещения, если это не нарушает внутренний распорядок больничного учреждения.

Заключение

В случае, если медицинское вмешательство необходимо по экстренным показаниям для устранения угрозы жизни человека и, если его состояние не позволяет выразить свою волю, проведение медицинского вмешательства возможно без согласия гражданина. Решение о медицинском вмешательстве без согласия гражданина, одного из роди-

The existing restrictive measures were established to ensure timely patient care.

Taking into account patient's state of health in the ICU, subordinate acts, the legislator provided for additional guarantees for such patients in the form of providing conditions for admission of relatives, lawyers, and cleric. However, further mechanisms to implement the rights of patients in cases when they are unconscious or their will can be misinterpreted are required.

телей или иного законного представителя принимается консилиумом врачей, а в случае, если собрать консилиум невозможно, — непосредственно лечащим (дежурным) врачом с внесением такого решения в медицинскую документацию пациента и последующим уведомлением должностных лиц медицинской организации (руководителя медицинской организации или руководителя отделения медицинской организации), гражданина, в отношении которого проведено медицинское вмешательство (п. 1 ч. 10 ФЗ № 323-ФЗ).

Имеющиеся ограничительные меры установлены в целях обеспечения пациента своевременной медицинской помощью.

Учитывая особенность состояния здоровья пациента в реанимации, законодатель предусмотрел в подзаконных нормативных актах дополнительные гарантии для пациентов данной категории в виде обеспечения условий допуска родственников, адвокатов и священнослужителей. Тем не менее, дополнительно требуется создание механизмов реализации прав пациента, находящегося без сознания или, когда воля пациента может быть искажена.

Литература

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ.
2. Письмо Минздрава России № 15-1/10/1-2853 от 30.05.2016 «О правилах посещения родственниками пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии».
3. Письмо Минздрава России № 15-1/2603-07 от 09.07.2014 «О посещении родственниками детей, находящихся на лечении в медицинских организациях, в том числе в отделениях анестезиологии-реанимации».
4. Письмо Минздрава России № 15-4/10/2-8348 от 25.08.2011 «О соблюдении прав пациентов при обращении за медицинской помощью и ее получении на допуск к ним священнослужителя».

Поступила 03.07.17

References

1. The federal law «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» from 21.11.2011 № 323-FZ. [In Russ.]
2. Letter № 15-1/10/1-2853 of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, from 30.05.2016 «On the rules of visiting patients' relatives in intensive care units and intensive care units». [In Russ.]
3. Letter № 15-1/2603-07 of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, from 09.07.2014 «On the visit of relatives of children being treated in medical organizations, including anesthesiology and resuscitation departments». [In Russ.]
4. Letter № 15-4/10/2-8348 of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, from 25.08.2011 «On the observance of patients' rights when seeking medical help and getting it for the admission of a clergyman». [In Russ.]

Received 03.07.17

О XIX Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»

В. И. Решетняк, Т. В. Турухина

On 18th All-Russian Scientific Conference with International Participation «Life Support for Critical States» (in Rus)

Vasily I. Reshetnyak, Tatiana V. Turukchina

19 и 20 октября 2017 г. в Москве, в гостинице «Вега Измайлово Отель и Конгресс-центр», состоялась XIX Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях». Конференция была посвящена 80-летию НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского и юбилею Виктора Васильевича Мороза — научного руководителя ФНКЦ РР, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ, дважды лауреата премии Правительства РФ, лауреата первой национальной Премии лучшим врачам России «Призвание».

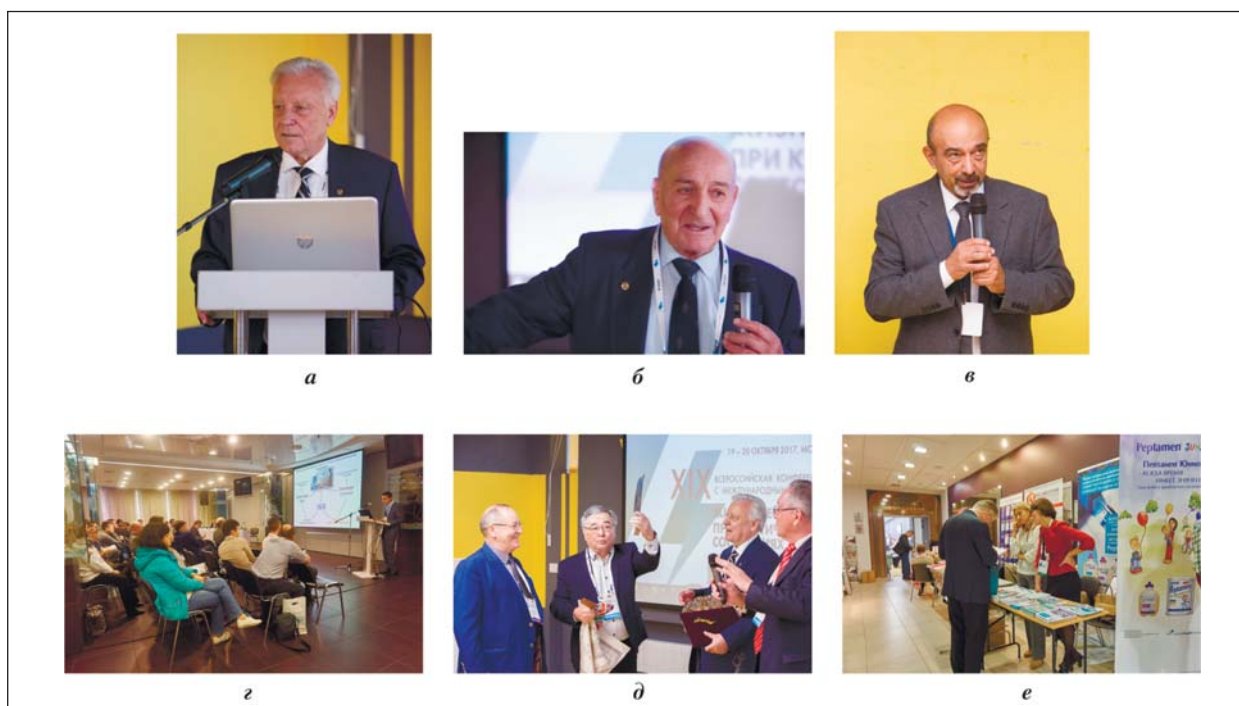
Организаторами конференции стали: Федеральное агентство научных организаций, Российская Академия наук, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Кафедра анестезиологии и реаниматологии РМАНПО Минздрава России, Кафедра анестезиологии-реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Национальный совет по реанимации, Общество по изучению шока (Россия).

С приветственным словом к участникам конференции и поздравлениями юбиляра — Виктора Васильевича МОРОЗА — выступили: заместитель директора по научной и клинической работе ФНКЦ РР профессор И. В. Пряников; академик РАН А. А. Бунятян; главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Минздрава России профессор И. В. Молчанов; президент Федерации анестезиологов и реаниматологов России профессор К. М. Лебединский; президент Всемирной организации по изучению шока профессор S. Bahrami (Австрия); главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Минздрава Республики Узбекистан профессор Д. М. Сабилов; главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Минздрава Словакии профессор B. Sániová; заместитель директора по научной работе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний профессор Е. В. Григорьев (Кемерово); профессор кафедры анестезиологии Медицин-

ской школы имени Кека Университета Южной Калифорнии академик РАН, профессор В. Л. Зельман (Лос Анджелес, США); заведующий кафедрой патофизиологии Омского государственного медицинского университета профессор В. Т. Долгих; заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии Курского государственного медицинского университета профессор С. А. Сумин; главный научный сотрудник отделения гнойной хирургии Института хирургии им. А. В. Вишневского доктор медицинских наук А. А. Звягин; врач анестезиолог-реаниматолог Ростовского научно-исследовательского онкологического института профессор Н. Д. Ушакова (Ростов-на-Дону); заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии Нижегородской государственной медицинской академии профессор Г. А. Бояринов; кафедра анестезиологии-реаниматологии медицинского института ФСБ России доктор медицинских наук Ю. Д. Бричкин и доктор медицинских наук А. Ю. Яковлев; ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования Минздрава России кандидат медицинских наук В. С. Соколовский и другие.

Научная программа конференции началась пленарным докладом «Развитие анестезиологии-реаниматологии в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского» члена-корреспондента РАН, профессора Виктора Васильевича Мороза. В своем докладе профессор Мороз В. В. отметил, что НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР головное и единственное в России учреждение по проблемам анестезиологии-реаниматологии. Экспериментальные и клинические разработки сотрудников Института позволили обосновать создание нового направления в медицине — «реаниматология». Основными задачами Института являются:

- проведение фундаментальных и прикладных исследований, направленных на изучение механизмов развития критических, терминальных и постреанимационных состояний, принципов их коррекции на этапах медицинской эвакуации;
- разработка и внедрение в практику здравоохранения реанимационных технологий и систем жизнеобеспечения;



Фотодневник конференции.

a — Пленарный доклад чл.-корр. РАН, профессора В. В. Мороза; *б* — Академик РАН А. А. Бунятыев; *в* — Президент Всемирной организации по изучению шока профессор S. Bahrami, Австрия; *г* — На секционном заседании; *д* — Профессор Р. Н. Акалаев, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Минздрава Республики Узбекистан профессор Д. М. Сабилов, чл.-корр. РАН, профессор В. В. Мороз, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Минздрава России профессор И. В. Молчанов (*слева направо*); *е* — На выставке-продаже медицинской литературы.

- координация и экспертиза научных исследований и разработок по анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации;

- подготовка научных кадров (аспирантура, докторантура, соискательство), осуществление последиplomного образования: подготовка (ординатура) и повышение квалификации (сертификационные циклы) специалистов в области анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации.

Исследовательская Программа НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ РР включает в себя ряд научных направлений, направленных на решение социально значимых задач по улучшению диагностики, лечения критических терминальных и постреанимационных состояний:

- Патогенез, диагностика и лечение острой дыхательной недостаточности.
- Безопасность анестезиологического обеспечения в периоперационном периоде.
- Разработка, апробация и внедрение новых технологий в реаниматологии.
- Клиническая значимость выявления маркеров повреждения миокарда при критических состояниях.
- Патогенез инфекционных осложнений при критических состояниях: генетические, иммунологические, биохимические аспекты.
- Нарушения метаболизма и его коррекция при критических состояниях.

- Новые технологии детоксикации при критических состояниях.

- Генетика критических состояний.
- Создание наносистем нового класса медицинского назначения на основе перфторуглеродов.
- Нанотехнологии в исследовании мембран клеток при критических состояниях.
- Иммунология критических состояний.
- Общие закономерности, индивидуально-типологические и половые особенности постреанимационных морфофункциональных изменений центральной нервной системы: значение в патогенезе постигипоксических энцефалопатий.

Многолетние исследования сотрудников Института, наряду с научной деятельностью направлены на активную лечебную, диагностическую, консультативную и педагогическую работу.

С пленарными докладами также выступили ученые из-за рубежа: профессор S. Bahrami (Вена, Австрия) — «Predicting life-threatening complications after trauma» и профессор Д.М. Сабилов (Ташкент, Узбекистан) — «Перспективы развития анестезиологической и реанимационной службы в Узбекистане».

На секционных заседаниях были рассмотрены результаты последних научных исследований и практического применения различных технологий анестезиологии-реаниматологии. За 2 дня проведения мероприятия прозвучало более 150 научных докладов. В трех конференц-залах состоялись 15 секционных заседаний: «Острая дыхательная недо-

статочность. ИВЛ. Внелегочная оксигенация», «Анестезиология-реаниматология в акушерстве, неонатологии и педиатрии», «Структурно-функциональные изменения ЦНС при критических состояниях», «Травма. Кровопотеря. Шок», «Проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии», «Экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии. Острые отравления», «Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис», «Острые расстройства гемодинамики, вспомогательное кровообращение», «Анестезиология-реаниматология в сердечно-сосудистой хирургии», «Актуальные вопросы профилактики и лечения внезапной сердечной смерти в России», «Проблемы анестезиологии», «Механизмы развития критических состояний. Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии», «Хронические критические состояния», «Нутритивная поддержка при критических состояниях», «Генетические и молекулярные механизмы критических состояний», а также: Заседание Национального совета по реанимации (НСР), Заседание общества по изучению шока (Россия).

Большим успехом пользовались мастер-классы Конференции, на которых делегаты смогли отработать и закрепить важные навыки, касающиеся УЗИ- технологий в анестезиологии-реаниматологии, обеспечения проходимости дыхательных путей, проведения реанимационных мероприятий в многопрофильном стационаре. Отдельный мастер-класс был посвящен использованию современных симуляционных технологий в первичной специализированной аккредитации ординаторов. Мастер-класс проводился на современных тренажерах-симуляторах.

Было прочитано 12 лекций. Лекционный курс Непрерывного медицинского образования был представлен профессорско-преподавательским составом ведущих медицинских учреждений, институтов, университетов: Москва (Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко Минздрава России, Центральная государственная медицинская академия Управле-

ния делами Президента РФ, Городская клиническая больница им. В. П. Демихова Департамента здравоохранения Москвы, Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы), Нижний Новгород (Нижегородская государственная медицинская академия, Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко), Санкт-Петербург (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет), Ярославль (Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России).

В работе конференции приняли участие около тысячи делегатов из различных регионов Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Калининград, Нижний Новгород, Саха-Якутия, Екатеринбург, Тверь, Ростов-на-Дону, Тамбов, Воронеж, Тюмень, Смоленск, Кемерово, Томск, Новосибирск, Новокузнецк, Тольятти, Ногинск, Казань, Пенза, Цхинвал, Ярославль, Омск, Уфа, Самара, Белгород, Калуга, Рязань, Симферополь, Новочеркасск и др.), среди которых маститые и молодые ученые, ведущие специалисты и профессора из научно-исследовательских институтов, высших медицинских образовательных учреждений и лечебно-профилактических учреждений России.

Все дни работы конференции проходила выставка медицинского оборудования и изделий медицинского назначения. Свои разработки представили фармацевтические компании, производители и поставщики лекарственных препаратов и медицинского оборудования. В выставке была представлена продукция ведущих отечественных и зарубежных производителей, в ней приняли участие 18 компаний, на стендах которых были представлены образцы и информация о новейших разработках в области анестезиологии-реаниматологии и смежных с ней областей медицины. Работала выставка-продажа медицинской литературы.

*В. И. Решетняк, профессор, ученый секретарь
НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии
Т. В. Турухина, ведущий специалист
научно-организационного отдела
ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии*

ОПЕЧАТКА

Общая реаниматология. 2017; 13 (5): 44–57.

DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-44-57

«Гендерные особенности постреанимационных изменений экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF)»

с. 48 — рис. 3, а следует читать как рис. 3, b; рис. 3, b следует читать как рис. 3, a.

с. 49 — в правильном варианте подписи к рис. 3 обозначение (a) соответствует пирамидным клеткам гиппокампа; обозначение (b) — популяции клеток Пуркинью.

CORRIGENDA

General Reanimatology. 2017; 13 (5): 44–57.

DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-44-57

«Gender Peculiarities of Postresuscitation in the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)»

p. 48 — «Fig. 3, a» should be read as «Fig. 3, b», and

«Fig. 3, b» as «Fig. 3, a»

p. 49 — in the correct version of fig. 3 caption, the letter (a) refers to hippocampal pyramidal neurons and (b) to Purkinje cell pool.

Информация для авторов журнала «Общая реаниматология»

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

Information for English-Speaking Authors

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

Правовые аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

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

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

— Рукописи публикуются бесплатно.

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

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

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

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

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

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

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

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

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

Гарантии Автора

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

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

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

Гарантии редакции

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

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

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

Далее см. www.reanimatology.com

НУТРИКОМП ИНТЕНСИВ ЛИКВИД

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АДАПТИРОВАННАЯ ФОРМУЛА С УВЕЛИЧЕННЫМ КОЛИЧЕСТВОМ БЕЛКА, ПОВЫШЕННОЙ ДОЛЕЙ ЖИРОВ И НИЗКИМ СОДЕРЖАНИЕМ УГЛЕВОДОВ



ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ИЛИ ЗОНДОВОГО ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

- нуждающихся в ЭП с увеличенным количеством белка и повышенной долей жиров в энергетическом обеспечении (тяжелые травмы: ожоговые, черепно-мозговые, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью)
- с обширными хирургическими вмешательствами в пред- и послеоперационный период
- при осложнениях в послеоперационном периоде
- при онкологических заболеваниях с выраженным истощением, химио- и лучевой терапии

● НИЗКОЕ СОДЕРЖАНИЕ УГЛЕВОДОВ

способствует снижению образования CO_2 и уменьшает респираторный коэффициент у больных с дыхательной недостаточностью.



Не содержит генетически модифицированных продуктов. Не содержит холестерина, глютена. Очень низкое содержание лактозы, пурина

● КОМБИНАЦИЯ МОЛОЧНОГО (КАЗЕИН) И СОЕОВОГО ПРОТЕИНОВ

обладает высокой биологической ценностью

● СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ И ВЫСОКАЯ ДОЛЯ МСТ (52 %)

улучшает усвоение жиров

● ПОЛНОЦЕННЫЙ СОСТАВ

1500 мл смеси (1950 ккал) обеспечивает суточную потребность в витаминах, минералах, микроэлементах

● ГЛУТАМИН

(1,48 г/100 мл) способствует подавлению катаболической реакции, обеспечивает энтеропротекторный эффект, поддержание функции кишечника и иммунной системы

● АРГИНИН

(0,38 г/100 мл) — способствует более быстрому заживлению ран, снижению частоты инфекционных осложнений, сокращению длительности госпитализации

● НИЗКАЯ ОСМОЛЯРНОСТЬ

Обеспечивает лучшую переносимость смеси