



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 14

Volume 14

№ 1

Москва
Moscow
2018

Новейшая система терапевтической контролируемой гипотермии **Arctic Sun 5000** – Medivance (США) оказывает протективное действие на жизненно важные органы, позволяет снизить скорость и интенсивность метаболических процессов, уменьшая потребность тканей в кислороде.

На сегодняшний день технология системы **Arctic Sun 5000** обеспечивает наиболее точный и быстрый уровень контроля температуры пациента за счет циркуляции воды в каналах манжет на гидрогелевой основе, имитирующих эффект погружения тела пациента в воду и обеспечивающих высокоэффективный, быстрый теплообмен, за счет полного и непрерывного контакта манжеты с кожей пациента.

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

- Остановкой сердца (постреанимационная болезнь)
- Травматическими повреждениями головного мозга
- Инсультом
- Печеночной энцефалопатией
- Медикаментозно не купируемой лихорадкой
- Инфарктом миокарда с подъемом ST



novalung®

Система экстракорпоральной мембранной вентиляции iLA (interventional Lung Assist) – **Novalung**

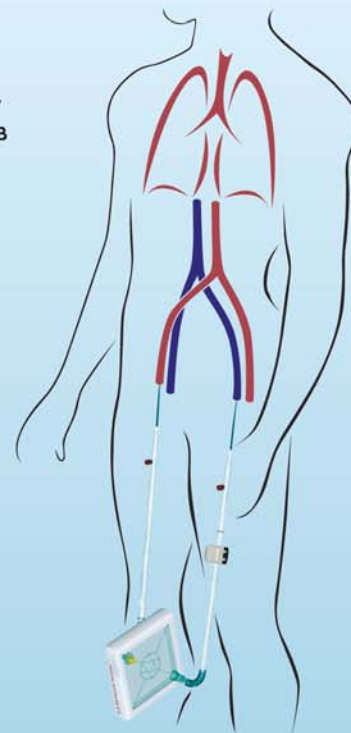
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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

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

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

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

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



www.schag.ru

– эксклюзивный дистрибьютор в России

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

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

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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

научно-практический рецензируемый журнал

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), РИНЦ (Российский Индекс научного цитирования), RSCI на платформе WoS CA и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Г. А. РЯБОВ, зам. главного редактора, академик РАН, профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. М. ГОЛУБЕВ, зам. главного редактора, д.м.н., профессор, ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д.м.н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, чл. редколлегии, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

И. Г. БОБРИНСКАЯ, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)

С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)

Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)

А. А. БУНЯТЯН, академик РАН, профессор, Научный центр хирургии им. Б. В. Петровского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Россия)

А. В. ГРЕЧКО, д.м.н., профессор, ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

О. А. ДОЛИНА, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Россия)

А. А. ЗВЯГИН, д.м.н., профессор, Институт хирургии им. А. В. Вишневского (г. Москва, Россия)

В. Л. ЗЕЛЬМАН, академик РАН, профессор, Медицинская школа Кеск (г. Лос Анджелес, США)

Ж.-М. КАВАЙОН, Европейское общество по изучению шока, Институт Пастера (г. Париж, Франция)

Н. А. КАРПУН, д.м.н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)

И. А. КОЗЛОВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)

П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (США)

А. Н. КУЗОВЛЕВ, д.м.н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

В. В. ЛИХВАНЦЕВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)

И. Ф. ОСТРЕЙКОВ, профессор, Российская медицинская академия последипломного образования (г. Москва)

Г. В. ПОРЯДИН, член-корр. РАН, профессор, Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. И. РЕШЕТНЯК, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Д. М. САБИРОВ, д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (Республика Узбекистан)

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

- It is covering questions of medicine of critical states
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- It is indexed in SCOPUS (Since 2015), PIIIC, RSCI (Russian Science Citation Index, WoS CA), 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

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-chief, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Gennady A. RYABOV, deputy Editor-in-chief, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Arkady M. GOLUBEV, deputy Editor-in-chief, MD, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific editor, MD, PhD, DSc, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific editor & editorial council member, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Irina G. BOBRINSKAYA, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)

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

Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)

Armen A. BUNYATYAN, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, B.V. Petrovsky Russian Research Surgical Center, I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Olga A. DOLINA, MD, PhD, DSc, Professor, I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Alfred A. ZVYAGIN, MD, PhD, DSc, Professor, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery (Moscow, Russia)

Vladimir L. ZELMAN, Member of RAS, Professor, Keck School of Medicine (Los Angeles, USA)

Jean-Marc CAVAILLON, DSc, European Shock Society (ESS), Institut Pasteur (Paris, France)

Nikolai A. KARPUN, MD, PhD, DSc, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANNEK, MD, FCCM, Professor, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

Artem N. KUZOVLEV, MD, DSc, V. A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

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

Ivan F. OSTREYKOV, MD, PhD, DSc, Professor, Medical Academy of Postgraduate Education, (Moscow, Russia)

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

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Djurabay M. SABIROV, DSc, Professor, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

С. В. СВИРИДОВ, д.м.н., профессор, Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, (г. Москва, Россия)
Е. А. СПИРИДОНОВА, д.м.н., профессор, Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва, Россия)
С. Е. ХОРОШИЛОВ, д.м.н., Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко (г. Москва, Россия)
А. М. ЧЕРНЫШ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
Ю. Л. ШЕВЧЕНКО, академик РАН, профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
И. В. ЯРЕМА, член-корр. РАН, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г. А. БОЯРИНОВ, д.м.н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (Россия)
Г. В. ГВАК, д.м.н., Областная детская клиническая больница (г. Иркутск, Россия)
Г. А. ГОРОДНИК, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (Украина)
Б. В. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)
А. И. ГРИЦАН, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет (Россия)
В. Т. ДОЛГИХ, д.м.н., профессор, Омская государственная медицинская академия (Россия)
И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ, д.м.н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)
М. Н. ЗАМЯТИН, д.м.н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
Г. А. ЛИВАНОВ, д.м.н., профессор, НИИ скорой медицинской помощи им. И. И. Джанелидзе (г. С.-Петербург, Россия)
В. Н. ЛУКАЧ, д.м.н., профессор, Омская государственная медицинская академия (Россия)
Д. В. САДЧИКОВ, д.м.н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет (Россия)
Л. В. УСЕНКО, член-корр. УАМН, профессор, Днепропетровская медицинская академия (Украина)
Н. Д. УШАКОВА, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)
А. М. ХАДЖИБАЕВ, д.м.н., профессор, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (г. Ташкент, Республика Узбекистан)
Н. В. ШАПОВАЛОВА, д.м.н., профессор, Воронежской государственной медицинской академии (Россия)

Технический секретарь Н. В. Голубева

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Периодичность: 6 раз в год
Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний»
Издательство: НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия
Оригинал-макет: научно-организационный отдел ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии
Верстка: С. В. Шишков
Типография: «Advanced Solutions», 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. E-mail: om@aov.ru
Контакты с редакцией:
 Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
 Тел.: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73; +7-495-694-65-05.
 E-mail: journal_or@mail.ru; сайт: www.reanimatology.com
Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338. Цена свободная
Подписано в печать: 26.02.2018

Sergey V. SVIRIDOV, MD, PhD, DSc, Professor, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Elena A. SPIRIDONOVA, MD, PhD, DSc, Professor, D. Rogachev National Scientific Practical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)
Sergey E. KHOROSHILOV, MD, PhD, DSc., N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital, Russian Ministry of Defence (Moscow, Russia)
Alexander M. CHERNYSH, PhD, DSc., Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)
Yury L. SHEVCHENKO, MD, PhD, DSc., Professor, Member of RAS, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center (Moscow, Russia)
Ivan V. YAREMA, MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSc, Professor, Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia)
Gennady V. GVAK, MD, PhD, DSc, Regional Children Hospital (Irkutsk, Russia)
Georgy A. GORODNIK, DSc, Professor, M. Gorky National Medical University; Donetsk Territorial Medical Association (Ukraine)
Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSc, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)
Alexey I. GRITSAN, MD, PhD, DSc, Professor, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)
Vladimir T. DOLGIH, MD, PhD, DSc, Professor, Omsk State Medical Academy (Omsk, Russia)
Igor B. ZABOLOTSKIY, MD, PhD, DSc, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)
Georgy A. LIVANOV, MD, PhD, DSc, Professor, I. I. Dzhanelidze Institute of Emergency Medical Care (St. Petersburg, Russia)
Valery N. LUKACH, MD, PhD, DSc, Professor, Omsk State Medical Academy (Omsk, Russia)
Dmitry V. SADCHIKOV, MD, PhD, DSc, Professor, State Medical University (Saratov, Russia)
Ludmila V. USENKO, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of UAMS, Dnepropetrovsk Medical Academy (Dnepropetrovsk, Ukraine)
Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSc, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)
Abdukhakim M. KHADJIBAEV, MD, Professor, Republican Research Center of Emergency Medicine, (Tashkent, Republic of Uzbekistan)
Nina V. SHAPOVALOVA, MD, PhD, DSc, Professor, Voronezh State Medical Academy (Voronezh, Russia)

Technical Secretary: Natalia V. Golubeva

Registration certificate of the Journal «Obshchaya reanimatologiya» (General Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage
Publication Frequency: 6 numbers per year.
Founder: © «Emergency Medicine» Fund
Publisher: V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia
Artwork: Research-Organizational Department, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology
Page-proof: Sergey V. Shishkov
Printing House:
 «Advanced Solutions» 19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia, E-mail: om@aov.ru
Contacts: 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia.
 Tel. +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73; +7-495-694-65-05.
 E-mail: journal_or@mail.ru; сайт: www.reanimatology.com
Subscription: Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»
Signed for printing: 26.02.2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ТРАВМА	INJURY
Церебральная циркуляция и метаболизм у пострадавших с черепно-мозговой травмой <i>Е. А. Абрамова, О. В. Военнов, Г. А. Бояринов, А. О. Трофимов</i>	4 Cerebral Circulation and Metabolism of Patients with Cerebral Injury <i>Ekaterina A. Abramova, Oleg V. Voennov, Gennadii A. Boyarinov, Alexei O. Trofimov</i>
КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ	CRITICAL STATUS IN NEWBORNS
Оценка эффективности лечения новорожденных с преходящей ишемией миокарда <i>Ю. Н. Довнар, А. А. Тарасова, И. Ф. Острейков, В. Н. Подкопаяев</i>	12 Evaluation of the Efficacy of Treatment of Newborns with Transient Myocardial Ischemia <i>Yulia N. Dovnar, Alla A. Tarasova, Ivan F. Ostreykov, Vladimir N. Podkopaev</i>
ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ	ACUTE INTOXICATIONS
Острые отравления синтетическими наркотиками <i>С. А. Васильев, В. В. Шилов, П. А. Барабанов, В. Г. Сенцов, Б. Б. Яцынюк</i>	23 Acute Intoxications Involving Synthetic Psychoactive Substances <i>Sergei A. Vasil'ev, Viktor V. Shilov, Pavel A. Barabanov, Valentin G. Sentsov, Boris B. Yatsinyuk</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	EXPERIMENTAL STUDIES
Нелинейные локальные деформации мембран эритроцитов: действие токсинов и фармпрепаратов (часть 2) <i>А. М. Черныш, Е. К. Козлова, В. В. Мороз, В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова, А. П. Козлов, Е. А. Манченко</i>	29 Nonlinear Local Deformations of Red Blood Cell Membranes: Effects of Toxins and Pharmaceuticals (Part 2) <i>Alexander M. Chernysh, Elena K. Kozlova, Viktor V. Moroz, Viktoria A. Sergunova, Olga E. Gudkova, Alexander P. Kozlov, Ekaterina A. Manchenko</i>
Морфологические и метаболические показатели эритроцитов при обработке озоном эритроцитной массы <i>А. В. Дерюгина, Г. А. Бояринов, И. С. Симутис, Л. В. Бояринова, Н. А. Азов</i>	40 Morphological and Metabolic Parameters of Red Blood Cells after Their Treatment with Ozone <i>Anna V. Deryugina, Gennady A. Boyarinov, Iona S. Simutis, Larisa V. Boyarinova, Nikolai A. Azov</i>
КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	POSTOPERATIVE CRITICAL STATUS
Влияние инфузии на развитие послеоперационной кишечной недостаточности <i>М. В. Петрова, А. В. Бутров, А. В. Гречко, Н. В. Степанова, М. Ф. И. Накаде, М. Н. Сторчай, Р. Мохан, Г. Р. Махмутова</i>	50 Infusion Effect on Postoperative Intestinal Failure <i>Marina V. Petrova, Andrey V. Butrov, Andrey V. Grechko, Nataliya V. Stepanova, Mohammed F. I. Nakade, Marina N. Storchai, Rubanes Mohan, Gulnaz R. Mahmutova</i>
ДЕФИБРИЛЛЯЦИЯ И ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ	DEFIBRILLATION AND ELECTROCARDIOMULATION
Общедоступная дефибрилляция при внезапной остановке сердца (краткий обзор) <i>В. А. Востриков, А. Н. Кузовлев</i>	58 Public-Access Defibrillation in Sudden Cardiac Arrest (Short Review) <i>Vyacheslav A. Vostrikov, Artem N. Kuzovlev</i>
СОБЫТИЯ, ИТОГИ	EVENTS & RESULTS
Национальный совет по реанимации: итоги работы за 2004–2017 гг. <i>А. Н. Кузовлев</i>	68 National Resuscitation Council: Work Results for 2004–2017 (in Rus) <i>Artem N. Kuzovlev</i>
Профессору В. Т. Долгих 70 лет	71 Professor Vladimir T. Dolgikh is 70 (in Rus)
Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2017 год	73 Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2017 (in Rus)

Церебральная циркуляция и метаболизм у пострадавших с черепно-мозговой травмой

Е. А. Абрамова¹, О. В. Военнов², Г. А. Бояринов², А. О. Трофимов^{1,2}

¹ Нижегородская областная клиническая больница им Н. А. Семашко,
Россия, 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

² Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России,
Россия, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Cerebral Circulation and Metabolism of Patients with Cerebral Injury

Ekaterina A. Abramova¹, Oleg V. Voennov², Gennadii A. Boyarinov², Alexei O. Trofimov^{1,2}

¹ N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital,
190 Rodionova Str., 603126 Nizhny Novgorod, Russia

² Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia,
10/1 Minin and Pozharsky Sq., 603950 Nizhny Novgorod GSP-470, Russia

Цель исследования — изучить изменения показателей церебральной макроциркуляции и метаболизма у пострадавших с сочетанной ЧМТ при инфузионном введении этилметилгидроксипиридина сукцината в дозах от 12,5 до 100 мг/час в зависимости от исходного паттерна мозгового кровотока.

Материалы и методы. Обследовали 25 пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ, которым дополнительно к стандартному лечению внутривенно вводили этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) в дозе 12,5 мг/час в течение 1 часа, после чего увеличивали дозу до 25 мг/час в течение 1 часа, затем до 50 мг/час в течение 1 часа, затем осуществляли инфузию в дозе 100 мг/час в течение 1 часа. Каждый час, перед увеличением дозы, измеряли показатели церебральной макроциркуляции. Методом транскраниальной доплерографии (ТДГ) изучали показатели линейной скорости кровотока (ЛСК): систолическую ($V_{\max}$), диастолическую ($V_{\min}$), среднюю скорость кровотока (V_m), пульсационный индекс (PI) и индекс сопротивления (RI), и оценивали содержание глюкозы, лактата, активность ЛДГ и значение pH венозной крови из яремной вены.

Результаты. Инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5/час до 100 мг/час при паттерне затрудненной перфузии и гипоперфузии сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде увеличения церебральной перфузии. При паттерне мягкого ангиоспазма отмечали благоприятные изменения показателей ЛСК в виде снижения скоростных показателей, нормализации пульсового индекса и индекса сопротивления, что свидетельствовало о нормализации сосудистого тонуса и разрешения ангиоспазма. При паттерне гиперперфузии регистрировали благоприятные изменения показателей ЛСК в виде уменьшения явлений гиперемии и нормализации сосудистого тонуса. При паттерне выраженного ангиоспазма отмечали нормализацию сосудистого тонуса. Нормализация ЛСК сопровождалась нормализацией содержания лактата, активности ЛДГ и значения pH венозной крови. Оптимальные результаты отмечали при инфузии в дозе 50–100 мг/час.

Заключение. У пациентов с сочетанной ЧМТ применение ЭМГПС в виде инфузий в дозе 12,5–100 мг/час приводит к благоприятным изменениям показателей ЛСК и метаболизма в виде нормализации их значений при любом паттерне мозгового кровотока.

Ключевые слова: сочетанная черепно-мозговая травма; этилметилгидроксипиридина сукцинат; показатели церебральной макроциркуляции; глюкоза; лактат

The purpose of the study was to assess changes in cerebral macrocirculation and metabolism parameters in patients with concomitant cerebral injury during infusions of ethylmethylhydroxypyridine succinate at a dose of 12.5 to 100 mg/h depending on a source pattern of the cerebral blood flow.

Materials and methods. The study included 25 patients with severe concomitant cerebral injury who administered ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) intravenously in addition to the standard therapy at a dose of 12.5 mg/h for 1 hour, then the dose was increased up to 25 mg/h within 1 hour, then up to 50 mg/h within 1 hour followed by an infusion at a dose of 100 mg/h for 1 hour. Cerebral macrocirculation parameters were analyzed every hour before each dose increase. Transcranial dopplerography (TDG) was used to assess the following linear blood flow velocity (LBFV) parameters: systolic ($V_{\max}$), diastolic ($V_{\min}$), medium (V_m) LBFV, pulsation index (PI) and resistance index (RI), as well as glucose and lactate levels, lactate dehydrogenase (LDH) activity and the pH level in venous blood from a jugular vein.

Results. Positive changes of LBFV parameters in the form of cerebral perfusion increase were recorded in patients with hindered perfusion and hypoperfusion patterns after EMHPS infusions at a dose of 12.5 to 100 mg/h. Patients with a mild vasospasm pattern presented favorable changes in LBFV parameters including a decrease in

Адресс для корреспонденции:

Олег Военнов
E-mail: ovoennov@yandex.ru

Correspondence to:

Oleg Voennov
E-mail: ovoennov@yandex.ru

velocity parameters, normalization of the pulsation index and the resistance index which confirmed normalization of the vascular tone and vasospasm elimination. Positive changes in LBFV parameters in patients with a hyperperfusion pattern were noticed in the form of the reduction of hyperemia manifestations and normalization of the vascular tone. Patients with a severe vasospasm pattern presented normalization of the vascular tone. Normalization of LBFV parameters was accompanied by normalization of the lactate level, lactate dehydrogenase activity and the pH level in venous blood. Optimal values were found in infusions at a dose of 50–100 mg/h.

Conclusion. Infusions of EMHPS at a dose of 12.5–100 mg/h to patients with concomitant cerebral trauma resulted in normalization of LBFV and metabolism parameters in patients with all kinds of CBF patterns.

Keywords: combined cerebral injury; ethylmethylhydroxypyridine succinate; cerebral macrocirculation parameter; glucose; lactate

DOI:10.15360/1813-9779-2018-1-4-11

Введение

Лечение пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой (ЧМТ) является одной из важнейших задач неотложной медицины [1–5]. Неотложные мероприятия прежде всего преследуют целью выведение пострадавших из шока, обеспечение гомеостаза и решение вопроса об оперативном лечении [6–8].

Вместе с тем, неутешительные результаты стандартной терапии побуждают к поиску лечебных технологий, позволяющих минимизировать риск развития вторичных ишемических повреждений головного мозга [9–11].

Одним из лекарственных средств, обладающих доказанным универсальным цитопротективным действием, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) [12, 13].

Однако, в литературе нет данных о влиянии ЭМГПС на показатели церебральной макроциркуляции в зависимости от ее исходного паттерна и способа введения: болюсного или постоянной инфузии.

В этой связи изучение влияния инфузии ЭМГПС в дозе 12,5–100 мг/час на показатели линейной скорости кровотока и содержание глюкозы, лактата, активности ЛДГ и показатели КОС в венозной крови при различных паттернах мозгового кровотока у указанной категории больных представляет практический интерес.

Цель исследования – изучить изменения показателей церебральной макроциркуляции и метаболизма у пострадавших с сочетанной ЧМТ при инфузионном введении этилметилгидроксипиридина сукцината в дозах от 12,5 до 100 мг/час в зависимости от исходного паттерна мозгового кровотока.

Материал и методы

В исследование включили 25 пострадавших (табл. 1), из них 9 женщин и 16 мужчин, с тяжелой сочетанной ЧМТ. Критерии включения в исследование: возраст от 21 до 60 лет (средний возраст составил 42,3 (28;53) лет), ЧМТ средней и тяжелой степени, сочетанная с внечерепными повреждениями длинных трубчатых костей и/или органов грудной и брюшной полости, уровень сознания 4–13 баллов по шкале ком Глазго

Introduction

Treatment of patients with cerebral injury (CI) is considered to be one of the most important tasks of the emergency medicine [1–5]. First of all, emergency care is needed to recover patients from shock, to ensure hemostasis and to decide on surgical intervention [6–8].

However, unfavorable results of the standard therapy encourage searching for treatment technologies that allow to minimize the risk of secondary ischemic brain injury [9–11].

Ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) represents one of medications with a confirmed universal cytoprotective effect [12, 13].

However, research literature contains no information concerning the EMHPS effect on cerebral macrocirculation parameters depending on a source pattern and the route of administration: bolus dosing or the continuous infusion.

In this connection, the study of the effect of EMHPS infusions at a dose of 12.5–100 mg/h on linear blood flow velocity parameters, glucose and lactate levels, LDH activity and the acid-base balance in venous blood is of a practical interest.

The purpose of the study was to assess changes in cerebral macrocirculation and metabolism parameters in patients with concomitant cerebral injury during infusions of ethylmethylhydroxypyridine succinate at a dose of 12.5 to 100 mg/h depending on a source pattern of the cerebral blood flow.

Materials and Methods

The study included 25 patients with severe concomitant CI (table 1). There were 9 female and 16 male patients. The inclusion criteria were as follows: age between 21 and 60 years (the average age was 42.3 (28; 53) years), moderate and severe CI combined with extracranial damage of long bones and/or thoracic and abdominal organs (with the consciousness depression of 4–13 points according to the Glasgow Coma Scale, GCS), the need in treatment in the ICU, patient's or patient's legal representative's consent for an EMHPS prescription.

The exclusion criteria were as follows: the consciousness depression of 3 points of the GCS, the simultaneous use of other agents affecting the cerebral vascular tone, diabetes mellitus, intolerance to the drug, the need for urgent neurosurgery intervention.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных.**Table 1. Characteristics of Patients.**

Parameters	Values of parameters
Male, <i>n</i>	16
Female, <i>n</i>	9
Grave condition, <i>n</i>	19
Very grave condition, <i>n</i>	6
Isolated CI, <i>n</i>	5
Concomitant CI with skeletal trauma, <i>n</i>	2
Concomitant CI with skeletal trauma and thoracic and/or abdominal organs injuries, <i>n</i>	18
Consciousness level of 11–13 GCS points, <i>n</i>	15
Consciousness level of 8–10 GCS points, <i>n</i>	8
Consciousness level of 4–7 GCS points, <i>n</i>	2
Condition severity acc. to APACHE II, points Me (P25; P75)	23 (19; 25)

Примечание. Для табл. 1, 2: Parameters – показатели; Values of – значения. Male – мужчин; Female – женщин; Grave/ Very grave condition – тяжелое/ крайне-тяжелое состояние; Isolated CI – изолированная ЧМТ; Concomitant CI with skeletal trauma – сочетанная ЧМТ со скелетной травмой; and thoracic and/or abdominal organs injuries – и повреждением органов грудной клетки и/или живота; Consciousness level of ... GCS points – уровень сознания ... баллы по ШКГ; Condition severity acc. to – тяжесть состояния по.

(ШКГ), необходимость проведения лечения в отделении реанимации, согласие пациента или его законных представителей на назначение ЭМГПС.

Критерии исключения: уровень сознания 3 балла по ШКГ, индивидуальная непереносимость ЭМГПС, одновременное использование других препаратов, влияющих на тонус сосудов головного мозга, сахарный диабет, необходимость в проведении экстренного нейрохирургического вмешательства.

Больные были госпитализированы в стационар непосредственно с места дорожно-транспортного происшествия (ДТП) или в течение 1–3-х суток после травмы были переведены из центральных районных больниц (ЦРБ) Нижегородской области. При поступлении в стационар и отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Нижегородского регионального травматологического центра (НРТЦ) больных обследовали согласно стандартам – изучали показатели гемодинамики, дыхания, проводили ультразвуковые исследования (УЗИ), осуществляли электрокардиографию (ЭКГ), комплекс необходимых рентгенологических исследований (рентгенография, компьютерная томография, ЯМРТ), забирали кровь для анализа и проводили стандартную интенсивную терапию с целью стабилизации состояния больных.

Состояние как тяжелое оценивали у 16 больных, крайне-тяжелое – у 9 больных (табл. 1). У пациентов в крайне-тяжелом состоянии отмечали явления травматического или геморрагического шока, имела необходимость в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), было нарушено сознание.

Стандартное лечение включало в себя обезболивание и седацию, респираторную поддержку по показаниям, антибактериальную терапию, инфузионно-трансфузионную терапию с целью коррекции водно-электролитного баланса, кислородной емкости крови, онкотического давления и профилактики синдрома ДВС, энтеральное и парентеральное питание, профилактику стресс-язв, коррекцию ВЧД.

С целью оценки влияния инфузии ЭМГПС в дозе 12,5–100 мг/час на показатели ЛСК и церебральный метаболизм осуществляли инфузии ЭМГПС в дозе 12,5 мг/час в течение 1 часа, после чего увеличивали дозу до 25 мг/час в течение 1 часа, затем до 50 мг/час в течение 1 часа, затем осуществляли инфузию в дозе 100 мг/час в

The patients were admitted to the Inpatient Department directly from road traffic accident (RTA) sites or transferred from central district hospitals (CDH) of Nizhny Novgorod region within the period of 1–3 days after the trauma. At the admission to the Inpatient Department and the Intensive Care Unit (ICU) of the Nizhny Novgorod Regional Traumatology Center (NRTS) the patients were examined in accordance with a standard procedure: hemodynamic and respiration parameters were assessed, ultrasound investigation (USI) and electrocardiography (ECG) were conducted along with the complex of radiologic examinations (X-ray studies, computed tomography, magnetic resonance imaging (MRI)), blood tests were done and the general intensive care was carried out to stabilize the patients' condition.

16 of 25 patients were at a grave condition, 9 patients were classified as very grave (table 1). Traumatic and hemorrhagic shock developments were found in patients at a very grave condition, there were indications for the mechanical ventilation (MV) and the consciousness was impaired.

The standard treatment included analgesia and sedation, respiratory support as indicated, antibiotics, infusion-transfusion therapy to correct the water and electrolyte balance, arterial oxygen content, and oncotic pressure and to prevent disseminated intravascular coagulation syndrome, the enteral and parenteral nutrition, prevention of stress ulcers and correction of intracranial pressure (ICP).

In order to study the influence of EMHPS infusions at a dose of 12.5–100 mg/h on LBFV parameters and cerebral metabolism parameters, the enrolled patients received EMHPS infusions at a dose of 12.5 mg/h for 1 hour, then the dose was increased up to 25 mg/h within 1 hour, then up to 50 mg/h within 1 hour followed by an infusion at a dose of 100 mg/h for one hour. LBFV parameters were analyzed every hour before the increase of the dose as well as glucose and lactate levels, LDH activity and the pH level in venous blood from a jugular vein.

Transcranial Doppler was performed using an ultrasonic diagnostic system Sonomed 300V (Spectromed, Moscow, Russia) with a 2 MHz sensor. The standard method of R. Aaslid et al. [14] was used to probe the medial cerebral artery (MCA) and other vessels of the circle of Willis through the temporal «window». The systolic blood flow velocity ($V_{\max}$), diastolic blood flow velocity ($V_{\min}$), PI and RI were studied. When analyzing LBFV the following pa-

течение 1 часа. Каждый час перед увеличением дозы измеряли показатели ЛСК и оценивали содержание глюкозы, лактата, активности ЛДГ и значение pH венозной крови из яремной вены.

Транскраниальную доплерографию выполняли отечественной ультразвуковой диагностической системой «Сономед 300В» производства фирмы «Спектрмед» (г. Москва) датчиком 2 МГц. Использовали общепринятую методику R. Aaslid et al. [14] зондирования СМА и других сосудов виллизиева круга через височное «окно». Изучали систолическую скорость кровотока ($V_{\max}$), диастолическую скорость кровотока ($V_{\min}$), PI и RI. При анализе ЛСК за норму брали следующие показатели: $V_{\max}$ — 80–100 см/сек, $V_{\min}$ — 30–50 см/сек, PI — 0,7–1,0, RI — 0,5 (Б. В. Гайдар с соавт., 1987) [15].

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы «Excel» после проверки гипотезы на нормальность распределения в выборках по общепринятым формулам (Шимко П.Д., Власов М.П., 2003, Лакина Г.Ф., 1990) [16, 17]. Средние значения представили в виде $M \pm \sigma$ или Me ($P_{25}; P_{75}$). Достоверность представленных данных непараметрических показателей определяли критерием Фишера. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При инфузионном введении ЭМГПС в нарастающей дозе: 12,5 — 25 — 50 — 100 мг/час регистрировали эффекты изменений показателей линейной скорости МК, пульсационного индекса и индекса сопротивления.

У больных с затрудненной перфузией головного мозга динамику показателей отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС отметили снижение PI с 0,85 до 0,79 ед, что составило 7%. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали увеличение $V_{\max}$ на 7%, $V_{\min}$ — на 14,1%, а также уменьшение RI на 5,5% от исходных значений. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС регистрировали увеличение $V_{\max}$ на 21,2%, $V_{\min}$ — на 36,7%, а также уменьшение PI на 18% и RI на 11% от исходных значений. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали увеличение $V_{\max}$ на 42,5%, $V_{\min}$ — на 60,4%, а также уменьшение PI на 14,1% и RI на 11,1% от исходных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови значительно не изменялось и составило 5,5–5,7 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с $2,2 \pm 0,01$ до $1,3 \pm 0,01$ ммоль/л, что составило 40,1%. Активность ЛДГ снизилась на 20,5%, а pH увеличилось с 7,29 до 7,38.

Динамику показателей ЛСК и метаболизма у больных с мягким ангиоспазмом отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС отметили снижение PI с 0,93 до 0,83 ед, что составило 10,7%. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение $V_{\max}$ на 21,3%, а также уменьшение RI на 12% от исходных значений. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС

parameters were considered as normal: $V_{\max}$ of 80–100 cm/s, $V_{\min}$ 30–50 cm/s, PI 0.7–1.0 and RI 0.5 (Gaidar B. V. et al., 1987) [15].

The statistical analysis of the findings was carried out using the Excel software after testing the values distribution for normality by the standard formulas (Shimko P. D., Vlasov M. P., 2003, Lakina G. F., 1990) [16, 17]. Mean values were presented as $M \pm \sigma$ or Me ($P_{25}; P_{75}$). Significance of the presented data of nonparametric indices was assessed by Fisher test. A difference was considered significant at $p \leq 0,05$.

Results and Discussion

The effect of changes of linear cerebral blood flow velocity, pulsation index and resistance index was recorded in cases of EMHPS infusions in an ascending dose of 12.5 — 25 — 50 — 100 mg/h.

Table 2 shows the dynamics of parameters in patients with a hindered perfusion pattern.

As it appears from the data in table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg patients had PI decreased from 0.85 to 0.79 units which is a 7% decrease. After the infusion at a dose of 25 mg during another hour there were a 7% rise of $V_{\max}$, a 14.1% increase of $V_{\min}$, as well as a 5.5% decrease of RI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 21.2% rise of $V_{\max}$, a 36.7% increase of $V_{\min}$, as well as a 18% decrease of PI and a 11% drop of RI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 42.5% rise of $V_{\max}$, a 60.4% increase of $V_{\min}$ as well as a 14.1% decrease of PI and a 11.1% drop of RI as compared to the baseline.

The dynamics of observation didn't show any significant changes of the glucose level in blood which amounted to 5.5–5.7 mmol/l. The lactate level in blood went lower from 2.2 ± 0.01 to 1.3 ± 0.01 mmol/l which was equal to a 40.1% decrease. The LDH activity dropped by 20.5% and the pH level increased from 7.29 to 7.38.

The dynamics of LBVF and metabolism parameters of patients with a mild vasospasm pattern is presented in table 2.

According to table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg a value of PI decrease from 0.93 to 0.83 units, i.e. a drop by 10.7%, became evident. After the EMHPS infusion at a dose of 25 mg during another hour, there was a 21.3% decrease of $V_{\max}$ whereas RI dropped to 12% compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 21.8% reduction of $V_{\max}$, a 10.9% decrease of $V_{\min}$ and a 16.1% drop of PI with a decrease of RI to 10.3% comparing to their initial level. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 26.3% decrease of $V_{\max}$, a 19.3% drop of $V_{\min}$, as well as a 10.7% reduction of PI and a 8.6% decrease of RI comparing to their initial level.

The dynamics of observation showed a certain decrease of the glucose level from 5.7 ± 0.2 to 5.1 ± 0.2 mmol/l. The lactate blood level decreased from

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей.

Table 2. The dynamics of study parameters.

Parameters	Values of parameters upon the EMHPS infusion at a dose of 12.5–100 mg/h in study patterns				
	Baseline	12.5	25	50	100
Pattern	Hindered perfusion				
V _{max} , ml/s	67.9±2.4	81.3±1.9*	105.7±3.1*	104.3±3.2*	98.5±2.9*
V _{min} , ml/s	28.8±0.9	34.8±1.1	45.7±1.3*	56.2±1.2*	44.6±1.2*
PI, U	0.93±0.02	0.92±0.03	0.91±0.04	0.66±0.02*	0.82±0.02*
RI, U	0.57±0.01	0.57±0.01	0.56±0.02	0.46±0.01*	0.54±0.02
Glucose, mmol/l	5.9±0.02	5.2±0.04	4.9±0.02*	5.6±0.05	5.7±0.04
Lactate, mmol/l	2.2±0.01	1.9±0.01	1.6±0.01*	1.5±0.01*	1.3±0.01*
LDH, U/l	399.7±14.5	353.3±10.1	335.3±12.3	327.3±11.6*	317.6±10.8*
pH	7.29±0.23	7.31±0.32	7.34±0.26	7.36±0.29	7.38±0.33*
Pattern	Mild vasospasm				
V _{max} , ml/s	146.7±4.6	131.4±3.8	115.5±3.6*	114.7±2.7*	108.4±4.1*
V _{min} , ml/s	62.3±1.4	60.9±1.6	57.2±2.1	55.5±1.8*	50.3±2.3*
PI, U	0.93±0.03	0.83±0.03*	0.76±0.02*	0.78±0.03*	0.83±0.02*
RI, U	0.58±0.02	0.54±0.02	0.51±0.01*	0.52±0.02*	0.53±0.01*
Glucose, mmol/l	5.7±0.2	5.5±0.2	5.4±0.15	5.2±0.18	5.1±0.2
Lactate, mmol/l	1.95±0.01	1.8±0.01	1.7±0.01	1.7±0.01	1.5±0.01*
LDH, U/l	453.3±11.4	468.7±12.8	411.4±15.4	398.8±9.6*	377.2±10.3*
pH	7.31±0.22	7.32±0.28	7.34±0.31	7.35±0.32	7.36±0.28
Pattern	Severe vasospasm				
V _{max} , ml/s	181.7±5.1	178.7±7.9	162.5±5.4*	145.2±4.6*	141.1±6.3*
V _{min} , ml/s	58.5±2.9	61.3±2.6	52.9±2.3*	51.6±2.8*	52.4±2.1*
PI, U	1.23±0.04	1.17±0.04	1.22±0.03	1.13±0.02*	1.08±0.02*
RI, U	0.67±0.03	0.65±0.02	0.67±0.03	0.64±0.02	0.62±0.02
Glucose, mmol/l	5.9±0.26	5.8±0.24	5.5±0.22	5.5±0.27	5.6±0.25
Lactate, mmol/l	2.25±0.06	1.95±0.07	1.85±0.05*	1.7±0.04*	1.6±0.08*
LDH, U/l	497.3±16.7	483.4±21.2	464.7±19.4	433.3±14.2*	435.7±10.9*
pH	7.25±0.31	7.33±0.28	7.34±0.22	7.35±0.25	7.33±0.38
Pattern	Hypoperfusion				
V _{max} , ml/s	62.3±2.8	63.5±2.2	66.7±2.4	75.5±3.1*	88.8±3.9*
V _{min} , ml/s	28.3±1.3	29.6±1.4	32.3±1.5*	38.7±1.7*	45.4±2.1*
PI, U	0.85±0.02	0.79±0.01*	0.78±0.01*	0.72±0.02*	0.73±0.02*
RI, U	0.54±0.01	0.52±0.01	0.51±0.01	0.48±0.01*	0.48±0.01*
Glucose, mmol/l	5.5±0.24	5.4±0.22	5.5±0.11	5.6±0.18	5.7±0.21
Lactate, mmol/l	2.1±0.01	1.95±0.02	1.9±0.01	1.7±0.01	1.5±0.01*
LDH, U/l	453.3±10.5	457.3±9.3	417.3±7.7	397.4±8.4*	375.7±6.9*
pH	7.32±0.12	7.33±0.1	7.34±0.15	7.35±0.14	7.35±0.17
Pattern	Hyperperfusion				
V _{max} , ml/s	118.6±2.1	115.5±2.2	109.9±2.4*	105.3±1.8*	96.8±1.9*
V _{min} , ml/s	58.4±1.8	57.3±1.4	56.2±1.3	53.5±1.7	48.9±1.6*
PI, U	0.76±0.02	0.75±0.01	0.72±0.02	0.73±0.01	0.74±0.01
RI, U	0.51±0.02	0.5±0.01	0.48±0.01	0.49±0.02	0.49±0.01
Glucose, mmol/l	5.9±0.11	5.8±0.2	6.05±0.14	5.6±0.12	5.7±0.09
Lactate, mmol/l	1.9±0.01	1.9±0.01	1.9±0.01	1.7±0.01	1.6±0.01
LDH, U/l	403.6±8.1	393.7±5.5	357.9±4.6*	353.3±3.9*	345.2±4.5*
pH	7.33±0.18	7.33±0.12	7.34±0.08	7.35±0.13	7.35±0.15

Note. * – result is significantly different from the baseline, $P \leq 0.05$.

Примечание. upon the EMHPS infusion at a dose of ... in study groups – при скорости инфузии ЭМГПС в исследуемых группах; Baseline – исходное значение; Pattern – паттерн; Hindered perfusion – с затрудненной перфузией; Mild vasospasm – с мягким ангиоспазмом; Severe vasospasm – с грубым ангиоспазмом; Hypoperfusion/ Hyperperfusion – гипоперфузии/гиперперфузии; Glucose – глюкоза; Lactate – лактат; LDH – ЛДГ. * – результат достоверно отличается от исходного значения, $p \leq 0.05$.

регистрировали уменьшение V_{max} на 21,8%, V_{min} – на 10,9%, а также уменьшение PI на 16,1% и RI на 10,3% от исходных значений. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение V_{max} на 26,3%, V_{min} – на 19,3%, а также уменьшение PI на 10,7% и RI на 8,6% от исходных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови несколько уменьшилось с 5,7±0,2 до 5,1±0,2 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с 1,9±0,01 до 1,5±0,01 ммоль/л, что составило 21%. Активность ЛДГ уменьшилась на 17,1%, а pH увеличилось с 7,31 до 7,36.

1.9±0.01 to 1.5±0.01 mmol/l which was equal to a 21% decrease. The LDH activity dropped by 17.1% and the pH level increased from 7.31 to 7.36.

The dynamics of LBVF and metabolism parameters of patients with a severe vasospasm pattern is presented in table 2.

According to table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg, no significant changes were recorded. After the infusion at a dose of 25 mg for 1 hour, there was a 10.5% decrease of V_{max}, a 9.6% drop of V_{min} as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 20.1%

Динамику показателей ЛСК и метаболизма у больных с грубым ангиоспазмом отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС каких-либо достоверных изменений не регистрировали. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение $V_{\max}$ на 10,5%, $V_{\min}$ – на 9,6% от исходных значений. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение $V_{\max}$ на 20,1%, $V_{\min}$ – на 11,8%, а также уменьшение PI на 11,7% от исходных значений. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение $V_{\max}$ на 22%, $V_{\min}$ – на 10,4%, а также уменьшение PI на 12,1 % от исходных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови значительно не изменялось и составило 5,9–5,6 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с $2,25 \pm 0,06$ до $1,6 \pm 0,08$ ммоль/л, что составило 28,8%. Активность ЛДГ снижалась на 12,4%, pH составлял 7,25–7,33.

У больных с паттерном гипоперфузии головного мозга динамику показателей отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС отметили снижение PI с 0,85 до 0,79 ед, что составило 7%. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали увеличение $V_{\max}$ на 7%, $V_{\min}$ – на 14,1%, а также уменьшение RI на 5,5% от исходных значений. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС регистрировали увеличение $V_{\max}$ на 21,2%, $V_{\min}$ – на 36,7%, а также уменьшение PI на 18% и RI на 11% от исходных значений. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали увеличение $V_{\max}$ на 42,5%, $V_{\min}$ – на 60,4%, а также уменьшение PI на 14,1 % и RI на 11,1% от исходных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови значительно не изменялось и составило 5,5–5,7 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с 2,1 до 1,5 ммоль/л, активность ЛДГ – на 17,2%, pH составлял 7,32–7,35.

У больных с паттерном гиперперфузии головного мозга динамику показателей отразили в табл. 2.

Как следует из табл. 2, через 1 час после инфузии 12,5 мг ЭМГПС достоверных изменений не отмечали. После часовой инфузии 25 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение $V_{\max}$ на 7,6% от исходного значения. После часовой инфузии 50 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение $V_{\max}$ на 11,3% от исходного значения. После часовой инфузии 100 мг ЭМГПС регистрировали уменьшение $V_{\max}$ на 18,3%, $V_{\min}$ – на 17,2% от исходных значений. PI и RI остались в пределах нормативных значений.

В динамике наблюдений содержание глюкозы крови значительно не изменялось и составило 5,9–5,7 ммоль/л. Содержание лактата крови уменьшалось с 1,9 до 1,6 ммоль/л, активность ЛДГ снизилась на 14,4%, pH составлял 7,33–7,35.

Как следует из полученных результатов инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5/час до 100 мг/час при паттерне затрудненной перфузии сопровождалась благоприятными изменениями показателей

reduction of $V_{\max}$, a 11.8% decrease of $V_{\min}$, as well as a 11.7% drop of PI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 22% decrease of $V_{\max}$, a 10.4% drop of $V_{\min}$, as well as a 12.1% reduction of PI comparing to their initial level.

The dynamics of observation didn't show any significant changes in the glucose blood level which amounted to 5.9–5.6 mmol/l. The lactate blood level decreased from 2.25 ± 0.06 to 1.6 ± 0.08 mmol/l which was equal to a 28.8% decrease. The LDH activity dropped by 12.4% and the pH level amounted to 7.25–7.33.

Table 2 shows the dynamics of parameters of patients with a cerebral hypoperfusion pattern.

According to table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg a PI decrease from 0.85 to 0.79 units was recorded which is equal to a 7% drop. After the infusion at a dose of 25 mg for 1 hour there was a 7% rise of $V_{\max}$, a 14.1% increase of $V_{\min}$, as well as a 5.5% decrease of RI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 21.2% rise of $V_{\max}$, a 36.7% increase of $V_{\min}$, as well as a 18% decrease of PI and a 11% drop of RI as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 42.5% rise of $V_{\max}$, a 60.4% increase of $V_{\min}$, as well as a 14.1% decrease of PI and a 11.1% drop of RI as compared to the baseline.

The dynamics of observation didn't show any significant changes in the glucose blood level which amounted to 5.5–5.7 mmol/l. The lactate blood level decreased from 2.1 to 1.5 mmol/l, the LDH activity dropped by 17.2% and the pH level amounted to 7.32–7.35.

The dynamics of LBVF and metabolism parameters of patients with a cerebral hyperperfusion pattern is reflected in table 2.

According to table 2, one hour after the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg no significant changes were recorded. After the infusion at a dose of 25 mg for 1 hour there was a 7.6% decrease of $V_{\max}$ noticed as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 50 mg for an hour led to a 11.3% reduction of $V_{\max}$ as compared to the baseline. The EMHPS infusion at a dose of 100 mg within the period of one hour resulted in a 18.3% decrease of $V_{\max}$, a 17.2% drop of $V_{\min}$ as compared to the baseline. PI and RI remained within reference limits.

The dynamics of observation did not show any significant changes of the glucose blood level which amounted to 5.9–5.7 mmol/l. The lactate blood level decreased from 1.9 to 1.6 mmol/l, the LDH activity dropped by 14.4% and the pH level amounted to 7.33–7.35.

The findings show that the EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg/h to 100 mg/h in cases of a hindered perfusion pattern was followed by positive changes of LBFV parameters in the form of cerebral perfusion increase and normalization of the vascular tone. Moreover, a distinct tendency towards the rise of linear

ЛСК в виде увеличения церебральной перфузии и нормализацией сосудистого тонуса. Причем по мере увеличения дозы отмечалась отчетливая тенденция к увеличению линейных показателей скорости кровотока. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с изначальной гипоперфузией, что подтверждалось динамикой содержания лактата крови и нормализацией КОС.

Инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5/час до 100 мг/час при паттерне мягкого ангиоспазма сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде снижения скоростных показателей, нормализации пульсового индекса и индекса сопротивления, что свидетельствовало о нормализации сосудистого тонуса и разрешения ангиоспазма. Причем максимальное снижение скоростных показателей отмечали при дозе 25–100 мг/час. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с мягким ангиоспазмом, что подтверждалось динамикой содержания лактата крови и нормализацией pH венозной крови.

Аналогичным образом, инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5 до 100 мг/час при паттерне выраженного ангиоспазма хотя и не купировала ангиоспазм, но сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде уменьшения показателей ЛСК и нормализации сосудистого тонуса, что способствовало улучшению церебральной перфузии. Причем максимальные снижения скоростных показателей отмечали при дозе 50–100 мг/час. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с выраженным ангиоспазмом, что подтверждалось динамикой содержания лактата, активности ЛДГ и pH венозной крови.

Инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5 до 100 мг/час при паттерне гипоперфузии головного мозга также сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде улучшения церебральной перфузии и нормализации сосудистого тонуса. Причем, по мере увеличения дозы, отмечали отчетливую тенденцию к увеличению линейных показателей скорости кровотока. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с изначальной гипоперфузией, что подтверждалось динамикой содержания лактата, активности ЛДГ и значения pH венозной крови.

Аналогично, инфузия ЭМГПС в дозе от 12,5 до 100 мг/час при паттерне гиперперфузии головного мозга сопровождалась благоприятными изменениями показателей ЛСК в виде уменьшения явлений церебральной гиперемии и нормализации сосудистого тонуса. Причем максимальные снижения значений скоростных показателей отмечали при дозе 50–100 мг/час. Подобные изменения можно считать полезными у пациентов с изначальной гиперперфузией, что подтверждалось динамикой содержания лактата, активности ЛДГ и значения pH венозной крови.

Следовательно, у пациентов в остром периоде ЧМТ применение ЭМГПС в виде инфузий в дозе

parameters of blood flow velocity was noticed with the increase of the dose. Such changes may be considered favorable in patients with initial hypoperfusion which was confirmed by the dynamics of the lactate level and ABB normalization.

The EMHPS infusions at a dose of 12.5 mg/h to 100 mg/h to patients with a mild vasospasm pattern had favorable changes in LBFV parameters including a decrease in velocity parameters, normalization of the pulsation index and the resistance index which confirmed normalization of the vascular tone and vasospasm elimination. The most significant decrease of velocity parameters was recorded during infusions at a dose of 25–100 mg/h. Such changes may be considered favorable in patients with a mild vasospasm, which was confirmed by the dynamics of the lactate level and normalization of pH level in venous blood.

Similarly, the EMHPS infusion at a dose of 12.5–100 mg/h in cases of a severe vasospasm pattern was followed by decreasing the LBFV parameters and normalization of the vascular tone, thus enhancing cerebral perfusion, even though vasospasm itself was not arrested. The most significant decrease of velocity parameters was recorded during infusions at a dose of 50–100 mg/h. The latter changes might be considered as favorable in patients with a severe vasospasm, which was confirmed by the dynamics of the lactate level, LDH activity and the pH level in venous blood.

The EMHPS infusion at a dose of 12.5 mg/h to 100 mg/h in cases of a hypoperfusion pattern was also followed by positive changes of LBFV parameters like cerebral perfusion enhancement and normalization of the vascular tone. Moreover, a distinct tendency towards the rise of linear indices of blood flow velocity was noticed with increasing the dose. Such changes may be considered favorable in patients with initial hypoperfusion which was confirmed by the dynamics of the lactate level and the pH level in venous blood.

Similarly, the EMHPS infusion at a dose of 12.5–100 mg/h in cases of a hyperperfusion pattern was followed by positive changes of LBFV parameters in the form of the reduction of hyperemia changes and normalization of the vascular tone. The most significant decrease of velocity parameters was recorded during infusions at a dose of 50–100 mg/h. The above changes may be considered favorable in patients with initial hyperperfusion which was confirmed by the dynamics of the lactate level, LDH activity and the pH level in venous blood.

Therefore, EMHPS infusions at a dose of 12.5–100 mg/h in patients with acute CI result in favorable changes in LBFV parameters in the form of normalization of their values in all types of CBF patterns. The above results are likely to be explained by a vasomodulatory effect of EMHPS related to the enhancement of arterial compliance and normalization of its tone. Such vascular effects, in their turn, may be explained by the influence of EMHPS on vessel wall metabolism and this also

12,5–100 мг/час приводит к благоприятным изменениям показателей ЛСК в виде нормализации их значений при любом паттерне мозгового кровотока. Указанное, вероятно, обусловлено вазомодулирующим эффектом ЭМГПС, связанным с улучшением податливости сосудистой стенки и нормализации ее тонуса. В свою очередь данные сосудистые эффекты обусловлены влиянием ЭМГПС на метаболизм сосудистой стенки, что согласуется с данными литературы [18, 19]. Вероятно, что цитопротективные эффекты ЭМГПС реализуются как через сосудистый компонент – улучшение кровотока, так и через их непосредственное нейропротективное действие.

Литература

1. Кондаков Е.Н., Кривецкий В.В. Черепно-мозговая травма. СПб.: СпецЛит; 2002: 271.
2. Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниченко В.Н., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Пронин И.Н., Захарова И.Е., Гаврилова А.Г., Охлопков В.А., Еониан С.А., Зайцев О.С., Яковлев С.Б., Горьков Н.М., Ошоров А.Б., Шурхай В.А. Целевая научно-техническая программа – стратегический путь решения проблем, связанных с черепно-мозговой травмой. *Рос. мед. вестн.* 2010; 15 (3): 92-96.
3. Мидори И.М., Берсенева В.П., Рябуха Н.П. Синдром сдавления головного мозга при черепно-мозговой травме. *Вестн. хирургии им И.И. Грекова.* 2012; 171 (6): 66-68. PMID: 23488267
4. Первухин С.А., Лебедева М.Н., Елистратов А.А., Пальмаш А.В., Стасенко И.А. Респираторные нарушения в остром периоде осложненной травмы шейного отдела позвоночника. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (2): 30-42. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-30-42
5. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Воинов О.В., Мошнина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудистотромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (5): 42-51. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51
6. Мороз В.В., Чурляев Ю.А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. М.; 2006: 403.
7. Шмаков А.Н., Данченко С.В. Исследования «золотого часа» при тяжелой черепно-мозговой травме. *Медицинский алфавит.* 2011; 1 (3): 38-40.
8. Талыпов А.Э., Петриков С.С., Пурас Ю.В., Солодов А.А., Титова Ю.В. Современные методы лечения ушибов головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011; 1; 8-15.
9. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлова А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (1): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18
10. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янищевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: ВМедА; 2002: 77.
11. Marklund N., Bakshi A., Castalibueno D.J., Conte V., McIntosh T.K. Evolution of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12 (13): 1645-1680. PMID: 16729876
12. Скородец А.А., Дьяконова М.М. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: Наука; 2007: 200.
13. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврол. журнал.* 2007; 12 (4): 3-7.
14. Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recoding of flow velocities in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 1982; 57 (6): 769-774. DOI: 10.3171/jns.1982.57.6.0769. PMID: 7143059
15. Гайдар Б.В., Семерня В.М., Вайнштейн Г.Б. О взаимосвязи уровня кровотока и реактивности мозговых сосудов с функциональным состоянием ткани мозга. *Физиол. журнал СССР им. И.М.Сеченова.* 1986; 72 (5): 603-611. PMID: 3721004
16. Шимко П.Д., Власов М.П. Статистика. М.: Феникс; 2003: 448.
17. Лакина Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990: 352.
18. Гнездилова А.В., Лебедева М.А., Ганшина Т.С., Мирзоян Р.С. Мексидол и сочетанная сосудистая патология мозга и сердца. *Эксперим. клин. фармакология.* 2011; 74 (6): 20-23. PMID: 21870770
19. Веризникова Е.В., Шоломов И.И., Дорошенко Л.М. Применение препарата «Мексидол» в интенсивной терапии пациентов с мультиорганной недостаточностью. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2006; Прил. 1: 104.

Поступила 22.08.17

corresponds to information reflected in research literature [18, 19]. Cytoprotective effects of EMHPS are presumably implemented through a vascular component (enhancement of the blood flow), as well as through their neuroprotective action.

Заключение

У пациентов с сочетанной ЧМТ применение ЭМГПС в виде инфузий в дозе 12,5–100 мг/час приводит к благоприятным изменениям показателей ЛСК и метаболизма в виде нормализации их значений при любом паттерне мозгового кровотока.

References

1. Kondakov E.N., Krivetsky V.V. Craniocerebral injury. Sankt Peterburg: SpetsLit; 2002: 271. [In Russ.]
2. Potapov A.A., Kononov A.N., Kornienko V.N., Kravchuk A.D., Likhтерman L.B., Pronin I.N., Zakharova I.E., Gavrilova A.G., Okhlopov V.A., Eoniyan S.A., Zaitsev O.S., Yakovlev S.B., Gorkov N.M., Oshorov A.B., Shukhray V.A. The target scientific and technical program - strategic way of solution of social and medical problems related to craniocerebral trauma. *Rossiiskie Meditsinskie Vesti.* 2010; 15 (3): 92-96. [In Russ.]
3. Midori I.M., Bersenev V.P., Ryabukha N.P. Syndrome of brain compression in craniocerebral trauma. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova.* 2012; 171 (6): 66-68. PMID: 23488267. [In Russ.]
4. Pervukhin S.A., Lebedeva M.N., Elistratov A.A., Palmash A.V., Statsenko I.A. Respiratory disorders in complicated cervical spine injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (2): 30-42. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-30-42. [In Russ., In Engl.]
5. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Derjugina A.V., Solov'yeva O.D., Zaytsev R.R., Voennov O.V., Moshnina E.V., Shumilova A.V. Role of secondary brain damage factors in activation of vascular platelet hemostasis in traumatic brain injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (5): 42-51. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51. [In Russ., In Engl.]
6. Moroz V.V., Churlyayev Yu.A. Secondary brain damage in severe traumatic brain injury. Moscow; 2006: 403. [In Russ.]
7. Shmakov A.N., Danchenko S.V. Investigation into 'golden hour' in severe craniocerebral injury. *Meditsinsky Alfavit.* 2011; 1 (3): 38-40. [In Russ.]
8. Talypov A.E., Petrikov S.S., Puras Yu.V., Solodov A.A., Titova Yu.V. Current treatments for brain contusions. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2011; 1; 8-15. [In Russ.]
9. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlova 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.]
10. Oadinak M.M., Voznyuk I.A., Yanishchevsky S.N. Ischemia of the brain. Neuroprotective therapy. Differentiated approach. Sankt Peterburg: VMA; 2002: 77. [In Russ.]
11. Marklund N., Bakshi A., Castalibueno D.J., Conte V., McIntosh T.K. Evolution of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12 (13): 1645-1680. PMID: 16729876
12. Skoromets A.A., Dyakonova M.M. Neuroprotection of acute and chronic cerebrovascular insufficiency. Sankt Peterburg: Nauka; 2007: 200. [In Russ.]
13. Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Fedorova T.N. Oxidative stress and the principal directions of neuroprotection in patients with stroke. *Nevrologichesky Zhurnal.* 2007; 12 (4): 3-7. [In Russ.]
14. Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recoding of flow velocities in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 1982; 57 (6): 769-774. DOI: 10.3171/jns.1982.57.6.0769. PMID: 7143059
15. Gaidar B.V., Semernya V.M., Vainshtein G.B. Relation of the level of blood flow and reactivity of cerebral vessels to the functional state of brain tissue. *Fiziologichesky Zhurnal SSSR Imeni I.M.Sechenova.* 1986; 72 (5): 603-611. PMID: 3721004. [In Russ.]
16. Shimko P.D., Vlasov M.P. Statistics. Moscow: Feniks; 2003: 448. [In Russ.]
17. Lakina G.F. Biometrics. Moscow: Vysshaya Shkola; 1990: 352. [In Russ.]
18. Gnezdilova A.V., Lebedeva M.A., Ganshina T.S., Mirzoyan R.S. Effect of mexidol on combined vascular pathology of brain and heart. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2011; 74 (6): 20-23. PMID: 21870770. [In Russ.]
19. Verizhnikova E.V., Sholomov I.I., Doroshenko L.M. The use of «Mexidol» in the intensive care of patients with multiorgan insufficiency. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny.* 2006; Suppl 1: 104. [In Russ.]

Received 22.08.17

Оценка эффективности лечения новорожденных с преходящей ишемией миокарда

Ю. Н. Довнар¹, А. А. Тарасова²,
И. Ф. Острейков^{1,2}, В. Н. Подкопаев¹

¹ Детская Городская Клиническая Больница им. З. А. Башляевой,
Отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей
Россия, 125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

² Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России,
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Evaluation of the Efficacy of Treatment of Newborns with Transient Myocardial Ischemia

Yulia N. Dovnar¹, Alla A. Tarasova²,
Ivan F. Ostreykov^{1,2}, Vladimir N. Podkopaev¹

¹ Neonatal Intensive Care Unit, Z. A. Bashlyaeve Municipal Children's Clinical Hospital,
28 Heroes Panfilovtsev Str., 125480 Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education, Ministry of Health of Russia,
2/1 Barricadnaiay Str., Build. 1, 125993 Moscow, Russia

Цель исследования: комплексная оценка эффективности лечения новорожденных с преходящей ишемией миокарда в отделении реанимации.

Материал и методы. 102 новорожденным с преходящей ишемией миокарда, перенесших ante- и/или интранатальную гипоксию, в возрасте от 1 до 7-и суток жизни со сроком гестации от 29 до 42 недель было проведено клинко-инструментальное исследование сердца до и в процессе терапии. 1-ю группу составили 30 детей с 1-й степенью недостаточности кровообращения, 2-ю группу – 39 детей с 2 А и 3-ю группу – 33 с 2 Б степенью. Все дети получали кардиотрофические препараты, дети 2-й и 3-й групп – кардиотонические препараты.

Результаты. Установили увеличение биохимических показателей крови (миокардиальной креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, коэффициента де Ритиса), проявлений субэндокардиальной ишемии на электрокардиограмме (депрессия сегмента ST в одном и более отведениях в сочетании с нарушением зубца Т), изменений показателей систолической функции сердца при эхокардиографии (ударного объема, фракций изгнания и укорочения, индекса ТЕІ левого желудочка, минутного объема сердца, сердечного индекса) по мере нарастания степени ишемии миокарда и недостаточности кровообращения и их обратное развитие в процессе лечения. Выявили различные коррелятивные связи между показателями систолической функции левого желудочка и биохимии крови до и в процессе лечения, отражающие дисфункцию миокарда, имеющую постепенное обратное развитие.

Заключение. У новорожденных с преходящей ишемией миокарда отмечаются нарушения клинко-функционального состояния сердца, зависящие от степени ишемии и недостаточности кровообращения и имеющие постепенное обратное развитие в процессе комплексной интенсивной терапии.

Ключевые слова: новорожденные; преходящая ишемия миокарда; интранатальная гипоксия; биохимические маркеры ишемии миокарда; эхокардиография

The purpose of the study: a comprehensive assessment of the effectiveness of the treatment of newborns with transient myocardial ischemia in the intensive care unit.

Materials and methods. 102 newborns with transient myocardial ischemia, with a history of ante- and/or intra-natal hypoxia, at the age of 1 to 7 days, with a gestational age from 29 to 42 weeks, underwent a clinical and instrumental examination of the heart before and during the treatment. The Group 1 consisted of 30 infants with 1 degree circulatory failure (CF); the Group 2 was comprised of 39 infants with 2A degree of CF, and the Group 3 included 33 infants with the 2B degree of CF. All children received cardiotropic drugs; infants from Groups 2 and 3 received cardiotonic drugs.

Results. The study demonstrated an increase in biochemical parameters of blood (myocardial CPK, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase, de Ritis ratio), manifestations of subendocardial ischemia in the electrocardiogram (depression of ST segment in one or more leads in combination with a T-wave defect), changes in systolic

Адресс для корреспонденции:

Юлия Довнар
E-mail: vesenka@rambler.ru

Correspondence to:

Yulia Dovnar
E-mail: vesenka@rambler.ru

cardiac function during echocardiography (stroke volume, ejection and shortening fractions, left ventricular TEI index, cardiac output, and cardiac index) that correlated with the severity of myocardial ischemia and circulatory failure and their reverse development during the treatment. Various correlative links between parameters of left ventricular systolic function and blood biochemistry before and during the treatment reflecting the myocardial dysfunction with a gradual reverse development have been found.

Conclusion. Infants with transient myocardial ischemia suffered from disorders of the clinical and functional state of the heart depending on the degree of ischemia and circulatory failure. Most infants exhibited gradual reverse development during a complex intensive therapy.

Keywords: newborns; transient myocardial ischemia; intranatal hypoxia; biochemical markers of myocardial ischemia; echocardiography

DOI:10.15360/1813-9779-2018-1-12-22

Введение

Преходящая ишемия миокарда новорожденных на сегодняшний день остается одной из актуальных проблем неонатальной реаниматологии и представляет сочетание функциональных, метаболических и гемодинамических нарушений, возникающих вследствие перинатальной гипоксии и приводящая к снижению сократительной способности миокарда, недостаточности кровообращения. Причинами перинатальной гипоксии может быть патология плаценты, сосудов матки и пуповины [1–3].

В настоящее время отсутствует единый подход в диагностике данного поражения сердца вследствие неспецифичности клинических признаков у новорожденных и особенно у недоношенных детей, а также систематизация в оценке степени тяжести заболевания. В связи с этим необходимо применение комплекса лабораторных и инструментальных методов, таких как: биохимическое исследование крови с оценкой маркеров ишемии миокарда, электрокардиография, позволяющая выявлять нарушения ритма и проводимости, метаболические и ишемические изменения миокарда, перегрузки отделов сердца, а также эхокардиография с определением морфофункционального состояния сердца [4–16].

Единый стандарт лечения данного повреждения отсутствует. По мнению ряда авторов, следует применять сердечные гликозиды, мочегонные, кардиотрофические препараты, но только при острой сердечной недостаточности и угрожающих жизни состояниях. В легких случаях, когда ишемия миокарда протекает субклинически или с минимальными проявлениями, используются препараты, улучшающие обменные процессы в сердечной мышце [9, 17, 18].

Терапию тяжелых форм преходящей ишемии миокарда важно проводить в два периода: 1-й (7 дней) – период непосредственного формирования изменений в миокарде; 2-й (3 недели и более) – период, когда происходят процессы восстановления поврежденных структур сердца. Лечение в остром периоде должно быть направлено на уменьшение недостаточности кровообращения и дыхательной недостаточности, восстановление

Introduction

Transient myocardial ischemia of newborn remains one of the urgent problems of neonatal intensive care and represents a combination of functional, metabolic and hemodynamic disorders resulting from perinatal hypoxia and leading to a decrease in myocardial contractility and circulatory failure. Causes of perinatal hypoxia may include pathology of placenta, uterine and umbilical cord vessels [1–3].

There is currently no uniform approach to the diagnosis of the heart disease due to the non-specificity of clinical signs in newborns and especially in premature infants; there is also no systematization in the assessment of the severity of the disease. Therefore, it is necessary to employ a complex of laboratory and instrumental testing methods including blood chemistry tests to assess markers of myocardial ischemia; electrocardiography to identify the rhythm and conductivity, metabolic and ischemic changes in the myocardium; heart overload estimation and echocardiography to determine the cardiac morphofunctional state [4–16].

There is no common standard of treatment for this injury. According to several authors, cardiac glycosides, diuretics, and cardiotropic drugs should be used, but only in acute heart failure and life-threatening conditions. In mild cases, when myocardial ischemia manifests itself through subclinical or minimal manifestations, drugs enhancing metabolic processes in the myocardium are needed [9, 17, 18].

Treatment of severe transient myocardial ischemia is carried out by a two-step procedure: 1st step (7 days) – period of direct formation of changes in the myocardium; 2nd step (3 weeks) – period when the recovery of damaged structures of the heart occurs. In the acute period, the treatment should be intended to relieve the circulatory failure and respiratory failure, recovery of water-electrolyte balance and rheological properties of blood, and improvement of functions of kidneys and intestines. Drugs with a positive inotropic effect, such as dopamine and dobutamine are the major drugs in the treatment of circulatory failure in the acute period, but they sharply increase the myocardial oxygen consumption. The most effective therapy aimed at improving metabolic processes in the my-

водно-электролитного баланса, реологических свойств крови, улучшение функции почек и кишечника. Основными препаратами в лечении недостаточности кровообращения в остром периоде являются средства с положительным инотропным эффектом, такие как допамин и добутамин, однако они резко повышают потребление миокардом кислорода. Наиболее эффективной терапией, направленной на улучшение метаболических процессов в миокарде и внутрисердечной гемодинамики после перенесенной гипоксии, является применение как кардиотонических, так и кардиотрофических препаратов (элькарнитин, цитохром С, актовегин, рибоксин и др.) [9, 17, 18]. В связи с сохраняющейся актуальностью проблемы требуется дальнейшая разработка методов лечения преходящей ишемии миокарда у новорожденных.

Целью работы — комплексная оценка эффективности лечения новорожденных с преходящей ишемией миокарда в отделении реанимации.

Материал и методы

На базе отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 102 новорожденных (58 мальчиков и 44 девочки) с преходящей ишемией миокарда, перенесших ante- и/или интранатальную гипоксию.

В зависимости от тяжести недостаточности кровообращения (НК) были выделены три группы: 1-я группа — 30 детей с НК 1 степени; 2-я группа — 39 детей с НК 2А степени и 3-я группа — 33 с НК 2Б степени. Дети были в возрасте от 1 до 7 суток жизни, со сроком гестации — от 29 до 42 недель (табл. 1). Среди них отмечалось 47 (46,1%) доношенных и 55 (53,9%) новорожденных с 1–3-й степенью недоношенности. Дети были сопоставимы по антропометрическим параметрам: массе тела, росту и площади поверхности тела без статистически значимых различий между группами (табл. 1).

Критериями включения детей в исследование являлись: срок гестации более 28 недель; недостаточность кровообращения; необходимость внутривенного введения кардиотонических препаратов (для пациентов 2-й и 3-й групп); масса тела при рождении ≥ 1000 г; отсутствие генетической патологии и врожденных пороков развития.

Тяжесть состояния детей, оцененная в родильных домах по шкале Апгар, на 1-й минуте жизни колебалась в пределах от 1 до 8 баллов, на 5-й минуте — от 2 до 9 баллов (табл. 1).

82-м (80,39%) новорожденным всех групп проводили искусственную вентиляцию легких: 10 (33,3%) детям 1-й группы и всем детям 2-й и 3-й групп. Длительность искусственной вентиляции легких колебалась от 1 до 22 суток и была достоверно больше в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами, во 2-й группе — по сравнению с 1-й (табл. 2).

Медикаментозные средства лечения недостаточности кровообращения у детей с преходящей ишемией миокарда включали кардиотонические препараты (допамин, добутамин), которые получали пациенты 2-й и 3-й групп, и кардиотрофические препараты (элькарнитин,

ocardium and the intracardiac hemodynamics after hypoxia is the use of both cardiotonic and cardiotropic drugs (L-carnitine, cytochrome C, actovegin, riboxin, etc.) [9, 17, 18]. In view of the continuing relevance of the problem, further development of methods for the treatment of transient myocardial ischemia in newborn infants is required.

The purpose of this study was a comprehensive assessment of the effectiveness of the treatment of newborns with transient myocardial ischemia in the intensive care unit.

Materials and Methods

A comprehensive clinical and instrumental examination of 102 newborns (58 boys and 44 girls) with transient myocardial ischemia with a history of ante- and/or intranatal hypoxia was carried out in the neonatal intensive care unit of Z. A. Bashlyeva Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Administration.

Depending on the severity of the circulatory failure (CF) the patients were divided into three groups: Group 1 — 30 infants with degree 1 of CF; Group 2 — 39 infants with CF of 2A degree and Group 3 — 33 infants with degree 2B of CF. The age of infants varied from 1 to 7 days, with the gestational age from 29 to 42 weeks (table 1). 47 (46.1%) of them were full-term infants and 55 (53.9%) infants were with 1–3 degree of prematurity. The infants were matched by anthropometric parameters: body weight, height and body surface area without statistically significant differences between the groups (table 1).

There were the following inclusion criteria: more than 28 weeks gestation; circulatory failure; the need for intravenous cardiotonic drugs (for patients of Groups 2 and 3); birth weight ≥ 1000 g; the lack of genetic pathology and congenital malformations.

The severity of infant's state in maternity hospitals was evaluated using the Apgar score ranged from 1 to 8 points at the 1st minute of life, and from 2 to 9 at the 5th minute (table 2).

82 (80.39%) newborns of all groups underwent mechanical ventilation: 10 (33.3%) infants from Group 1 and all children of Groups 2 and 3. The duration of the mechanical ventilation ranged from 1 to 22 days and was significantly longer in Group 3 as compared to the Groups 1 and 2, and in Group 2 as compared to Group 1 (table 3).

The drug treatment of circulatory failure in infants with transient myocardial ischemia included cardiotonic agents (dopamine, dobutamine) prescribed to patients of Groups 2 and 3 and cardiotropic drugs (L-carnitine, cocarboxylase, cytoflavin C) prescribed to all patients. Intravenous administration of dopamine (Dopamine-Ferein, Ferein-Bryntsalov Russia; dopamine, Biochemist, Russia) at doses of 2 to 10 $\mu\text{g/kg/min}$ (Group 2: $M \pm \sigma = 3.8 \pm 1.5$ $\mu\text{g/kg/min}$; Group 3: $M \pm \sigma = 4.06 \pm 1.5$ $\mu\text{g/kg/min}$), dobutamine (dobutamine hexal, Salutas Pharma, Germany) at doses of 1 to 5 $\mu\text{g/kg/min}$ (Group 2: $M \pm \sigma = 2.8 \pm 1.2$ $\mu\text{g/kg/min}$; Group 3: $M \pm \sigma = 3.6 \pm 1.35$ $\mu\text{g/kg/min}$).

Cardiotropic drugs were administered within 24 hours after birth or immediately upon admission to the intensive care unit. The drugs were injected intravenously: cytoflavin 2 ml/kg (cytoflavin, Polysan, Russia); cocarboxylase 0.025 per body weight of 2000 g and 0.05 g per body weight of 3000 g (cocarboxylase hydrochloride, Scientific Production

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп (Min-Max, $M \pm \sigma$).Table 1. Clinical characteristic of study groups (Min-Max, $M \pm \sigma$).

Indexes	Values of indexes in groups		
	Group 1, n=30	Group 2, n=39	Group 3, n=33
Gestational age, weeks	31–40 36.36 $\pm$ 2.59	29–42 36.38 $\pm$ 3.3	30–40 35.69 $\pm$ 3.38
Age, days	3.06 $\pm$ 1.5	2.87 $\pm$ 1.8	4.08 $\pm$ 2.7
Body weight, g	2589 $\pm$ 886.58	2708.48 $\pm$ 680.18	2709.42 $\pm$ 927.64
Height, cm	47 $\pm$ 5.2	47.8 $\pm$ 4.5	46.84 $\pm$ 6.13
Body surface area, mI	0.16 $\pm$ 0.04	0.165 $\pm$ 0.03	0.164 $\pm$ 0.038
The duration of mechanical ventilation, days	2.8 $\pm$ 2.2	6.35 $\pm$ 2.4*	13.41 $\pm$ 5.4*.*
Apgar score 1 st minute	4–8 7 $\pm$ 3.04	1–8 6 $\pm$ 1.87	1–8 6 $\pm$ 1.4
Apgar score 5 th minute	6–9 7 $\pm$ 0.83	3–9 7 $\pm$ 1.17	2–8 7 $\pm$ 1.19

Note. $P=0.0001$, significance of differences as compared to: * – Group 1; # – Group 2.

Примечание. Для табл. 1–5: Indexes – показатели; Values of ... in groups – значения в группах. Gestational age, weeks – срок гестации, недели; Age, days – возраст, сутки; Body weight – масса тела; Height – рост; Body surface area – площадь поверхности тела; The duration of mechanical ventilation – длительность искусственной вентиляции легких; – оценка по шкале Апгар, баллы, минута. Достоверность различий при $p=0.0001$: * – по сравнению с 1-й группой; # – по сравнению со 2-й группой.

Таблица 2. Клинические признаки недостаточности кровообращения в исследуемых группах.

Table 2. Clinical signs of circulatory failure in study groups.

Indexes, n (%)	Values of indexes in groups		
	Group 1, n=30	Group 2, n=39	Group 3, n=33
Perioral cyanosis	20 (66.7)	28 (71.8)	28 (84.8)
Acrocyanosis	15 (50)	25 (64.1)	22 (66.7)
Skin pallor and mottled skin	9 (30)	20 (51.3)	30 (90.9)*.*
Muffled heart sounds	7 (23.3)	10 (25.6)	11 (33.3)
Enlargement of heart	1 (3.3)	2 (5.1)	5 (15.2)
Moist rales in the lungs	5 (16.7)	10 (25.6)	15 (45.5)*
Swelling of the extremities	5 (16.7)	11 (28.2)	13 (39.4)
Enlargement of parenchymatous organs	4 (13.3)	10 (25.6)	12 (36.4)

Note. $P<0.05$, significance of differences as compared to: * – Group 1; # – Group 2.

Примечание. Perioral cyanosis – периоральный цианоз; Acrocyanosis – акроцианоз; Skin pallor and mottled skin – бледность и мраморность кожи; Muffled heart sounds – глухость сердечных тонов; Enlargement of heart – расширение границ сердца; Moist rales in the lungs – влажные хрипы в легких; Swelling of the extremities – отеки конечностей; Enlargement of parenchymatous organs – увеличение паренхиматозных органов. Достоверность различий при $p<0.05$ по сравнению: * – с 1-й группой; # – со 2-й группой.

кокарбоксилаза, цитохлавин С), которые получали все пациенты. Внутривенное введение дофамина (дофамин-ферейн, «Брынцалов-А», дофамин, «Биохимик», Россия) проводили в дозах от 2 до 10 мкг/кг/мин (во 2-й группе – $M \pm \sigma = 3.8 \pm 1.5$ мкг/кг/мин; в 3-й группе – $M \pm \sigma = 4.06 \pm 1.5$ мкг/кг/мин), добутамина (добутамин гексал, «Салютас Фарма», Германия) – в дозах от 1 до 5 мкг/кг/мин (во 2-й группе – $M \pm \sigma = 2.8 \pm 1.2$ мкг/кг/мин; в 3-й группе – $M \pm \sigma = 3.6 \pm 1.35$ мкг/кг/мин).

Кардиотрофические препараты вводили в течение суток от рождения или сразу при поступлении в отделение реанимации. Препараты вводили внутривенно: цитохлавин 2 мл/кг (цитохлавин, «Полисан», Россия); кокарбоксилаза 0,025 г при весе 2000 г и 0,05 г при весе 3000 г (кокарбоксилазы гидрохлорид, «НПО Микроген», Россия); и перорально: элькарнитин 0,075 г $\times$ 3 раза в сутки (элькар, «Пик-Фарма», Россия). При переводе в отделение патологии 2 (5,1%) детям 15-х и 20-х суток жизни 2-й группы и 7 (21,2%) детям 15–24-х суток жизни 3-й группы назначали дигоксин в дозе 5 мкг/кг/сутки (дигоксин, «Gedeon Richter», Венгрия; дигоксин, «Биннофарм», Россия) в качестве инотропной поддержки при сохраняющейся недостаточности кровообращения.

Комплексное обследование детей осуществляли при поступлении в отделение реанимации и в процессе

Association Mikrogen, Russia) and administered orally; L-carnitine 0.075 g, 3 times a day (Elcar, Peak Pharma, Russia). When infants were transferred to the neonatal pathology unit, 2 (5.1%) infants aged 15 and 20 days from Group 2 and 7 (21.2%) infants aged 15–24 days from Group 3 were prescribed with digoxin at a dose of 5 μ g/kg/day (digoxin, «Gedeon Richter», Hungary; digoxin, Binnofarm, Russia) as an inotropic support in the case of persistent circulatory failure.

A comprehensive examination of infants was carried out at admission to the intensive care unit and during treatment: in Group 1 – 10.62 $\pm$ 3.05 day; in Group 2 – 12.52 $\pm$ 3.12 day; in Group 3 – 17.22 $\pm$ 6.9 day. It included the assessment of maternal obstetrical, gynecological and somatic history, analysis of the intranatal period, clinical examination, laboratory (CBC and blood chemistry tests, acid-base state of blood, coagulogram, urinalysis), functional (external respiration function, circadian heart rate monitoring, blood saturation, blood pressure, body temperature, ECG), radiographic and sonographic test methods. Infants were consulted by the following specialists, if necessary: cardiologist, neurologist, ophthalmologist, endocrinologist, nephrologist.

The following markers of ischemia were taken into account during assessment of the blood chemistry test: lactate dehydrogenase (LDH, normal limits up to 576 U/L), crea-

лечения: в 1-й группе – $10,62 \pm 3,05$ сутки; во 2-й группе – $12,52 \pm 3,12$ сутки; в 3-й группе – $17,22 \pm 6,9$ сутки. Оно включало оценку акушерского, гинекологического и соматического анамнеза матерей, анализ интранатального периода, клинический осмотр, лабораторные (общий и биохимический анализы крови, кислотно-основное состояние крови, коагулограмма, общий анализ мочи), функциональные (функция внешнего дыхания, суточный мониторинг частоты сердечных сокращений, сатурации крови, артериального давления, температуры тела, электрокардиография), рентгенологические, ультразвуковые методы исследования. По показаниям детей консультировали специалисты: кардиолог, невролог, окулист, эндокринолог, нефролог.

При оценке биохимического анализа крови учитывали такие маркеры ишемии миокарда, как: лактатдегидрогеназа (ЛДГ, норма до 576 ЕД/л), креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ, норма 24 ЕД/л), которые определялись по оптимизированному УФ тесту в соответствии с рекомендациями DGKC, с ингибированием КФК-МВ моноклональными антителами; аспартатами-нотрансфераза (АСТ, норма до 40 ЕД/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ, норма до 40 ЕД/л) – по оптимизированному УФ тесту в соответствии с рекомендациями IFCC без пиридоксальфосфата и коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ, норма от 0,91 до 1,75) [19–21], исследования проводились на аппарате Furuno Диакон СА-90 (Япония).

Электрокардиографическое исследование выполняли в стандартных отделениях на аппарате Fukuda Den-shi Cardimax FX326U (Япония) в момент поступления, затем на 3-й и на 5–7-е сутки и далее 1 раз в 5 дней до перевода в отделение патологии. Определяли источник ритма, частоту сердечных сокращений, положение электрической оси сердца, продолжительность основных интервалов (PQ, QRS, QRST, S-T), состояние основных зубцов (P, R, S, T) [10, 11].

Эхокардиографию проводили по стандартной методике на ультразвуковом приборе Logic-400 («ProSeries», Корея) секторным датчиком с частотой 5 МГц. Оценку систолической функции проводили с учетом следующих показателей: ударный объем (УО), фракция укорочения (ФУ), фракция изгнания (ФИ) и индекс ТЕИ левого желудочка [12, 13], минутный объем сердца (МОС), сердечный индекс (СИ) [14–16].

Статистический анализ полученных результатов выполняли по программе STATISTICA 6.0, Biostat 4 с определением средних арифметических величин (M) и их стандартного отклонения (σ). Степень достоверности качественных показателей оценивали по критерию χ^2 , количественных показателей – по критерию Стьюдента, количественных показателей в одной группе до и после лечения – по парному критерию Стьюдента, качественных показателей в одной группе до и после лечения – по критерию Мак-Нимана. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Корреляционный анализ связей между количественными показателями проводили по критерию Пирсона (r) с определением силы связи по Чеддоку [22].

Результаты и обсуждение

Клинические признаки поражения миокарда проявлялись в симптомах недостаточности кровообращения, среди которых у детей всех групп чаще отмечали периоральный цианоз и акроцианоз,

tine phosphokinase-MB (CPK-MB, normal limits up to 24 U/L) tested using an optimized UV test in accordance with DGKC recommendations, with inhibition of CPK-MB with monoclonal antibodies; aspartate aminotransferase (AST, normal limits up to 40 U/L), alanine aminotransferase (ALT, normal limits up to 40 U/L) tested using an optimized UV test in accordance with IFCC recommendations without pyridoxal phosphate, and de Ritis ratio (AST/ALT, normal limits from 0.91 to 1.75), [19–21], which were determined using a Furuno Deacon CA-90 device (Japan).

ECG was performed in standard leads using a Fukuda Den-shi Cardimax FX326U apparatus (Japan) at the time of admission, then on Days 3 and 5–7, and then once every 5 days prior to the transfer to the neonatal pathology unit. The source of the rhythm, heart rate, the heart's electrical axis position, the duration of the main intervals (PQ, QRS, QRST, S-T), the state of the main waves (p, R, S, T) were determined [10, 11].

Echocardiography was performed in accordance with a standard technique using an ultrasonic unit Logic-400 («ProSeries», Korea) by means of a sector sensor with a frequency of 5 MHz. Assessment of the systolic function was carried out taking into account the following parameters: stroke volume (SV), shortening fraction (SF), ejection fraction (EF) and left ventricular TEI index [12, 13], cardiac output (CO), and cardiac index (CI) [14–16].

The statistical analysis of the findings was carried out using the STATISTICA 6.0, Biostat 4 software with the determination of the arithmetic means (M) and standard deviation (σ). The confidence degree of qualitative parameters were assessed using the chi-square test and quantitative parameters using the t-test; quantitative parameters in one group before and after treatment were assessed using a paired t-test, and qualitative parameters in one group before and after treatment were evaluated using the McNeman test. Differences were statistically significant with $P \leq 0.05$. The correlation analysis of relationships between quantitative indicators was carried out using the Pearson correlation (r) determining the correlation strength by the Chaddock scale [22].

Results and Discussion

Clinical signs of myocardial lesions manifested through symptoms of circulatory failure, among which infants of all groups more frequently presented oral cyanosis and acrocyanosis, mottled skin and skin pallor; less frequently they presented quiet heart sounds, moist rales in lungs, swelling and sponginess of extremities, dilation of heart borders, enlargement of the liver and spleen. In Group 3, a statistically significant increase in pallor and mottled skin ($P=0.0001$) as compared to Groups 1 and 2; and moist rales in the lungs ($P=0.029$) as compared to Group 1 (table 4).

The duration of clinical manifestations after hypoxia in intensive care units before the transfer to a neonatal pathology unit was as follows: in Group 1 – 5.75 ± 1.69 days; in Group 2 – 7.8 ± 2.15 ; and Group 3 – 10.05 ± 3.03 . In 2 (5.1%) infants of Group 2 and 7 (21.2%) infants in Group 3, symptoms persisted in the late neonatal period.

Among comorbidities in infants of all groups, lesions of the respiratory system (pneumonia, respiratory distress syndrome) and central nervous system (hy-

бледность и мраморность кожи, реже — глухость сердечных тонов, влажные хрипы в легких, отеки и пастозность конечностей, расширение границ сердца, увеличение печени и селезенки. В 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами отмечалось статистически значимое увеличение бледности и мраморности кожного покрова ($p=0,0001$), в сравнении с 1-й группой — влажных хрипов в легких ($p=0,029$) (табл. 2).

Продолжительность клинических проявлений после действий гипоксии в отделении реанимации до перевода в отделение патологии новорожденных составляла: в 1-й группе — $5,75 \pm 1,69$ дней; во 2-й группе — $7,8 \pm 2,15$; и 3-й группе — $10,05 \pm 3,03$. У 2 (5,1%) детей 2-й группы и 7 (21,2%) детей 3-й группы симптомы сохранялись в поздний неонатальный период.

Среди сопутствующих заболеваний у детей всех групп преобладали поражения органов дыхания (пневмония, синдром дыхательных расстройств, респираторный дистресс-синдром) и центральной нервной системы (гипоксически-ишемическое поражение, внутрижелудочковые кровоизлияния), затем следовали поражения пищеварительной системы (дисфункция кишечника, язвенно-некротический энтероколит, гепатопатия), задержка внутриутробного развития, острая почечная недостаточность, нарушение свертывающей системы крови. В 3-й группе отмечали статистически значимое увеличение заболеваний органов дыхания по сравнению с 1-й группой (93,9% и 70%, соответственно) и поражения пищеварительной системы по сравнению с 1-й и 2-й группами (87,8, 36,6 и 41,02%, соответственно). Поражение более 3-х систем органов диагностировали во 2-й (28,8%) и 3-й (48,5%) группах.

При анализе биохимических показателей крови отмечали увеличение АСТ, ЛДГ, КФК-МВ и коэффициента де Ритиса во всех группах. Значения АСТ статистически значимо отличались в 3-й группе по сравнению с 1-й группой, КФК-МВ — во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой и в 3-й группе по сравнению со 2-й группой, коэффициента де Ритиса — во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой, что свидетельствовало о более выраженных изменениях миокарда у детей 2-й и 3-й групп. В процессе лечения происходило постепенное снижение биохимических маркеров со статистически значимым отличием АСТ, ЛДГ, коэффициента де Ритиса и КФК-МВ во всех группах. При этом наблюдали сохраняющееся статистически значимое увеличение КФК-МВ в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами (табл. 3).

По данным электрокардиографических изменений у детей во всех группах наиболее часто встречали проявления субэндокардиальной ишемии в виде депрессии сегмента ST в одном и более отведениях в сочетании с нарушением зубца Т. По таким признакам, как частота снижения сегмента

poxic-ischemic lesion, intraventricular hemorrhage) prevailed followed by disorders of the digestive system (bowel dysfunction, ulcerative necrotizing enterocolitis, hepatopathy), intrauterine growth retardation, acute renal failure, and disorders of blood coagulation. In Group 3, a statistically significant increase in the morbidity of respiratory diseases was observed as compared to Group 1 (93.9% and 70%, respectively) and disorders of the digestive system compared to Groups 1 and 2 (87.8%, 36.6%, and 41.02%, respectively). The impairment of more than 3 organ systems was diagnosed in Groups 2 (28.8%) and 3 (48.5%).

The analysis of the biochemical parameters of blood demonstrated increased AST, LDH, CPK-MB levels and de Ritis ratio in all groups. AST values significantly differed in Group 3 as compared to Group 1; CPK-MB values differed in Groups 2 and 3 as compared to Group 1 and in Group 3 as compared to Group 2; the de Ritis ratio differed in Groups 2 and 3 as compared to Group 1 thus indicating more severe changes the myocardium in infants in Groups 2 and 3. During the treatment, there was a gradual decline in biochemical markers with a statistically significant difference in AST, LDH, and CPK-MB levels and de Ritis ratio in all groups. At that, there was a persistent significant increase in CPK-MB levels in Group 3 as compared to Groups 1 and 2 (table 5).

According to electrocardiographic changes, manifestations of subendocardial ischemia were most common in infants of all groups in the form of ST segment depression in one or more leads in combination with the T-wave disorder. According to such factors as the frequency of the ST segment depression in V1–V3, a statistically significant difference in Group 3 was observed as compared to Group 1; as well as depression of the T-wave in leads I–III, T-wave inversion in the III lead in Groups 2 and 3 as compared to Group 1 that reflects the predominance of transient myocardial ischemia in infants with a more circulatory failure (table 6).

During the therapy, positive changes in the signs of subendocardial ischemia were found in all groups: reduction of the ST-segment in V1–V3, T-wave in the II lead, T-wave inversion in the III lead. Such signs as reduction of the T-wave in the I lead and T-wave inversion in the II lead were not detected; the T-wave inversion in the III lead decreased significantly in Group 1. Changes in the T-wave in the II lead significantly differed during the treatment in Groups 1 and 2, and the T-wave inversion in the II lead differed in groups 2 and 3. Such manifestations of ischemia as ST segment depression in leads V1–V3, T-wave depression in lead II and T-wave inversion in lead III demonstrated a significant difference in Group 3 as compared to the Group 1 during the treatment and the T-wave inversion in the III lead in Group 2 and 3 as compared to Group 1 (table 6).

Overload of the right heart was also a common change in patients of all groups. Its significant decrease occurred in Group 1 during the treatment,

Таблица 3. Биохимические маркеры ишемии миокарда в исследуемых группах (Min-Max, $M \pm \sigma$).
Table 3. Biochemical markers of myocardial ischemia in study groups (Min-Max, $M \pm \sigma$).

Indexes	Values of indexes in groups on the stages of the treatment					
	Group 1, n=30		Group 2, n=39		Group 3, n=33	
	Before	During	Before	During	Before	During
AST	15–96	12–54	12–168	5–57	6–194	3–224
U/L	44.3±18.9 [#]	33.1±13.9	59.6±14.3 [#]	19.29±11.7	79.5±26.1 ^{*,##}	34.3±19.8
ALT	4–60	5–48	7–92	5–44	2–328	6–149
U/L	21.4±15.2	18.8±12.9	20.8±15.8 [#]	12.9±10.9	31.3±22.7	22.7±14.4
LDH	563–1575	445–1278	609–2300	447–1603	411–300	388–2188
U/L	913.4±262.9 [#]	717±204.2	1123.8±446.1 [#]	786.1±271.5	1309.3±445.9 [#]	776.7±363.3
CPK-MB	25.8–79	16.8–51	40–140	13–57	79–144	27–96
U	45.1±18.07	32.2±12.13	96±35.3 ^{*,##}	30.25±13.05	115.07±37.9 ^{*,##}	73.6±21.2 ^{*,#}
De Ritis ratio	2.04±1.21 [#]	1.48±0.4	3.54±2.04 ^{*,##}	2.1±1.8	3.65±1.01 ^{*,##}	1.66±1.4

Note. $P < 0.05$, significant difference as compared to: * – Group 1; # – Group 2; ## – difference during the treatment.

Примечание. Для табл. 3–5: on the stages of the treatment – на этапах лечения; Before/ During – до/в процессе лечения; AST – АСТ; ALT – АЛТ; LDH – ЛДГ; CPK-MB – КФК-MB; De Ritis ratio – коэффициент де Ритиса. Достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению: * – с 1-й группой; # – со 2-й группой; ## – внутри группы в процессе лечения.

Таблица 4. Электрокардиографические изменения, выявленные в исследуемых группах.
Table 4. Changes in the ECG findings in study groups.

Indexes, n (%)	Values of indexes in groups on the stages of the treatment					
	Group 1, n=30		Group 2, n=39		Group 3, n=33	
	Before	During	Before	During	Before	During
ST reduction in V1-V3	16 (53.3) ^{**}	5 (16.7)	29 (74.4) ^{**}	11 (28.2)	27 (81.8) ^{*,**}	17 (51.5) ^{*,**}
ST reduction in V4-V6	15 (50) ^{**}	3 (10)	24 (61.5) ^{**}	4 (10.3)	19 (57.6)	10 (30.3)
Reduction of T-wave (I)	2 (6.7)		17 (43.6) [*]	10 (25.6)	14 (42.4) [*]	10 (30.3)
Reduction of T-wave (II)	4 (13.3) ^{**}	2 (6.7)	20 (51.3) [*]	8 (20.5)	15 (45.5) [*]	14 (42.4) ^{**}
Reduction of T-wave (III)	7 (23.3) ^{**}	2 (6.7)	17 (43.6) ^{**}	6 (15.4)	16 (48.5)	7 (21.2)
Inverted TI wave	5 (16.7) ^{**}	2 (6.7)	9 (23.1) ^{**}	3 (7.7)	7 (21.2) ^{**}	1 (3.0)
Inverted TII wave	3 (10)	0	7 (17.9) ^{**}	3 (7.7)	5 (15.2) ^{**}	2 (6.1)
Inverted TIII wave	5 (16.7) ^{**}	1 (3.3)	19 (48.7) [*]	15 (38.5) ^{**}	19 (57.6) [*]	11 (33.3) ^{**}
Right heart overload	13 (43.3) ^{**}	3 (10)	24 (61.5)	10 (25.6)	23 (69.7)	13 (39.4) ^{**}
QRST prolongation			12 (30.8) ^{**}	1 (2.6)	9 (27.27) ^{**}	2 (6.06)
Right ventricular myocardial hypertrophy			4 (10.3)	5 (12.8)	5 (15.2)	4 (12.1)
Left ventricular myocardial hypertrophy			1 (2.6)	1 (2.6)	2 (6.1)	1 (3.0)
Sinus tachycardia	8 (26.7)	8 (26.7)	12 (30.8)	15 (38.5)	13 (39.4)	13 (39.4)
Sinus bradycardia	6 (20) ^{**}	4 (13.3)	4 (10.3)	5 (12.8)	11 (33.3) ^{*,**}	7 (21.2)
Sinus arrhythmia	7 (23.3)	5 (16.7)	6 (15.4) ^{**}	1 (2.6)	8 (24.2)	6 (18.2)
Incomplete right bundle-branch block					2 (6.1)	2 (6.1)
Pacemaker migration			2 (5.1)			
Supraventricular premature beats			1 (2.6)		1 (3.0)	
Atrioventricular block					2 (6.1)	1 (3.0)

Note. $P < 0.05$, significant difference as compared to: * – Group 1 before the treatment; # – Group 2 before the treatment; ## – Group 1 during the treatment; ** – intra-group difference during the treatment.

Примечание. reduction – снижение; wave – зубец; Inverted – отрицательный; Right heart overload – перегрузка правых отделов; prolongation – удлинение интервала; Right/Left ventricular myocardial hypertrophy – гипертрофия миокарда правого/левого желудочка; Sinus tachycardia/bradycardia/arrhythmia – синусовая тахикардия/брадикардия/аритмия; Incomplete right bundle-branch block – неполная блокада правой ножки пучка Гиса; Pacemaker migration – миграция водителя ритма; Supraventricular premature beats – суправентрикулярная экстрасистолия; Atrioventricular block – атриовентрикулярная блокада. Достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению: * – с 1-й группой до лечения; # – со 2-й группой до лечения; ## – с 1-й группой в процессе лечения; ** – внутри группы в процессе лечения.

ST в V1–V3 отмечали достоверное отличие в 3-й группе по сравнению с 1-й группой, снижения зубца T в I–III отведениях, отрицательного зубца T в III отведении – во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой, что отражало преобладание степени преходящей ишемии миокарда у детей с более выраженной недостаточностью кровообращения (табл. 4).

В процессе терапии отмечали положительную динамику признаков субэндокардиальной ишемии во всех группах: снижение сегмента ST в V1–V3, зубца T во II отведении, отрицательного зубца T в III отведении. Таких признаков, как

which differed from Group 3. Sinus tachycardia, bradycardia and arrhythmia were most common among rhythm disorders. The sinus bradycardia was significantly more frequent in Group 3 as compared to Group 2; it significantly decreased in Groups 1 and 3 during the treatment; the sinus arrhythmia incidence decreased in Group 2. The QRST interval prolongation was registered in Groups 2 and 3 prior to the treatment with its significant shortening during the treatment. Rare disorders observed in infants of Groups 2 and 3 included incomplete right bundle-branch block, atrioventricular block, supraventricular premature beats, migrating pace-

снижение зубца Т в I отведении и отрицательный зубец Т во II отведении не определяли, отрицательный зубец Т в III отведении достоверно снижался в 1-й группе. Изменение зубца Т во II отведении достоверно отличалось в процессе лечения в 1-й и во 2-й группах, отрицательного зубца Т во II отведении – во 2-й и 3-й группах. По таким проявлениям ишемии, как снижение сегмента ST в отведениях в V1–V3, зубца Т во II и отрицательный Т в III отведениях отмечали достоверное отличие в процессе проводимой терапии в 3-й группе по сравнению с 1-й группой, отрицательный зубец Т в III отведении – во 2-й и 3-й группе по сравнению с 1-й группой (табл. 4).

Перегрузка правых отделов сердца также относилась к часто встречаемым изменениям у пациентов всех групп. В процессе лечения происходило ее достоверное снижение в 1-й группе, имеющее отличие по сравнению с 3-й группой. Среди нарушений ритма и проводимости наиболее распространенными являлись синусовая тахикардия, брадикардия и аритмия. Синусовая брадикардия достоверно чаще встречалась в 3-й группе по сравнению со 2-й группой, в ходе лечения достоверно снижалась в 1-й и в 3-й группах, синусовая аритмия – во 2-й группе. Удлинение интервала QRST отмечали во 2-й и 3-й группах до начала лечения с достоверным его укорочением в ходе лечения. К редким нарушениям, которые наблюдались у детей 2-й и 3-й групп, относились неполная блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада, суправентрикулярная экстрасистолия, миграция водителя ритма, гипертрофия миокарда левого и правого желудочков сердца (табл. 4).

При эхокардиографическом исследовании выявили статистически значимое увеличение ударного объема левого желудочка, минутного объема сердца, сердечного индекса у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-й группами до и в процессе лечения. Кроме того, отмечали достоверное увеличение данных показателей в процессе лечения во 2-й и 3-й группе. Фракции изгнания и укорочения левого желудочка до лечения достоверно отличались в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами и во 2-й группе по сравнению с 3-й группой. В процессе лечения наблюдали также статистически значимое увеличение данных показателей во 2-й и 3-й группах и их достоверное отличие в 1-й группе по сравнению с 3-й группой (табл. 5).

Снижение фракции изгнания ниже 65% и фракции укорочения левого желудочка ниже 30% до лечения отмечали у 21 (53,8%) ребенка 2-й группы и у всех детей (100%) 3-й группы, в процессе лечения – сохранялось у 3-х детей (9,1%) 3-й группы.

Индекс ТЕИ левого желудочка был статистически значимо увеличен до и в процессе терапии во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой.

maker, and myocardial hypertrophy of left and right ventricles (table 6).

Echocardiographic examination demonstrated a statistically significant increase in the stroke volume of the left ventricle, cardiac output, cardiac index in patients of Group 1 as compared to Groups 2 and 3 before and during the treatment. In addition, a significant increase in these parameters was found in Groups 2 and 3 during the treatment. Ejection and shortening fractions of the left ventricle before the treatment significantly differed in Group 1 as compared to Groups 2 and 3 and in Group 2 as compared to Group 3. During the treatment, a statistically significant increase in these parameters was observed in Groups 2 and 3 and their significant difference in Group 1 as compared to Group 3 (table 7).

Reduced ejection fraction below 65% and left ventricle shortening fraction below 30% before the treatment was registered in 21 (53.8%) infants of Group 2 and all children (100%) of Group 3; they persisted during the treatment in 3 infants (9.1%) of Group 3.

Left ventricular TEI index was significantly increased before and during the therapy in Groups 2 and 3 as compared to the Group 1. A gradual significant reduction of the TEI index was observed in Groups 2 and 3 during the treatment (table 7).

The correlation analysis in Group 3 demonstrated a strong negative correlation of the TEI index with ejection fraction ($r=-0.77$) and shortening fraction of the left ventricle ($r=-0.76$) before treatment and moderate negative correlation ($r=-0.67$ and $r=-0.59$) during the treatment. In Group 2, moderate negative correlation between these parameters both before the treatment ($r=-0.61$; $r=-0.6$), and after it ($r=-0.66$; $r=-0.63$). In Group 1, a weak negative correlation was found before ($r=-0.18$; $r=-0.3$) and after the treatment ($r=-0.29$; $r=-0.3$).

The comparison of blood biochemical parameters and parameters of the left ventricular systolic function in Group 3 before treatment demonstrated strong negative correlation of CPK-MB with ejection fractions ($r=-0.72$) and shortening fractions ($r=-0.73$), strong and moderate positive correlation with the TEI index ($r=0.76$ and $r=0.6$). In addition, moderate negative correlation between LDH, ALT, AST and ejection fraction ($r=-0.69$, $r=-0.34$ and $r=-0.5$) and shortening fraction ($r=-0.7$, $r=-0.45$, and $r=-0.43$) were found. During the treatment, the closeness of correlations between the studied parameters decreased to the weak degree ($r=-0.1-0.3$), except for moderate positive correlation between CPK-MB, LDH and TEI index ($r=0.43$ and $r=0.38$).

In Group 2, before treatment, a strong negative correlation of CPK-MB with the left ventricular ejection fraction ($r=-0.71$) and moderate positive correlation with the TEI index were found ($r=0.7$). Moderate negative correlations between CPK-MB and the left ventricular shortening fraction ($r=0.67$),

Таблица 5. Показатели систолической функции сердца у новорожденных исследуемых групп (Min-Max, $M \pm \sigma$).
Table 5. Indexes of the systolic function of heart in newborn infants in study group (Min-Max, $M \pm \sigma$).

Indexes	Values of indexes in groups on the stages of the treatment					
	Group 1, n=30		Group 2, n=39		Group 3, n=33	
	Before	During	Before	During	Before	During
LV stroke volume (ml)	1.9–4.7 3.33±0.63***	2.3–4.9 3.54±0.7***	1.1–4.5 2.06±0.9	1.1–5.4 2.97±1.3**	0.6–3.1 2.03±0.79	1.5–3.8 2.57±1.01**
LV ejection fraction, %	68.5–79.6 73.58±3.43***	66.4–81.66 75.53±4.41**	52.95–69.6 62.91±4.6**	58.5–81.5 71.86±4.59	44.5–64.0 57.35±6.36	55.0–71.7 68.09±10.28**
LV shortening fraction, %	30.86–45.9 36.11±5.14***	31.5–42 37.61±3.64**	22.22–32.7 28.38±3.04	29.5–39 34.5±3.18**	17.8–31 24.24±3.41	27.5–38.3 31.47±3.57**
Cardiac output (l/min)	0.2–0.64 0.42±0.15***	0.3–0.69 0.49±0.11***	0.14–0.65 0.27±0.08	0.15–0.71 0.39±0.12**	0.1–0.53 0.26±0.14	0.24–0.7 0.38±0.19**
Stroke volume index (l/min×m ²)	1.1–4.3 2.68±1.14***	2.2–4.6 3.08±0.8**	0.9–3.4 1.7±0.55	1.4–3.55 2.42±0.69**	0.5–2.3 1.53±0.57	1.6–3.33 2.29±0.75**
LV TEI index	0.28–0.53 0.41±0.08	0.26–0.5 0.39±0.05	0.45–0.8 0.64±0.14***	0.3–0.75 0.51±0.12*	0.57–0.91 0.68±0.14***	0.48–0.7 0.58±0.08*

Note. $P < 0.05$, significance of difference as compared to: * – Group 1; # – Group 2; ** – Group 3; ** – intra-group difference during the treatment.

Примечание. LV – левого желудочка; stroke volume – ударный объем; ejection/shortening fraction – изгнания/укорочения фракция; Cardiac output – минутный объем сердца; Stroke volume index – сердечный индекс; TEI index – индекс TEI. Достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению: * – с 1-й группой; # – со 2-й группой; ** – с 3-й группой; ** – внутри группы в процессе лечения.

В процессе лечения во 2-й и 3-й группах отмечали постепенное достоверное снижение индекса TEI (табл. 5).

В процессе корреляционного анализа в 3-й группе установили сильную отрицательную связь индекса TEI с фракциями изгнания ($r = -0,77$) и укорочения левого желудочка ($r = -0,76$) до лечения и среднюю отрицательную связь (соответственно, $r = -0,67$ и $r = -0,59$) – в процессе лечения. Во 2-й группе между данными показателями выявили среднюю отрицательную связь как до лечения ($r = -0,61$; $r = -0,6$), так и после лечения ($r = -0,66$; $r = -0,63$). В 1-й группе выявили слабую отрицательную коррелятивную связь до ($r = -0,18$; $r = -0,3$) и после лечения ($r = -0,29$; $r = -0,3$).

При сравнении биохимических показателей крови и параметров систолической функции левого желудочка в 3-й группе до лечения выявили сильные отрицательные связи КФК-МВ с фракциями изгнания ($r = -0,72$) и укорочения ($r = -0,73$), сильную и среднюю положительные связи – с индексом TEI ($r = 0,76$ и $r = 0,6$). Кроме того, отмечали средние отрицательные коррелятивные связи между ЛДГ, АЛТ, АСТ и фракциями изгнания ($r = -0,69$, $r = -0,34$ и $r = -0,5$) и укорочения ($r = -0,7$, $r = -0,45$ и $r = -0,43$). В процессе лечения происходило уменьшение тесноты связей между исследуемыми показателями до слабой степени ($r = -0,1–0,3$), за исключением средней положительной связи между КФК-МВ, ЛДГ и индексом TEI ($r = 0,43$ и $r = 0,38$).

Во 2-й группе до лечения наблюдали сильную отрицательную связь КФК-МВ с фракцией изгнания левого желудочка ($r = -0,71$), среднюю положительную связь – с индексом TEI ($r = 0,7$). Средние отрицательные связи выявили между КФК-МВ и фракцией укорочения левого желудочка ($r = -0,67$), ЛДГ и фракциями изгнания и укорочения ($r = -0,65$

LDH and ejection and shortening fractions ($r = 0,65$ and $r = -0,63$), moderate negative correlations between ALT, AST and ejection fraction ($r = -0,45$ and $r = -0,34$) and shortening fraction ($r = -0,41$ and $r = -0,34$) were found. During the therapy, moderate negative correlation between ALT, AST and ejection fraction ($r = -0,32$ and $r = -0,35$), CPK-MB and shortening fraction ($r = -0,34$), and a moderate positive correlation between CPK-MB and TEI index ($r = 0,34$) were found.

In Group 1, both before and during treatment, only weak correlation ($r = 0,1–0,3$) was found between the studied parameters.

The obtained changes in parameters of the left ventricular systolic function and their correlation with biochemical markers of myocardial ischemia reflected myocardial dysfunction and its reverse development during the treatment, depending on the degree of transient ischemia and circulatory failure. The results of the study demonstrated an overall effectiveness of the therapy newborns with various degrees of transient myocardial ischemia and circulatory failure, including the use of cardiotropic and cardiotonic drugs.

Conclusion

The most important ECG criteria of subendocardial ischemia of examined newborns were as follows: ST segment depression in one or more leads in combination with the T-wave disorder. In the hypoxic myocardial lesion, a decrease in the left ventricular systolic function (ejection and shortening fractions), an increase in the TEI index, as well as an increase in biochemical markers of ischemia (CPK-MB being the most important of them) were observed.

Changes in the heart functional state in examined newborns depended on the degree of myocardial is-

и $r=-0,63$), средние отрицательные связи – АЛТ, АСТ и фракциями изгнания ($r=-0,45$ и $r=-0,34$) и укорочения ($r=-0,41$ и $r=-0,34$). В ходе терапии отмечали средние отрицательные связи между АЛТ, АСТ и фракцией изгнания ($r=-0,32$ и $r=-0,35$), КФК-МВ и фракцией укорочения ($r=-0,34$), среднюю положительную связь между КФК-МВ и индексом ТЕИ ($r=0,34$).

В 1-й группе как до, так и в процессе лечения между исследуемыми показателями отмечали только слабые коррелятивные связи ($r=0,1-0,3$).

Полученные изменения показателей систолической функции левого желудочка и их коррелятивные связи с биохимическими маркерами ишемии миокарда отражали дисфункцию миокарда и ее обратное развитие в процессе лечения, зависящие от степени преходящей ишемии и недостаточности кровообращения. Результаты проведенной работы в целом свидетельствовали об эффективности терапии новорожденных с различной степенью преходящей ишемии миокарда и недостаточности кровообращения, включающей применение кардиотрофических и кардиотонических препаратов.

Заключение

Наиболее значимыми критериями субэндокардиальной ишемии обследованных новорожденных на электрокардиограмме являлись: депрессия сегмента ST в одном и более отведениях в сочетании с нарушением зубца Т. При гипоксическом поражении миокарда происходило снижение показателей систолической функции левого желудочка – фракции изгнания и укорочения, увеличение индекса ТЕИ, а также увеличение показателей биохимических маркеров ишемии среди которых наиболее чувствительной является КФК-МВ.

chemia and circulatory failure and had a gradual reverse development during the intensive therapy, as indicated by the correlation between the TEI index, biochemical markers of ischemia (CPK-MB, LDH) and parameters of the cardiac systolic function (EF, SF).

In order to diagnose transient myocardial ischemia and evaluate the effectiveness of the treatment, a comprehensive examination should be carried out including electrocardiography, echocardiography, and tests for biochemical markers of myocardial ischemia. In the treatment of transient myocardial ischemia, a combined use of cardiotonic and cardiotropic drugs is required under the supervision of a comprehensive examination.

Изменения функционального состояния сердца обследованных новорожденных зависели от степени ишемии миокарда и недостаточности кровообращения и имели постепенное обратное развитие в процессе интенсивной терапии, о чем свидетельствуют корреляционные связи между индексом ТЕИ, биохимическими маркерами ишемии (КФК-МВ, ЛДГ) и показателями систолической функции сердца (ФИ, ФУ).

Для постановки диагноза преходящей ишемии миокарда и оценки эффективности лечения необходимо использовать полный комплекс исследований, включающих электрокардиографию, эхокардиографию, биохимические маркеры ишемии миокарда. В лечении преходящей ишемии миокарда требуется сочетанное применение препаратов кардиотонического и кардиотрофического эффекта под контролем комплексного обследования.

Литература

1. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В. Причины острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 17-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-17
2. Перепелица С.А. Ранняя постнатальная адаптация новорожденного от матери с сахарным диабетом 1 типа. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (1): 43-49. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-1-43-49
3. Голуб И.Е., Зарубин А.А., Михеева Н.И., Ваняркина А.С., Иванова О.Г. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (1): 17-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-17-23
4. Cherif M., Caputo M., Nakaoka Y., Angelini G.D., Ghorbel M.T. Gab1 is modulated by chronic hypoxia in children with cyanotic congenital heart defect and its overexpression reduces apoptosis in rat neonatal cardiomyocytes. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 718492. DOI: 10.1155/2015/718492. PMID: 26090437
5. Neary M.T., Breckenridge R.A. Hypoxia at the heart of sudden infant death syndrome? *Pediatr. Res.* 2013; 74 (4): 375–379. DOI: 10.1038/pr.2013.122. PMID: 23863852
6. Paradis A.N., Gay M.S., Wilson C.G., Zhang L. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0116600. DOI: 10.1371/journal.pone.0116600. PMID: 25692855
7. Wei Y., Xu J., Xu T., Fan J., Tao S. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging. *Pediatr. Cardiol.* 2009; 30 (6): 741–746. DOI: 10.1007/s00246-009-9421-6. PMID: 19340476
8. Nestaas E., Støylen A., Brunvand L., Fugelseth D. Longitudinal strain and strain rate by tissue Doppler are more sensitive indices than fractional short-

References

1. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseyeva S.V. Causes of acute intranatal and postnatal hypoxia in neonatal infants. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (6): 17-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-17. [In Russ., In Engl.]
2. Perepelitsa S.A. Early postnatal adaptation of a newborn from a mother with type I diabetes mellitus. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (1): 43-49. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-1-43-49. [In Russ., In Engl.]
3. Golub I.E., Zarubin A.A., Mikheyeva N.I., Vanyarkina A.S., Ivanova O.G. The effect of severe birth asphyxia on the hemostasis system in newborns during the first hour of life. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (1): 17-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-17-23. [In Russ., In Engl.]
4. Cherif M., Caputo M., Nakaoka Y., Angelini G.D., Ghorbel M.T. Gab1 is modulated by chronic hypoxia in children with cyanotic congenital heart defect and its overexpression reduces apoptosis in rat neonatal cardiomyocytes. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 718492. DOI: 10.1155/2015/718492. PMID: 26090437
5. Neary M.T., Breckenridge R.A. Hypoxia at the heart of sudden infant death syndrome? *Pediatr. Res.* 2013; 74 (4): 375–379. DOI: 10.1038/pr.2013.122. PMID: 23863852
6. Paradis A.N., Gay M.S., Wilson C.G., Zhang L. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0116600. DOI: 10.1371/journal.pone.0116600. PMID: 25692855
7. Wei Y., Xu J., Xu T., Fan J., Tao S. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging. *Pediatr. Cardiol.* 2009; 30 (6): 741–746. DOI: 10.1007/s00246-009-9421-6. PMID: 19340476

- ening for assessing the reduced myocardial function in asphyxiated neonates. *Cardiol. Young.* 2011; 21 (1): 1–7. DOI: 10.1017/S1047951109991314. PMID: 20923594
9. Johnson W.H.Jr., Moller J.H. Pediatric cardiology: the essential pocket guide. 3rd ed. John Wiley & Sons; 2014: 392.
 10. Гутхайль Х., ЛиндINGER А. ЭКГ детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 256.
 11. Лебедева Т.Ю., Шибачев А.Н., Гусев С.Ф., Федерякина О.Б. Дисфункция синусового узла по данным холтеровского мониторирования у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. *Вестн. аритмологии.* 2013; 73: 43–48.
 12. Wang L., Zhou Y., Li M.X. Evaluation of left ventricular dysfunction by Tei index in neonates with hypoxemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011; 13 (2): 111–114. PMID: 21342618
 13. Bokiniec R., Wlasienko P., Borszewska-Kornacka M.K., Madajczak D., Szymkiewicz-Dangel J. Myocardial performance index (Tei index) in term and preterm neonates during the neonatal period. *Kardiologia.* 2016; 74 (9): 1002–1009. DOI: 10.5603/KPa2016.0056. PMID: 27112943
 14. Armstrong W.F., Thomas T. Feigenbaum's Echocardiography. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 816.
 15. Тарасова А.А. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. В кн.: Пыков М.И., Ватолин К.В. Детская ультразвуковая диагностика. М.: Видар; 2001: 125–140.
 16. Eidem B.W., O'Leary P.W., Cetta F. Echocardiography in pediatric and adult congenital heart disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 500.
 17. Шабалов Н.П. Неонатология. Руководство. т.2. М.: МЕДпресс-информ; 2006: 256.
 18. Лобачева Г.В., Харьков А.В., Манерова А.Ф., Джобова Э.Р. Интенсивная терапия новорожденных и детей первого года жизни с острой сердечной недостаточностью после кардиохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология.* 2010; 5: 23–27. PMID: 21400728
 19. Кисленко О.А., Котлюкова Н.П., Рыбалко Н.А. Диагностическое значение различных маркеров миокардиальной дисфункции у детей грудного возраста с патологией сердечно-сосудистой системы. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2011; 90 (5): 6–11.
 20. Ткачук В.А. (ред.). Клиническая биохимия. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004: 512.
 21. Cetin I., Kantar A., Unal S., Cakar N. The assessment of time-dependent myocardial changes in infants with perinatal hypoxia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25 (9): 1564–1568. DOI: 10.3109/14767058.2011.644365. PMID: 22122298
 22. Сизова Т.М. Статистика. СПб.: СПб НИУ ИТМО; 2013: 176.
 8. Nastaas E., Stoylen A., Brunvand L., Fugelseth D. Longitudinal strain and strain rate by tissue Doppler are more sensitive indices than fractional shortening for assessing the reduced myocardial function in asphyxiated neonates. *Cardiol. Young.* 2011; 21 (1): 1–7. DOI: 10.1017/S1047951109991314. PMID: 20923594
 9. Johnson W.H.Jr., Moller J.H. Pediatric cardiology: the essential pocket guide. 3rd ed. John Wiley & Sons; 2014: 392.
 10. Gutheil H., Lindinger A. ECG of children and adolescents. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 256. [In Russ.]
 11. Lebedeva T.Yu., Shibaev A.N., Gnushev S.F., Federyakina O.B. Sinus node dysfunction in premature newborns after perinatal hypoxia according to the holter monitoring data. *Vestnik Aritmologii.* 2013; 73: 43–48. [In Russ.]
 12. Wang L., Zhou Y., Li M.X. Evaluation of left ventricular dysfunction by Tei index in neonates with hypoxemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011; 13 (2): 111–114. PMID: 21342618
 13. Bokiniec R., Wlasienko P., Borszewska-Kornacka M.K., Madajczak D., Szymkiewicz-Dangel J. Myocardial performance index (Tei index) in term and preterm neonates during the neonatal period. *Kardiologia.* 2016; 74 (9): 1002–1009. DOI: 10.5603/KPa2016.0056. PMID: 27112943
 14. Armstrong W.F., Thomas T. Feigenbaum's Echocardiography. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 816.
 15. Tarasova A.A. Ultrasonic diagnostics in cardiology. In: Pykov M.I., Vatin K.V. Children's ultrasonic diagnostics. Moscow: Vidar; 2001. 125–140. [In Russ.]
 16. Eidem B.W., O'Leary P.W., Cetta F. Echocardiography in pediatric and adult congenital heart disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 500.
 17. Shabalov N.P. Neonatology. Guidance. vol.2. Moscow: MEDpress-Inform; 2006: 256. [In Russ.]
 18. Lobacheva G.V., Kharkin A.V., Manerova A.F., Dzhabova E.R. Intensive care for newborns and babies of the first year of life with acute heart failure after cardiosurgical interventions. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2010; 5: 23–27. PMID: 21400728. [In Russ.]
 19. Kislenco O.A., Kotlukova N.P., Rybalko N.A. Diagnostic value of various markers of myocardial dysfunction in infants with cardiovascular pathology. *Pediatrics. Zhurnal Imeni G.N. Speranskogo.* 2011; 90 (5): 6–11. [In Russ.]
 20. Tkachuk V.A. (ed.). Clinical biochemistry. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2004: 512. [In Russ.]
 21. Cetin I., Kantar A., Unal S., Cakar N. The assessment of time-dependent myocardial changes in infants with perinatal hypoxia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25 (9): 1564–1568. DOI: 10.3109/14767058.2011.644365. PMID: 22122298
 22. Sizova T.M. Statistics. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburg NIU ITMO; 2013: 176. [In Russ.]

Поступила 21.09.17

Received 21.09.17

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

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

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

ПОДПИСКА

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

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

Острые отравления синтетическими наркотиками

С. А. Васильев¹, В. В. Шилов¹, П. А. Барабанов¹, В. Г. Сенцов², Б. Б. Яцинюк³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, Свердловская область, 620028, г. Екатеринбург, Ключевская ул., д. 17

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия Минздрава России, Россия, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

Acute Intoxications Involving Synthetic Psychoactive Substances

Sergey A. Vasil'ev¹, Viktor V. Shilov¹, Pavel A. Barabanov¹,
Valentin G. Sentsov², Boris B. Yatsinyuk³

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 41 Kirochnaya Str., 191015 St. Petersburg, Russia

² Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, 17 Klyuchevskaya Str., 620028 Yekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 40 Mira Str., 628011 Khanty-Mansiysk, Russia

Цель настоящего исследования — оценка эффективности применения субстратного метаболического препарата на основе янтарной кислоты (Цитофлавина) у пациентов с острыми отравлениями синтетическими наркотическими веществами.

Материалы и методы. Провели ретроспективную оценку эффективности комбинированных схем интенсивной терапии 622 пациентов с острыми отравлениями наркотическими препаратами (метадон и синтетическими каннабиноидами). Всех пациентов разделили на две группы. В основную группу (112 человек, средний возраст $38,2 \pm 12,0$ лет) включили пациентов, которым, помимо основного лечения, вводили цитофлавин: внутривенно капельно 20–40 мл в разведении на 400–500 мл 10% глюкозы в течение 5 дней. Пациенты группы сравнения (510 человек, средний возраст $37,6 \pm 14,1$ лет) получали терапию по «классической схеме». Всем пациентам, помимо общепринятого обследования, проводили дуплексное сканирование сосудов головного мозга, оценивали изменения церебрального кровотока и электроэнцефалограмму. Выраженность соматических расстройств оценивали по шкале ком Глазго. Выраженность астенического синдрома оценивали по шкале MFI-20.

Результаты. В основной группе по сравнению с пациентами, получившими стандартную терапию выявили достоверно меньшие сроки купирования комы (в 1,5 раза: $15,1 \pm 3,0$ дней против $23,5 \pm 3,1$ дней соответственно, $p \leq 0,05$), психотических расстройств (в 1,8 раза: $8,3 \pm 2,5$ часа против $15,5 \pm 4,2$ часов соответственно, $p \leq 0,05$) и меньшую выраженность астенического синдрома (в 2,8 раза: $23,0 \pm 4,9$ отн. ед. против $64,1 \pm 3,3$ отн. ед. соответственно, $p \leq 0,05$).

Закключение. Включение цитофлавина в схему комплексной терапии пациентов с отравлением синтетическими наркотиками повысило эффективность терапии, что позволяет рекомендовать включение препарата в схемы терапии острых отравлений синтетическими наркотическими веществами.

Ключевые слова: острые отравления синтетическими наркотиками; метадон; каннабиноиды; терапия; налоксон; цитофлавин

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of a succinic acid derivate, a substrate metabolic agent cytoflavin in patients with acute poisoning with synthetic psychoactive drugs.

Materials and methods. A retrospective evaluation of effectiveness of a combined intensive care treatment protocol for 622 patients with acute narcotic poisoning (methadone and synthetic cannabinoids) was carried out. All patients were divided into two groups. The main group (112 patients, median age 38.2 ± 12.0 years) included patients who, in addition to the basic treatment, received cytoflavin by intravenous drop infusion, 20–40 ml diluted in 400–500 ml of 10% glucose, for 5 days. Patients of the reference group (510 subjects, median age 37.6 ± 14.1 years) received treatment according to the «classical scheme». In addition to conventional examination, all patients underwent duplex scanning of cerebral vessels, examination of changes in the cerebral blood circulation and electroencephalogram findings. The severity of somatic disorders was assessed using criteria of the Glasgow coma scale. The severity of the asthenic syndrome was assessed according to the MFI-20 scale.

Адресс для корреспонденции:

Сергей Васильев
E-mail: sergei.a.vasilev@gmail.com

Correspondence to:

Sergei Vasil'ev
E-mail: sergei.a.vasilev@gmail.com

Results. Compared to patients who received a standard therapy, patients of the main group had a significantly more rapid recovery from coma (by 1.5-fold: 23.5 ± 3.1 days, versus 15.1 ± 3.0 days, respectively, $P \leq 0.05$); the duration of psychotic disorders was shorter (by 1.8-fold: 15.5 ± 4.2 hours vs 8.3 ± 2.5 hours, respectively, $P \leq 0.05$), and the intensity of asthenic syndrome (by 2.8-fold: 64.1 ± 3.3 rel. units vs 23.0 ± 4.9 rel. units, respectively, $P \leq 0.05$) was also lower.

Conclusion. Inclusion of cytoflavin in a protocol of a complex treatment of patients with synthetic drugs poisoning increased the effectiveness of the therapy. Data demonstrate that inclusion of the drug can be recommended for treatment of acute synthetic narcotic poisoning.

Keywords: acute poisoning; synthetic narcotics; methadone; cannabinoids; therapy; naloxone; cytoflavin

DOI:10.15360/1813-9779-2018-1-23-28

Введение

Проблема наркозависимости сохраняет свою актуальность не только в связи с ростом количества людей, потребляющие наркотики, но и в связи с изменением спектра потребляемых препаратов. Как показывает статистика, с каждым годом растет количество случаев острых отравлений метадон и синтетическими каннабиноидами. В одних регионах России (Москва, Санкт-Петербург) ведущей проблемой клиник острых отравлений и реаниматологии является метадон; других (Урал, Сибирь) синтетические каннабиноиды (каннабиомиметики). Клиническая картина таких интоксикаций развивается быстро, трудно поддается лечению, часто осложняется и в ряде случаев заканчивается летальным исходом. Острые отравления синтетическими каннабиноидами протекают с развитием выраженного психомоторного возбуждения. Летальные исходы связаны либо с опасными расстройствами психовосприятия, либо с прямым или опосредованным кардиотоксическим эффектом каннабиноидов [1–3]. При этом антидотная терапия является несовершенной: лечение дыхательной недостаточности при острых отравлениях опиоидами (метадон) предусматривает длительное проведение ИВЛ, использование налоксона требует исключительной точности и возможно только при отсутствии признаков тяжелой гипоксии [4].

Поэтому представляет интерес использование у пациентов с острым отравлением наркотическими веществами препарата Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург), в состав которого входят (на 1 мл) янтарная кислота (100 мг), никотинамид (10 мг), инозин (20 мг) и рибофлавина мононуклеотид (2 мг), оказывающие комплексное корригирующее воздействие на внутриклеточный энергетический обмен как в условиях тканевой гипоксии-ишемии, так и в период пост-ишемической реперфузии, характеризующейся активацией процессов свободнорадикального окисления.

В связи с этим, целью настоящего исследования стала оценка эффективности применения субстратного метаболического препарата на основе янтарной кислоты (Цитофлавина) у пациентов с острыми отравлениями синтетическими наркотическими веществами.

Introduction

The problem of drug addiction is still an urgent one not only because of a growing number of people using drugs, but also because of changes in the consumed drugs spectrum. Statistics demonstrates that the number of acute methadone and synthetic cannabinoids poisoning cases keeps growing each year. In some regions of Russia (Moscow, St. Petersburg), methadone is the leading problem in clinics dealing with acute poisoning and resuscitation; in others (Ural, Siberia), synthetic cannabinoids (cannabimimetics) are more common. Clinical presentation of such intoxication develops rapidly. It is difficult to treat and in some cases it ends with a fatal outcome. Acute poisoning with synthetic cannabinoids is commonly associated with significant psychomotor agitation. Lethal outcomes are associated with either dangerous disorders of perception, or with a direct or indirect cardiotoxic effect of cannabinoids [1–3]. At that, the antidote therapy is imperfect: the treatment of respiratory failure during acute opioid (methadone) poisoning involves a prolonged mechanical ventilation; the use of naloxone requires exceptional accuracy and is possible only in the absence of severe hypoxia [4].

Drug cytoflavin (POLYSAN, St. Petersburg, Russia), which contains in a one-ml flask succinic acid (100 mg), nicotin amide (10 mg), inosine (20 mg) and riboflavin mononucleotide (2 mg) has been shown to correct the intracellular energy metabolism during tissue hypoxia-ischemia and post-ischemic reperfusion due to modifying the free radical oxidation processes. These data raised interest to the drug because of its potential for treatment of patients with acute narcotic intoxication.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of a succinic acid derivate, a substrate metabolic agent cytoflavin, in patients with acute poisoning with synthetic psychoactive drugs.

Materials and Methods

A retrospective evaluation of effectiveness of a combined intensive care regimen for 622 patients with acute narcotic poisoning was carried out. All patients were divided into two groups. The main group (112 patients, median age 38.2 ± 12.0 years) included patients, who, in addition to basic treatment, received cytoflavin by intravenous drop infusions, 20–40 ml diluted in 400–500 ml of 10% glucose, for 5

Материал и методы

Провели ретроспективную оценку эффективности комбинированных схем интенсивной терапии 622 пациентов с острыми отравлениями наркотическими препаратами. Всех пациентов разделили на две группы. В основную группу (112 человек, средний возраст $38,2 \pm 12,0$ лет) включили пациентов, которым, помимо основного лечения, вводили цитофлавин: внутривенно капельно 20–40 мл в разведении на 400–500 мл 10% глюкозы в течении 5 дней. Пациенты группы сравнения (510 человек, средний возраст $37,6 \pm 14,1$ лет) получали терапию по «классической схеме». Всем пациентам, помимо общепринятого обследования, проводили дуплексное сканирование сосудов головного мозга, оценивали изменения церебрального кровотока и электроэнцефалограмму. Выраженность соматических расстройств оценивали по шкале ком Глазго. Выраженность астенического синдрома оценивали по шкале MFI-20 [5].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ SPSS-17.0. Данные обрабатывали методами дескриптивной статистики и представляли в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О динамике показателей в процессе лечения судили по средним величинам сдвига исследуемых параметров от исходного уровня. Статистическую значимость различий между связанными выборками оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Влияние цитофлавина на динамику изучаемых показателей в процессе лечения оценивали по значимым межгрупповым различиям с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Изучение взаимосвязей между отдельными показателями проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (*rs*). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Выявили, что на момент поступления средняя экспозиция яда/наркотика в организме у пациентов основной группы составила к моменту начала интенсивной детоксикационной терапии в среднем $7,5 \pm 4,1$ часа, в группе сравнения — $9,9 \pm 4,3$ часа, что было сопоставимо с выраженностью патологических изменений со стороны ЦНС: по шкале ком Глазго уровень сознания на момент поступления составил в среднем $3,2 \pm 2,1$ балла у пациентов основной группы, и $4,0 \pm 2,2$ балла — у пациентов группы сравнения, а выраженность ЭЭГ-расстройств была на уровне $4,2 \pm 1,5$ балла в основной группе и $4,7 \pm 1,2$ балла — в группе сравнения. Потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) была выявлена у 85 (75,8%) пациентов основной группы и у 364 (71,4%) — группы сравнения.

На фоне проведенной терапии отмечали положительную динамику показателей, более выраженную у пациентов, получивших в схеме терапии препарат цитофлавин (таблица).

Анализ полученных данных выявил положительную динамику всех показателей, более выраженную в группе пациентов, получивших Цитофлавин: в 1,5 раза меньше времени нахождения в коме

days. Patients of the reference group (510 subjects, median age $37,6 \pm 14,1$ years) received treatment according to the «classical scheme». In addition to conventional examination, all patients underwent duplex scanning of cerebral vessels, examination of changes in the cerebral blood circulation and electroencephalogram. The severity of somatic disorders was assessed using criteria of the Glasgow coma scale. The severity of the asthenic syndrome was assessed according to the MFI-20 scale [5].

The statistical analysis was performed using the SPSS 17.0 software (IBM, USA) Data were processed using descriptive statistics and presented as arithmetic means and standard errors ($M \pm m$). The dynamics of parameters during the treatment was assessed by the average shift of the tested parameters from the baseline level. The statistical significance of differences between related samples was assessed using the Wilcoxon pair test. The effect of cytoflavin on the dynamics of studied parameters during the treatment was assessed by determining the significance of intergroup differences by Mann-Whitney *U*-test. The relationship between individual parameters was studied by calculation of Spearman's rank correlation coefficients (*rs*). The verification of statistical hypotheses was carried out at a critical significance level of $P=0.05$ and less.

Results and Discussion

It was shown that the average exposure of poison/drug in patients of the main group by the time of the initiation of the intensive detoxification therapy was 7.5 ± 4.1 hours, in the reference group it was 9.9 ± 4.3 hours, which was comparable with the severity of pathological changes in the central nervous system: the level of consciousness measured by the Glasgow coma scale at the time of admission was 3.2 ± 2.1 points in patients of the main group and 4.0 ± 2.2 points in the reference group patients and the severity of EEG disorders was 4.2 ± 1.5 points in the main group and 4.7 ± 1.2 points in the reference group. The need in mechanical ventilation (MV) was found in 85 (75.8%) patients in the main group and 364 (71.4%) in the reference group.

The positive dynamics of the studied parameters was observed due to the therapy performed, it was more pronounced in patients receiving cytoflavin (table 1).

The analysis of the obtained data demonstrated the positive dynamics of all parameters; the most significant differences were noticed in patients who received Cytoflavin: they demonstrated a more rapid recovery from coma (by 1.5-fold: 23.5 ± 3.1 days, versus 15.1 ± 3.0 days in the reference group, $P < 0.05$); the duration of psychotic disorders was shorter (by 1.8-fold: 15.5 ± 4.2 hours vs 8.3 ± 2.5 hours in the reference group, $P < 0.05$). The severity of the asthenic syndrome in patients of the main group after treatment was estimated as 23.0 ± 4.9 rel.units, while in the reference group it was more severe (by 2.8-fold) and was 64.1 ± 3.3 rel. units ($P < 0.05$). The incidence of psychoorganic disorders was 6.25% (7 patients) in the main group and 10.6% (54 patients) in the reference group.

Динамика исследуемых параметров. The dynamics of the studied parameters.

Parameters	Values of parameters in groups	
	Main, n=112	Reference, n=510
Coma duration, hours	15.1±3.0*	23.5±3.1
Duration of psychotic disorders, hours	8.3±2.5*	15.5±4.2
Severity of asthenia, rel. units	23.0±4.9*	64.1±3.3
Psychoorganic syndrome, abs. (%)	7 (6.25%)	54 (10.6%)

Note: * - the difference between the groups is significant, $P \leq 0.05$.

Примечание: Parameters – параметры; Values of ... in groups – значения в группах; Main – основная; Reference – сравнения; Coma duration, hours – продолжительность комы, часы; Duration of psychotic disorders – продолжительность психотических расстройств; Severity of asthenia, rel. units – выраженность астении, отн. ед.; Psychoorganic syndrome, abs. – психо-органический синдром, абс. * – различие между группами достоверно, $p \leq 0,05$.

(15,1±3,0 дня против 23,5±3,1 дня в группе сравнения, $p \leq 0,05$) и в 1,8 раза меньшая продолжительность психотических расстройств (8,3±2,5 дня у пациентов основной группы против 15,5±4,2 дня – в группе сравнения, $p \leq 0,05$). Астенический синдром после проведенного лечения у пациентов основной группы оценивали в 23,0±4,9 отн. ед., а у пациентов группы сравнения он был в 2,8 раза более выражен и составил 64,1±3,3 отн. ед. ($p \leq 0,05$). Частота регистрации психо-органических нарушений составила 6,25% (7 пациентов) в основной группе и 10,6% (54 пациента) – в группе сравнения.

Все пациенты получили препарат в полном объеме, нежелательных реакций на его введение выявили.

Таким образом, включение цитофлавина в схему интенсивной терапии пациентов с острым отравлением наркотическими препаратами позволило сократить продолжительность комы, психотических и астенических расстройств, что объясняется его метаболическим, цитопротективным действием.

Основными направлениями терапии острых отравлений синтетическими химическими веществами являются устранение острой дыхательной, сердечно-сосудистой и церебральной недостаточности. Острая дыхательная недостаточность являлась следствием как прямого угнетения дыхательного центра в стволе головного мозга (действие метадона), так и нарушений водно-электролитного и/или кислотно-основного баланса. Возникающая при этом острая гипоксия смешанного генеза служит основным универсальным патогенетическим фактором и лидирующим механизмом в развитии клинической картины интоксикационного синдрома и развития сердечно-сосудистой и церебральной недостаточности [6].

В медикаментозной терапии отравлений наркотическими лекарственными веществами в настоящее время доминирующее положение занимает препарат налоксон, однако его применение ограничено в связи с определенными рисками развития побочных эффектов: отека легких и головного мозга с судорогами, тахикардией и остановки сердца. Детальный патогенез развития отека лег-

All patients received the drug in a full dose. No adverse drug reactions were evident.

Therefore, inclusion of cytoflavin in intensive care regimen for patients with acute drug poisoning has reduced the duration of coma, psychotic and asthenic disorders, which can be explained by its metabolic and cytoprotective effect.

The main goals of management of acute synthetic chemicals poisoning are elimination of acute respiratory, cardiovascular and cerebral failure. Acute respiratory failure was a consequence of both direct inhibition of the respiratory center in the brain stem (methadone effect) and impairment of the water-electrolyte and/or acid-base balance. The resulting acute hypoxia of a combined genesis serves as the main universal pathogenetic factor and leading mechanism in development of clinical presentation of the intoxication syndrome and the development of cardiovascular and cerebral failure [6].

In a current drug therapy of narcotic poisoning, naloxone is the most widely used drug. Its use is limited due to a certain risk of adverse effects that include pulmonary and brain edema with convulsions, tachycardia, and cardiac arrest. Detailed pathogenesis of pulmonary and brain edema development is not fully understood yet. It could be associated with excessive rapid elimination of a depressive effect of the opioid on CNS after administration of naloxone followed by a sharp activation of sympathetic centers and release of catecholamines, redistribution of blood to the small circulation, increased wedge pressure in lung capillaries and an increase in their permeability [7]. The above factors limit the potential of the use of the drug in patients with acute synthetic drug poisoning.

By producing a complex effect due to its ingredients, cytoflavin has demonstrated a good therapeutic effect: sodium succinate in its formulation activates the circulation in the tricarboxylic acids cycle increasing the amount of energy necessary for ATP and γ -aminobutyric acid synthesis, improves tissue respiration, and increases the antioxidant function of the glutathione system. Being an agonist of purinergic receptors, Riboxin/Inosine leads to production of additional amounts of energy, regardless of its glycolytic formation. Due to adenosine metabolites, activation

ких и головного мозга на данный момент до конца не известен, однако предположительно может быть ассоциирован с чрезмерно быстрым устранением депримирующего влияния опиоида на ЦНС под действием налоксона с последующей резкой активацией симпатических центров и выбросом катехоламинов, перераспределением крови в малый круг кровообращения, повышением давления заклинивания в капиллярах легких и повышением их проницаемости [7]. Все перечисленное выше сужает возможности применения препарата у пациентов с острыми отравлениями синтетическими наркотиками.

Цитофлавин, обладающий комплексным воздействием за счет своих составляющих, показал хороший терапевтический эффект: сукцинат натрия, входящий в состав препарата, повышает оборот в цикле трикарбоновых кислот, увеличивая объем энергии, необходимой для синтеза АТФ и γ -аминомасляной кислоты, улучшает тканевое дыхание, усиливая отдачу кислорода тканям, увеличивает антиоксидантную функцию системы глутатиона. Рибоксин/инозин, являясь агонистом пуринергических рецепторов, приводит к выработке дополнительного количества энергии независимо от ее гликолитического образования. За счет метаболитов аденозина может также происходить активация гликолиза, что на определенное время служит эффективным источником энергии при дополнительных инфузиях экзогенной глюкозы. Рибофлавин обладает как антиоксидантным, так и антигипоксическим действием. Никотинамид — предшественник коферментов дегидрогеназ НАД и НАДФ является селективным ингибитором образующегося при тканевой ишемии фермента поли-АДФ-рибозилсинтетазы, участвующего в иницировании клеточного апоптоза.

Таким образом, суммарные эффекты компонентов препарата обуславливают его фармакологическую активность при церебральной ишемии, стимулируют гликолиз, опосредованно активируют системы защиты от свободнорадикального повреждения и апоптоза. Препарат показан к назначению в составе комплексной терапии острого нарушения мозгового кровообращения; дисцир-

of glycolysis may also occur, which serves as an effective source of energy with additional infusions of exogenous glucose. Riboflavin has both antioxidant and antihypoxic effects. Nicotinamide, a precursor of coenzymes dehydrogenases NAD and NADP, is a selective inhibitor of the poly-ADP-ribosyl synthetase formed in tissue ischemia, which is involved in cellular apoptosis initiation.

To conclude, the total effect of drug components explains its pharmacological activity in cerebral ischemia, they stimulate glycolysis, indirectly activate the free radical defense system and apoptosis. The drug can be recommended for patients who require complex therapy for acute cerebrovascular circulation disorders, 1–2 stage discirculatory encephalopathy, consequences of cerebral circulatory disorders (chronic cerebral ischemia) and for patients with toxic and hypoxic encephalopathy, acute and chronic poisoning, endotoxemia, and consciousness depression after anesthesia [8].

Conclusion

Inclusion of cytoflavin into a complex therapy scheme for treatment of patients with synthetic drugs poisoning increased the effectiveness of the therapy. It indicates that inclusion of the drug can be recommended for the treatment of acute synthetic narcotic poisoning.

куляторной энцефалопатии 1–2 стадии и последствий нарушения мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга); при токсической и гипоксической энцефалопатии, при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, угнетении сознания после наркоза [8].

Заклучение

Включение цитофлавина в схему комплексной терапии пациентов с отравлением синтетическими наркотиками повысило эффективность терапии, что позволяет рекомендовать включение препарата в схемы терапии острых отравлений синтетическими наркотическими веществами.

Литература

1. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадон (долфин) (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
2. Романова О.Л., Сундук Д.В., Голубев А.М., Блажонравов М.Л., Голубев М.А. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении клозапином. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 22–29. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-22-29
3. Alinejad S., Kazemi T., Zamani N., Hoffman R.S., Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J.* 2015; 14: 577–600. DOI: 10.17179/excli2015-553. PMID: 26869865
4. Афанасьев В.В. Неотложная токсикология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 384.
5. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess

References

1. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute poisoning with methadone (dolphin) (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63. [In Russ., In Engl.]
2. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev A.M., Blagonravov M.L., Golubev M.A. Characteristics of general pathological processes in the lungs following clozapine poisoning. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 22–29. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-22-29. [In Russ., In Engl.]
3. Alinejad S., Kazemi T., Zamani N., Hoffman R.S., Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J.* 2015; 14: 577–600. DOI: 10.17179/excli2015-553. PMID: 26869865
4. Afanasyev V.V. Emergency toxicology. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 384. [In Russ.]

- fatigue. *J. Psychosom. Res.* 1995; 39 (3): 315–325. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-O. PMID: 7636775
6. Varga Z.V., Ferdinandy P., Liaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309 (9): H1453-H1467. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2015. PMID: 26386112
 7. Wermeling D.P. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2015; 6 (1): 20-31. DOI: 10.1177/2042098614564776. PMID: 25642320
 8. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. СПб.: Тактик-Студио; 2015: 50.
 5. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res.* 1995; 39 (3): 315–325. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-O. PMID: 7636775
 6. Varga Z.V., Ferdinandy P., Liaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309 (9): H1453-H1467. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2015. PMID: 26386112
 7. Wermeling D.P. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2015; 6 (1): 20-31. DOI: 10.1177/2042098614564776. PMID: 25642320
 8. Afanasyev V.V. Cytoflavin in intensive care. Sankt-Peterburg: Taktik-Studio; 2015: 50. [In Russ.]

Поступила 31.10.17

Received 31.10.17

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2018

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР),
НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского

29 марта

Научно-практическая конференция «Организационные вопросы анестезиологии-реаниматологии»

19 апреля

I научно-практическая конференция аспирантов и ординаторов
«Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии и реабилитологии»

26 апреля

Научно-практическая конференция «Интенсивная терапия и реабилитация при длительных (хронических) критических состояниях, обусловленных повреждением головного мозга»

1–2 июня

XIV Всероссийская конференция с международным участием
«Проблема инфекции при критических состояниях»

12 сентября

IV Национальная конференция «Инструментальная и клиническая диагностика дисфагии»
с логопедической школой

18–19 октября

XX Всероссийская конференция с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»

Подробнее о мероприятиях можно узнать по телефону +7 (495) 650-25-17, на сайтах:

<http://www.fnkerr.ru>

<http://www.niiorramn.ru>

E-mail: niiorramn@niiorramn.ru

Нелинейные локальные деформации мембран эритроцитов: действие токсинов и фармпрепаратов (Часть 2)

А. М. Черныш^{1,2}, Е. К. Козлова^{1,2}, В. В. Мороз¹,
В. А. Сергунова¹, О. Е. Гудкова¹, А. П. Козлов², Е. А. Манченко^{1,2}

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

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

Nonlinear Local Deformations of Red Blood Cell Membranes: Effects of Toxins and Pharmaceuticals (Part 2)

Alexander M. Chernysh^{1,2}, Elena K. Kozlova^{1,2}, Viktor V. Moroz¹,
Viktoria A. Sergunova¹, Olga E. Gudkova¹,
Alexander P. Kozlov², Ekaterina A. Manchenko^{1,2}

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

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

Модификаторы мембран порождают локальные дефекты на поверхности клеток. Измерение жесткости в зонах локальных дефектов может дать дополнительную информацию о структуре дефектов и механических свойствах мембран в целом.

Цель работы: пошаговое исследование процесса нелинейной деформации мембран эритроцитов при действии на них модификаторов различной физико-химической природы.

Материалы и методы. Методом атомно-силовой спектроскопии провели исследование деформации мембран внутри клетки вязко-упругой композитной конструкции эритроцита. Исследовали нелинейные деформации при действии гемина, ионов Zn^{2+} , фармпрепарата верапамила.

Результаты. Показали процесс упруго-эластичной деформации мембраны по мере индентации зонда в областях локальных дефектов, вызванных модификаторами. На один и тот же шаг смещения Δz пьезосканера зонд погружался на разные дискретные величины Δh , которые являются функциями структуры мембраны. В областях доменов при действии гемина возникали зоны натяжения и зоны пластичности. Привели математическая модель индентации зонда в области дефектов мембран.

Заключение. Обсудили молекулярные механизмы различных видов нелинейных деформаций, возникающих при действии токсинов. Результаты работы могут представлять интерес как для фундаментальных исследований свойств клеток крови, так и для практической реаниматологии и реабилитологии.

Ключевые слова: мембраны эритроцитов; нелинейные деформации; атомно-силовая спектроскопия

Modifiers of membranes cause local defects on the cell surface. Measurement of the rigidity at the sites of local defects can provide further information about the structure of defects and mechanical properties of altered membranes.

The purpose of the study: a step-by-step study of the process of a nonlinear deformation of red blood cells membranes under the effect of modifiers of different physico-chemical nature.

Materials and methods. The membrane deformation of a viscoelastic composite erythrocyte construction inside a cell was studied by the atomic force spectroscopy. Nonlinear deformations formed under the effect of hemin, Zn^{2+} ions, and verapamil were studied.

Results. The process of elastic deformation of the membrane with the indentation of a probe at the sites of local defects caused by modifiers was demonstrated. The probe was inserted during the same step of the piezo scanner Δz displacement; the probe indentation occurred at the different discrete values of Δh , which are the functions of the membrane structure. At the sites of domains, under the effect of the hemin, tension areas and plasticity areas appeared. A mathematical model of probe indentation at the site of membrane defects is presented.

Адресс для корреспонденции:

Александр Черныш
E-mail: amchernysh@mail.ru

Correspondence to:

Alexander Chernysh
E-mail: amchernysh@mail.ru

Conclusion. The molecular mechanisms of various types of nonlinear deformations occurring under the effect of toxins are discussed. The results of the study may be of interest both for fundamental researchers of the blood cell properties and for practical reanimatology and rehabilitology.

Keywords: *red blood cells membranes; nonlinear deformations; atomic force spectroscopy*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-1-29-39

Введение

Способность эритроцитов деформироваться определяет возможность их прохождения через капиллярную сеть и реологию крови в целом [1]. Особенно остро стоит эта проблема в практической реаниматологии и реабилитологии. Это определяется тем, что при критических состояниях, при кровопотере, сочетанной травме собственные параметры мембран эритроцитов меняются в широких пределах [2–5].

Атомная силовая спектроскопия (АСС) позволяет получать изображения наноповерхности мембран и исследовать их способность деформироваться под действием индентора [6, 7]. По деформации биологической структуры делается заключение о жесткости материала и его механических свойствах [8, 9]. Деформируемость и жесткость мембран эритроцитов меняется при заболеваниях – при сахарном диабете, ишемии миокарда, гипертонии [10, 11], при возникновении опухолей [12, 13].

По силовым кривым, измеренным в поверхностном слое, рассчитывается модуль Юнга, который приписывается всему объему материала [14–16]. В таком контексте измерение жесткости мембраны клетки можно проводить на мембранах, закрепленных на твердой подложке [17]. Но, в этом случае нет возможности получить данные о деформируемости отдельных компонент мембран. Можно лишь оценить модуль Юнга поверхностного слоя. Задача изучения механических свойств мембран эритроцитов с помощью АСС должна быть поставлена иначе. А именно, исследование способности деформироваться внутрь клетки вязко-упругой композитной мембраны на целостной конструкции эритроцита [18, 19].

Модификаторы мембран могут порождать локальные дефекты на поверхности клеток. Измерение жесткости в зонах локальных дефектов может дать дополнительную информацию о структуре дефектов и механических свойствах мембран в целом. Поэтому, для описания биомеханики мембран, необходимо исследовать не просто модуль Юнга поверхностного слоя, но и изменения жесткости мембран в их различных зонах и на разной глубине прогиба. Для этого исследовали действие на клетки модификаторов различной природы: токсический агент гемин, ионы тяжелых металлов — Zn^{2+} , лекарственный фармпрепарат — верапамил.

Цель работы — пошаговое исследование процесса нелинейной деформации мембран эритроци-

Introduction

The ability of red blood cells (RBC) to deform determines the possibility of their passage through capillary network and rheology of a blood [1]. This problem is especially urgent in practical reanimatology and rehabilitology since in critical states due to a blood loss and multitrauma the intrinsic parameters of erythrocyte membranes vary in a wide range [2–5].

The atomic force spectroscopy (AFS) makes it possible to obtain images of the nanosurface of membranes and to study their ability to deform under the influence of the indenter [6, 7]. A conclusion about the firmness of the material and its mechanical properties [8, 9] is made by the deformation of the biological structure. The deformability and rigidity of the erythrocyte membranes varies depends on the disease studied and includes diabetes mellitus, myocardial ischemia, hypertension [10, 11], and tumors [12, 13].

According to the force curves measured in the superficial layer, the Young's modulus is calculated, which is attributed to the entire volume of the material [14–16]. In this context, the measurement of the hardness of the cell membrane can be carried out on membranes fixed on the solid substrate [17]. But in this case, it is not possible to obtain data about the deformability of individual membrane components. One can only estimate the Young's modulus of the surface layer. The task of studying the mechanical properties of erythrocyte membranes with the help of AFS should be set differently. Namely, a study of the ability of the viscoelastic composite membrane to deform inside a cell on an integral erythrocyte construction [18, 19].

Modifiers of membranes may produce local defects on the cell surface. The measurement of the hardness at sites of local defects can give additional information about the structure of defects and the mechanical properties of membranes, in general. Therefore, to describe the biomechanics of membranes, it is necessary to investigate not only the Young's modulus of the superficial layer, but also changes in the rigidity of membranes in their various zones and at different depths of deflection. For this purpose, the effect of modifiers of different nature on the cells was studied: a toxic agent hemin, ions of heavy metals (Zn^{2+}), and a pharmaceutical verapamil.

The purpose of the study was a step-by-step study of the process of a nonlinear deformation of red blood cells membranes under the effect of modifiers of different physico-chemical nature.

тов при действии на них модификаторов различной физико-химической природы.

Материал и методы

Способ измерения деформаций, объект, а так же методика построения и анализа силовых кривых в атомно-силовой спектроскопии была подробно описана в части 1 этой статьи.

Кровь забирали у доноров на добровольной основе при профилактических осмотрах, и все дальнейшие исследования проводили *in vitro*. В исследовании использовали кровь 6 доноров мужского пола от 23 до 34 лет. Все исследования проводили с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г, а также с нормами этического комитета ФНКЦ РР.

Проводили исследования локальной жесткости мембран эритроцитов после воздействия на кровь *in vitro* модификаторов: гемина, ионов тяжелых металлов (Zn^{2+}), лекарственного препарата верапамила. Эти модификаторы имели различную природу и различные механизмы действия на наноструктуру мембран. Важно, что эти модификаторы порождали на мембранах эритроцитов специфические топологические локальные дефекты, характерные только для данного модификатора. Выбор модификаторов продиктован необходимостью получения широкого спектра эффектов их воздействия на наноструктуру и механические свойства мембран.

Гемин — продукт окисления гемоглобина. Мalaria (серповидные клетки), ишемия, кровопотеря, кровотечение из эрозий желудка могут привести к формированию гемина [2, 18, 20]. Ионы Zn^{2+} вызывают кластеризацию белковых структур и порождают локальные дефекты мембран [21, 22]. Верапамил, используемый при лечении гипертонии, стенокардии, тахикардии и кардиомиопатии, является одним из часто назначаемых блокаторов кальциевых каналов [23].

В работе использовали сухой гемин (Sigma, USA). 50 мг сухого гемина растворяли в 0,1 М раствора NaOH в дистиллированной воде. Конечная концентрация гемина в крови *in vitro* составляла 1,5 мМ. Раствор соли $ZnSO_4$ (Sigma, USA) добавляли в цельную кровь. Концентрация ионов Zn^{2+} в крови *in vitro* составляла 2 мМ. Концентрация верапамила гидрохлорида (Nycomed, Austria) в крови *in vitro* составляла 0,6 мМ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартной программы Origin 9, (Origin Lab Corporation, USA). Строили гистограммы, определяли среднее значение, величину среднеквадратического отклонения и получали интервальную оценку, оценку достоверности полученных результатов, оценку достоверности различий. Достоверность различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-way, ANOVA).

Результаты и обсуждение

Процесс индентации зонда в мембраны эритроцита при действии гемина

Гемин образует домены на поверхности мембран [24]. Пример наноповушности мембраны эритроцита после действия гемина представлен на рис. 1, а. Показаны области больших доменов (350–1000) нм — «Ld», области малых доменов

Materials and Methods

The method of deformations measuring, the object, as well as the procedure of plotting and analyzing of force curves in the atomic force spectroscopy has been described in details in Part 1 of this article.

Blood was collected from donors on a voluntary basis during preventive examinations, and all further studies were performed *in vitro*. Blood from 6 male donors aged from 23 to 34 years old was used in the study. All studies were carried out in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki by the World Medical Association «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects», as amended in 2000, as well as with the requirements of the Ethics Committee of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology.

Studies of local hardness of erythrocyte membranes after *in vitro* exposure of blood to modifiers: hemin, heavy metal ions (Zn^{2+}), verapamil. These modifiers had different nature and different mechanisms of action on the nanostructure of the membranes. It is important that these modifiers generated specific topological local defects on the erythrocyte membranes, which are characteristic only to this modifier. The choice of modifiers is substantiated by the need to obtain a wide range of effects of their influence on the nanostructure and mechanical properties of membranes.

Hemin is a product of hemoglobin oxidation. Malaria, sickle cells, ischemia, blood loss, bleeding from gastric erosions can lead to the formation of hemin [2, 18, 20]. Zn^{2+} ions cause clustering of protein structures and generate local membrane defects [21, 22]. Verapamil is one of the most commonly prescribed calcium channel blockers, used in the treatment of hypertension, angina pectoris, tachyarrhythmia and cardiomyopathy [23].

Dry hemin was used in the study (Sigma, USA). 50 mg of dry hemin was dissolved in a 0.1 M solution of NaOH in distilled water. The final *in vitro* concentration of hemin in the blood was 1.5 mM. A $ZnSO_4$ solution (Sigma, USA) was added to the whole blood. The *in vitro* concentration of Zn^{2+} ions in the blood was 2 mM. The *in vitro* concentration of verapamil hydrochloride (Nycomed, Austria) in blood was 0.6 mM.

The statistical processing of data was carried out using the standard Origin 9 software, (Origin Lab Corporation, USA). The histograms were constructed, the mean value, the standard deviation value were determined and an interval estimate, an estimate of the reliability of the obtained results, and an estimate of the reliability of the differences were obtained. The reliability of the differences was assessed using single-factor analysis of variance (One-way, ANOVA).

Results and Discussion

Process of probe indentation into RBC membrane under the effect of hemin

Hemin forms domains on the membrane surface [24]. An example of the nanosurface of the red blood cell membrane after the action of hemin is shown in fig. 1, a. Zones of large domains (350–1000 nm), «Ld», zones of small domains (200–300) nm, «Sd», and zones of flat membranes surface, «Fl», are shown. The characteristic size of granular structures in domains is 100–120 nm, which is close to the characteristic cell size of the spectrin matrix. The sizes of domains are determined by the number of grains in it [25].

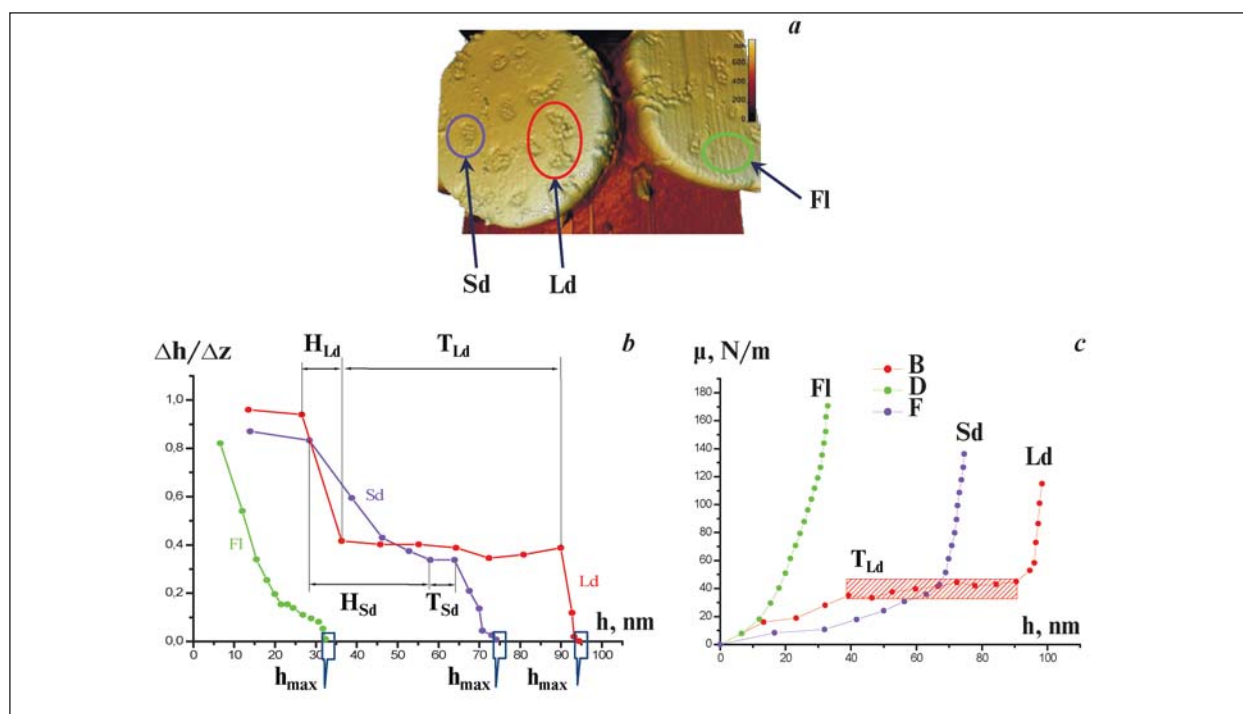


Рис. 1. Наноповерхность мембран эритроцитов при действии гемина.

Fig. 1. Nanosurface of red blood cell membranes under the effect of hemin.

Note. *a* – functions $\Delta h/\Delta z(h)$ for the flat surface *Fl*, zone of the large domain *Ld*, zone of the small domain *Sd*; *b* – function $\mu(h)$ for the same zones; *c* – H_{Sd} and H_{Ld} are the zones of tension in the areas *Ld* and *Sd*, T_{Sd} and T_{Ld} are the zones of plasticity in the same areas. h_{max} is the depth of the indenter stop.

Примечание. *a* – функции $\Delta h/\Delta z(h)$ для плоской поверхности *Fl*, области большого домена *Ld*, области малого домена *Sd*; *b* – функции $\mu(h)$ для тех же областей; *c* – H_{Sd} и H_{Ld} – зоны натяжения в областях *Ld* и *Sd*, T_{Sd} и T_{Ld} – зоны пластичности в тех же областях. h_{max} – глубина останова индентора.

(200–300) нм – «Sd» и области плоской поверхности мембран – «Fl». Характерный размер зернистых структур в доменах составляет 100–120 нм, что близко к характерным размерам ячейки спектринового матрикса. Размеры доменов определяются количеством зерен в нем [25].

Привели зависимости $\Delta h/\Delta z(h)$ (рис. 1, *b*) и $\mu(h)$ (рис. 1, *c*) для трех выделенных областей клетки, показанных на рис. 1, *a*. Процесс погружения зонда в области плоской поверхности (рис. 1, *Fl*) был похож на такой же процесс на планоците (часть 1, рис. 4, *Pl*). Функция $\Delta h/\Delta z(h)$ падала от 0,8 ($h=6$ нм) до 0 на глубине 32 нм. Процесс погружения зондов в области доменов *Sd* и *Ld* отличается от такового для плоской поверхности этой же клетки (рис. 1, *b*). В областях доменов регистрировали характерные зоны натяжения H_{Sd} и H_{Ld} и зоны пластичности композитного материала мембран T_{Sd} и T_{Ld} для малого и большого доменов соответственно. В зонах *H* коэффициент локальной жесткости μ мембран возрастал по мере роста h , а зонах *T* коэффициент μ почти не менялся. Наиболее выраженными были эти зоны для большого домена. В зоне H_{Ld} (26–36 нм) $\Delta h/\Delta z$ падала от 0,94 до 0,41. Затем возникала зона пластичности – T_{Ld} (36–90 нм). В этой зоне $\Delta h/\Delta z$ практически не уменьшалась (0,41–0,38). На глубине $h=94$ нм зонд прекратил погружение в мембрану. В области малого домена процесс погру-

Dependences $\Delta h/\Delta z(h)$ (fig. 1, *b*) and $\mu(h)$ (Fig. 1c) are presented for the three selected cell zones, shown in Figure 1a. The process of probe introduction into the zones of flat surface (fig. 1, *Fl*) was similar to the same process on the planocyte (part 1, fig. 4, *Pl*). The function $\Delta h/\Delta z(h)$ fell from 0.8 ($h=6$ нм) to 0 at the depth 32 нм. The process of probes indentation into the *Sd* and *Ld* domain zones differ from that for a flat surface of the same cell (fig. 1, *b*). In the domain zones, characteristic H_{Sd} and H_{Ld} tension zones and the zones of plasticity of the membrane composite material T_{Sd} and T_{Ld} for small and large domains, respectively, were registered. In zones *H*, the local membranes hardness coefficient μ increased with increase of h ; and in zones *T* the coefficient μ almost did not change. These zones were more expressed for the large domain. In the zone H_{Ld} (26–36 нм), $\Delta h/\Delta z$ fell from 0.94 to 0.41. Then a zone of plasticity T_{Ld} (36–90 нм) appeared. In this zone, $\Delta h/\Delta z$ practically did not decrease (0.41–0.38). At a depth of $h=94$ нм, the probe stopped its indentation into the membrane. In the zone of a small domain, the indentation process was similar. The tension zone H_{Sd} was wider (28–58 нм), and the drop of $\Delta h/\Delta z$ was from 0.83 to 0.3. The plasticity zone T_{Sd} was from 58 to 64 нм, and the maximum value of the probe indentation was $h=74$ нм. The function $\mu(h)$ (fig. 1, *c*) for a flat zone of the membrane *Fl* was an increasing one, similar to this function for the planocyte

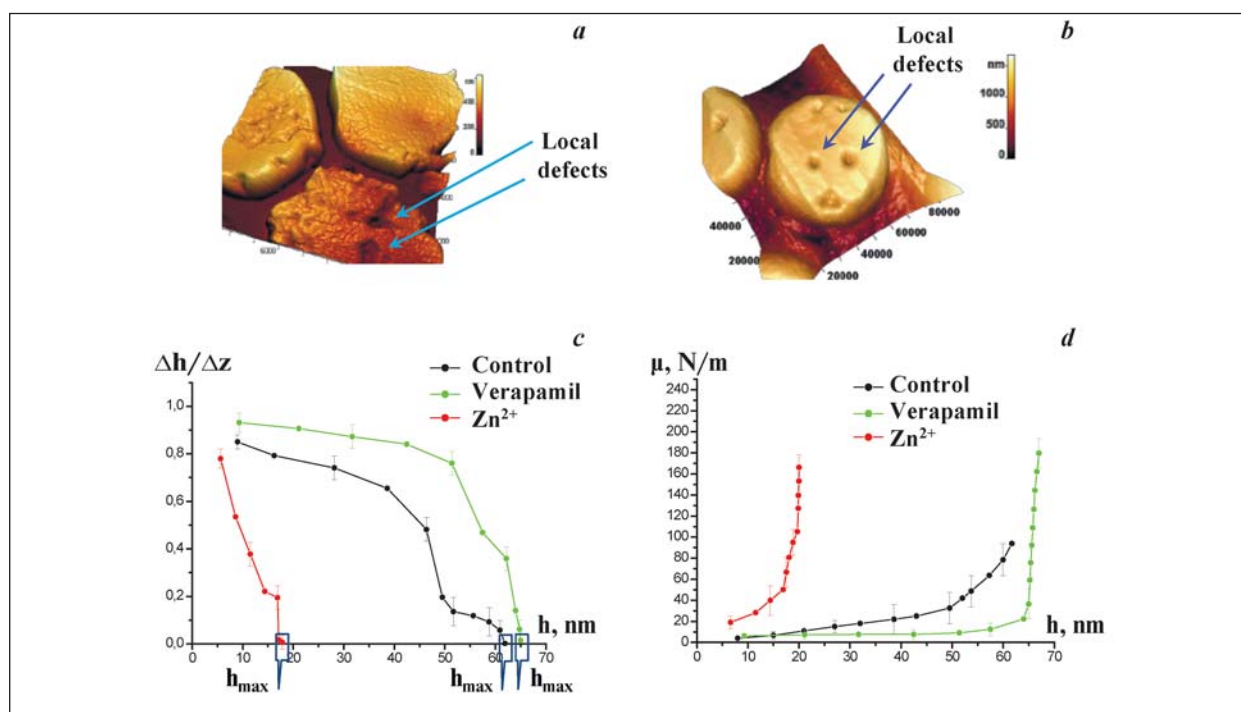


Рис. 2. Локальные дефекты мембран эритроцитов при действии ионов Zn^{2+} (a) и верапамила (b).

Fig. 2 Local defects of erythrocyte membranes under the effect of Zn^{2+} ions (a) and verapamil (b).

Note. c – functions $\Delta h/\Delta z(h)$ for normal discocyte (control), under the effect of Zn^{2+} ions and verapamil; d – the function $\mu(h)$ for the same cells. h_{max} is a depth of the indenter stop.

Примечание. c – функции $\Delta h/\Delta z(h)$ для нормального дискоцита (контроль), при действии ионов Zn^{2+} и верапамила; d – функции $\mu(h)$ для тех же клеток. h_{max} – глубина останова индентора.

жения был подобным. Зона натяжения H_{sd} была шире: (28–58 нм), а падение $\Delta h/\Delta z$ составило от 0,83 до 0,3. Зона пластичности T_{sd} была уже: от 58 до 64 нм, а максимальное значение погружения зонда $h=74$ нм. Функция $\mu(h)$ (рис. 1, c) для плоского участка мембраны Fl была нарастающей, подобной этой функции для планоцита (часть 1, рис. 4, c). Для большого домена Ld функция $\mu(h)$ имела характерный плоский участок T_{Ld} внутри которого, величина коэффициента локальной жесткости μ мембраны практически не изменялась. Этот участок выделен на рис. 1, c цветным прямоугольником. При локальной деформации мембраны на глубину $h=90$ нм коэффициент μ резко возрастал и это приводило к остановке погружения зонда.

Процесс индентации зонда в мембраны при действии ионов Zn^{2+} и верапамила.

На рис. 2 представили эритроциты с дефектами мембран, вызванными действием ионов цинка и блокатора кальциевых каналов верапамила. Ионы тяжелых металлов и, в частности Zn^{2+} , при высоких концентрациях (2 мМ и более) всегда вызывают локальные дефекты мембран (рис. 2, a) [26, 27]. Верапамил в клинических концентрациях не вызывает разрушения мембран. В данном исследовании использовали десятикратную дозу препарата *in vitro*, которая вызывала токсический эффект, и, как следствие, специфические локальные дефекты мембран (рис. 2, b).

(part 1, fig. 4, c). For a large domain Ld , the function $\mu(h)$ had a characteristic flat zone T_{Ld} within which the value of the local hardness coefficient μ of the membrane remained practically unchanged. This zone is highlighted in fig. 1, c as a colored rectangle. At local deformation of the membrane to the depth $h=90$ nm, the coefficient μ sharply increased resulting in the stop of the probe indentation.

The process of probe indentation into membranes under the effect of Zn^{2+} ions and verapamil.

Red blood cells with membrane defects, caused by the effect of zinc ions and the calcium channel blocker verapamil are shown in fig. 2. Ions of heavy metals and, in particular, Zn^{2+} , at high concentrations (2 mM and more) always cause local membrane defects (fig. 2, a) [26, 27]. Verapamil in clinical concentrations does not cause destruction of membranes. This study used a tenfold dose of the drug *in vitro*, which caused a toxic effect, and as a result, specific local membrane defects (fig. 2, b).

The function $\Delta h/\Delta z(h)$ for membranes damaged by zinc ions had the character of a tension zone, it decreased almost linearly. The probe stopped its indentation at the depth of $h=18$ nm, thus indicating a 3.6-fold increase in hardness as compared to the normal limits. The same function for verapamil practically repeated the normal curve, and the probe was indented at 65 nm, as under normal conditions (64 nm) (fig. 2, c). The hardness coefficient $\mu(h)$ for verapamil

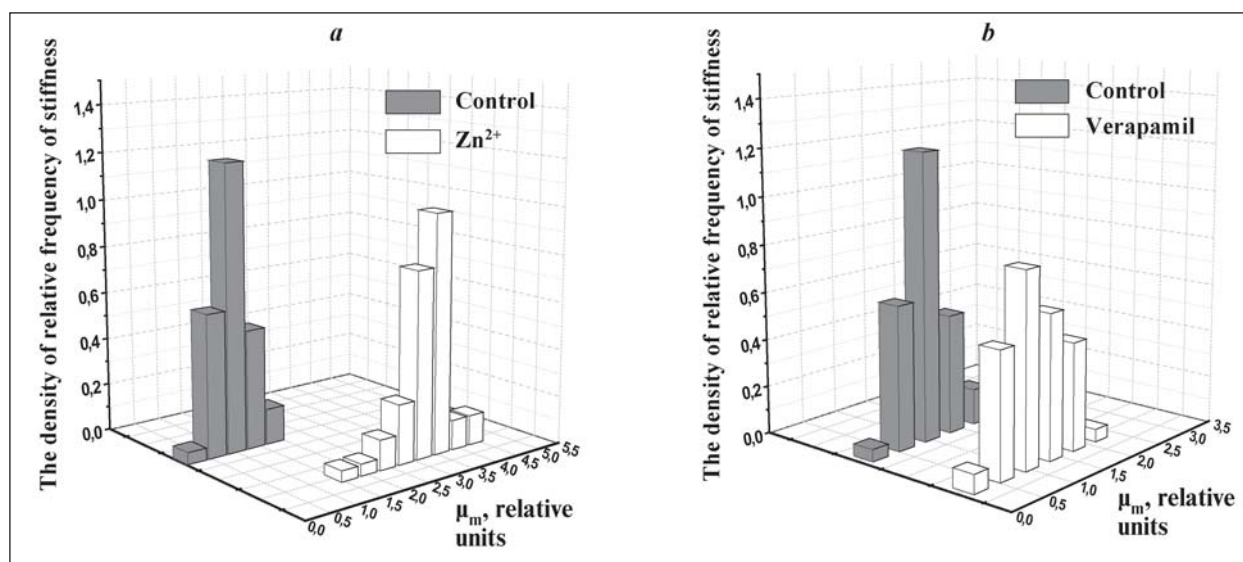


Рис. 3. Гистограммы плотности относительных частот для мембран эритроцитов при действии ионов Zn^{2+} (a) и верапамила (b).
Fig. 3. Histograms of the density of relative frequencies for erythrocyte membranes under the effect of Zn^{2+} ions (a) and verapamil (b).
Note. The coefficient of hardness μ is plotted along the abscissa axis, and density of relative frequencies is plotted along the ordinate axis.
Примечание. По оси абсцисс – коэффициент жесткости μ , по ординате – относительная плотность частот.

Функция $\Delta h/\Delta z$ (h) для мембран, поврежденных ионами цинка, имела характер зоны натяжения – почти линейно убывала. Зонд прекратил погружение уже на глубине $h=18$ нм, что указывает на увеличение жесткости в 3,6 раза по сравнению с нормой. Эта же функция для верапамила практически повторяла нормальную кривую, а зонд погрузился на 65 нм, как и в норме (64 нм) (рис. 2, c). Коэффициент жесткости μ (h) для верапамила практически не менялся на протяжении всего процесса погружения зонда и оставался на уровне нормы (рис. 2, d).

Если ставится задача оценки средней жесткости мембран эритроцитов по ансамблю клеток, то подход к ее решению должен быть иным [28]. За оценку средней жесткости в зоне индентации можно выбрать параметр h_{max} . В этом случае в разных областях тора дискоцита надо m раз измерить величину h_{max} для n клеток и усреднить ее по некоторому ансамблю. Для иллюстрации на рис. 3 приведены гистограммы распределений средней жесткости мембран эритроцитов при действии на кровь модификаторов мембран: ионов тяжелых металлов (Zn^{2+}) и блокатора кальциевых каналов – верапамила.

В данном примере были измерены величины h_{max} на 6 точках торов 34 эритроцитов для контрольной группы и по столько же для групп действия каждого модификатора. Усреднение и построение гистограмм проводили по ансамблю 204 точек для каждой группы. Ионы цинка (2 mM *in vitro*) вызывали возникновение локальных дефектов на мембране [26, 27] и увеличивали ее среднюю жесткость в 3,6 раза.

Средняя локальная жесткость мембраны после воздействия на кровь ионами цинка и верапамила ($M \pm m$) (таблица).

did not change practically during the entire process of the probe indentation and remained at the normal level (fig. 2, d).

If there is a task to assess the average hardness of erythrocyte membranes over the ensemble of cells, then the approach to its solution should be different [28]. The parameter h_{max} is taken as the average hardness in the indentation zone. In this case, in different zones of the discocyte torus we should measure the value h_{max} m times for n cells and average it over a certain ensemble. For illustration, the histograms of distributions of the average hardness of erythrocyte membranes are shown in fig. 3 under the effect of the modifiers of membranes on blood: ions of heavy metals (Zn^{2+}) and a calcium channel blocker verapamil.

In this example, the values h_{max} were measured at 6 points of the torus of 34 red blood cells for the reference group and the same amount for the groups of action of each modifier. The averaging and plotting of the histograms were carried out using an ensemble of 204 points for each group. Zinc ions (2 mM *in vitro*) caused local defects on the membrane [26, 27] and increased its average hardness by 3.6-fold.

Verapamil in a concentration that is 8–10 times as high as the clinical dose caused damage of the membrane nanostructure [2], but in this case it did not change their average hardness, that remained similar to that in the reference group ($P < 0.05$).

Each component of the composite membrane has its own mechanical properties. Soft, practically transparent for the probe lipid bilayer is located on the external surface. Spectrin matrix is a dynamically changing structure, consisting of stiff fibers of spectrin, forming a continuous net throughout the whole cell with the average cell size of 80–100 nm [28]. Spec-

**Средняя локальная жесткость мембраны после воздействия на кровь ионами цинка и верапамила ($M \pm m$).
Average local membrane hardness after the effect of zinc ions and verapamil ($M \pm m$) on blood.**

Parameter	Values of parameter in groups	
C, rel. units	Reference 1.0 $\pm$ 0.4	Reference 1.0 $\pm$ 0.6
	Zinc ions 3.6 $\pm$ 1.2*	Verapamil 1.1 $\pm$ 0.3

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

Примечание. Parameter – параметр; Values of ... in groups – значения в группах; Reference – контроль; Zinc ions – ионы цинка; Verapamil – верапамил; C, rel. units – К, отн. ед. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Верапамил в концентрации, в 8–10 раз превышающей клиническую дозировку, вызывал повреждения наноструктуры мембран [2], но при этом не изменял их среднюю жесткость, которая оставалась на уровне контроля ($p < 0,05$).

Каждая составляющая композитной мембраны имеет собственные механические свойства. Сверху – мягкий, практически прозрачный для зонда, липидный бислой. Спектриновый матрикс – динамично изменяющаяся структура, состоящая из жестких нитей спектрина, образующих непрерывную сетку по всему объему клетки со средним размером ячейки – 80–100 нм [28]. Спектриновая нить – тетрамер, состоящая из спиральных α и β мономеров, соединенных микрофиламентами актина. Длина нити может варьировать в широком диапазоне: от 50 и менее до 260 нм [29, 30]. Связываясь с внутренней стороной мембраны с помощью белков band 4.1, band 3, анкирина, актина и других, спектрин стабилизирует фосфолипидный слой и ограничивает латеральную диффузию интегральных белков.

В силу многочисленных и достаточно прочных связей между фосфолипидным бислоем и спектриновым матриксом при действии на клетку индентора эти структуры ведут себя как единая неоднородная (в смысле упруго-эластичных свойств) композитная мембрана клетки.

Процесс погружения зонда в мембрану эритроцита после действия гемина (рис. 1) имел иные тенденции по сравнению с кинетикой погружения в нормальный эритроцит, представленной на рис. 4, часть 1.

Гемин (солянокислый гематин) нарушает конформацию спектрина, белка band 4,1 и ослабляет связь между ними [31]. Он модифицирует конформацию соединительного комплекса «спектрин – белки band 4,1, band 3», индуцирует образование локальных дефектов на поверхности мембран [2, 5, 32]. Эффект модификации матрикса проявляется на процессе погружения зонда в мембрану клетки, на которую подействовали гемом.

В зонах доменов графики $\Delta h / \Delta z$ (h) имели специфические, характерные только для них особенности. На этих графиках присутствуют зоны натяжений H_{sd} и H_{ld} , когда градиент функции $\Delta h / \Delta z$ (h) максимальный, и зоны пластичности T_{sd} и T_{ld} , когда этот градиент близок к 0.

Зоны натяжений H_i – это участки h_i , в которых коэффициент локальной жесткости μ возрас-

trin fiber is a tetramer consisting of spiral α and β monomers connected by actin microfilaments. The length of the fiber can vary over a wide range: from 50 to less than 260 nm [29, 30]. Binding to the inner side of the membrane by means of band 4.1 and band 3 proteins, ankyrin, actin and others, spectrin stabilizes the phospholipid layer and limits lateral diffusion of integral proteins.

Due to the numerous and quite strong links between the phospholipid bilayer and the spectrin matrix under the action of the indenter on the cell, these structures behave as a single heterogeneous (in the sense of its elastic properties) composite cell membrane.

The process of the probe indentation into the erythrocyte membrane after the action of hemin (fig. 1) had other tendencies compared to kinetics of indentation in the normal red blood cell, presented in fig. 4 part 1.

Hemin (hydrochloric acid hematin) disrupts the conformation of spectrin, band 4.1 protein and weakens the bond between them [31]. It modifies the conformation of the «spectrin-protein band 4.1, band 3» binding complex and induces the formation of local defects on the membrane surface [2, 5, 32]. The effect of modifying the matrix is manifested in the immersion of the probe into the cell membrane, which was affected by the hemin.

In the zones of domains, the graphs $\Delta h / \Delta z$ (h) had specific features, typical for them alone. On these graphs, there are tension zones H_{sd} and H_{ld} , when the gradient of the function $\Delta h / \Delta z$ (h) is maximal, and the plasticity sites T_{sd} and T_{ld} , when this gradient is close to 0.

The tension zones H_i are the sites h_i in which the local hardness coefficient μ increases, and the indenter immersion slows down sharply. In the zones of plasticity of T_i , the coefficient of local hardness μ remains practically unchanged (Fig. 1c), and, consequently, Δh does not change in this region. The dimensions of the tension zones and the plasticity zones of H_i and T_i depend on the size of the domains formed on the surface of the membranes as a result of the action of hemin.

Before the tension zones H_{sd} and H_{ld} , the probe was introduced in the cell membrane almost freely. The differential Δh_i was only 0.1. The probe was introduced up to the indicated depths and reached the matrix. For these values of h_i , the matrix was in an unstressed state and deformed (deflected) freely, without tension. This is the plastic deformation membrane zone. In the zones H_i , the hardness of the medium in-

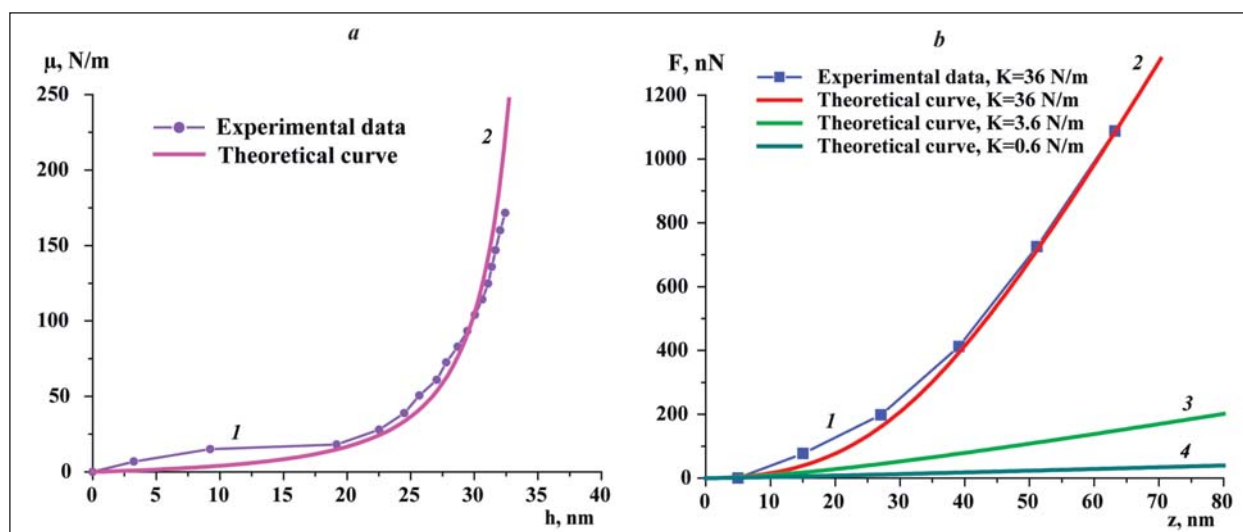


Рис. 4. Зависимости: $\mu(h)$ модельные и экспериментальные (а), $F(z)$ для различных значений K (б).
Fig.4. Model and experimental dependences $\mu(h)$ (а), $F(z)$ for different K values (б).

тает, и погружение индентора резко замедляется. В зонах пластичности T_i коэффициент локальной жесткости μ остается практически неизменным (рис. 1, с), а, следовательно, и Δh не меняется в этой области. Размеры зон натяжения и зон пластичности H_i и T_i зависят от размеров доменов, образовавшихся на поверхности мембран в результате действия гемина.

До зон натяжения H_{sd} и H_{ld} , зонд погружался в мембрану клетки почти свободно. Перепад Δh_i составил всего 0,1. Зонд погрузился до указанных глубин и достиг матрикса. Для этих значений h_i матрикс находился в ненапряженном состоянии и деформировался (прогибался) свободно, без натяжения. Эта область пластичной деформации мембраны. В зонах H_i жесткость среды резко возрастала. Перепад $\Delta h/\Delta z$ составлял 0,5 для области малого домена Sd и 0,53 в области большого домена Ld . Матрикс начинал упруго деформироваться. Его нити растягивались, создавая практически максимальную спиральную упругость среды. Когда зонд погружался в мембрану на величину, близкую к h_{max} , спектриновая нить, уже потерявшая спиральную упругость (конфигурацию), растягивалась до максимальной возможной длины. После этого нить становилась почти абсолютно жесткой, и зонд прекращал движение – $\Delta h=0$.

В контексте рассмотренной задачи перспективно было бы поставить эксперименты по изучению упругих свойств матрикса на выделенной спектриновой сети. Хотя такие опыты проводились [33], интерпретация их результатов на целую клетку крови на сегодня – трудно разрешимая задача.

Кроме рассмотренных структур мембраны эритроцита на величины Δh и h_{max} может влиять внутреннее содержание клетки. Это гемоглобин и цитоплазма. Учитывая, что молекула гемоглобина

creased sharply. The difference $\Delta h/\Delta z$ was 0.5 for the small domain Sd and 0.53 for the large domain Ld . Matrix began to be deformed elastically. Its fibers were stretched, creating almost the maximum spiral elasticity of the medium. When the probe is introduced into the membrane at a depth close to h_{max} , the spectral fiber that has already lost its spiral elasticity (configuration) is stretched to the maximum possible length. After that, the thread became almost completely hard, and the probe stopped its movement ($\Delta h=0$).

In the context of the considered problem, it would be perspective to arrange experiments to study the elastic properties of the matrix on the isolated spectrin network. Although such experiments are conducted [33], but the extrapolation of their results the whole blood cell is still a difficult problem.

In addition to the considered structures of the red blood cell membrane, the internal content of the cell may influence on the values Δh and h_{max} . This is hemoglobin and cytoplasm. Considering that the molecule of hemoglobin has a size of about 5 nm and these molecules are freely immersed in the liquid medium of cytoplasm, this may be modeled by a drop of liquid in a soft coating [18, 34]. The influence of these medium on the measurement of μ membrane is insignificant [35].

Modeling of the process of erythrocyte membrane deformation. We will consider the «membrane – probe with cantilever» system as consistently connected springs with hardness coefficients μ and K , respectively. The hardness of the probe is an infinitely large value, so the coefficient K is entirely determined by the hardness of the cantilever.

Under the conditions of the presented experiments, when the piezo scanner is raised on the height of z , the probe enters the membrane to the depth h (deformation of the membrane), while the cantilever deformation take place (displacement of the end of the balk) at a level L . The point $z=0$ is the point of contact

имеет размер порядка 5 нм и эти молекулы свободно погружены в жидкую среду цитоплазмы, это влияние можно моделировать каплей жидкости в мягкой оболочке [18, 34]. Влияние такой среды на измерение μ мембраны пренебрежимо мало [35].

Моделирование процесса деформации мембран эритроцитов. Систему «мембрана – зонд с кантилевером» рассматривали как последовательно соединенные пружины с коэффициентами жесткости μ и K соответственно. Жесткость зонда – бесконечно большая величина, поэтому коэффициент K целиком определяется жесткостью кантилевера.

В условиях представленных опытов при подъеме пьезосканера на величину z зонд входит в мембрану на глубину h (деформация мембраны), при этом происходит деформация кантилевера (смещение конца балки) на величину L . Точка $z=0$ – точка касания зонда с мембраной, тогда: $z>0$, $h>0$, $L>0$. Связь h , z и L определяли соотношением:

$$h=z-L, (1).$$

В модели сделали следующие допущения:

Коэффициент жесткости кантилевера K не изменяется в ходе измерения.

Коэффициент жесткости мембраны μ нелинейно зависит от h . Это обусловлено изменением механических свойств мембраны по мере ее деформации, в частности модификацией конфигурации спектринного матрикса [36].

Пусть:

$$\mu(h) = \frac{a}{(h-b)^2} + c, (2)$$

где a , b , c – параметры, $c = -a/b^2$.

Коэффициент a определяет, крутизну функции $\mu(h)$, то есть, на сколько резко изменяется μ по мере погружения зонда в мембрану. Коэффициент b имеет размерность и физический смысл h_{max} .

На рис. 4 представили график зависимости $\mu(h)$.

Эта зависимость согласуется с данными изменения механических свойств при изменении конфигурации спектринных нитей [37].

Условие равновесия: сила со стороны кантилевера равна силе со стороны мембраны:

$$F = K \cdot L = \int_0^h \mu(h) dh, (3).$$

С помощью ряда математических преобразований и с учетом (1), (2), (3) получаем графики зависимостей $F(z)$ и $\mu(h)$ для впадины дискоцита (рис. 4).

При $h \rightarrow h_{max}$ коэффициент жесткости мембраны стремится к бесконечности ($\mu \rightarrow \infty$), что и является причиной остановки индентора. При этом коэффициент жесткости всей системы $K_{сист}$ (последовательно соединенных пружин с коэффициентами K и μ будет стремиться к жесткости кантилевера: $K_{сист} \rightarrow K$.

На практике уже при $\mu \approx 5K$ коэффициент жесткости всей системы $K_{сист}$ становится достаточно большим, что бы вызвать остановку индентора. В модели – это величина $b=38$ нм, а в эксперименте

of the probe with the membrane, then $z>0$, $h>0$, $L>0$. The relationship between h , z and L is defined by the relation:

$$h=z-L, (1).$$

The following assumptions are made in the model:

1. The cantilever hardness coefficient K is not changed during the measurement.

2. The membrane hardness coefficient μ depends on h nonlinearly. This is caused by the change in the mechanical properties of the membrane as it deforms, in particular by modification of the configuration of the spectrin matrix [36].

Let us introduce the equation:

$$\mu(h) = \frac{a}{(h-b)^2} + c, (2)$$

where a , b , c are the parameters, $c = -a/b^2$.

The coefficient a determines the steepness of the function $\mu(h)$, that is, how sharply μ varies as the probe enters the membrane. The coefficient b has dimension and a physical meaning of h_{max} .

The $\mu(h)$ dependence curve is presented in fig. 4.

This dependence agrees with the data on the change in the mechanical properties when the configuration of spectral fibers is changed [37].

The condition of equilibrium: the cantilever force is equal to the membrane force:

$$F = K \cdot L = \int_0^h \mu(h) dh, (3).$$

Using a number of mathematical transformations and taking into account (1), (2) and (3), we obtain the graphs of dependencies $F(z)$ and $\mu(h)$ for the discocyte cavity (fig. 4).

For $h \rightarrow h_{max}$, the membrane hardness coefficient tends to infinity ($\mu \rightarrow \infty$), which is the reason for stop of the indenter. In this case, the hardness coefficient of the entire system $K_{сист}$ (successively connected springs with coefficients K and μ) will tend to the hardness of the cantilever: $K_{сист} \rightarrow K$.

In practice, even at $\mu \approx 5K$, the hardness coefficient of the entire system $K_{сист}$ grows enough to cause the stop of indenter. In the model, the value $b=38$ нм, and in the experiment for the discocyte cavity (part 1, fig. 4, b), the probe stopped at a depth of $h_{max}=35$ нм. Therefore, in the experimental dependences of $\mu(h)$ near the point h_{max} , the graphs do not become vertical ($\mu \rightarrow \infty$), but go at the some angle $\gamma < \pi/4$ (part 1, fig. 4, c). This is facilitated by the frictional forces (not included in the model) between the surfaces of the indenter and the membrane.

As it is seen in the graphs in fig. 4 at a given coefficients a and b , the dependences $F(z)$ and $\mu(h)$ obtained at the modeling adequately describe these dependences obtained in the experiment.

Conclusion

The process of elastic deformation of membrane is shown as the probe is introduced at the sites of local defects caused by modifiers of various nature. The

для впадины дискоцита (часть 1, рис. 4, *b*) зонд останавливался на меньшей глубине — $h_{max} = 35$ нм. Поэтому на экспериментальных зависимостях $\mu(h)$ около точки h_{max} графики не становятся вертикальными ($\mu \rightarrow \infty$), а идут под некоторым углом $\gamma < \pi/4$ (рис. 4, *c*, часть 1). Этому способствуют и силы трения (не учитываются в модели) между поверхностями индентора и мембраны.

Как следует из графиков на рис. 4 при заданных коэффициентах a и b зависимости $F(z)$ и $\mu(h)$, полученные при моделировании, адекватно описывают эти зависимости, полученные в эксперименте.

Заключение

Показали процесс упруго-эластичной деформации мембраны по мере индентации зонда в областях локальных дефектов, вызванных модификаторами различной природы. На один и тот же шаг смещения Δz пьезосканера зонд погружался на разные дискретные величины Δh , которые являются функциями структуры мембраны. В областях доме-

probe is inserted during the same step of the piezo scanner Δz displacement at different discrete values Δh , that represent the functions of the membrane structures. In the domain zones, tension and plasticity zones appeared under the effect of hemin. Molecular mechanisms of different types of nonlinear deformations occurring under the effect of different toxins were discussed. The results of the study may be of interest both for fundamental researchers of the blood cell properties and for future studies in translational reanimatology and rehabilitology.

нов при действии гемина возникали зоны натяжения и зоны пластичности. Обсудили молекулярные механизмы различных видов нелинейных деформаций, возникающих при действии различных токсинов. Результаты работы могут представлять интерес как для фундаментальных исследований свойств клеток крови, так и для практической реаниматологии и реабилитологии.

Литература

1. Хромова В.С., Мышкин А.Е. Коагуляция цинк-модифицированного гемоглобина. *Журнал общей химии*. 2002; 72 (10): 1645–1649.
2. Gudkova O.Ye., Bushueva A.V., Kozlov A.P., Chernysh A.M. Nanostructure and local rigidity of red blood cells (RBC) under influence of membrane modifiers and ionizing radiation. *Conf. Proc. CLINAM*. 2013; 6: 172–173.
3. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Borshegovskaya P.Y., Bliznjuk U.A., Rysaeva R.M., Gudkova O.Y. Comparison of red blood cell membrane microstructure after different physicochemical influences: atomic force microscope research. *J. Crit. Care*. 2010; 25 (3): 539.e1–539.e12. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.02.007. PMID: 20381299
4. Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е. Влияние перинатальной гипоксии на морфологию эритроцитов у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (2): 14–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-14-23
5. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Афанасьев А.В., Зарзешский Ю.В., Рыжков И.А., Козлова Е.К., Черныш А.М. Влияние перфорации на наноструктуру мембран дискоцита и стоматоцита после острой кровопотери. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (2): 32–39. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-32-39
6. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Kuzovlev A. Nanodefects of membranes cause destruction of packed red blood cells during long-term storage. *Exp. Cell. Res.* 2015; 337 (2): 192–201. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.07.009. PMID: 26169694
7. Черныш А.М., Козлова Е.К., Мороз В.В., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Козлов А.П., Манченко Е.А. Нелинейные локальные деформации мембран эритроцитов: нормальные эритроциты (часть 1). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 58–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-58-68
8. Roduit C., van der Goot F.G., De Los Rios P., Yersin A., Steiner P., Dietler G., Catsicas S., Lafont F., Kasas S. Elastic membrane heterogeneity of living cells revealed by stiff nanoscale membrane domains. *Biophys. J.* 2008; 94 (4): 1521–1532. DOI: 10.1529/biophysj.107.112862. PMID: 17981897
9. Voitchovsky K., Antoranz Contera S., Kamihira M., Watts A., Ryan J.F. Differential stiffness and lipid mobility in the leaflets of purple membranes. *Biophys. J.* 2006; 90 (6): 2075–2085. DOI: 10.1529/biophysj.105.072405. PMID: 16387758
10. Buys A.V., Van Rooy M.J., Soma P., Van Papendorp D., Lipinski B., Pretorius E. Changes in red blood cell membrane structure in type 2 diabetes: a scanning electron and atomic force microscopy study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013; 12: 25. DOI: 10.1186/1475-2840-12-25. PMID: 23356738
11. Kuznetsova T.G., Starodubtseva M.N., Yegorenkov N. I., Chizhik S.A., Zhdanov R.I. Atomic force microscopy probing of cell elasticity. *Micron*. 2007; 38 (8): 824–833. DOI: 10.1016/j.micron.2007.06.011. PMID: 17709250
12. Li M., Liu L., Xi N., Wang Y., Dong Z., Xiao X., Zhang W. Atomic force microscopy imaging and mechanical properties measurement of red blood cells and aggressive cancer cells. *Sci. China Life Sci.* 2012; 55 (11): 968–973. DOI: 10.1007/s11427-012-4399-3. PMID: 23160828
13. Yu M., Wang J., Wang H., Dong S. Calculation of the intracellular elastic modulus based on an atomic force microscope micro-cutting system. *Chin. Sci. Bull.* 2012; 57 (15): 1868–1872. DOI: 10.1007/s11434-012-5053-y
14. Sirghi L., Ponti J., Broggi F., Rossi F. Probing elasticity and adhesion of live cells by atomic force microscopy indentation. *Eur. Biophys. J.* 2008; 37 (6): 935–945. DOI: 10.1007/s00249-008-0311-2. PMID: 18365186

References

1. Khromova V.S., Myshkin A.E. Coagulation of zinc-modified hemoglobin. *Rus. J. Gen. Chem.* 2002; 72 (10): 1645–1649. DOI: 10.1023/A:1023356221708. [In Russ., In Engl.]
2. Gudkova O.Ye., Bushueva A.V., Kozlov A.P., Chernysh A.M. Nanostructure and local rigidity of red blood cells (RBC) under influence of membrane modifiers and ionizing radiation. *Conf. Proc. CLINAM*. 2013; 6: 172–173.
3. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Borshegovskaya P.Y., Bliznjuk U.A., Rysaeva R.M., Gudkova O.Y. Comparison of red blood cell membrane microstructure after different physicochemical influences: atomic force microscope research. *J. Crit. Care*. 2010; 25 (3): 539.e1–539.e12. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.02.007. PMID: 20381299
4. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E. The effect of perinatal hypoxia on red blood cell morphology in newborns. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (2): 14–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-14-23. [In Russ., In Engl.]
5. Moroz V.V., Novoderzhkina I.S., Afanasyev A.V., Zarzhetsky Y.V., Ryzhkov I.A., Kozlova E.K., Chernysh A.M. Effect of perforation on membrane nanostructure of discocyte and stomatocyte after acute blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (2): 32–39. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-32-39. [In Russ., In Engl.]
6. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Kuzovlev A. Nanodefects of membranes cause destruction of packed red blood cells during long-term storage. *Exp. Cell. Res.* 2015; 337 (2): 192–201. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.07.009. PMID: 26169694
7. Chernysh A.M., Kozlova E.K., Moroz V.V., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Kozlov A.P., Manchenko E.F. Nonlinear local deformations of erythrocyte membranes: normal erythrocytes (part 1). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 58–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-58-68. [In Russ., In Engl.]
8. Roduit C., van der Goot F.G., De Los Rios P., Yersin A., Steiner P., Dietler G., Catsicas S., Lafont F., Kasas S. Elastic membrane heterogeneity of living cells revealed by stiff nanoscale membrane domains. *Biophys. J.* 2008; 94 (4): 1521–1532. DOI: 10.1529/biophysj.107.112862. PMID: 17981897
9. Voitchovsky K., Antoranz Contera S., Kamihira M., Watts A., Ryan J.F. Differential stiffness and lipid mobility in the leaflets of purple membranes. *Biophys. J.* 2006; 90 (6): 2075–2085. DOI: 10.1529/biophysj.105.072405. PMID: 16387758
10. Buys A.V., Van Rooy M.J., Soma P., Van Papendorp D., Lipinski B., Pretorius E. Changes in red blood cell membrane structure in type 2 diabetes: a scanning electron and atomic force microscopy study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013; 12: 25. DOI: 10.1186/1475-2840-12-25. PMID: 23356738
11. Kuznetsova T.G., Starodubtseva M.N., Yegorenkov N. I., Chizhik S.A., Zhdanov R.I. Atomic force microscopy probing of cell elasticity. *Micron*. 2007; 38 (8): 824–833. DOI: 10.1016/j.micron.2007.06.011. PMID: 17709250
12. Li M., Liu L., Xi N., Wang Y., Dong Z., Xiao X., Zhang W. Atomic force microscopy imaging and mechanical properties measurement of red blood cells and aggressive cancer cells. *Sci. China Life Sci.* 2012; 55 (11): 968–973. DOI: 10.1007/s11427-012-4399-3. PMID: 23160828
13. Yu M., Wang J., Wang H., Dong S. Calculation of the intracellular elastic modulus based on an atomic force microscope micro-cutting system. *Chin. Sci. Bull.* 2012; 57 (15): 1868–1872. DOI: 10.1007/s11434-012-5053-y

15. Lekka M., Fornal M., Pyka-Fościk G., Lebed K., Wizner B., Grodzicki T., Szyceń J. Erythrocyte stiffness probed using atomic force microscope. *Biorheology*. 2005; 42 (4): 307-317. PMID: 16227658
16. Сергунова В.А., Козлова Е.К., Мягкова Е.А., Черныш А.М. Измерение упругоэластических свойств мембраны нативных эритроцитов *in vitro*. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 39-44. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-39-44
17. Shi X., Zhang X., Xia T., Fang X. Living cell study at the single-molecule and single-cell levels by atomic force microscopy. *Nanomedicine (Lond.)*. 2012; 7 (10): 1625-1637. DOI: 10.2217/nnm.12.130. PMID: 23148543
18. Bremmell K.E., Evans A., Prestidge C.A. Deformation and nano-rheology of red blood cells: an AFM investigation. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2006; 50 (1): 43-48. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2006.03.002. PMID: 16701986
19. Fisseha D., Katiyar V.K. Analysis of mechanical behavior of red cell membrane in sickle cell disease. *Appl. Mathematics*. 2012; 2 (2): 40-46. DOI: 10.5923/j.am.20120202.08
20. Sen S., Subramanian S., Discher D.E. Indentation and adhesive probing of a cell membrane with AFM: theoretical model and experiments. *Biophys. J.* 2005; 89 (5): 3203-3213. DOI: 10.1529/biophysj.105.063826. PMID: 16113121
21. Dupres V., Verbelen C., Dufrène Y.F. Probing molecular recognition sites on biosurfaces using AFM. *Biomaterials*. 2007; 28 (15): 2393-2402. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.011. PMID: 17126394
22. Liu S.C., Zhai S., Lawler J., Palek J. Hemin-mediated dissociation of erythrocyte membrane skeletal proteins. *J. Biol. Chem.* 1985; 260 (22): 12234-12239. PMID: 4044594
23. Vadillo-Rodriguez V., Beveridge T.J., Dutcher J.R. Surface viscoelasticity of individual gram-negative bacterial cells measured using atomic force microscopy. *J. Bacteriol.* 2008; 190 (12): 4225-4232. DOI: 10.1128/JB.00132-08. PMID: 18408030
24. Kozlova E.K., Chernysh A.M., Moroz V.V., Kuzovlev A.N. Analysis of nanostructure of red blood cells membranes by space Fourier transform of AFM images. *Micron*. 2013; 44: 218-227. DOI: 10.1016/j.micron.2012.06.012. PMID: 22854216
25. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Kuzovlev A. Transformation of membrane nanosurface of red blood cells under hemin action. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6033. DOI: 10.1038/srep06033. PMID: 25112597
26. Черныш А.М., Козлова Е.К., Мороз В.В., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Федорова М.С. Обратимые цинкиндуктируемые повреждения наноструктуры мембран красных клеток крови. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 154 (7): 95-99. PMID: 23330097
27. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Fedorova M., Kuzovlev A. Opposite effects of electroporation of red blood cell membranes under the influence of zinc ions. *Acta Bioeng. Biomech.* 2012; 14 (1): 3-13. PMID: 22741531
28. Hekele O., Goesselsberger C.G., Gebeshuber I.C. Nanodiagnostics performed on human red blood cells with atomic force microscopy. *Mater. Sci. Technol.* 2008; 24 (9): 1162-1165. DOI: 10.1179/174328408X341834
29. Hartmann D. A multiscale model for red blood cell mechanics. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2010; 9 (1): 1-17. DOI: 10.1007/s10237-009-0154-5. PMID: 19440743
30. Fedosov D.A., Lei H., Caswell B., Suresh S., Karniadakis G.E. Multiscale modeling of red blood cell mechanics and blood flow in malaria. *PLoS Comput. Biol.* 2011. 7 (12): e1002270. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002270. PMID: 22144878
31. Mirjanian D.T., Voth G.A. Unique elastic properties of the spectrin tetramer as revealed by multiscale coarse-grained modeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105 (4): 1204-1208. DOI: 10.1073/pnas.0707500105. PMID: 18202182
32. Shaklai N., Avissar N., Rabizadeh E., Shaklai M. Disintegration of red cell membrane cytoskeleton by hemin. *Biochem. Int.* 1986; 13 (3): 467-477. PMID: 3790141
33. Nakamura M., Bessho S., Wada S. Spring-network-based model of a red blood cell for simulating mesoscopic blood flow. *Int. J. Numer. Method Biomed. Eng.* 2013; 29 (1): 114-128. DOI: 10.1002/cnm.2501. PMID: 23293072
34. Parshina E.Yu., Sarycheva A.S., Yusipovich A.I., Brazhe N.A., Goodilin E.A., Maksimov G.V. Combined Raman and atomic force microscopy study of hemoglobin distribution inside erythrocytes and nanoparticle localization on the erythrocyte surface. *Laser Physics Letters*. 2013; 10 (7): 1-6. DOI: 10.1088/1612-2011/10/7/075607
35. Kim Y., Kim K., Park Y.K. Blood cell - an overview of studies in hematology. In: Moschandreou T.E. (ed.). Measurement techniques for red blood cell deformability: recent advances. Rijeka, Croatia; 2012: 167-195. DOI: 10.5772/50698
36. Gov N., Chuitmans J., Sens P., Bosman G.J.C.G.M. Chapter 4. Cytoskeletal control of red blood cell shape: theory and practice of vesicle formation. In: Advances in planar lipid bilayers and liposomes. v.10: 95-119. DOI: 10.1016/S1554-4516(09)10004-2
37. Hosseini S.M., Feng J.J. How malaria parasites reduce the deformability of infected red blood cells. *Biophys. J.* 2012; 103 (1): 1-10. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.05.026. PMID: 22828326
38. Sirghi L., Ponti J., Broggi F., Rossi F. Probing elasticity and adhesion of live cells by atomic force microscopy indentation. *Eur. Biophys. J.* 2008; 37 (6): 935-945. DOI: 10.1007/s00249-008-0311-2. PMID: 18365186
39. Lekka M., Fornal M., Pyka-Fościk G., Lebed K., Wizner B., Grodzicki T., Szyceń J. Erythrocyte stiffness probed using atomic force microscope. *Biorheology*. 2005; 42 (4): 307-317. PMID: 16227658
40. Сергунова В.А., Козлова Е.К., Мягкова Е.А., Черныш А.М. *Chernysh A.M. In vitro* measurement of the elastic properties of the native red blood cell membrane. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 39-44. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-39-44. [In Russ., In Engl.]
41. Shi X., Zhang X., Xia T., Fang X. Living cell study at the single-molecule and single-cell levels by atomic force microscopy. *Nanomedicine (Lond.)*. 2012; 7 (10): 1625-1637. DOI: 10.2217/nnm.12.130. PMID: 23148543
42. Bremmell K.E., Evans A., Prestidge C.A. Deformation and nano-rheology of red blood cells: an AFM investigation. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2006; 50 (1): 43-48. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2006.03.002. PMID: 16701986
43. Fisseha D., Katiyar V.K. Analysis of mechanical behavior of red cell membrane in sickle cell disease. *Appl. Mathematics*. 2012; 2 (2): 40-46. DOI: 10.5923/j.am.20120202.08
44. Sen S., Subramanian S., Discher D.E. Indentation and adhesive probing of a cell membrane with AFM: theoretical model and experiments. *Biophys. J.* 2005; 89 (5): 3203-3213. DOI: 10.1529/biophysj.105.063826. PMID: 16113121
45. Dupres V., Verbelen C., Dufrène Y.F. Probing molecular recognition sites on biosurfaces using AFM. *Biomaterials*. 2007; 28 (15): 2393-2402. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.011. PMID: 17126394
46. Liu S.C., Zhai S., Lawler J., Palek J. Hemin-mediated dissociation of erythrocyte membrane skeletal proteins. *J. Biol. Chem.* 1985; 260 (22): 12234-12239. PMID: 4044594
47. Vadillo-Rodriguez V., Beveridge T.J., Dutcher J.R. Surface viscoelasticity of individual gram-negative bacterial cells measured using atomic force microscopy. *J. Bacteriol.* 2008; 190 (12): 4225-4232. DOI: 10.1128/JB.00132-08. PMID: 18408030
48. Kozlova E.K., Chernysh A.M., Moroz V.V., Kuzovlev A.N. Analysis of nanostructure of red blood cells membranes by space Fourier transform of AFM images. *Micron*. 2013; 44: 218-227. DOI: 10.1016/j.micron.2012.06.012. PMID: 22854216
49. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Kuzovlev A. Transformation of membrane nanosurface of red blood cells under hemin action. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6033. DOI: 10.1038/srep06033. PMID: 25112597
50. Chernysh A.M., Kozlova E.K., Moroz V.V., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Fedorova M.S. Reversible zinc-induced injuries to erythrocyte membrane nanostructure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154 (1): 84-88. PMID: 23330097. [In Russ.]
51. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Fedorova M., Kuzovlev A. Opposite effects of electroporation of red blood cell membranes under the influence of zinc ions. *Acta Bioeng. Biomech.* 2012; 14 (1): 3-13. PMID: 22741531
52. Hekele O., Goesselsberger C.G., Gebeshuber I.C. Nanodiagnostics performed on human red blood cells with atomic force microscopy. *Mater. Sci. Technol.* 2008; 24 (9): 1162-1165. DOI: 10.1179/174328408X341834
53. Hartmann D. A multiscale model for red blood cell mechanics. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2010; 9 (1): 1-17. DOI: 10.1007/s10237-009-0154-5. PMID: 19440743
54. Fedosov D.A., Lei H., Caswell B., Suresh S., Karniadakis G.E. Multiscale modeling of red blood cell mechanics and blood flow in malaria. *PLoS Comput. Biol.* 2011. 7 (12): e1002270. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002270. PMID: 22144878
55. Mirjanian D.T., Voth G.A. Unique elastic properties of the spectrin tetramer as revealed by multiscale coarse-grained modeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105 (4): 1204-1208. DOI: 10.1073/pnas.0707500105. PMID: 18202182
56. Shaklai N., Avissar N., Rabizadeh E., Shaklai M. Disintegration of red cell membrane cytoskeleton by hemin. *Biochem. Int.* 1986; 13 (3): 467-477. PMID: 3790141
57. Nakamura M., Bessho S., Wada S. Spring-network-based model of a red blood cell for simulating mesoscopic blood flow. *Int. J. Numer. Method Biomed. Eng.* 2013; 29 (1): 114-128. DOI: 10.1002/cnm.2501. PMID: 23293072
58. Parshina E.Yu., Sarycheva A.S., Yusipovich A.I., Brazhe N.A., Goodilin E.A., Maksimov G.V. Combined Raman and atomic force microscopy study of hemoglobin distribution inside erythrocytes and nanoparticle localization on the erythrocyte surface. *Laser Physics Letters*. 2013; 10 (7): 1-6. DOI: 10.1088/1612-2011/10/7/075607
59. Kim Y., Kim K., Park Y.K. Blood cell - an overview of studies in hematology. In: Moschandreou T.E. (ed.). Measurement techniques for red blood cell deformability: recent advances. Rijeka, Croatia; 2012: 167-195. DOI: 10.5772/50698
60. Gov N., Chuitmans J., Sens P., Bosman G.J.C.G.M. Chapter 4. Cytoskeletal control of red blood cell shape: theory and practice of vesicle formation. In: Advances in planar lipid bilayers and liposomes. v.10: 95-119. DOI: 10.1016/S1554-4516(09)10004-2
61. Hosseini S.M., Feng J.J. How malaria parasites reduce the deformability of infected red blood cells. *Biophys. J.* 2012; 103 (1): 1-10. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.05.026. PMID: 22828326

Поступила 14.06.17

Received 14.06.17

Морфологические и метаболические показатели эритроцитов при обработке озоном эритроцитарной массы

А. В. Дерюгина¹, Г. А. Бояринов², И. С. Симулис³,
Л. В. Бояринова², Н. А. Азов²

¹ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Россия, 603950, ГСП-20, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

² Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Россия, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

³ Нижегородская Городская клиническая больница № 40, Россия, 603083, г. Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, д. 71

Morphological and Metabolic Parameters of Red Blood Cells after Their Treatment with Ozone

Anna V. Deryugina¹, Gennady A. Boyarinov², Ionas S. Simutis³,
Larisa V. Boyarionova², Nikolai A. Azov²

¹ N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod National Research State University, 23 Gagarin Av., 603950, GSP-20 Nizhny Novgorod, Russia

² Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 10/1 Minin and Pozharsky Sq., 603950, GSP-470 Nizhny Novgorod, Russia

³ Nizhny Novgorod Municipal Clinical Hospital No. 40, 71 Hero Yuri Smirnov Str., 603083 Nizhny Novgorod, Russia

Цель исследования. Изучение морфологии эритроцитов и сопряженности морфологических показателей с процессами липопероксидации и содержанием органических фосфатов в эритроцитах при обработке эритроцитарной массы разных сроков хранения озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 2 мг/л.

Материалы и методы. Исследовали морфологию эритроцитов крови человека, концентрацию в них малонового диальдегида (МДА), активность каталазы, содержание АТФ и 2,3-дифосфоглицерата (2,3ДФГ) до и после обработки эритроцитарной массы сроком хранения 7, 14, 21 и 30 суток озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 2 мг/л.

Результаты исследования. Действие озона (2 мг/л) *in vitro* на эритроцитарную массу 7–21 суток хранения способствовало восстановлению формы эритроцитов, увеличивало в них синтез АТФ и 2,3ДФГ, оптимизировало процессы перекисного окисления липидов. При сроках хранения эритроцитарной массы 30 суток озон не оказывал выраженного положительного влияния на изучаемые показатели.

Заключение. Обработка эритроцитарной массы озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 2 мг/л вызывала восстановление содержания дискоцитов за счет оптимизации процессов липопероксидации в мембранах клеток и увеличивала синтез органических фосфатов вследствие активизации гликолиза и пентозо-фосфатного шунта, что может быть использовано для улучшения морфологического и метаболического статуса эритроцитарной массы перед ее трансфузией.

Ключевые слова: эритроциты; озон; морфология; перекисное окисление липидов; метаболизм

The purpose of the study was to assess the morphology of red blood cells (RBC) and the association of morphological parameters with lipid peroxidation processes and the content of organic phosphates in RBC when treating packed red blood cells with the ozonized saline solution (with an ozone concentration of 2 mg/l) after different storage periods.

Materials and methods. The morphology of human RBC, the concentration of malonic dialdehyde (MDA) in RBC, the catalase activity, the concentration of ATP and 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) were studied before and after treatment of RBC with the ozonized saline (with the ozone concentration of 2 mg/l) after 7, 14, 21 and 30 days of storage.

Results. The effect of ozone (2 ng/l) *in vitro* on the packed red blood cells after 7–21 days of storage contributed to the recovery of RBC shape, increased the concentration of ATP and 2,3-DPG, and optimized the lipid peroxidation. Ozone did not demonstrate a pronounced positive effect on these parameters when the packed RBCs were stored for 30 days.

Адресс для корреспонденции:

Анна Дерюгина
E-mail: derugina69@yandex.ru

Correspondence to:

Anna Deryugina
E-mail: derugina69@yandex.ru

Conclusion. The treatment of the packed RBCs with the ozonized saline solution (with the ozone concentration of 2 mg/l) contributed to the recovery of the discocyte count due to optimization of lipid peroxidation processes in cell membranes and enhanced the synthesis of organic phosphates in cells due to the activation of glycolysis and the pentose phosphate pathway. This can be used to improve the morphological and metabolic status of the packed RBCs before their transfusion.

Keywords: red blood cells; ozone; morphology; lipid peroxidation; metabolism

DOI:10.15360/1813-9779-2018-1-40-49

Введение

Одномоментная потеря 30–50% объема циркулирующей крови (ОЦК) сама по себе обычно не является непосредственной угрозой для жизни, но предвещает начало тяжелых осложнений, с которыми организм самостоятельно справиться не может. Лишь потеря не более 25% ОЦК может быть компенсирована организмом самостоятельно за счет защитно-приспособительных механизмов. Наиболее действенным средством, если кровопотеря значительна, является проведение трансфузии эритроцитной массы и восстановление органического кровотока (перфузии) путем достижения необходимого ОЦК. Одним из факторов, компенсирующих последствия анемии, является также и увеличение коэффициента утилизации кислорода тканями.

Однако известно, что при хранении эритроцитной массы происходит уменьшение концентрации АТФ и 2,3ДФГ в эритроцитах, увеличение в них содержания калия и лактата [1–4]. Через сутки хранения ухудшается кислородтранспортная функция эритроцитов [5]. Ко 2-й неделе хранения эритроцитной массы отмечается снижение деформируемости эритроцитов [6]. При этом сохраняющиеся эритроциты образуют микровезикулы, которые содержат фосфатидилсерин, что способствует облегчению генерации тромбина [7]. Кроме того, консервированные эритроциты теряют осмотическую резистентность, что приводит к их разрушению и развитию «сладж-синдрома», который еще в большей степени усугубляет ишемию тканей [8]. Поэтому актуальным является изучение методов направленных на улучшение свойств хранящейся крови.

Указанные недостатки могут быть нивелированы применением препаратов восстанавливающих мембранные свойства эритроцитов и улучшающих метаболические процессы в них. Известно, что озонотерапия приводит к улучшению реологических свойств крови, повышению отдачи оксигемоглобина кислорода ткани и увеличению скорости микроциркуляции. Кроме того, взаимодействуя с двойными связями ненасыщенных жирных кислот эритроцитарной мембраны, озон повышает ее эластичность [9]. В результате озонотерапии наблюдается снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в крови с одновременной активацией ферментатив-

Introduction

A loss of 30–50% of the circulating blood volume (CBV) at once is usually not an immediate threat to life, but signifies the onset of severe complications the body can't cope with. The body can compensate independently the loss of only not more than 25% of CBV due to protective and adaptive mechanisms. Transfusion of packed red cells and recovery of organ blood flow (perfusion) are the most effective measures in the case of a great blood loss due to achievement of a required CBV. The coefficient of the tissue oxygen utilization is also one of factors that compensate the consequences of anemia.

However, it is known that the storage of packed red blood cells causes a decrease in the concentration of ATP and 2,3 DPG in red blood cells and an increase in the content of potassium and lactate in them [1–4]. The oxygen transport function of red blood cells deteriorates within 24 hours of storage [5]. The deformability of red blood cells decreases by the second week of storage of the packed red cells [6]. At this, the remaining red cells form microvesicles which contain phosphatidylserine thus facilitating the production of thrombin [7]. In addition, the packed red cells lose osmotic resistance, thus leading to their destruction and the development of the «sludge syndrome» which, in turn, worsen tissue ischemia [8]. Therefore, it is important to study methods improving the properties of the stored blood.

These defects may be corrected by medications that restore the membrane properties of red blood cells and improve metabolic processes. It is known that ozone therapy improves the rheological properties of blood, increases oxygen release to tissues by oxyhemoglobin and increases the rate of microcirculation. In addition, ozone increases the elasticity of the membrane due to interaction with double bonds of unsaturated fatty acids [9]. The ozone therapy reduces the concentration of lipid peroxidation products in the blood and activates enzymes of the antioxidant defense [10]. Earlier, we found out that the concentration of ozone of 2 mg/l is most effective in increasing of the ATP and 2,3 DPG concentration in red blood cells after treatment of packed red cells with ozonized saline (ozone concentration of 0.5–15 mg/L) [11]. In turn, energy processes mediate the functional activity of cells and the modification of their membrane properties [12]. Meanwhile, the effect of ozone on the structural parameters of erythrocyte membranes after different storage periods,

ного звена антиоксидантной защиты [10]. Ранее мы выявили, что при обработке эритроцитной массы озонированным физиологическим раствором (концентрации озона 0,5–15 мг/л) наибольший эффект на увеличение содержания АТФ и 2,3ДФГ в эритроцитах оказывает концентрация озона 2 мг/л [11]. В свою очередь, энергетические процессы опосредуют функциональную активность клеток и модификацию их мембранных свойств [12]. Между тем структурные показатели мембран эритроцитов, которые определяют биологическую полноценность консервированной крови, при действии озона на эритроцитную массу различных сроков хранения не исследовали.

Цель работы – изучение морфологии эритроцитов и сопряженности морфологических показателей с процессами липопероксидации и содержанием органических фосфатов в эритроцитах при обработке эритроцитной массы разных сроков хранения озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 2 мг/л.

Материал и методы

Объектом исследования служила стабилизированная гемоконсервантом ЦФДА (Натрия цитрат + Лимонная кислота + Натрия дигидрофосфат + Декстроза + Аденин) в соотношении 1:4 эритроцитная масса крови человека. Донорскую кровь получали на станции переливания крови. Заготовку крови и получение из нее компонентов производили в соответствии с «Инструкцией по заготовке и консервированию крови», утвержденной МЗ РФ 29.05.99. Эритроцитная масса хранилась при $t\ 4^{\circ}\text{C}$ 7, 14, 21 и 30 суток.

В ходе исследования сформировали 2 серии: 1-я серия – эритроцитную массу (2 мл) смешивали с озонированным раствором натрия хлорида 0,9% в эквивалентном объеме, содержащим концентрацию озона 2 мг/л. 2-я серия (контроль) – эритроцитную массу (2 мл) смешивали с раствором натрия хлорида 0,9% в эквивалентном объеме. В каждой серии было проведено 12 проб. Озонирование физиологического раствора производили на установке озонаторной терапевтической автоматической УОТА-60-01-«Медозон» (Россия). Установка изготовлена в соответствии с ТУ 9444-001-11441871-97 и может быть использована в медицинских учреждениях. Озонирование физиологического раствора производили непосредственно перед смешиванием его с эритроцитной массой и через 60 мин исследовали морфологию эритроцитов, концентрацию в них малонового диальдегида (МДА), активность каталазы, концентрацию АТФ и 2,3ДФГ. Уровень физиологической нормы исследуемых показателей определяли в эритроцитной массе в день ее заготовки, проводя измерение показателей в 12-и пробах.

Анализ морфологии эритроцитов проводили в мазках крови методом световой микроскопии [13]. Концентрацию МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [14]. Плотность окраски триметинового комплекса регистрировали при 530 нм. Для расчета концентрации МДА использовали коэффициент молярной экстинкции $E=1,56 \cdot 10^{-5} \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$. Активность каталазы анализировали по снижению пероксида в пробе [15]. Изме-

which determine the biological adequacy of the pooled blood, has not been studied.

The purpose of the study was to assess the morphology of red blood cells and the association of morphological parameters with lipid peroxidation processes and the content of organic phosphates in red blood cells when treating packed red blood cells with the ozonized saline solution (with an ozone concentration of 2 mg/l) after different storage periods.

Materials and Methods

Packed human red blood cells stabilized with a blood preservative CPDA (sodium citrate + citric acid + sodium dihydrogen phosphate + dextrose + adenine) at a ratio of 1: 4 was the study object. The donor blood was taken at the blood transfusion station. The blood collection and production of its derivatives were carried out in accordance with «The Guidelines for the purveyance and preservation of blood» approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 29.05.99. The packed red blood cells were stored at $t\ 4^{\circ}\text{C}$ for 7, 14, 21 and 30 days.

During the study, 2 batches were formed: batch 1 – packed red blood cells (2 ml) was mixed with an equivalent volume of an ozonized 0.9% sodium chloride solution with an ozone concentration of 2 mg/l; batch 2 (reference) – packed red blood cells (2 ml) mixed with an equivalent volume of an 0.9% sodium chloride solution. In each batch, 12 samples were taken. The saline solution was ozonized using and ozonizing therapeutic automatic device UOTA-60-01-Medozon (Russia). The device was manufactured in accordance with TU 9444-001-11441871-97 and could be used in healthcare institutions. Ozonization of the saline was performed immediately before mixing it with the packed red blood cells. The morphology of red blood cells, the malonic dialdehyde concentration (MDA), the catalase activity, and the concentration of ATP and 2,3 DPG were examined 60 minutes later. The physiological normal limits of the tested parameters were determined in the packed red blood cells on the day of the preparation. Measurements were performed in 12 samples.

The analysis of the morphology of red blood cells was carried out in blood smears using light microscopy [13]. The MDA concentration was determined by the reaction with thiobarbituric acid [14]. The color density of the trimethylene complex was registered at 530 nm. The molar extinction coefficient $E = 1.56 \cdot 10^{-5} \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ was used to calculate the concentration of MDA. The catalase activity was analyzed based on a decrease in the peroxide concentration in the sample [15]. The measurements were carried out spectrophotometrically immediately after the H_2O_2 was introduced into the cuvette and 20 seconds after the introduction at a wavelength of 240 nm. The catalase activity (A) was calculated using the formula: $A = (\lg E_1/E_2 \times 120000) / \text{Hb}$ ($\mu\text{M H}_2\text{O}_2 / \text{mgHb} \times \text{min}$), where E_1 , E_2 is the extinction of the test sample immediately and 20 sec after the introduction of H_2O_2 ; Hb is the hemoglobin level. The content of 2,3-DPG and ATP in a suspension of washed red blood cells was studied by a non-enzymatic method. The inorganic phosphorus level was determined in the RBC hydrolysates by photoelectric colorimetry. Washed RBCs (1 ml) were hemolyzed with cold distilled water (2 ml) over 20 min, proteins were precipitated with 12% TCA (2 volumes), and the precipitate was separated by centrifugation at 3000 rpm for 15 min. The supernatant was filtered through a paper filter.

рения проводили спектрофотометрически сразу после внесения H_2O_2 в кювету и через 20 секунд после внесения при длине волны 240 нм. Активность каталазы (А) рассчитывали по формуле: $A = (\lg E_1/E_2 \times 120000) / \text{Hb}$ (мкмоль H_2O_2 / мин $\times$ мг Hb), где E_1 , E_2 – экстинция опытной пробы сразу и через 20 сек. после внесения H_2O_2 ; Hb – количество гемоглобина. Содержание 2,3-ДФГ и АТФ в суспензии отмытых эритроцитов исследовали неэнзиматическим методом, определяя неорганический фосфор (Рн) в гидролизатах эритроцитов фотоэлектрокалориметрически. Отмытые эритроциты (1 мл) гемолизировали холодной дистиллированной водой (2 мл) в течение 20 мин, белки осаждали 12% ТХУ (2 объема), а осадок отделяли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин. с последующим фильтрованием надосадочной жидкости через бумажный фильтр. ТХУ фильтрат гемолизированных эритроцитов использовали для определения АТФ и 2,3-ДФГ. При определении АТФ к 1 мл ТХУ фильтрата добавили 1 мл 2N HCl и проводили гидролиз в кипящей водяной бане 7 мин. с последующим охлаждением и нейтрализацией равным объемом 2N NaOH. Определяли неорганический фосфор (Рн), в состав которого входил Рн, отщепившийся от АТФ после гидролиза, и Рн до гидролиза [16]. Для определения 2,3 ДФГ из ТХУ фильтрата гемолизированных эритроцитов удаляли нуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ) путем адсорбции на активированном угле с последующим центрифугированием. В супернатанте (0,5 мл) определяли Рн1 (пробирка 1). Часть ТХУ фильтрата (0,5 мл) подвергали озонлению, добавляя 0,5 мл 5% раствора нитрата магния, кипятили и после охлаждения содержимое пробирки растворяли в 0,5 мл 0,36N H_2SO_4 . В 0,5 мл супернатанта измеряли Рн2 (пробирка 2). Определяли Рн в каждой пробирке, регистрируя плотность окраски на фотометре фотоэлектрическом КФК-3 ($\lambda=660$ нм). Концентрацию Рн определяли по калибровочной кривой, используя стандартный раствор KH_2PO_4 . Расчет концентрации 2,3ДФГ проводили по формуле $(\text{Рн1} \times 100 - \text{Рн2} \times 10) / 2$ [17].

После доказательства принадлежности экспериментальных данных к нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка определяли значения средних арифметических и стандартных ошибок средних. Для сравнения двух подгрупп использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования была выявлена значимая способность озона влиять на соотношение патологических форм эритроцитов и дискоцитов консервированной эритроцитной массы в пользу последних на всех сроках хранения (табл. 1). Если на 7-е сутки в эритроцитсодержащей среде преобладали двояковогнутые дискоциты, то через 30 суток хранения в ней наблюдалось большее количество эхиноцитов и сфероцитов. Использование озона восстанавливало патологически измененные формы эритроцитов, наиболее выражено это проявлялось при обработке озонированным физиологическим раствором эритроцитной массы с 7-х по 21-е сутки ее хранения.

Озонирование эритроцитной массы на этапе 7-суточного ее хранения вызывало рост содержания

АТФ и 2,3 DPG were detected in the filtrate of hemolyzed RBC. While determining ATP, 1 mL of 2N HCl was added to 1 mL of TCA filtrate and hydrolysis was carried out in a boiling water bath for 7 min followed by cooling and neutralization with an equal volume of 2N NaOH. Inorganic phosphorus (IP) was determined before and after hydrolysis [16]. To determine 2,3 DPG, nucleotides (ATP, ADP, AMP) were removed from the TCA filtrate of hemolyzed RBC by adsorption on the activated charcoal followed by centrifugation. In the supernatant (0.5 ml), IP (tube 1) was determined. A portion of the TCA filtrate (0.5 mL) was mixed with 0.5 ml of 5% magnesium nitrate solution, then it was boiled and cooled, then the contents of the tube were dissolved in 0.5 mL of 0.36N H_2SO_4 . In 0.5 ml of the supernatant, IP concentration was measured (tube 2) in each tube by measuring the color density with the KFK-3 photometer ($\lambda=660$ nm). The concentration of PI was determined by means of a calibration curve using a standard KH_2PO_4 solution. Calculation of the concentration of 2,3 DPG was carried out according to the formula $(\text{P1} \times 100 - \text{P2} \times 10) / 2$, where P1 is PI concentration in tube 1 and P2 – concentration in tube 2 [17].

Mean arithmetic and standard errors of the mean were determined after proving that the experimental data belong to the normal distribution using the Shapiro-Wilk test. The *t*-test was used to compare the significance of difference between two subgroups.

Results and Discussion

A significant ability of ozone to influence the ratio of abnormal forms of RBCs and discocytes of the packed red blood cells with the increase of the latter at all storage times was found during the study (table 1). Biconvex discocytes were prevalent in the RBC-containing medium on the 7th day of the storage, whereas echinocytes and spherocytes count increased after 30 days of storage. Ozone restored pathologically altered forms of red blood cells. The restoration was most pronounced when packed red blood cells were treated with an ozonized saline solution from the 7th to the 21st day of storage.

Discocyte count increased from $60.5 \pm 1.97\%$ to $97.4 \pm 2.97\%$, and the echinocytes and spherocytes count significantly decreased during ozonation of the packed red blood cells during the 7-day storage period (table 1) as compared to RBCs without treatment with ozone (fig.1).

The discocyte count decreased due to an increase in the pool of echinocytes of various forms on the 14th day of storage of the packed red blood cells. The number of echinocytes increased and the number of discs decreased by 18.9% ($P < 0.05$) and 13.4% ($P < 0.05$) respectively. The data obtained are comparable with results of other authors who observed a specific change in the erythrocyte membrane nanostructure by 9–12 days of storage and the formation of structural clusters that triggered the formation of echinocytes [18]. Ozonation of the packed red blood cells at this stage significantly changed the pattern of poikilocytosis almost completely recovering the RBC pool to the characteristics observed after 7 days of storage (fig. 1, b).

Таблица 1. Морфологическая характеристика пойкилоцитоза консервированных эритроцитов после обработки озонированным и стандартным физиологическим раствором.**Table 1. Morphological characteristics of poikilocytosis of packed RBC after their treatment with ozonized and standard saline.**

Indexes in series, %		Values of indexes on the day of storage			
		Day 7	Day 14	Day 21	Day 30
Discocytes	Baseline	60.5±1.97	52.4±1.50 ^{1,2}	27.9±1.28 ^{1,2}	14.3±2.32 ^{1,2}
	1	97.4±2.97 ^{3,4}	90.1±1.77 ^{1,2,3,4}	88.4±1.95 ^{1,3,4}	49.3±1.26 ^{1,2,3,4}
	2	63.6±0.94	53.1±2.07 ^{1,2}	32.2±1.53 ^{1,2,3}	12.0±1.85 ^{1,2}
Echinocytes	Baseline	29.7±2.01	36.6±1.88 ^{1,2}	59.1±1.65 ^{1,2}	70.6±2.73
	1	2.5±0.66 ^{3,4}	3.9±1.37 ^{3,4}	7.6±1.45 ^{1,2,3,4}	41.4±1.59 ^{1,2,3,4}
	2	27.3±1.14	35.1±1.55 ^{1,2}	58.2±1.98 ^{1,2}	76.5±2.26 ^{1,2,3}
Spherocytes	Baseline	9.1±1.21	10.7±1.48	11.3±1.42	14.6±1.33 ^{1,2}
	1	0.1±0.017 ^{3,4}	5.7±0.89 ^{1,2,3,4}	4.3±0.77 ^{3,4}	11.6±0.72 ^{1,2,3}
	2	8.8±0.54	11.2±1.23	7.6±1.03 ^{2,3}	12.4±1.36 ^{1,2}

Note. $P<0.05$, significant differences: ¹ – vs 7th days of storage; ² – vs the previous storage period; ³ – vs the baseline during the study; ⁴ – vs the packed RBC with saline during the study.

Примечание. Для табл. 1, 2: Indexes in series – показатели в сериях; Values of ... on the day of storage – значения ... на день хранения; Baseline – исходная эритроцитарная масса; Discocytes – дискоциты; Echinocytes – эхиноциты; Spherocytes – сфероциты. Значимые различия при $p<0,05$ относительно: ¹ – 7-х суток хранения; ² – предыдущего срока хранения; ³ – исходного показателя на этапе исследования; ⁴ – эритроцитарная масса с физиологическим раствором на этапе исследования.

дискоцитов с 60,5±1,97% до 97,4±2,97% (табл. 1) при значительном уменьшении количества эхиноцитов и сфероцитов относительно эритроцитарной массы без обработки озоном (рис. 1, а).

На 14-е сутки хранения эритроцитарной массы количество дискоцитов снижалось за счет увеличения пула эхиноцитов различных форм. Их относительный прирост и снижение доли дискоцитов составил в среднем 18,9% ($p<0,05$) и 13,4% ($p<0,05$) соответственно. Полученные данные сочетаются с результатами других авторов, которые отмечают к 9–12 суткам хранения специфическое изменение наноструктуры мембраны эритроцитов, образование структурных кластеров, которые являются пусковым механизмом формирования эхиноцитов [18]. Озонирование эритроцитарной массы на данном этапе значительно изменяло картину пойкилоцитоза, практически восстанавливая эритроцитарный пул к характеристикам 7 суточного срока хранения (рис. 1, б).

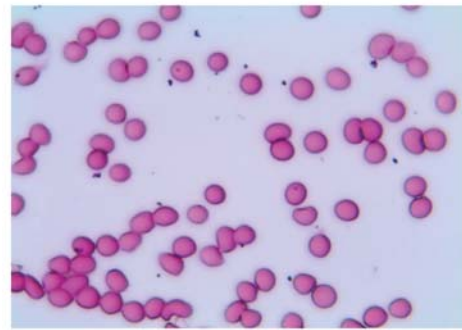
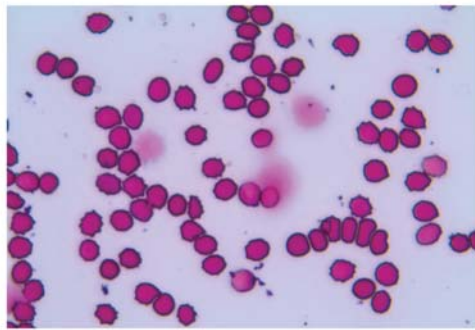
21-е сутки хранения эритроцитарной массы – пограничный срок в возможности предтранфузионной реабилитации консервированных эритроцитов озоном. На этом этапе отмечено значительное (с 36,6 до 59,1%) ($p<0,05$) увеличение количества эхиноцитов (табл. 1, рис. 1, в). Однако, после обработки озона эритроцитарной массы этого срока хранения морфологический состав трансформировался до дискоцитов на 67,0%.

К 30-м суткам хранения эритроцитарной массы наряду с дальнейшим ростом эхиноцитарной трансформации, увеличивалось количество сфероцитов. Кроме того, наблюдалась агрегация эритроцитов (рис. 1, д). Исследования, посвященные реологии крови подчеркивают, что переливание эритроцитарной массы поздних сроков хранения сопровождается

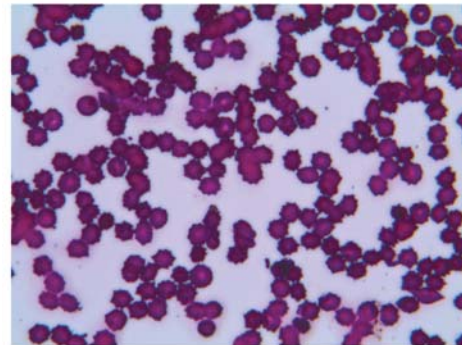
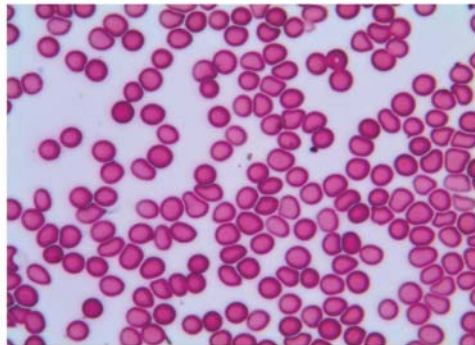
The 21st day of the storage of the packed red blood cells is a threshold in the ability of ozone to restore of packed RBC before the transfusion. A significant increase in the echinocyte count was registered (from 36.6% to 59.1%) ($P<0.05$) at this stage (table 1, fig. 1, c). However, the morphological composition was transformed to discocytes (by 67.0%) after treatment of the packed RBC with ozone during this storage period.

By the 30th day of storage of the packed RBC, along with a further growth of the echinocyte transformation, the spherocyte count also increased. In addition, erythrocyte aggregation was observed (fig. 1, d). Studies of blood rheology emphasize that transfusion of packed RBC of late storage periods is associated with a great number of complications and worse clinical outcomes which may be explained by incapability of spherocytes to the transcapillary transport, as well as micro-clots and sludge obstruction of capillaries [19]. Ozone was ineffective on day 30 as compared to previous study dates: there was an increase in morphologically transformed RBC to echinocytes and spherocytes in the packed RBC.

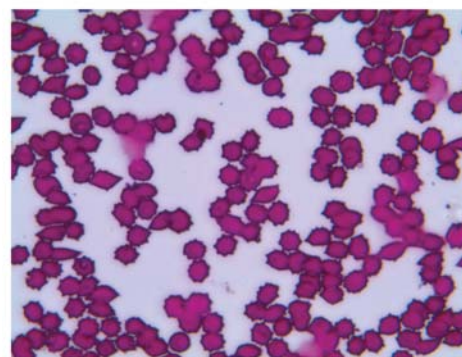
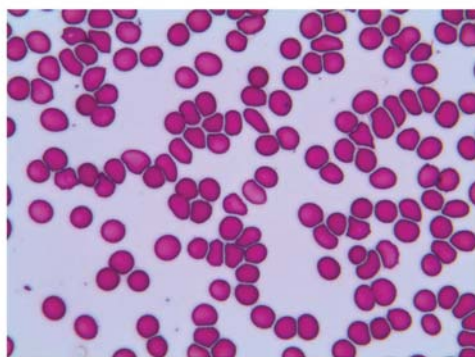
It is known that hydrogen peroxide is one of echinocyte agents [20]. In addition, the formation of echinocytes and spherocytes is associated with the emergence of hemin during the oxidative processes [19], leading to the dissociation of the spectrin-protein 4.1 – protein 3 [22]. Transformation into the spherocyte which is considered a prehemolytic form of a RBC is possible with an increase in the lysophosphatidylcholine level [23]. Therefore, the morphological changes in RBC during the storage and under the effect of ozone are most likely determined by a change in the ratio of pro- and antioxidant processes in red blood cells. This statement is confirmed by our study. A study



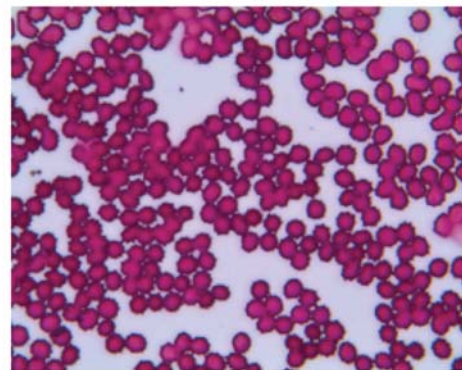
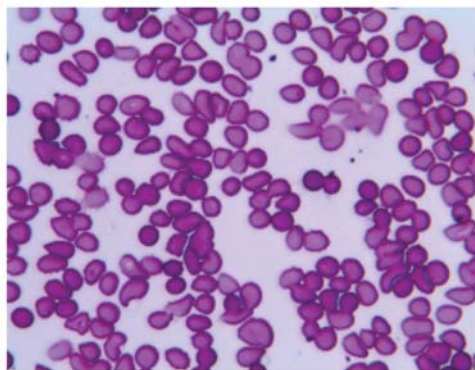
Day 7



Day 14



Day 21



Day 30

Морфологическая структура эритроцитов на разных сроках хранения эритроцитной массы.

Morphological structure of erythrocytes after different storage periods of packed red cells.

Note. A hematoxylin-eosin stained smear of packed red cells diluted at a ratio of 1: 1 with NaCl 0.9% (right) and diluted at a ratio of 1:1 ozonized NaCl 0.9% with the ozone concentration of 2 mg/L (left). Magnification $\times 1000$.

Примечание. Окрашенный гематоксилин-эозином мазок консервированной эритроцитной массы, разведенной NaCl 0,9% в соотношении 1:1 (справа) и разведенной озонированным NaCl 0,9% в соотношении 1:1 с концентрацией озона 2 мг/л (слева). Увеличение $\times 1000$.

ется большим количеством осложнений и худшим клиническим результатом, что объясняется неспособностью сфероцитов к транскапиллярному транспорту, а также микросгустковым, сладжевым блокированием капиллярного русла [19]. Использование озона было малоэффективно, по сравнению с предыдущими сроками исследований: в эритроцитной массе регистрировалось увеличение морфологически трансформированных эритроцитов до эхино- и сфероцитов.

Известно, что эхиноцитарным агентом является, в частности, перекись водорода [20]. Кроме того, формирование эхиноцитов и сфероэхиноцитов связано с появлением гемина при окислительных процессах [21], приводящих к разобщению спектрина – белка п.4.1 – белка п.3 [22]. Трансформация в сфероцит, который рассматривается как предгемолитическая форма эритроцита, возможна при увеличении содержания лизофосфатидилхолина [23]. Таким образом, морфологические изменения эритроцитов при хранении и при действии озона, по всей видимости, определяются изменением соотношения про- и антиоксидантных процессов в эритроцитах. Данное положение подтверждает и проведенное нами исследование. Так, в ходе изучения окислительных процессов в эритроцитах выявлено, что с увеличением сроков хранения эритроцитной массы наблюдалась интенсификация процессов ПОЛ (табл. 2). Концентрация МДА в эритроцитах возрастала более чем в 2 раза к 21-м суткам хранения, тогда как активность каталазы, напротив, снижалась на данном этапе контрольного времени. Использование озона изменяло баланс про- и антиоксидантных процессов, что проявлялось в снижении концентрации МДА и увеличении активности каталазы в течение 21-х суток хранения эритроцитной массы относительно контрольной серии. К 30-м суткам состояние про- и антиоксидантных систем при действии озона приближалось к значениям контроля.

Полученные результаты свидетельствуют, что по мере увеличения срока хранения эритроцитной массы в эритроцитах усиливаются процессы липопероксидации, сопряженные с появлением эхиноцитов и сфероцитов. Морфологические изменения эритроцитов могут быть обусловлены модификацией, как липидной, так и белковой части эритроцитарных мембран, например, за счет разрушения участков бислоя, обогащенных двойными связями при активации перекисного окисления липидов [24], либо сшивками белков, образующихся посредством МДА [25]. В результате изменения характера липид-белковых взаимодействий в мембране эритроцита происходит нарушение специфических мембрано-ассоциированных процессов, в том числе и транспорта ионов [26]. Накопление в клетках ионов Ca^{2+} приводит к активации мембраносвязанных фосфолипаз, что повышает транслокацию фосфатидилсерина на внешнюю поверхность мембраны и

of oxidative processes in RBC demonstrated that lipid peroxidation intensified with an increase in the time of storage of the packed RBC (table 2). The MDA concentration in red blood cells increased by more than twice by the 21st day of storage, whereas the catalase activity decreased at this stage. The use of ozone changed the balance of pro- and antioxidant processes: the MDA concentration decreased and the catalase activity increased during 21 days of storage of the packed RBC vs. the reference batch. By the 30th day, the state of pro- and antioxidant systems under the effect of ozone was approaching the reference values.

The obtained results indicate that lipid peroxidation processes and the emergence of echinocytes and spherocytes increase with the increase of the storage time of the packed RBC. Morphological changes in RBC can be caused by modification of both lipid and protein components of erythrocyte membranes, for example, by destruction of bilayer sites enriched by double bonds upon activation of lipid peroxidation [24] or by cross-linking of proteins formed by MDA [25]. The change in lipid-protein interactions in the erythrocyte membrane disrupts specific membrane-associated processes, including ion transport [26]. Upon accumulation of Ca^{2+} ions in the cells, membrane-associated phospholipases are activated, thus enhancing the phosphatidyl serine translocation to the outer surface of the membrane and formation of echinocytes [27]. Changes in the shape of cells and oxidative damage to erythrocyte membranes adversely affect the viscoelastic properties of membranes and increases erythrocyte aggregation, which is a negative factor in transfusion of the erythrocytic mass [28].

Treatment of the packed red blood cells with ozone determines the optimization of pro- and antioxidant systems of red blood cells, which may be explained by the direct effect of ozone on the cells. In response to the introduction of ozone in red blood cells, ozonide cells are formed in the lipid bilayer membranes [29]. Ozonolysis of the erythrocyte cell membrane leads to the formation of hydroxy-hydroperoxides through the cleavage of chains of unsaturated fatty acids. Hydroxy-hydroperoxides trigger different components of the antioxidant protection system [30]. The activation of antioxidant systems restores the processes of peroxidation [31].

It should be noted that the shift of the oxidation-reduction effect of ozone leads to the accumulation of oxidized glutathione [32], and, consequently, to the activation of the glucose-phosphate shunt and changes in the metabolic state of cells. In our experiments, it was found that the ozonization of the packed RBC caused an increase in the concentration of ATP and 2,3 DPG after 21 days of storage, while treatment of the packed red blood cells stored for 30 days with an ozonized saline was not accompanied by a statistically significant change in the concentration of ATP and 2,3 DPG in red blood cells (table 2). The observed effects of ozone on the content of the above phosphates in

Таблица 2. Метаболические показатели консервированных эритроцитов после обработки озонированным и стандартным физиологическим раствором.**Table 2. Metabolic parameters of packed RBC after treatment with ozonized and standard saline.**

Indexes in series, %		Values of indexes on the day of storage			
		Day 7	Day 14	Day 21	Day 30
MDA, nM/ml					
Baseline		1.15±0.04	1.33±0.18	2.35±0.07 ^{1,2,3}	2.57±0.08 ^{1,2,3}
1		0.96±0.07 ⁴	0.89±0.06 ^{4,5}	1.18±0.08 ^{1,2,3,4,5}	2.13±0.06 ^{1,2,3,4,5}
2		1.13±0.09	1.30±0.13	2.40±0.09 ^{1,2,3}	2.41±0.08 ^{1,3}
Catalase, $\mu\text{M H}_2\text{O}_2/\text{mgHb}\times\text{min}$					
Baseline		37.26±3.08 ³	35.20±1.29 ^{2,3}	30.61±1.81 ^{1,2,3}	24.81±2.85 ^{1,2,3}
1		93.99±1.81 ^{3,4,5}	44.22±1.81 ^{1,2,3,4,5}	35.59±1.48 ^{1,2,3,4,5}	26.57±1.33 ^{1,2,3,5}
2		35.80±1.07 ³	33.06±2.22 ^{2,3}	29.27±1.85 ^{1,3}	22.72±2.55 ^{1,2,3}
ATP, $\mu\text{M P/ml}\times\text{cells}$					
Baseline		0.90±0.11	0.79±0.11 ³	0.60±0.12 ^{1,3}	0.50±0.12 ^{1,3}
1		1.12±0.09 ⁵	1.07±0.13 ^{4,5}	1.05±0.10 ^{4,5}	0.49±0.11 ^{1,2,3}
2		0.86±0.12	0.75±0.10 ³	0.54±0.10 ^{1,2,3}	0.46±0.15 ^{1,3}
2,3 DPG $\mu\text{M P/ml}\times\text{cells}$					
Baseline		2.15±0.18 ³	2.20±0.16 ³	1.80±0.16 ^{1,2,3}	1.76±0.16 ^{1,3}
1		3.54±0.11 ^{4,5}	2.97±0.13 ^{1,2,3,4,5}	2.06±0.16 ^{1,2,3}	1.90±0.20 ^{1,3}
2		2.07±0.16 ³	2.17±0.14 ³	1.73±0.15 ^{1,2,3}	1.69±0.18 ^{1,3}

Note. The normal physiological level for: ATP – $1.06\pm0.10 \mu\text{M P/ml}$; 2,3 DPG – $3.98\pm0.12 \mu\text{M P/ml}$; MDA – $1.09\pm0.08 \text{ nM/ml}$; Catalase activity – $57.41\pm2.70 \mu\text{M H}_2\text{O}_2/\text{mgHb}\times\text{min}$. $P<0.05$, significant differences: ¹ – vs 7 days of storage; ² – vs the previous storage period; ³ – vs the baseline during the study; ⁴ – vs the packed RBC with saline during the study.

Примечание. MDA – МДА; Catalase – Каталаза; ATP, cells – АТФ, клеток; DPG – ДФГ. Физиологическая норма: АТФ – $1,06\pm0,10$ мкмоль Рн/мл; 2,3ДФГ – $3,98\pm0,12$ мкмоль Рн/мл; МДА – $1,09\pm0,08$ нмоль/мл; активности каталазы – $57,41\pm2,70$ мкмоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{мин}\times\text{мгHb}$. Значимые различия при $p<0,05$ относительно: ¹ – 7-х суток хранения; ² – предыдущего срока хранения; ³ – должных величин; ⁴ – исходного показателя на этапе исследования; ⁵ – эритроциты с физиологическим раствором на этапе исследования.

образование эхиноцитов [27]. Изменение формы клеток и окислительное повреждение мембран эритроцитов негативно влияет на вязко-эластичные свойства мембран и увеличивает агрегируемость эритроцитов, что является отрицательным фактором при трансфузии эритроцитарной массы [28].

Обработка эритроцитарной массы озоном определяет оптимизацию про- и антиоксидантных систем эритроцитов, что, вероятно, можно объяснить прямым действием озона на клетки. В ответ на введение озона в эритроцитах осуществляется образование в липидном бислое мембран клеток озонидов [29]. Озонолиз клеточной мембраны эритроцитов ведет через расщепление цепей ненасыщенных жирных кислот к образованию гидрокси-гидропероксидов. Последние способствуют запуску различных звеньев системы антиоксидантной защиты [30]. Активация антиоксидантных систем восстанавливает процессы перекисного окисления [31].

Следует отметить, что сдвиг окислительно-восстановительного действия озона, приводит к накоплению окисленного глутатиона [32], следовательно, активации глюкозо-фосфатного шунта, и изменению метаболического состояния клеток. В наших экспериментах выявлено, что озонирование эритроцитарной массы вызывало увеличение концентрации АТФ и 2,3ДФГ при сроках ее хранения до 21 суток, тогда как обработка озонированным физиологическим раствором эритроцитарной массы сроком хранения 30 суток не сопровождалась статистически значимым изменением концентрации АТФ и 2,3ДФГ в эритроцитах (табл. 2). Наблюдае-

RBC probably can be explained by the modifying effect of ozonides on erythrocyte metabolism. Under the effect of ozonides, enzymes of glycolysis and pentose-phosphate shunt are activated and intracellular acidosis is reduced [33]. In turn, the implementation of such activation presumably is due to decreasing the level of molecular products of lipid peroxidation and the enhancing the antioxidant defense system.

Thus, the ozonization of the packed RBC promotes the recovery of the erythrocyte shape by optimizing the processes of lipid peroxidation of erythrocyte membranes and increasing the synthesis of ATP. Under the effect of ozonides, a mutagenic shunt of glycolysis is activated and 2,3 DPG is formed. 2,3 DPG determines the strength of the hemoglobin binding to oxygen, facilitates oxygen release by oxyhemoglobin and, thus, improves the oxygen supply of tissues. The formed ATP is used in energy-dependent processes of RBC, including contractile proteins, thus improving the deformability of RBC. The restoration of these processes during ozonation of the packed RBC is observed when they are stored for 7–21 days. In this case, ozonization of the packed RBC stored for 30 days does not improve the morphometabolic characteristics of RBC studied. The obtained results indicate that the developed technology for treatment of the packed RBC stored for 7 to 21 days with an ozonized saline solution (with the ozone concentration of 2 mg/l) improves the morphometabolic status of RBC and can be used to correct the oxygen transport function of blood in patients in critical conditions.

мые эффекты действия озона на содержание в эритроцитах вышеуказанных фосфатов, вероятно, можно объяснить модифицирующим действием озонидов на метаболизм эритроцитов. Под действием озонидов активируются ферменты гликолиза и пентозо-фосфатного шунта, снижается внутриклеточный ацидоз [33]. В свою очередь, реализация такой активизации может быть обусловлена и снижением уровня молекулярных продуктов ПОЛ и усилением антиоксидантной системы защиты.

Таким образом, озонирование эритроцитной массы способствует восстановлению формы эритроцитов за счет оптимизации процессов липопероксидации эритроцитарных мембран и повышения синтеза АТФ. Под действием озонидов, образовавшихся в процессе озонлиза двойных связей С=С полиненасыщенных жирных кислот в эритроцитах активируется мутазный шунт гликолиза, на входе которого образуется 2,3ДФГ, который определяет прочность связи гемоглобина с кислородом, облегчает отдачу кислорода оксигемоглобином и, таким образом, улучшает кислородное обеспечение тканей. Образовавшаяся АТФ используется в энергозависимых процессах эритроцитов, в том числе, сократительными белками, что улучшает деформабильность красных клеток. Восстановление указанных процессов при озонировании эритроцитной массы наблюдается при сроках ее хранения 7–21-е сутки. При этом озонирование эритроцитной массы сроком хранения 30 суток не вызывает улучшения исследуемых морфометаболических характеристик эритроцитов. Полученные результаты свидетельствуют, что разработанная технология обработки эритроцитной массы сроком хранения от 7 до 21 суток озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 2 мг/л улучшает морфометаболический статус содержащихся в ней эритроцитов и может быть использована для коррекции кислороднотранспортной функции крови у больных в критических состояниях.

Литература

1. Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Манченко Е.А., Козлова Е.К., Бобринская И.Г., Черныш А.М., Козлов А.П. Влияние температуры эритроцитарной взвеси на морфологию и наноструктуру мембран клеток. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 30-37. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-30-37
2. Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е. Влияние перинатальной гипоксии на морфологию эритроцитов у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (2): 14-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-14-23
3. Karger R., Lukow C., Kretschmer V. Deformability of red blood cells and correlation with ATP content during storage as leukocyte-depleted whole blood. *Transfus. Med. Hemother.* 2012; 39 (4): 277–282. DOI: 10.1159/000339809. PMID: 22969698
4. Bennett-Guerrero E., Veldman T.H., Doctor A., Telen M.J., Ortel T.L., Reid T.S., Mulherin M.A., Zhu H., Buck R.D., Califf R.M., McMahon T.J. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104 (43): 17063-17068. DOI: 10.1073/pnas.0708160104. PMID: 17940021
5. Hardy J.F., Belisle S. Current information on the benefits of allogeneic blood. *TATM J.* 2000; 2 (3): 15-25. DOI: 10.1111/j.1778-428X.2000.tb00036.x.
6. Relevy H., Koshkaryev A., Manny N., Yedgar S., Barshtein G. Blood banking-induced alteration of red blood cell flow properties. *Transfusion*. 2008; 48 (1): 136-146. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01491.x. PMID: 17900281

Conclusion

An increase in the count of echinocytes, spherocytes, MDA concentration and a decrease in the catalase activity and the content of organic phosphates is observed with the increase of the shelf life of the packed RBC.

Treatment of the packed red blood cells stored for 7, 14, and 21 days with ozonized saline solution (with ozone concentration of 2 mg/l) optimizes the impaired state of pro-antioxidant systems in RBC, increases the concentration of 2,3 DPG and ATP and, as a result, promotes restoration of the shape of RBC (from spherocytes and echinocytes to discocytes) which increases their biological significance.

These processes under the effect of ozone do not appear on the 30th day of storage of the packed RBC, which indicates the decompensation of intra-erythrocyte morphometabolic processes.

Заключение

При возрастании сроков хранения эритроцитной массы наблюдается увеличение количества эхиноцитов, сфероцитов, концентрации МДА и снижение активности каталазы, что сочетается с уменьшением содержания органических фосфатов в эритроцитах.

Обработка эритроцитной массы 7-, 14-, 21-х суток хранения озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 2 мг/л оптимизирует в эритроцитах нарушенное состояние про-, антиоксидантных систем, увеличивает концентрацию 2,3ДФГ и АТФ и, вследствие этого, способствует восстановлению формы эритроцитов (из сфероцитов и эхиноцитов до дискоцитов), что повышает их биологическую значимость.

На 30-е сутки хранения эритроцитной массы данные процессы при действии озона не проявляются, что свидетельствует о декомпенсации внутриэритроцитарных морфометаболических процессов.

References

1. Sergunova V.A., Gudkova O.E., Manchenko E.A., Kozlova E.K., Bobrinskaya I.G., Chernysh A.M., Kozlov A.P. The effect of the erythrocyte suspension temperature on the morphology and nanostructure of cell membranes. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 30-37. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-30-37. [In Russ., In Engl.]
2. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E. The effect of perinatal hypoxia on red blood cell morphology in newborns. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (2): 14-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-14-23. [In Russ., In Engl.]
3. Karger R., Lukow C., Kretschmer V. Deformability of red blood cells and correlation with ATP content during storage as leukocyte-depleted whole blood. *Transfus. Med. Hemother.* 2012; 39 (4): 277–282. DOI: 10.1159/000339809. PMID: 22969698
4. Bennett-Guerrero E., Veldman T.H., Doctor A., Telen M.J., Ortel T.L., Reid T.S., Mulherin M.A., Zhu H., Buck R.D., Califf R.M., McMahon T.J. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104 (43): 17063-17068. DOI: 10.1073/pnas.0708160104. PMID: 17940021
5. Hardy J.F., Belisle S. Current information on the benefits of allogeneic blood. *TATM J.* 2000; 2 (3): 15-25. DOI: 10.1111/j.1778-428X.2000.tb00036.x.
6. Relevy H., Koshkaryev A., Manny N., Yedgar S., Barshtein G. Blood banking-induced alteration of red blood cell flow properties. *Transfusion*. 2008; 48 (1): 136-146. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01491.x. PMID: 17900281

7. Sweeney J., Kouttab N., Kurtis J. Stored red blood cell supernatant facilitates thrombin generation. *Transfusion*. 2009; 49 (8): 1569-1579. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02196.x. PMID: 19413726
8. Таричко Ю.В., Стефанов С.А., Кириленко А.С., Черкасов И.Ю., Муравьев А.В., Плотицков М.Б., Градобоев М.И., Файбушевич А.Г. Результаты применения кровосберегающих технологий в кардиохирургии. *Вестн. РУДН. Серия: Медицина*. 2004; 1: 58-62.
9. Исхакова Р.Р., Саифуллина Ф.Р. Озонотерапия в офтальмологии. *Казанский мед. журнал*. 2013; 94 (4): 510-516.
10. Rokitsky O. Clinical considerations and biochemistry of ozone therapy. *Hospitalis*. 1982; 52: 643 – 647.
11. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Симутис И.С., Бояринов Г.А., Сенюрина А.И. Содержание АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах при консервации и воздействии озона. *Биомедицина*. 2014; 1 (2): 37-42.
12. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Мошина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (5): 42-51. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51
13. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987: 360.
14. Лившиц В.М., Седелникова В.И. Медицинский лабораторно-аналитический справочник. М.: Трида X; 2007: 304
15. Beers P., Sizer I.A. Spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J. Biol. Chem.* 1952; 195 (1): 133-140. PMID: 14938361
16. Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Держиз Г.В. Метод одновременного определения 2,3 ДФГ и АТФ в эритроцитах. *Лабораторное дело*. 1980; 7: 424-426. PMID: 6157873
17. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Яковлева Е.И., Зайцев Р.Р., Шумилова А.В., Бугрова М.Л., Бояринова Л.В., Филиппенко Е.С., Соловьева О.Д. Фармакологическая коррекция микроциркуляции крыс, перенесших черепно-мозговую травму. *Цитология*. 2016; 58 (8): 610-617.
18. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 7846. DOI: 10.1038/s41598-017-08255-9. PMID: 28798476
19. Cabrales P. Effects of erythrocyte flexibility on microvascular perfusion and oxygenation during acute anemia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293 (2): H1206–H1215. DOI: 10.1152/ajpheart.00109.2007. PMID: 17449555
20. Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А. Эритроцит: строение и функции его мембраны. *Вятский мед. вестник*. 2007; 2-3: 32-40.
21. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Kuzovlev A. Transformation of membrane nanosurface of red blood cells under hemin action. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6033. DOI: 10.1038/srep06033. PMID: 25112597
22. Мороз В.В., Герасимов Л.В., Исакова А.А., Марченков Ю.В., Родионов Е.П. Влияние различных инфузионных растворов на микроциркуляцию. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (6): 5-11. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-6-5
23. Лапшина Е.А., Заводник И.Б. Микрокалориметрические и флуоресцентные исследования рН-индуцируемых переходов в эритроцитарных мембранах. *Биол. мембраны*. 1993; 10 (2): 170-178.
24. Анисимова А.В., Кузин В.М., Колесникова Т.И., Гусев Е.И. Компьютерная морфоденситометрия эритроцитов в диагностике и прогнозе хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2006; 18: 36-46.
25. Дубинина Е.Е., Пустынина А.В. Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях. *Биомед. химия*. 2007; 53 (4): 351-372. PMID: 18035718
26. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Константинова А.И. Электрофоретическая подвижность и активность Na,K-АТФазы эритроцитов у крыс при стрессе. *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*. 2014; 100 (11): 1297-1302. PMID: 25665408
27. Zwaal R.F., Comfurius P., Bevers E.V. Surface exposure of phosphatidylserine in pathological cell. *Cell Mol. Life Sci.* 2005; 62 (9): 971-988. DOI: 10.1007/s00018-005-4527-3. PMID: 15761668
28. Мороз В.В., Козлова Е.К., Черныш А.М., Гудкова О.Е., Бушуева А.В. Изменение структуры мембран эритроцитов при действии гемина. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 5-10. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-5
29. Алясова А.В., Ведунова М.В., Мищенко Т.А., Терентьев И.Г., Цыбусов С.Н., Конторшчикова К.Н. Влияние озона и доксорубина на жизнеспособность и морфологию злокачественных клеток печени. *Совр. технологии в медицине*. 2016; 8 (2): 84-89.
30. Конторшчикова К.Н., Ефременко Ю.Р., Окрут И.Е., Алясова А.В. Биологические механизмы эффективности озонотерапии. *Казанский мед. журнал*. 2007; 88 (приложение 4): 3-4.
31. Густов А.В., Котов С.А., Конторшчикова К.Н., Потехина Ю.П. Озонотерапия в неврологии. Нижний Новгород; 1999: 243.
32. Бояринов Г.А., Соколов В.В. Озонированное искусственное кровообращение. Нижний Новгород: Покровка; 1999: 318.
33. Фисталь Э.Я., Носенко В.М. Патогенетическое обоснование парентерального применения озона при неотложных состояниях в комбустиологии. *Мед. неотложных состояний*. 2007; 3: 86-89.
7. Sweeney J., Kouttab N., Kurtis J. Stored red blood cell supernatant facilitates thrombin generation. *Transfusion*. 2009; 49 (8): 1569-1579. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02196.x. PMID: 19413726
8. Tarichko Yu.V., Stefanov S.A., Kirilenko A.S., Cherkasov I.Yu., Muravyev A.V., Plotnikov M.B., Gradoboev M.I., Faibushевич A.G. The results of using of bloodless technologies in cardiac surgery. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2004; 1: 58-62. [In Russ.]
9. Iskhakova R.R., Saifullina F.R. Ozone therapy in ophthalmology. *Kazan-sky Meditsinsky Zhurnal*. 2013; 94 (4): 510-516. [In Russ.]
10. Rokitsky O. Clinical considerations and biochemistry of ozone therapy. *Hospitalis*. 1982; 52: 643 – 647.
11. Krylov V.N., Deryugina A.V., Simutis I.S., Boyarinov G.A., Senyurina A.I. Contents of ATP and 2,3-DPG in erythrocytes for preservation and ozone exposure. *Biomeditsina*. 2014; 1 (2): 37-42. [In Russ.]
12. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Solov'yeva O.D., Zaitsev R.R., Voyennov O.V., Moshina E.V., Shumilova A.V. Role of secondary brain damage factors in activation of vascular-platelet hemostasis in traumatic brain injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (5): 42-51. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51. [In Russ., In Engl.]
13. Menshikov V.V., Delektorskaya L.N., Zolotnitskaya R.P. Laboratory methods of research in the clinical medicine. Moscow: Meditsina Publishers; 1987: 360. [In Russ.]
14. Livshits V.M., Sedelnikova V.I. Medical laboratory and analytical reference book. Moscow: Triada X; 2007: 304. [In Russ.]
15. Beers P., Sizer I.A. Spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J. Biol. Chem.* 1952; 195 (1): 133-140. PMID: 14938361
16. Vinogradova I.L., Bagryantseva S.Yu., Derviz G.V. Method for the simultaneous determination of 2,3-DPG and ATP in erythrocytes. *Laboratornoe Delo*. 1980; 7: 424-426. PMID: 6157873. [In Russ.]
17. Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Yakovleva E.I., Zaitsev R.R., Shumilova A.V., Bugrova M.L., Boyarinova L.V., Filippenko E.S., Solov'yeva O.D. Pharmacological correction of microcirculation in rats suffered a traumatic brain injury. *Tsitologiya*. 2016; 58 (8): 610-617. [In Russ.]
18. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 7846. DOI: 10.1038/s41598-017-08255-9. PMID: 28798476
19. Cabrales P. Effects of erythrocyte flexibility on microvascular perfusion and oxygenation during acute anemia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293 (2): H1206–H1215. DOI: 10.1152/ajpheart.00109.2007. PMID: 17449555
20. Troshkina N.A., Tsirkin V.I., Dvoryansky S.A. Erythrocyte: the structure and function of its membrane. *Vyatsky Meditsinsky Vestnik*. 2007; 2-3: 32-40. [In Russ.]
21. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Gudkova O., Sergunova V., Kuzovlev A. Transformation of membrane nanosurface of red blood cells under hemin action. *Sci. Rep.* 2014; 4: 6033. DOI: 10.1038/srep06033. PMID: 25112597
22. Moroz V.V., Gerasimov L.V., Isakova A.A., Marchenkov Y.V., Rodionov E.P. Effect of various infusion solutions on microcirculation. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (6): 5-11. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-6-5. [In Russ., In Engl.]
23. Lapshina E.A., Zavadnik I.B. Microcalorimetric and fluorescent studies of pH-induced transitions in erythrocyte membranes. *Biologicheskie Membrany*. 1993; 10 (2): 170-178. [In Russ.]
24. Anisimova A.V., Kuzin V.M., Kolesnikova T.I., Gusev E.I. Computer morphodensitometry of erythrocytes in the diagnosis and prognosis of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii*. 2006; 18: 36-46. [In Russ.]
25. Dubinina E.E., Pustynina A.V. Free radical processes in aging, neurodegenerative diseases and other pathological states. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2007; 53 (4): 351-372. PMID: 18035718. [In Russ.]
26. Krylov V.N., Deryugina A.V., Konstantinova A.I. Electrophoretic mobility and activity Na,K-ATPase of erythrocytes in rats under stress. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal Imeni I.M.Sechenova*. 2014; 100 (11): 1297-1302. PMID: 25665408
27. Zwaal R.F., Comfurius P., Bevers E.V. Surface exposure of phosphatidylserine in pathological cell. *Cell Mol. Life Sci.* 2005; 62 (9): 971-988. DOI: 10.1007/s00018-005-4527-3. PMID: 15761668
28. Moroz V.V., Kozlova E.K., Chernysh A.M., Gudkova O.E., Bushuyeva A.V. Hemin-induced changes in the red blood cell membrane structure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (6): 5-10. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-5. [In Russ., In Engl.]
29. Alyasova A.V., Vedunova M.V., Mishchenko T.A., Terentyev I.G., Tsybusov S.N., Kontorshchikova K.N. Effect of ozone and doxorubicin on the viability and morphology of malignant liver cells. *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine*. 2016; 8 (2): 84-89. [In Russ.]
30. Kontorshchikova K.N., Efremenko Yu.R., Okrut I.E., Alyasova A.V. Biological mechanisms of ozone therapy effectiveness. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*. 2007; 88 (Suppl 4): 3-4. [In Russ.]
31. Gustov A.V., Kotov S.A., Kontorshchikova K.N., Potekhina Yu.P. Ozone therapy in neurology. Nizhny Novgorod; 1999: 243. [In Russ.]
32. Boyarinov G.A., Sokolov V.V. Озонированное искусственное кровообращение. Nizhny Novgorod: Pokrovka; 1999: 318. [In Russ.]
33. Fistal E.Ya., Nosenko V.M. Pathogenetic substantiation of parenteral application of ozone in urgent conditions in burn medicine. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*. 2007; 3: 86-89. [In Russ.]

Поступила 19.07.17

Received 19.07.17

Влияние инфузии на развитие послеоперационной кишечной недостаточности

М. В. Петрова^{1,2}, А. В. Бутров¹, А. В. Гречко², Н. В. Степанова^{1,3}, М. Ф. И. Накаде^{1*},
М. Н. Сторчай^{1,3}, Р. Мохан^{1**}, Г. Р. Махмутова¹

¹ Российский университет дружбы народов, кафедра анестезиологии и реаниматологии медицинского института, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова, Россия, 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61

*Индия, **Малайзия

Infusion Effect on Postoperative Intestinal Failure

Marina V. Petrova^{1,2}, Andrey V. Butrov¹, Andrey V. Grechko², Nataliya V. Stepanova^{1,3},
Mohammed F. I. Nakade^{1*}, Marina N. Storchai^{1,3}, Rubanes Mohan^{1**}, Gulnaz R. Mahmutova¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., Build. 2, 107031 Moscow, Russia

³ V. V. Vinogradov Municipal Clinical Hospital № 40, 61 Vavilov Str., Moscow 117292, Russia

*India, **Malaysia

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения пациентов с экстренной абдоминальной патологией путем выбора тактики периоперационной инфузионной терапии, оптимальной для послеоперационного восстановления функции кишечника.

Материалы и методы. Обследовали 52 пациента (28 мужчины, 24 женщины, средний возраст $57,5 \pm 14$ лет) хирургического профиля, которым были выполнены различные экстренные абдоминальные вмешательства. Пациентов разделили на 2 группы. Исследование проспективное, принадлежность к группе определяли методом рандомизации. В 1-й группе ($n=29$) для периоперационной инфузионной терапии использовали сбалансированные ионные растворы. Во 2-й группе ($n=23$) сбалансированные ионные растворы сочетали с синтетическими коллоидами. Объем инфузионной терапии во время операции составил в среднем 2359 мл. Для определения функции кишечника в послеоперационном периоде проводили комплексную динамическую оценку состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающую в себя физикальное обследование, измерение внутрибрюшного давления (ВБД) и ультразвуковую визуализацию состояния кишечной стенки, а также динамику всасывающей функции кишечника; лабораторный мониторинг общепринятых параметров. Степень кишечной недостаточности в послеоперационном периоде определяли на основании результатов оценки состояния ЖКТ, рекомендаций Национального руководства по парентеральному и интеральному питанию.

Результаты. Между объемом периоперационной инфузионной терапии и стадией послеоперационной кишечной недостаточности выявили сильную значимую корреляцию ($r=1,000$, $p=0,01$).

Заключение. При выполнении экстренных хирургических вмешательств объем интраоперационной инфузионной терапии оказывал прямое влияние на послеоперационную функцию кишечника. Оптимизация и применение целенаправленной корригирующей инфузионной терапии в периоперационном периоде приводят к более раннему разрешению послеоперационной кишечной недостаточности.

Ключевые слова: экстренная абдоминальная хирургия; инфузионная терапия; послеоперационный парез кишечника; синдром кишечной недостаточности; внутрибрюшное давление; ультразвуковая визуализация состояния кишечной стенки

Purpose: improvement of the results of operative treatment in patients with emergency abdominal pathology by selecting the tactics of perioperative infusion therapy that would be optimum for postoperative bowel function recovery.

Materials and methods. 52 surgical patients (28 men, 24 women, mean age 57.5 ± 14 years) subjected to various emergency abdominal surgeries were studied. The patients were split into 2 groups. It was a prospective study; group affiliation was determined by randomization. In group 1 ($n=29$), balanced ionic solutions were used for perioperative infusion therapy. In group 2 ($n=23$), balanced ionic solutions were combined with synthetic colloids. The infusion

Адресс для корреспонденции:

Марина Петрова
E-mail: mail@petrovamv.ru

Correspondence to:

Marina Petrova
E-mail: mail@petrovamv.ru

therapy volume during operation was 2359 ml on average. To determine the bowel function during the postoperative period, comprehensive dynamic assessment of the gastrointestinal tract (GIT) status was undertaken, which included physical examination, intra-abdominal pressure (IAP) measurement, and ultrasound visualization of the intestinal wall condition; the dynamics of intestinal absorptive function and common laboratory tests were monitored. The level of intestinal failure during the postoperative period was determined based on assessment of the GIT condition and recommendations of the National Guidelines for Parenteral and Enteral Nutrition.

Results. A strong significant correlation ($r=1.000$, $P=0.01$) between the volume of perioperative infusion therapy and the stage of postoperative intestinal failure was established.

Conclusion. During performance of emergency surgeries, the volume of intra-operative infusion therapy rendered a direct influence on the postoperative bowel function. Optimization and application of a targeted corrective infusion therapy during the perioperative period promote earlier resolution of postoperative intestinal failure.

Keywords: emergency abdominal surgery; infusion therapy; postoperative intestinal paralysis; intestinal failure syndrome; intra-abdominal pressure; ultrasound visualization of intestinal wall condition

DOI:10.15360/1813-9779-2018-1-50-57

Введение

Одной из важнейших проблем раннего послеоперационного периода при абдоминальных операциях является профилактика синдрома кишечной недостаточности и восстановление функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2]. Особенно актуальной проблема становится при выполнении экстренных абдоминальных вмешательств, когда состоявшаяся катастрофа в брюшной полости отрицательно сказывается на состоянии кишечной стенки, и развитие послеоперационного пареза расценивается как закономерная защитная реакция скомпрометированного кишечника на операционную травму [3–5].

Послеоперационный синдром кишечной недостаточности (СКН) можно определить как значительное угнетение только моторно-эвакуаторной функции или в сочетании с нарушением переваривающей и всасывательной способности тонкой кишки [6–8].

Ведущими звеньями в патогенезе СКН являются развивающиеся критические нарушения водно-электролитного баланса, циркуляторная гипоксия кишечной стенки, дисбактериоз с проксимальной микробной колонизацией кишечника, значительное нарушение антиоксидантной защиты, местного иммунитета и барьерной функции слизистой, феномен прогрессирующей «бактериальной транслокации» [3–5]. Также СКН сопровождается изменениями кислотно-основного состояния, которые связаны с депонированием и потерей электролитов, бикарбонатов, анаэробным гликолизом, повышенным образованием органических и неорганических кислот [6, 9].

Одна из главных причин развития данного состояния – неадекватная инфузионная терапия в интра- и послеоперационном периоде [10, 11]. Известно, что инфузия больших объемов жидкости может усугублять висцеральный отек ишемизированного кишечника. Немотивированное переливание инфузионных сред приводит к повреждению эндотелиального гликокаликса за счет выделения предсердного натрия-уретиче-

Introduction

The most important problem of the early postoperative period of abdominal surgeries is prophylaxis of intestinal failure syndrome and gastrointestinal tract (GIT) function recovery [1, 2]. The problem becomes especially relevant in case of emergency abdominal surgeries when a catastrophe occurred in the abdominal cavity affects adversely the intestinal wall condition and postoperative paralysis development is considered a regular defense reaction of compromised bowels to an operational injury [3–5].

The postoperative intestinal failure syndrome (IFS) is defined as considerable suppression of the motor-evacuation function, alone or combined with alteration of the small bowel digestive and food intake capability [6–8].

In IFS pathogenesis, the leading elements are developing critical water and electrolyte imbalance, circulatory hypoxia of the bowel wall, dysbacteriosis with proximal microbial colonization of bowels, severe disorder of antioxidant defense, tissue immunity and barrier function of mucous membranes, the phenomenon of progressing «bacterial translocation» [3–5]. Also, IFS is accompanied by changes in the acid-base balance, which are connected with deposition and loss of electrolytes, bicarbonates, anaerobic glycolysis, enhanced production of organic and inorganic acids [6, 9].

One of the main reasons why this condition develops includes an inadequate infusion therapy during the intra- and postoperative period [10, 11]. It is known that infusion of large volumes of liquid might aggravate visceral edema of ischemic bowels. Unwarranted transfusion of infusion media entails endothelial glycocalyx damage due to release of atrial natriuretic peptide and subsequent organ dysfunction [11].

At the same time, insufficient infusion aggravates splanchnic ischemia. It is known that even mild intraoperative hypovolemia might promote disturbance of capillary perfusion in the walls of bowels and stomach [13, 14].

Hence, an adequate infusion therapy during the perioperative period is one of the main aids for the treatment and prophylaxis of postoperative IFS.

ского пептида и к последующей органной дисфункции [12].

В то же время, недостаточная инфузия усугубляет спланхическую ишемию. Известно, что даже легкая интраоперационная гиповолемия может способствовать нарушению капиллярной перфузии в стенках кишечника и желудка [13, 14].

Таким образом, адекватная инфузионная терапия в периоперационном периоде является одним из главных средств лечения и профилактики послеоперационного СКН.

В настоящее время наметилась устойчивая мировая тенденция к персонализации периоперационной инфузионной терапии. Появление на российском рынке сбалансированных ионных растворов и гидроксипропилоккрахмалов несколько расширило возможности выбора инфузионных сред, однако не решило ситуацию в целом [15]. Выбор оптимальной стратегии волемической операционной терапии до сих пор является предметом дискуссий [16].

Цель исследования – улучшение результатов хирургического лечения пациентов с экстренной абдоминальной патологией путем выбора тактики периоперационной инфузионной терапии, оптимальной для послеоперационного восстановления функции кишечника.

Материал и методы

С 2014 по 2016 г. на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии медицинского института РУДН в ГКБ № 64 обследовали 52 пациента с клиническим статусом по ASA I–III E в возрасте от 31 до 82 лет (средний возраст $57,5 \pm 7,5$ лет), которым были выполнены экстренные абдоминальные вмешательства по поводу перфоративной язвы ЖКТ, обструктивной опухоли сигмовидной и толстой кишки, аппендикулярного абсцесса, травмы желчных протоков.

Продолжительность операции – от 50 до 205 минут (среднее время – 126 ± 24 мин).

До операции признаки гиповолемии различного генеза отмечали у 14 пациентов (26,9 %). Интраоперационная кровопотеря не превышала 700 мл. Объем инфузионной терапии во время операции составил в среднем 2359 мл. После завершения лечения все пациенты из отделения реанимации были переведены в хирургические отделения.

В исследование не включали пациентов с коагулопатиями, выраженной почечной и печеночной дисфункцией, а также после релапаротомий, выполненных по поводу несостоятельности кишечных анастомозов.

Поскольку универсальных протоколов волемической интраоперационной терапии не существует, в настоящем исследовании использовали рекомендации Европейского общества анестезиологов по применению сбалансированных растворов кристаллоидов и/или коллоидов с целью стабилизации гемодинамики для оптимизации доставки кислорода во время оперативного вмешательства.

Пациентов разделили на 2 группы. Исследование проспективное, принадлежность к группе определяли методом рандомизации (метод выбора конвертов).

В 1-й группе ($n=29$) для периоперационной инфузионной терапии использовали сбалансированные

Currently, a stable global trend towards personalification of perioperative infusion therapy has emerged. Appearance of balanced ionic solutions and hydroxyethyl starches in the Russian market has somewhat expanded the opportunities for choosing the infusion media, but have not addressed the situation in general [15]. Selection of the optimal strategy of volemic operational therapy is still under discussion [16].

Our study was aimed at improving the results of surgeries of patients with emergency abdominal pathologies through selection of the tactics of perioperative infusion therapy that would be optimal for postoperative bowel function recovery.

Materials and Methods

Since 2014 through 2016, 52 patients aged 31 to 82 years (the mean age was 57.5 ± 7.5 years) were studied at the clinical facilities of the Anesthesiology and Critical Care Chamber of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia – City Clinical Hospital No. 64. By clinical status, patients possessed I–III by ASA and experienced emergency abdominal surgeries for GIT ruptured ulcer, obstructive tumor of sigmoid and large bowel, appendicular abscess, and biliary ducts injuries.

The operation lasted for 50 to 205 minutes (the mean time was 126 ± 24 min).

Prior to surgery, signs of hypovolemia of different genesis were noted in 14 patients (26.9%). The intra-operative blood loss did not exceed 700 ml. The intraoperative infusion therapy volume amounted to 2359 ml on average. At the end of treatment, all patients were moved from the critical care unit to departments of surgery.

The study did not include patients with coagulopathies, severe renal and hepatic dysfunction, also after relaparotomies performed for intestinal anastomotic dehiscence.

Since there are no universal volemic intra-operative therapy protocols, in this study, the recommendations of the European Society of Anesthesiology concerning application of balanced solutions of crystalloids and/or colloids to achieve stable hemodynamics and optimize oxygen supply during surgery.

Patients were split into 2 groups. It was a prospective study; group affiliation was determined by randomization (the method of choosing envelopes).

In group 1 ($n=29$), balanced ionic solutions were used for perioperative infusion therapy. The volume of infusion therapy during surgery was 2489 ml on average.

In group 2 ($n=23$), balanced ionic solutions were combined with synthetic colloids (500 ml of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4). The volume of infusion therapy during surgery was 2195 ml on average.

The groups were comparable in terms of diagnoses, comorbidity and gender differences (table. 1, fig. 1). There were no lethal outcomes in the study groups.

Within the study, during the perioperative period, comprehensive dynamic assessment of the GIT status was carried out, which included physical examination, auscultatory assessment of vermicular motion, intra-abdominal pressure measurement and ultrasound visualization of bowels condition, dynamics of the intestinal absorptive function based on the quantity of indigested enteral formula, laboratory monitoring, infusion therapy volume and quality, intra-operative and bedside monitoring of vital functions.

Таблица 1. Сопутствующая терапевтическая патология (коморбидность) у обследованных пациентов.
Table 1. Concomitant therapeutic pathology (comorbidity) of study patients.

Indices, n (%)	Values of indices in groups	
	Group 1, n=29	Group 2, n=23
Men	16 (55.17)	12 (52.17)
Women	13 (44.83)	11 (47.82)
IHD, PICS	1	1
IHD, CHF	1	1
IHD, type II diabetes mellitus	1	1
IHD, ACVE consequences	1	0
Total	4 (13.79)	3 (13.04)

Note. $P > 0.05$ – no reliable difference between the groups was found.

Примечание. Для табл. 1, 3: Indices – показатели; Values of ... in groups – значения ... в группах; Men – мужчины; Women – женщины; IHD, PICS – ИБС, ПИКС; CHF – ХСН; type II diabetes mellitus – сахарный диабет 2 типа; ACVE consequences – последствия ОНМК; Total – всего.

ионные растворы. Объем инфузионной терапии во время операции составил в среднем 2489 мл.

Во 2-й группе ($n=23$) сбалансированные ионные растворы сочетали с синтетическими коллоидами (500 мл 6% гидроксиэтилкрахмала 130/0,4). Объем инфузионной терапии во время операции составил в среднем 2195 мл.

Группы были сопоставимы по диагнозам, наличию коморбидности, возрастным и гендерным различиям (табл. 1, рис. 1). Летальных исходов в группах исследования не было.

В рамках исследования в периоперационном периоде проводили комплексную динамическую оценку состояния ЖКТ, включающую в себя физикальное обследование, аускультативную оценку перистальтики, измерение внутрибрюшного давления и ультразвуковую визуализацию состояния кишечника, динамику всасывающей функции кишечника по количеству неусвоенного объема энтеральной смеси, лабораторный мониторинг, объем и качество инфузионной терапии, интраоперационный и прикроватный мониторинг жизненно-важных функций.

Степень кишечной недостаточности в послеоперационном периоде определяли на основании клинических признаков пареза кишечника [17], показателей внутрибрюшного давления [18], результатов ультразвукового метода визуализации состояния кишечной стенки по методике Л. Н. Какаулиной с соавт. [19], рекомендаций Национального руководства по парентеральному и интеральному питанию [20].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы SPSS Statistics. Определяли свойства переменных и их корреляционные зависимости, используя корреляционный анализ (корреляции Пирсона и Спирмана).

Результаты и обсуждение

Между объемом инфузионной терапии и степенью кишечной недостаточности выявили силь-

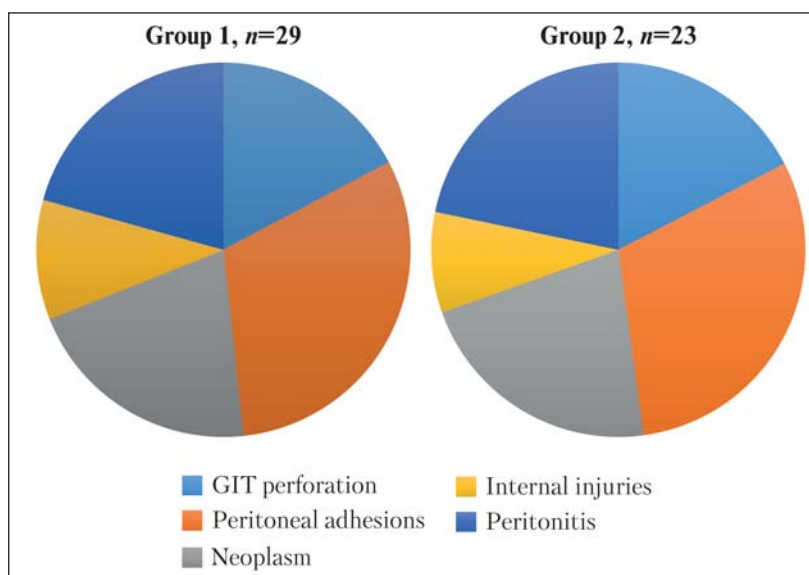


Рис. 1. Распределение пациентов исследуемых групп по диагнозам.

Fig. 1. Distribution of groups of patients by diagnoses.

Примечание. Group – группа; GIT perforation – перфорация ЖКТ; Peritoneal adhesions – спаечная болезнь кишечника; Neoplasm – новообразование; Internal injuries – повреждение внутренних органов; Peritonitis – перитонит.

The level of intestinal failure during the postoperative period was determined based on clinical signs of bowels paralysis [17], intra-abdominal pressure measurements [18], findings of ultrasound visualization of the intestinal wall condition according to L. N. Kakaulina et al. [19], recommendations of the National Guidelines for Parenteral and Enteral Nutrition [20].

Statistic data processing was performed using SPSS Statistics. Features of variables and their correlation dependencies were determined through correlation analysis (Pearson and Spearman correlations).

Results and Discussion

A strong statistically significant correlation ($r=1.000$, $P=0.01$) between the volume of perioperative infusion therapy and the stage of postoperative intestinal failure was established.

During day 1 (fig. 2) and subsequent two days, most patients in both groups showed intestinal failure

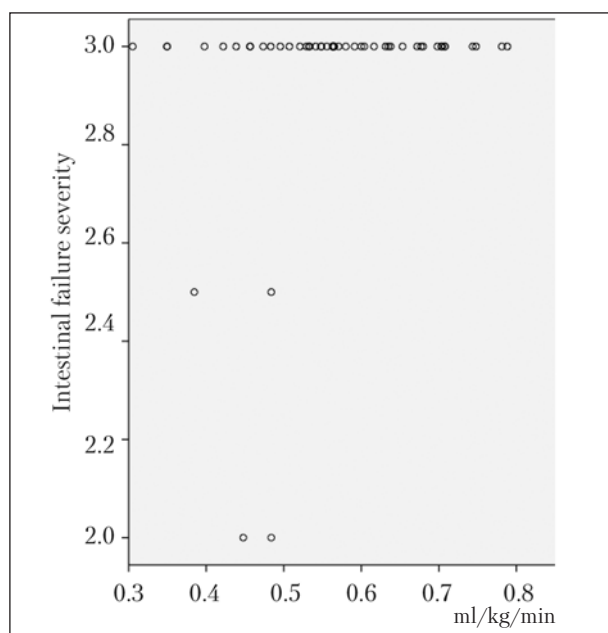


Рис. 2. Взаимосвязь объема интраоперационной инфузионной терапии и степени кишечной недостаточности в 1-е сутки послеоперационного периода.

Fig. 2. Relationship between the intraoperative infusion therapy volume and intestinal failure severity on postoperative day 1.

Примечание. Intestinal failure severity – степень кишечной недостаточности.

ную статистически значимую корреляционную связь ($r=1,000$, $p=0,01$).

У большинства пациентов обеих групп в 1-е (рис. 2) и последующие двое суток независимо от объема интраоперационной инфузионной терапии наблюдали 3-ю степень кишечной недостаточности (табл. 2). Только к 4-м суткам отмечали признаки восстановления кишечной функции (табл. 2).

Известно, что СКН – многофакторный синдром. Наиболее значимые прогностические факторы проявления СНК определили с помощью корреляционного анализа.

Выявили сильную значимую корреляционную связь степени послеоперационной кишечной недостаточности с такими показателями, как: диаметр просвета тонкой кишки ($r=0,931$), толщина кишечной стенки ($r=0,940$, рис. 3), уровень внутрибрюшного давления ($r=0,998$, $p=0,01$).

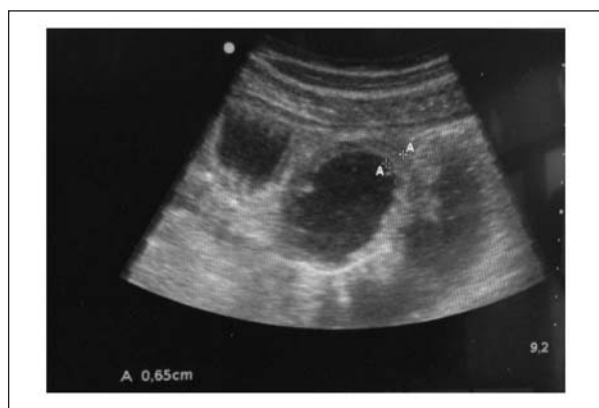


Рис. 3. Ультразвуковая визуализация толщины кишечной стенки, выполненная врачом-реаниматологом у постели пациента.

Fig. 3. Ultrasound visualization of intestinal wall thickness performed by a critical care physician at a bedside.

of level 3 (table. 2). Signs of bowel function recovery were observed by day 4 only (table 2).

It is known that IFS is a multifactorial syndrome. Most significant prognostic factors of IFS manifestation were determined by correlation analysis.

A strong significant correlation was found between the level of postoperative intestinal failure level and such parameters as lumen diameter of small bowel ($r=0.931$), intestinal wall thickness ($r=0.940$, fig. 3), intra-abdominal pressure ($r=0.998$, $P=0.01$).

The intra-abdominal pressure as the parameter with the highest r compared to other parameters was considered a prognostic index for the postoperative intestinal failure dynamics and used to determine the tactics of perioperative volemic therapy.

In group 2, a middle statistically significant correlation was found between the intraoperative infusion volume and intra-abdominal pressure ($r=0.417$).

The diagram in fig. 1 shows the effect of infusion therapy volume on intra-abdominal pressure; data vividly demonstrates that both excessive and insufficient infusion load results in increased intra-abdominal pressure on postoperative day 1 (fig. 4)

Investigation of the influence of infusion therapy quality on the intestinal failure level discovered that

Таблица 2. Выраженность кишечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у обследованных пациентов.

Table 2. Intestinal failure severity during early postoperative period in patients.

Indices	Values of indices on the day of study						
Day	1	2	3	4	5	6	7
IFS	2.94±0.21*	2.73±0.57*	2.35±0.82*	2.04±0.79	1.67±0.63	1.45±0.64	1.21±0.72
Small bowel diameter, cm	5.23±0.82	4.76±0.63	4.53±0.69	4.42±0.84	4.05±0.72	3.71±0.69	3.63±0.68
Small bowel wall thickness, mm	4.44±0.56	3.92±0.54	3.51±0.63	3.67±0.58	3.44±0.59	3.19±0.64	3.03±0.872
IAP, cm H ₂ O	20.07±2.38	18.88±2.60	17.01±2.72	15.98±2.43	14.63±2.62	12.94±2.52	11.19±2.52

Note. IFS – Intestinal Failure Severity. * – reliability of difference compared to days 5–7 at $P<0.05$

Примечание. On the day of study – на день исследования. Для табл. 2, 3: Day – сутки; IFS – степень СКН; Small bowel wall thickness – толщина стенки тонкой кишки; IAP – ВБД; Small bowel diameter – диаметр тонкой кишки. * – достоверность различий по сравнению 5–7 сутками при $p<0,05$.

Уровень внутрибрюшного давления, имеющий наибольшее значение r по сравнению с другими показателями, рассматривали как прогностический показатель динамики послеоперационной кишечной недостаточности и использовали его для определения тактики периоперационной волемической терапии.

Во 2-й группе выявили статистически значимую корреляционную связь средней силы между объемом интраоперационной инфузии и уровнем внутрибрюшного давления ($r=0,417$).

График, демонстрирующий влияние объема инфузионной терапии на уровень внутрибрюшного давления, наглядно показывает, что как избыточный, так и недостаточный объем инфузионной нагрузки, приводит к увеличению ВБД в 1-е послеоперационные сутки (рис. 4)

При исследовании влияния качества инфузионной терапии на степень КН установили, что включение в инфузию раствора гидроксиэтилкрахмала третьего поколения (2-я группа пациентов) снижает общий объем необходимой интраоперационной кровопотери и выраженность влияния инфузионной терапии на состояние кишечника (табл. 3). При этом уровень амилазы сыворотки крови был в пределах референтных значений в обеих группах. Получили достоверные статистические различия по уровню осмолярности крови у пациентов в двух группах: $281,7 \pm 10,1$ (1-я группа) и $289,34 \pm 6,34$ (2-я группа), $p=0,014$.

Однако достоверных различий между показателями, характеризующими степень выраженности СКН, у пациентов 1-й и 2-й групп не выявили. Возможно, небольшое количество пациентов в группах выборки не позволило получить статистически достоверные различия.

Полученные результаты подтверждают положение о влиянии объема и качества инфузионной терапии на состояние кишечной стенки и позволяют использовать данную зависимость для определения оптимального объема инфузии в периоперационном периоде. Зависимость выраженности послеоперационного синдрома кишечной недостаточности от объема периоперационной инфузионной терапии статистически достоверна.

Степень выраженности кишечной недостаточности определяется по величине внутрибрюш-

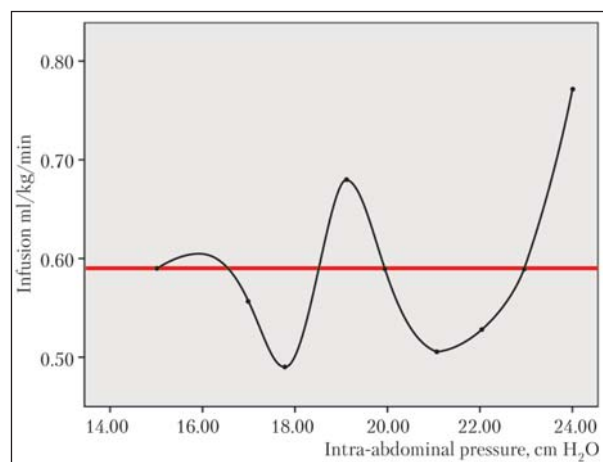


Рис. 4. Влияние объема интраоперационной инфузионной терапии на уровень внутрибрюшного давления в 1-е сутки послеоперационного периода.

Fig. 4. Effect of intra-operative infusion therapy volume on intra-abdominal pressure on postoperative day 1.

inclusion of a third-generation hydroxiethyl starch into the infusion solution (patients of group 2) reduced the total volume of necessary intra-operative blood loss and lowered the infusion therapy influence on the bowels condition (table 3). Serum blood amylases were within the reference range in both groups. Significant differences in blood osmolarity between the two groups of patients were received: 281.7 ± 10.1 (group 1) and 289.34 ± 6.34 (group 2), $P=0.014$.

However, no reliable difference between the parameters characterizing IFS severity in patients of groups 1 and 2 was revealed. The small number of patients in the sample groups might have presumably prevented the obtaining statistically reliable differences.

The results support the assertion concerning the influence of infusion therapy volume and quality on the intestinal wall condition and allow to employ this relation for determining the optimal infusion volume during the perioperative period. The dependence of postoperative intestinal failure severity on the perioperative infusion therapy volume was statistically significant.

The severity of intestinal failure was determined based on intra-abdominal pressure, which allowed us regarding intra-abdominal pressure as a marker of intra- and postoperative infusion therapy adequacy.

Таблица 3. Влияние качества периоперационной инфузионной терапии на состояние кишечника в послеоперационном периоде.

Table 3. Effect of the quality of perioperative infusion therapy on bowels condition during postoperative period.

Indices	Values of indices in groups			
	Group 1		Group 2	
ИТ, ml/kg/min	0.578 ± 0.12		0.534 ± 0.11	
Day	1	3	1	3
IFS	2.9 ± 0.82	2.8 ± 0.54	2.6 ± 0.12	2.2 ± 0.62
Small bowel wall thickness, mm	4.98 ± 0.84	4.24 ± 0.73	4.01 ± 0.72	3.98 ± 0.69
IAP, cm H ₂ O	21.2 ± 2.82	18.6 ± 2.54	17.4 ± 2.62	14.5 ± 2.13

Note. ИТ – intra-operative infusion therapy. $P > 0.05$ – no reliable difference between the groups was found.

Примечание. ИТ – интраоперационная инфузионная терапия. $p > 0,05$ – достоверных различий между группами не выявили.

ного давления, что позволило нам рассматривать показатель внутрибрюшного давления в качестве маркера адекватности интра- и постоперационной инфузионной терапии.

Данные о состоянии кишечной стенки, полученные при ежедневном ультразвуковом исследовании брюшной полости в послеоперационном периоде, помогают контролировать степень кишечной недостаточности и определять тактику профилактики и лечения СКН.

При исследовании влияния качества инфузионной терапии на внутрибрюшное давление и степень послеоперационной кишечной недостаточности статистически достоверных отличий при использовании и неиспользовании коллоидов в составе ИТ не получили, однако проследили тенденцию к более благоприятному течению СКН у пациентов 2-й группы. Соответственно, в настоящее время можно считать, что существенного влияния на степень СНК присутствие коллоидов в составе инфузионной терапии не оказывает.

Заключение

При выполнении экстренных хирургических вмешательств объем интраоперационной инфузионной терапии оказывал прямое влияние на послеоперационную функцию кишечника. Оптимизация и применение целенаправленной корригирующей инфузионной терапии в периоперационном периоде приводят к более раннему

Data about the intestinal wall condition obtained by daily ultrasound examination of abdominal cavity during the postoperative period help monitoring the level of intestinal failure and determine the tactics for IFS prophylaxis and treatment.

Analysis of the influence of infusion therapy quality on intra-abdominal pressure and postoperative intestinal failure severity did not find significant differences between the use and non-use of colloids as a part of infusion therapy; nevertheless, a trend towards more favorable course of IFS in patients of group 2 was noted. Hence, currently, the presence of colloids as a part of infusion therapy can be considered hardly rendering any significant influence on IFS severity.

Conclusion

In the course of emergency surgeries, the volume of intra-operative infusion therapy directly affected the postoperative intestinal function. An optimized and targeted corrective infusion therapy during the perioperative period assists earlier resolution of postoperative intestinal failure.

Conflict of Interest

All the authors declare no conflict of interest.

разрешению послеоперационной кишечной недостаточности.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Хрупкин В.И., Ханевич М.Д., Шестопалов А.Е., Шпак Е.Г., Староконь П.М. Энтеральная терапия синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом. *Вестн. хирургии им. И.И.Грекова*. 2003; 162 (6): 16-19. PMID: 14997807
- Бобринская И.Г., Мороз В.В., Яковенко В.Н., Кудряков О.Н., Спиридонова Е.А., Солдатова В.Ю. Селективная полиграфия и резонансная стимуляция желудочнокишечного тракта в раннем послеоперационном периоде при перитоните. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 90-99. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-90-99
- Алексеева Е.В., Попова Т.С., Сальников П.С., Баранов Г.А., Пасечник И.Н. Анализ изменений электрической активности желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 45-55. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-45
- Коньков Д.Г., Степанюк Л.И. Особенности профилактики послеоперационного пареза кишечника в гинекологической практике. *Новости медицины и фармации*. 2013; 17(471)
- Савельев В.С., Магомедов М.С., Ревякин В.И., Кириенко П.А., Миронов А.В., Петухов В.А. Влияние операции холецистэктомии на моторику органов желудочно-кишечного тракта. *Эндоскопическая хирургия*. 2007; 13 (3): 32-38.
- Герасимов Л.В., Мороз В.В. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (4): 79-85. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-4-79
- Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии. М.: МедЭкспертПресс; 2005: 460.
- Сабиров Д.М., Батиров У.Б., Саидов А.С. Внутрибрюшная гипертензия - реальная клиническая проблема. *Вестн. интенс. терапии*. 2006; 1: 21-23.
- Becker B.F., Chappell D., Bruegger D., Annecke T., Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc. Res*. 2010; 87 (2): 300-310. DOI: 10.1093/cvr/cvq137. PMID: 20462866
- Соловьев И.А., Колунов А.В. Послеоперационный парез кишечника: проблема абдоминальной хирургии. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2013; 11: 46-52. PMID: 24300611

References

- Khрупkin V.I., Khanovich M.D., Shestopalov A.E., Shpak E.G., Starokon P.M. Enteral therapy of the syndrome of intestinal insufficiency in patients with peritonitis. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*. 2003; 162 (6): 16-19. PMID: 14997807. [In Russ.]
- Bobrinskaya I.G., Moroz V.V., Yakovenko V.N., Kudryakov O.N., Spiridonova E.A., Soldatova V.Yu. Selective polygraphy and resonant stimulation of digestive tract in early postoperative period in peritonitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 90-99. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-90-99. [In Russ., In Engl.]
- Alekseyeva E.V., Popova T.S., Salmikov P.S., Baranov G.A., Pasechnik I.N. Electrical activity of the gastrointestinal tract in critically ill patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (5): 45-55. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-45. [In Russ., In Engl.]
- Konkov D.G., Stepanyuk L.I. Prophylaxis of postoperative ileus in gynecological practice. *Novosti Meditsiny i Farmatsii*. 2013; 17 (471). [In Russ.]
- Savelyev V.S., Magomedov M.S., Revyakin V.I., Kirienko P.A., Mironov A.V., Petukhov V.A. The effect of cholecystectomy on the motor activity of gastrointestinal tract. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2007; 13 (3): 32-38. [In Russ.]
- Gerasimov L.V., Moroz V.V. Water-electrolytic and acid-base balance in critically ill patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2008; 4 (4): 79-85. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-4-79. [In Russ., In Engl.]
- Ermolov A.S., Popova T.S., Pakhomova G.V., Uteshev N.S. Syndrome of intestinal failure in emergent abdominal surgery. Moscow: MedEkspertPressIpecc; 2005: 460. [In Russ.]
- Sabirov D.M., Batirov U.B., Saidov A.S. Abdominal hypertension is a real clinical problem. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2006; 1: 21-23. [In Russ.]
- Becker B.F., Chappell D., Bruegger D., Annecke T., Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc. Res*. 2010; 87 (2): 300-310. DOI: 10.1093/cvr/cvq137. PMID: 20462866
- Solov'yev I.A., Kolumov A.V. Postoperative intestinal paresis: the problem of abdominal surgery. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2013; 11: 46-52. PMID: 24300611. [In Russ.]

11. Стручков Ю.В., Сотников Д.Н., Курилов В.П. Коррекция энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости. *Медицинские науки*. 2010; 5: 29-34.
12. Behm B., Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 1 (2): 71-80. DOI: 10.1053/cgh.2003.50012. PMID: 15017498
13. Пасечник И.Н., Смышной И.А., Губайдуллин Р.Р., Сальников П.С. Оптимизация инфузионной терапии при обширных абдоминальных операциях. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2015; 2: 25-29. PMID: 26031816
14. Johnson M.D., Walsh R.M. Current therapies to shorten postoperative ileus. *Cleve. Clin. J. Med.* 2009; 76 (11): 641-648. DOI: 10.3949/ccjm.76a.09051. PMID: 19884293
15. Федоров А.В., Чадаев А.П., Сажин А.В., Стегний К.В., Карлов Д.И. Релапароскопия в лечении послеоперационных осложнений. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2005; 8: 80 - 85. PMID: 16091686
16. Талалин Л.А., Шаймарданов Р.Ш. Внутрикисечная электростимуляция при распространенном перитоните. *Тюменский мед. журнал*. 2005; 5: 78.
17. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных. *Вестн. интенс. терапии*. 2005; 1: 53-57.
18. Лямин А.Ю., Никифоров Ю.В., Мороз В.В. Мониторинг внутрибрюшного давления у больных острым панкреатитом. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (5-6): 123-128. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-6-123-128
19. Какаулина Л.Н., Верзакова И.В., Мехдиев Д.И. Ультразвуковая диагностика разлитого перитонита. В кн.: Ультразвуковая диагностика острых заболеваний органов брюшной полости. Уфа; 1999: 91.
20. Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И. (ред.). Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 800.
11. Struchkov Yu.V., Sotnikov D.N., Kurilov V.P. Treatment of enteric insufficiency in acute ileus. *Meditsinskie Nauki*. 2010; 5: 29-34. [In Russ.]
12. Behm B., Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 1 (2): 71-80. DOI: 10.1053/cgh.2003.50012. PMID: 15017498
13. Pasechnik I.N., Smeshnoi I.A., Gubaidullin R.R., Salmikov P.S. Optimization of infusion therapy in large abdominal operations. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2015; 2: 25-29. DOI: 10.17116/hirurgia2015225-29. PMID: 26031816. [In Russ.]
14. Johnson M.D., Walsh R.M. Current therapies to shorten postoperative ileus. *Cleve. Clin. J. Med.* 2009; 76 (11): 641-648. DOI: 10.3949/ccjm.76a.09051. PMID: 19884293
15. Fedorov A.V., Chadaev A.P., Sazhin A.V., Stegnii K.V., Karlov D.I. Relaparoscopy in the treatment of postoperative complications. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I. Pirogova*. 2005; 8: 80-85. PMID: 16091686. [In Russ.]
16. Talalin L.A., Shaimardanov R.Sh. Intramuscular electrostimulation in diffuse peritonitis. *Tyumensky Meditsinsky Zhurnal*. 2005; 5: 78. [In Russ.]
17. Simonenkov A.P., Fedorov V.D., Klyuzhev V.M., Ardashev V.N. Administration of serotonin adipinate for the restoration of impaired smooth muscle function in surgical and therapeutic patients. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2005; 1: 53-57. [In Russ.]
18. Lyamin A.Y., Nikiforov Y.V., Moroz V.V. Abdominal pressure monitoring in patients with acute pancreatitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2006; 2 (5-6): 123-128. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-6-123-128. [In Russ., In Engl.]
19. Kakaulina L.N., Verzakova I.V., Mekhdiyev D.I. Ultrasonic diagnosis of diffuse peritonitis. In: *Ultrasound diagnosis of acute diseases of the abdominal cavity*. Ufa; 1999: 91. [In Russ.]
20. Khubutiya M.Sh., Popova T.S., Saltanov A.I. (ed.). Parenteral and enteral nutrition. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 800. [In Russ.]

Поступила 17.10.17

Received 17.10.17

II научно-практическая конференция аспирантов и ординаторов «Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии и реабилитологии»

19 апреля 2018 г., Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Московская область, Солнечногорский район, с/п Соколовское, деревня Лыткино, д. 777; GPS-координаты: 56°1'14"N 36°59'38"E

Основные вопросы для обсуждения:

1. Механизмы развития критических состояний.
2. Травма, кровопотеря, шок.
3. Структурно-функциональные изменения ЦНС при критических состояниях.
4. Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис.
5. Экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии.
6. Анестезиология-реаниматология в специализированных областях (педиатрия, акушерство-гинекология, сердечнососудистая хирургия, нейрохирургия и др.).
7. Проблема реабилитации в анестезиологии-реаниматологии.
8. Генетические и молекулярные механизмы критических состояний
9. Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии.

Подробная информация о конференции представлена на сайте: <http://www.fnkcr.ru>

Самостоятельно до ФНКЦ РР можно добраться:

1. Из Москвы от станции метро «Митино» на автобусе № 400 до станции «Крюково» г. Зеленограда, а затем на автобусе № 497 до остановки «Лыткино»;
2. Из Москвы от станции метро «Тушинская» на автобусе № 479, 460 до станции «Крюково» г. Зеленограда, а затем на автобусе № 497 до остановки «Лыткино»;
3. Из Москвы от станции метро «Речной вокзал» на автобусе № 400 до станции «Крюково» г. Зеленограда, а затем на автобусе № 497 до остановки «Лыткино»;
4. Из Москвы с Ленинградского вокзала (станция метро «Комсомольская») или от платформы «Петровско-Разумовская» на пригородном электропоезде до станции «Крюково» г. Зеленограда, а затем на автобусе № 497 до остановки «Лыткино».

Общедоступная дефибриляция при внезапной остановке сердца (краткий обзор)

В. А. Востриков, А. Н. Кузовлев

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

Public-Access Defibrillation in Sudden Cardiac Arrest (Short Review)

Vyacheslav A. Vostrikov, Artem N. Kuzovlev

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

При внезапной остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков и желудочковой тахикардией, одним из ключевых способов увеличения успеха догоспитальной и госпитальной реанимации и выживаемости оживленных больных является общедоступная дефибриляция. В кратком обзоре литературы рассмотрели связь между видом внезапной остановки сердца и выживаемостью, концепцию цепочки выживания и роль ранней дефибриляции, функции программ по общедоступной дефибриляции и роль автоматических наружных дефибрилляторов при проведении догоспитальной и госпитальной реанимации. В заключении обсудили перспективу внедрения общедоступной дефибриляции в России.

Ключевые слова: внезапная остановка сердца; фибрилляция; общедоступная дефибриляция; автоматический наружный дефибриллятор

A public-access defibrillation is one of key techniques for improvement of the pre-hospital and in-hospital resuscitation success and survival rates of resuscitated patients in the case of a sudden cardiac arrest caused by ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. The short review discusses the relation between the type of a sudden cardiac arrest and the survival rate, the 'chain of survival' concept and the role of early defibrillation, as well as the function of public-access defibrillation programs and the contribution of automated external defibrillators in pre-hospital and in-hospital resuscitation. In conclusion, the perspectives of introduction of the public-access defibrillation in Russia are discussed.

Keywords: sudden cardiac arrest; fibrillation; public-access defibrillation; automated external defibrillator

DOI:10.15360/1813-9779-2018-1-58-67

«Да, человек смертен, но это
было бы еще полбеды.
Плохо то, что он иногда
внезапно смертен, вот в чем фокус»
М. А. Булгаков, «Мастер и Маргарита»

Введение

Внезапная остановка сердца (ВОС) вызванная кардиальной и экстракардиальной патологией – одна из ведущих причин смерти в экономически развитых странах [1]. Механизмами развития ВОС являются: а) фибрилляция желудочков (ФЖ) и желудочковая тахикардия без пульса (ЖТбп), б) асистолия (Ас) и в) электромеханическая диссоциация (ЭМД) или электрическая активность сердца без пульса.

«Of course man is mortal,
but that's only half the problem.
The trouble is that mortality sometimes
comes to him so suddenly!»
M. A. Bulgakov, *The Master and Margarita*.
(translated by Michael Glenney)

Introduction

Sudden cardiac arrest (SCA) caused by cardiac and extracardiac pathology is one of the leading causes of death in developed countries [1]. Mechanisms of SCA development are as follows: a) ventricular fibrillation (VF) and pulseless ventricular tachycardia (PVT), b) asystole (As) and c) electromechanical dissociation (EMD) or the pulseless electrical activity.

Адресс для корреспонденции:

Вячеслав Востриков
E-mail: vostricov.v@yandex.ru

Артём Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Vyacheslav Vostrikov
E-mail: vostricov.v@yandex.ru

Artem Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Догоспитальная остановка сердца. В США догоспитальная ВОС развивается примерно у 350 000 человек в год. В России, по расчетным данным, ежегодно от сердечной патологии внезапно умирает 200 000 – 250 000 человек. В большинстве европейских стран до 2010 г. регистрировали в среднем около 87 ВОС на 100 000 жителей в год, и с 2011 по 2015 г. – 84 [2, 3].

За последние ~25 лет отмечено прогрессирующее снижение частоты развития ФЖ, что в определенной степени связано с первичной и вторичной профилактикой болезней сердца и ВОС. Наряду с этим принципиальное значение имеет и время регистрации аритмии. Так, при длительной (>5–8 мин) догоспитальной остановке сердца первичную ФЖ до начала реанимации регистрировали у ~25 (20–40)% пострадавших. Однако если ЭКГ удавалось зарегистрировать в первые минуты ВОС в публичных местах, оснащенных автоматическими наружными дефибрилляторами (АНД), первичная ФЖ составляла 49–76% [4, 5]. Данные анализа сердечного ритма, проведенного с 2006 по 2012 г., показали, что около 25–50% ВОС были следствием развития ФЖ и ЖТбп [1, 6, 7]. По данным двух мультицентровых исследований, проведенных в США и Европе с 2011 по 2015 г., ФЖ и ЖТбп были зарегистрированы у 15,5 и 12,5–22% больных соответственно [3, 8].

Выживаемость «оживленных больных» с догоспитальной ФЖ/ЖТбп в различных регионах Канады и США до 2010 г. находилась в диапазоне от 7,7 до 40% (медиана 22%), в то время как общая выживаемость после всех видов догоспитальной ВОС (Ас, ЭМД и ФЖ/ЖТбп) – только от 3 до 12,6% (медиана 8,4%) [9]. В европейских исследованиях было установлено, что выживаемость в Дании с 2005 по 2012 г. увеличилась при развитии ФЖ/ЖТбп с 16,3 до 35,7% и Ас/ЭМД – с 0,6% до 1,8% [10]. В Нидерландах за указанный период времени выживаемость увеличилась только при развитии ФЖ/ЖТбп (с 29 до 41,4%), при развитии Ас/ЭМД она практически не изменялась (3,1–2,7%) [6]. Согласно последним исследованиям (2011–2015 г.) в 5 штатах США выживаемость после всех видов ВОС ($n=65\,000$) составила в среднем 11,4% (диапазон по штатам от 8,0 до 16,1%) и после развития ФЖ/ЖТбп – 34% (диапазон по штатам от 26,4 до 44,7%). В 27 европейских странах (2014 г.) выживаемость после всех видов ВОС ($n=10\,600$) составила 10,7% (по странам от <5 до 31%), после первичной ФЖ – 29,7% (по странам от 5,3 до 58%) и после всех случаев первичной и вторичной ФЖ – в среднем 21% [3, 8].

Внезапная остановка сердца в домашних условиях. По данным М. L. Weisfeldt и соавт. [5], при наличии АНД у первого свидетеля «домашней» остановки сердца ФЖ/ЖТбп была зарегистрирована у 36% пострадавших, и в 25% случаев, если реанимацию начинал проводить персонал экс-

Pre-hospital cardiac arrest. In the United States, pre-hospital SCA develops approximately in 350.000 people per year. In Russia, 200.000–250.000 patients suddenly die from heart diseases every year. In most European countries, an average of approximately 87 cases of the SCA per 100.000 people were registered every year before 2010; 84 cases were registered from 2011 to 2015 [2, 3].

Over the past 25 years, a progressive decrease in the incidence of VF was observed, which to a certain extent is related to the primary and secondary prevention of heart diseases and the SCA. At that, the time of registration of the arrhythmia is crucial. For example, in the case of a long (> 5–8 min) pre-hospital cardiac arrest, primary VF before the resuscitation was registered in 25 (20–40)% of patients. However, if ECG could be registered within the first minutes of the SCA at public places equipped with an automated external defibrillator (AED), the primary FV was 49–76% [4, 5]. Data of the analysis of the cardiac rhythm carried out from 2006 to 2012 demonstrated that 25–50% of SCA resulted from FV and PVT [1, 6, 7]. According to two multicenter studies carried out in the United States and Europe from 2011 to 2015, VF and PVT were registered in 15.5 and 12.5–22%, respectively [3, 8].

The survival rate of resuscitated patients with pre-hospital FV/PVT in various regions of Canada and the United States before 2010 ranged from 7.7 to 40% (median 22%), while the overall survival after all kinds of pre-hospital SCA (As, EMD, and FV/PVT) ranged only from 3 to 12.6% (median 8.4%) [9]. In European studies, it was found that the survival rate in Denmark increased with the development FV/PVT from 16.3 to 35.7% and As/EMD from 0.6% to 1.8% over the period from 2005 to 2012 [10]. In the Netherlands, over the specified time period, the survival rate increased only in the development of FV/PVT (from 29 to 41.4%); in the case of the development of As/EMD, it almost has not changed (3.1–2.7%) [6]. According to recent studies (2011–2015), in five US states the survival rate after all kinds of SCA ($n=65,000$) averaged 11.4% (the range by states varied from 8.0 to 16.1%) and after development of FV/PVT it was 34% (varied depending on the state from 26.4 to 44.7%). In 27 European countries (2014), the survival rate after all kinds of SCA ($n=10,600$) amounted to 10.7% (by countries: from <5 to 31%), after the primary FV it was 29.7% (by countries: from 5.3 to 58%) and after all the cases of primary and secondary it was on average 21% [3, 8].

Sudden cardiac arrest at home. According to M. L. Weisfeldt et al. [5], if the AED was available to the first witness of a home cardiac, the FV/PVT was registered in 36% of cases and in 25 of cases, if the resuscitation was started by the staff of the emergency medical service (EMS). At that, the survival rate was on average 12% (2.8 times less than the number of resuscitated patients at public places equipped with the

тренной медицинской службы (ЭМС). При этом выживаемость составила в среднем 12% (в 2,8 раза меньше, по сравнению с количеством оживленных в публичных местах, оснащенных АНД). Причинами столь низкой выживаемости после оживления в условиях дома, по-видимому, являлись:

- а) частое отсутствие свидетеля ВОС;
- б) частое отсутствие АНД у первого свидетеля остановки сердца;
- в) небольшая встречаемость ВОС, которая была вызвана кардиальной патологией [1, 11].

Внутригоспитальная остановка сердца. По данным двух исследований (1999–2005 г.) в больницах США и ряда европейских стран первичная ФЖ/ЖТбп была зарегистрирована у 24–35% больных; выживаемость составила в исследовании [12] в среднем 37% и исследовании [13] – от 18 до 67%. В исследовании [14] было установлено, что в США частота развития внутригоспитальной ФЖ/ЖТбп снизилась с 2000 по 2009 гг. с 23,5 до 18,5%, при этом выживаемость увеличилась с 28 до 39%. При развитии первичной Ас и ЭМД (около 70% от всех ВОС) выживаемость составила в среднем 11 и 12% соответственно (диапазон от 1,2 до 14%) [12, 13]. Установлено также, что во время сердечно-легочной реанимации (СЛР) примерно у 20% больных с первичной асистолией или ЭМД развивается вторичная (т. н. терминальная) ФЖ/ЖТбп; такое сочетание ассоциировалось с уменьшением выживаемости. Так, при первичной Ас с развитием во время СЛР вторичной ФЖ/ЖТбп она составила 8% (без вторичной ФЖ/ЖТбп – 12%) и первичной ЭМД – 7% (без вторичной ФЖ/ЖТбп – 14%) [12]. В исследованиях, проведенных в Норвегии с 2009 по 2013 г., внутрибольничная первичная ФЖ/ЖТбп была зарегистрирована у 27–32% больных, Ас – 19–23% и ЭМД – 48%. Выживаемость больных с ФЖ/ЖТбп составила 53% и у больных с кардиальной патологией – 61%; выживаемость при развитии Ас – 17%, ЭМД – 13% и общая выживаемость – 25% [15,16]. В Великобритании в 144 больницах с 2011 по 2013 г. ФЖ/ЖТбп была причиной ВОС у 17% больных, Ас – 23,6% и ЭМД – 49%; выживаемость составила: ФЖ/ЖТбп – 49%, Ас – 8,7%, ЭМД – 11,4%, и общая выживаемость – 18,4%. [17]. В Италии в 36 больницах с 2012 по 2014 г. ФЖ/ЖТбп была зарегистрирована у 19% больных, общая выживаемость составила 14,8% [18].

Таким образом, как догоспитальная, так и госпитальная ВОС, вызванная первичной ФЖ/ЖТбп, в отличие от ВОС, вызванной первичной Ас и ЭМД, характеризуется значительно большей выживаемостью оживленных больных.

Анализ данных мировой литературы, опубликованной с 1990 по 2005 г., показал, что, если реанимацию при длительной ВОС начинают проводить после 5–8 мин, суммарная выживаемость больных, оживленных на догоспитальном этапе

AEDs). The causes of such a low survival rate after resuscitation at home were, apparently, as follows: a) frequent absence of any witness of the SCA, b) frequent lack of the AED in the first witness of the cardiac arrest, c) small incidence of SCA caused by a cardiac pathology [1, 11].

In-hospital cardiac arrest. According to two studies (1999–2005) in hospitals in the United States and several European countries, the primary FV/PVT was registered in 24–35% of patients; the survival rate in study [12] was an average of 37% and study [13] it ranged from 18 to 67%. In study [14], it was found that in the United States the incidence of the in-hospital VF/PVT decreased from 23.5 to 18.5% over the period from 2000 to 2009; while the survival rate increased from 28 to 39%. When the primary As and EMD develops (about 70% of all SCA cases) the survival rate was on average 11 and 12%, respectively (ranged from 1.2 to 14%) [12, 13]. It was also found that during cardiopulmonary resuscitation (CPR) in approximately 20% of patients with the primary asystole or EMD, secondary (i.e. terminal) FV/PVT develops; this combination was associated with a reduced survival rate. For instance, in the case of the primary As with the development of the secondary FV/PVT during the CPR, it was 8% (without secondary FV/PVT it was 12%), and with the primary EMD it was 7% (without secondary FV/PVT it was 14%) [12]. In studies conducted in Norway from 2009 to 2013, the in-hospital primary FV/PVT was registered in 27–32% of patients, As was found in 19–23% and EMD in 48% of patients. The survival rate of patients with FV/PVT amounted to 53% and in patients with a cardiac pathology it was 61%; the survival rate in the case of As was 17%, in the case of EMD it was 13% and the overall survival was 25% [15,16]. In the UK, from 2011 to 2013, in 144 hospitals, the FV/PVT caused SCA in 17% of patients, As in 23.6% of patients, and EMD in 49% of patients; the survival rate was: 49% for FV/PVT, 8.7% for As, and 11.4% for EMD, and the overall survival was 18.4% [17]. In Italy, from 2012 to 2014, in 36 hospitals, VF/PVT was registered in 19% of patients; the overall survival was 14.8% [18].

Therefore, both pre-hospital and in-hospital SCA caused by the primary VF/PVT, unlike the SCA caused by the primary As and EMD, is characterized by a significantly higher survival rate of resuscitated patients.

Analysis of data from international literature published from 1990 to 2005 showed that if resuscitation during a long SCA is initiated 5–8 min after the onset, the total survival rate of patients resuscitated at the pre-hospital stage due to development of FV, PVT, asystole, and EMD is on average about 6.4%. However, if at the pre-hospital stage resuscitation and defibrillation are conducted within the first 3–5 min after the SCA onset by trained personnel of institutions other than healthcare ones, the survival rate can reach 74–49%. These data were obtained when AEDs

вследствие развития ФЖ, ЖТбп, асистолии и ЭМД составляет в среднем около 6,4%. Однако, если на догоспитальном этапе у больных с ФЖ реанимация и дефибрилляция проводятся в течение первых 3–5 мин ВОС обученным персоналом не медицинских учреждений, выживаемость может достигать 74–49%. Эти данные были получены при размещении АНД в аэропортах, самолетах и казино. Столь высокая выживаемость после успешной реанимации обеспечивалась внедрением в практику концепции «цепочки выживания» («chain of survival») и программы немедленного начала базовой СЛР и быстрого применения АНД. Следует отметить, что в случаях развития ФЖ или ЖТбп, каждая минута промедления с началом СЛР уменьшает вероятность выживания на 7–10%, и с проведением дефибрилляции – на 10–15%. К сожалению, даже в ведущих европейских странах быстрое начало оживления случайным свидетелем ВОС осуществлялось только в трети случаев, и еще реже проводили базовую СЛР на высоком уровне с использованием АНД. В связи с этим главная цель международных рекомендаций 2005 г. по СЛР, а также изменений, внесенных в учебные материалы, состояла в увеличении выживаемости за счет более раннего и высококачественного проведения базовой реанимации с широким использованием АНД [4, 19–21].

Следует отметить, что причины низкой выживаемости после догоспитальной ВОС трудно поддаются изучению, особенно с учетом требований доказательной медицины. Неоднородность тактики и стратегии проведения реанимации, и ее исходов усложняют оценку результатов исследований для больных всех категорий и всех служб неотложной помощи. Вследствие этого многие исследования были сфокусированы на краткосрочных и ранних результатах реанимации, а именно: восстановлении самостоятельного кровообращения (собственно успех реанимации) и количестве больных, доживших до госпитализации (short-term survival). Вместе с тем, главным критерием успешного оживления на догоспитальном этапе являются ее отсроченные и отдаленные результаты, а именно, выживаемость оживленных с отсутствием серьезных постреанимационных неврологических нарушений к моменту выписки из стационара (отсроченная выживаемость) и выживаемость и качество жизни в течение 1–5 лет после реанимации (отдаленная выживаемость).

Концепция «цепочки выживания». В начале 90-х годов прошлого столетия экспертами Американской Ассоциации Сердца была сформулирована концепция «цепочки выживания». Согласно этой концепции увеличить успех реанимации и выживаемость больных, перенесших догоспитальную ВОС, можно, если удастся:

- быстро распознать ВОС и быстро вызвать службу экстренной помощи

were placed in airports, airplanes and casinos. This high survival rate after successful resuscitation was provided by the introduction of the «chain of survival» concept and the program of immediate commencement of basic CPR and rapid application of the AED. It should be noted that in cases of development of FV or PVT, every minute of delay of the CPR commencement reduces the probability of the survival by 7–10% and delay of the defibrillation by 10–15%. Unfortunately, even in the leading European countries, a rapid commencement of the resuscitation by an accidental witness of the SCA was undertaken only in a third of cases, and the basic CPR at a high level with the use of the AED was carried out even more rarely. In this regard, the main objective of the 2005 international recommendations on the CPR, as well as changes in educational materials, was to increase the survival rate due to earlier and high-quality basic resuscitation with an extensive use of the AEDs [4, 19–21].

It should be noted that the causes of low survival rates after pre-hospital SCA are more difficult to study, especially taking into account requirements of the evidence-based medicine. The lack of a uniform tactics and strategy for resuscitation and its outcomes make the evaluation of study findings of patients of all categories and all emergency services more difficult. Therefore, many studies have focused on short-term and early results of the resuscitation, namely: restoration of spontaneous circulation (actually the success of resuscitation) and the number of patients surviving till hospitalization (short-term survival). However, the main criterion for a successful pre-hospital resuscitation include its delayed and long-term results, namely, the survival of resuscitated patients with the lack of serious neurological disorders at the time of discharge from hospital (delayed survival rates) and survival and quality of life within 1–5 years after resuscitation (long-term survival).

The «chain of survival» concept. The «chain of survival» concept was formulated by experts from the American Heart Association in early 1990s. According to this concept, the success of resuscitation and the survival rate of patients with pre-hospital SCA may be increased, if the following criteria are met:

- rapid diagnosis of SCA and quick call to the emergency service;
- quick commencement of the CPR by surrounding people. In this case, the survival rate can be increased by more than two-fold [22, 23].
- quick defibrillation;
- quick access to an expanded CPR and adequate post-resuscitation therapy after successful resuscitation.

A delay in any step leads to a deterioration of the resuscitation results and reduction of the survival rates.

Early defibrillation concept. In 1991, the American Heart Association experts formulated the concept of early defibrillation. According to this concept, early defibrillation is the most important link in the chain

- быстро начать базовую СЛР силами окружающих. В этом случае выживаемость может быть увеличена более чем в два раза [22, 23].

- быстро провести дефибрилляцию
- быстро обеспечить расширенную СЛР и при успешном оживлении адекватную постреанимационную терапию.

Замедление проведения любого звена приводит к ухудшению результатов оживления и снижению выживаемости.

Концепция ранней дефибрилляции. В 1991 г. экспертами Американской Ассоциацией Сердца была сформулирована концепция ранней дефибрилляции. Согласно данной концепции, самым важным звеном «цепочки выживания» является ранняя дефибрилляция: в больнице в первые 2–3 мин ВОС и на догоспитальном этапе – первые 3–5 мин. Главный принцип ранней дефибрилляции – первому спасателю, прибывающему к пострадавшему, следует иметь АНД; при его отсутствии – обычный ручной дефибриллятор.

Концепция общедоступной дефибрилляции. Широкое использование АНД вне больницы минимально обученными людьми без медицинского образования легло в основу концепции общедоступной дефибрилляции, которая была сформулирована в 1994 г. экспертами Американской Ассоциацией Сердца. На основании данной концепции в США и Европе были разработаны программы догоспитального использования АНД первыми свидетелями ВОС. Согласно исследованиям, опубликованным в 2010–2016 г., использование АНД первым свидетелем ВОС, вызванной первичной ФЖ/ЖТбп, значительно увеличивает число выживших больных с удовлетворительным неврологическим статусом [6, 24–27]. Таким образом, широкое использование АНД может улучшить исходы догоспитальной ВОС. Вместе с тем в ряде европейских стран АНД используют мало. Так, по данным М. Agerskov и соавт. [25], в Дании первые свидетели ВОС применяли АНД до приезда ЭМС только для оживления 3,8% пострадавших.

Программы общедоступной дефибрилляции (ОДД). С помощью программ ОДД решается целый ряд задач, среди которых необходимо выделить следующие:

- контакт с местной службой экстренной медицины или другими службами быстрого реагирования;
- место расположения АНД и критерии его выбора;
- принципы и качество обучения базовой СЛР с использованием АНД.

Контакт с местной службой экстренной медицины и ее диспетчером. В рекомендациях Европейского совета по реанимации (ЕСР) 2015 г. подчеркнута принципиально важная роль взаимодействия между диспетчером ЭМС и окружающими, выполняющими базовую СЛР. Диспетчер дан-

of survival: in the hospital, within the first 2–3 min of SCA and within 3–5 min during the pre-hospital stage. The main principle of early defibrillation is that the first rescuers arriving to the patient should have the AED; if it is not available, he should have an ordinary manual defibrillator.

Public-access defibrillation concept. A wide use of the AED outside the hospital by minimally trained personnel without medical education formed the basis of the concept of publicly accessible defibrillation, which was formulated by the American Heart Association experts in 1994. Based on this concept, programs of the pre-hospital use of the AED by the first SCA witnesses were developed in the United States and Europe. According to studies published in 2010–2016, the use the AED by the first SCA witness caused by the primary FV/PVT significantly increases the number of survivors with a satisfactory neurological status [6, 24–27]. Therefore, a wide use of AEDs can improve outcomes in the case of pre-hospital SCA. However, AED is not frequently used in a number of European countries. For example, according to M. Agerskov et al. [25], in Denmark, the first witnesses of SCA applied the AED before arrival of the EMS for resuscitation of only 3.8% of patients.

Public-access defibrillation (PAD) programs. PAD programs solved a number of tasks, among which the following ones could be named:

- contact with a local emergency medicine service or other emergency services
- location of the AED and criteria for its selection
- principles and quality of training in basic CPR using the AED

Contact with a local emergency medicine service and its dispatcher. The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 (ERC Guidelines 2015) emphasize the essential role of interactions between an EMS dispatcher and people carrying out the basic CPR. The service dispatcher plays an important role in the early diagnosis of cardiac arrest and carrying out of a high-quality CPR (the so-called telephone CPR monitoring), as well as in searching for the AED and ensuring its delivery to the scene [1, 28]. Organization of cardiac arrest centers and their contacts with regional and local emergency medical services should be encouraged, because it is associated with an increase in the survival rate and improvement of neurological outcomes in patients with pre-hospital cardiac arrest [1].

Location of the AED and criteria for its selection. There are several criteria for selection of the AED location. The time factor is one of such criteria. It is economically feasible to place the AEDs in those public places where one cardiac arrest may be expected once per 5 years [1, 29]. According to ECR experts, the ideal location for the AED must be at such a distance that a person rendering the first aid could spend no more than 1.5 min to fetch it and return to the patient. In this case, an emergency medical care dispatcher can help. For this

ной службы играет важную роль в ранней диагностике остановки сердца и выполнении качественной СЛР (т. н. телефонный контроль СЛР), а также поиске и обеспечении доставки АНД к месту происшествия [1, 28]. Следует поощрять организацию центров остановки сердца и их контакт с региональными и местными службами экстренной медицинской помощи, так как это сопровождается увеличением выживаемости и улучшением неврологических исходов у пострадавших при догоспитальной остановке сердца [1].

Место расположения АНД и критерии его выбора. Существует несколько критериев выбора места для расположения АНД. Одним из таких критериев является фактор времени. Экономически целесообразно размещать АНД в тех публичных местах, где в течение 5 лет можно ожидать одну остановку сердца [1, 29]. Согласно заключению экспертов ЕСР идеальное расположение АНД должно находиться на таком расстоянии, чтобы оказывающий помощь мог в течение не более чем за 1,5 мин сходить за аппаратом и вернуться с ним к пострадавшему. В этом ему может помочь диспетчер экстренной службы медицинской помощи. Для этого необходимо проводить регистрацию АНД, расположенных в общественных местах. По данным М. Agerskov и соавт. [25], в Дании только 15% от всех ВОС были зарегистрированы в пределах 100 метров от расположения АНД.

Обучение навыкам базовой СЛР с использованием АНД. Следует отметить, что при догоспитальной остановке сердца вызванной ФЖ, ранняя высококачественная компрессия грудной клетки (КГК) и дефибрилляция являются основными факторами, определяющими успех оживления и выживаемость. По данным [30, 31] эффективное обучение непрофессионалов навыкам базовой СЛР с использованием АНД увеличивает отсроченную и отдаленную выживаемость (к 30 дню и 1 году наблюдения соответственно). Было также показано, что хорошо обученные диспетчеры ЭМС способны улучшить проводимую окружающими реанимацию и ее исходы [1, 32].

Общедоступная дефибрилляция в больницах. В мировой практике, в зависимости от модели аппарата, АНД в госпитальных условиях используют в 3 режимах: полуавтоматическом, полностью автоматизированном и ручном. Для ОДД применяют полуавтоматический, реже — ручной режимы. Следует отметить, что до настоящего времени отсутствуют результаты рандомизированных клинических исследований, сравнивающих применение в госпитальных условиях ручных дефибрилляторов и АНД в полуавтоматическом режиме. Вместе с тем было проведено 3 обсервационных исследования, в которых не было установлено увеличения выживаемости при использовании АНД [33–35], а в одном исследовании даже отмечено ее уменьшение по сравнению с использованием руч-

purpose, it is necessary to register AEDs located in public areas. According to M. Agerskov et al. [25], in Denmark, only 15% of all SCA cases were registered within 100 meters from the location of the AED.

Training in basic CPR using the AED. It should be noted that in the case of the pre-hospital cardiac arrest caused by FV early high-quality chest compression (CC) and defibrillation are key factors to the success of the resuscitation and survival. According to [30, 31] effective training of non-professionals in the basic CPR using the AED increases the delayed and longterm survival (by the 30 day and 1 year of observation, respectively). It was also shown that well-trained EMS managers were able to improve resuscitation carried out by people surrounding the patient and its outcomes [1, 32].

Public-access defibrillation at hospitals. In the world practice, depending on the model of the device, the AEDs are used in 3 modes at hospitals: semi-automatic, fully automatic and manual. Semi-automatic and, less frequently, manual modes are used in PAD. It should be noted that there are still no results from randomized clinical trials comparing the use of the hospital manual defibrillators and the AED in semi-automatic mode. At the same time, 3 observational studies were conducted which had not found increased survival rates using the AED [33–35] and one study even demonstrated its decrease as compared with the use of manual defibrillators [36]. The results of study [37] suggests that the AED may cause delay in the commencement of the CPR and increase the duration of breaks in the CC associated with the automatic analysis of the rhythm and commands that AED produces during the resuscitation of patients with primary asystole and primary EMD (it is known, that defibrillation is not applied to eliminate the latter). Based on the results, the ERC experts (2015) recommend to use the AED in the semi-automatic mode in those hospitals units where there is a risk of delay in defibrillation for a few minutes (more than 2–3 min) and the first people who have witnessed the SCA have no experience in manual defibrillation. In those hospital units where quick access to defibrillators may be provided, manual defibrillation conducted either by trained personnel or the resuscitation team should be preferred to the use of the AED because it reduces the time from the onset of the SCA to the first discharge. However, in such cases, experience in the visual analysis of the electrocardiogram (ECG) is required [1]. The ERC Guidelines 2015 recommendations for the use of automatic and manual defibrillators for the PAD are based on studies conducted in the United States and Australia [33–37]. It should be noted that no similar studies were conducted in Russia, therefore, at present time, this recommendation can be introduced in the practice of those Russian hospitals which have special resuscitation teams and/or trained staff experienced in a fast analysis of ECG and work with manual defibrillators.

ных дефибрилляторов [36]. Результаты исследования [37] дают основания полагать, что АНД могут быть причиной задержки начала СЛР и увеличения длительности перерывов в КГК, связанной с автоматическим анализом ритма и командами, которые выдает АНД во время оживления больных с первичной асистолией и первичной ЭМД (для устранения последних, как известно, не применяется дефибрилляция). На основании полученных результатов эксперты ЕСР (2015 г.) рекомендуют применять АНД в полуавтоматическом режиме в тех отделениях больницы, где есть риск задержки дефибрилляции на несколько минут (больше 2–3 мин), а первые среагировавшие на ВОС, не имеют опыта ручной дефибрилляции. В тех отделениях больницы, где имеется возможность обеспечить быстрый доступ к дефибрилляторам, ручная дефибрилляция, проводимая либо обученным персоналом, либо реанимационной бригадой, предпочтительней использования АНД, т.к. позволяет сократить время от начала ВОС до нанесения первого разряда. Однако для этого необходим опыт визуального анализа электрокардиограммы (ЭКГ) [1]. Указанная рекомендация экспертов ЕСР-2015 по использованию в больницах для ОДД как автоматических, так и ручных дефибрилляторов основана на исследованиях, проведенных в США и Австралии [33–37]. Следует отметить, что в России аналогичных исследований не проводили, поэтому в настоящее время указанную рекомендацию можно внедрять в практику тех российских больниц, в которых имеются специальные реанимационные бригады и/или обученный персонал, имеющий опыт быстрого анализа ЭКГ и работы с ручными дефибрилляторами.

Перспектива внедрения общедоступной дефибрилляции в России. Для широкого внедрения высококачественных программ ОДД необходимо комплексное решение социально-демографических, эпидемиологических, медико-технических, юридических, экономических и организационных вопросов. Учитывая большой опыт, а также сложности внедрения программ ОДД в странах Западной Европы и США [11], решение данной проблемы в России целесообразно осуществлять поэтапно. На первом этапе следует внедрить ОДД в повседневную работу многопрофильных больниц (например, в Москве и С-Петербурге) с проведением тщательного анализа влияния программ ОДД на выживаемость, как отдельных больных, так и в больших группах в зависимости от вида ВОС (ФЖ/ЖТбп, асистолия и ЭМД), диагноза и режима работы АНД (полуавтоматический и ручной). В дальнейшем полученные результаты будут использованы для оптимизации как госпитальных, так и догоспитальных программ ОДД (2 этап). Среди последних следует отметить программы ОДД для полиции и пожарной службы [38], а также программу «домашней дефибрилляции».

Perspectives of introducing public access defibrillation in Russia. A complex solution of sociodemographic, epidemiological, medical, technical, legal, economic and organizational issues is required for the wide introduction of high-quality PAD programs. Taking into account the great experience, as well as the complexity of implementation of PAD programs in countries of Western Europe and the United States [11], the solution to this problem in Russia should be implemented step-by-step. The first step is to introduce the PAD in the everyday practice of multidisciplinary hospitals (for example, in Moscow and St. Petersburg) with a thorough analysis of the impact of the PAD programs on survival of both individual patients and large patient groups depending on the type of the SCA (FV/PVT, asystole and EMD), diagnosis and the AED mode (semi-automatic and manual). In the future, the obtained results will be used to optimize both the in-hospital and pre-hospital PAD programs (stage 2). Among the latter, PAD programs for the police and fire-fighting services [38], as well as the «home defibrillation» should be noted. Municipal centers of cardiac arrest should be organized to increase the survival rate. According to [39, 40], the delayed and longterm survival rate of patients resuscitated before admission to the hospital increased with a high frequency of their admission to specialized centers (more than 100 per year).

Conclusion

In conclusion, the main problems whose solution can improve the success of CPR and survival of patients after cardiac arrest both in public places and in health-care institutions should be emphasized once again:

first, the causes of low survival rates after pre-hospital SCA are more difficult to study, especially taking into account requirements of the evidence-based medicine;

second, the heterogeneity of the population (age, sex, nature of the disease, etc.), as well as the heterogeneity of the resuscitation tactics make the assessment of its results and assessment of the effectiveness of the emergency medical services difficult;

third, to improve the SCA treatment, the adoption of high-quality PAD programs and effective functioning of the chain of survival are required. The health system, including the Ministry of Health of the Russian Federation, must monitor the process to ensure a higher level of survival.

Для увеличения выживаемости необходима также организация городских центров остановки сердца. Так, по данным [39, 40], при высокой частоте поступлений в специализированные центры оживленных на догоспитальном этапе (больше 100 в год) увеличивается их отсроченная и отдаленная выживаемость.

Заключение

Следует еще раз подчеркнуть основные проблемы, решение которых может обеспечить увеличение успеха СЛР и выживаемости больных, перенесших остановку сердца, как в публичных местах, так и в условиях лечебных учреждений:

во-первых, причины низкой выживаемости после догоспитальной ВОС трудно поддаются изучению, особенно с учетом требований доказательной медицины;

во-вторых, неоднородность населения (возраст, пол, характер заболевания и т.д.), а также

неоднородность тактики проведения реанимации усложняют оценку ее результатов и оценку эффективности служб экстренной медицинской помощи;

в-третьих, для улучшения лечения ВОС требуется внедрение высококачественных программ ОДД и эффективное функционирование всей цепочки выживания. Системы здравоохранения, включая Минздрав РФ, должны контролировать данный процесс для обеспечения более высокого уровня выживаемости.

Литература

1. Мороз В.В. (ред.). Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (пересмотр 2015 г.). 3-е изд. М.: НИИОР, НСР; 2016: 192.
2. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Mackey R.H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Palaniappan L., Pandey D.K., Thiagarajan R.R., Reeves M.J., Ritchey M., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C.W., Turner M.B., Virani S.S., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (10): e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485. PMID: 28122885
3. Gräsner J.T., Lefering R., Koster R.W., Masterson S., Böttiger B.W., Herlitz J., Wnent J., Tjelmeland I.B., Ortiz F.R., Maurer H., Baubin M., Mols P., Hadžibegović I., Ioannides M., Skulec R., Wissenberg M., Salo A., Hubert H., Nikolaou N.I., Löczy G., Svavarsdóttir H., Semeraro F., Wright P.J., Clarens C., Pijs R., Cebula G., Correia V.G., Cimpoesu D., Raffay V., Trenkler S., Markota A., Strömsöe A., Burkart R., Perkins G.D., Bossaert L.L.; EuReCa ONE Collaborators. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016; 105: 188–195. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.004. PMID: 27321577
4. Handley A.J., Koster R., Monsieurs K., Perkins G.D., Davies S., Bossaert L.; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation*. 2005; 67 (Suppl 1): S7–S23. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2005.10.007. PMID: 16321717
5. Weisfeldt M.L., Everson-Stewart S., Sitlani C., Rea T., Aufderheide T.P., Atkins D.L., Bigham B., Brooks S.C., Foerster C., Gray R., Ornato J.P., Powell J., Kudenchuk P.J., Morrison L.J.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (4): 313–321. DOI: 10.1056/NEJMoa1010663. PMID: 21268723
6. Blom M.T., Beesems S.G., Homma P.C., Zijlstra J.A., Hulleman M., van Hoeijen D.A., Bardai A., Tijssen J.G., Tan H.L., Koster R.W. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation*. 2014; 130 (21): 1868–1875. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010905. PMID: 25399395
7. Hulleman M., Berdowski J., de Groot J.R., van Dessel P.F., Borleffs C.J., Blom M.T., Bardai A., de Cock C.C., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W. Implantable cardioverter-defibrillators have reduced the incidence of resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest caused by lethal arrhythmias. *Circulation*. 2012; 126 (7): 815–821. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089425. PMID: 22869841
8. van Diepen S., Girotra S., Abella B.S., Becker L.B., Bobrow B.J., Chan P.S., Fahnenbruch C., Granger C.B., Jollis J.G., McNally B., White L., Yannopoulos D., Rea T.D. Multistate 5-year initiative to improve care for out-of-hospital cardiac arrest: primary results from the Heart Rescue Project. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017; 6 (9): pii: e005716. DOI: 10.1161/JAHA.117.005716. PMID: 28939711
9. Nichol G., Thomas E., Callaway C.W., Hedges J., Powell J.L., Aufderheide T.P., Rea T., Lowe R., Brown T., Dreyer J., Davis D., Idris A., Stiell I.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008; 300 (12): 1423–1431. DOI: 10.1001/jama.300.12.1423. PMID: 18812533
10. Rajan S., Folke F., Hansen S.M., Hansen C.M., Kragholm K., Gerds T.A., Lippert F.K., Karlsson L., Møller S., Køber L., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Wissenberg M. Incidence and survival outcome according to heart rhythm during resuscitation attempt in out-of-hospital cardiac arrest patients with presumed cardiac etiology. *Resuscitation*. 2017; 114 (5): 157–163. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.021. PMID: 28087286

References

1. Moroz V.V. (ed.). The 2010 Guidelines for European Resuscitation Council resuscitation measures. 3rd ed. Moscow: NIIO, NSR; 2016: 192.
2. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Mackey R.H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Palaniappan L., Pandey D.K., Thiagarajan R.R., Reeves M.J., Ritchey M., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C.W., Turner M.B., Virani S.S., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (10): e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485. PMID: 28122885
3. Gräsner J.T., Lefering R., Koster R.W., Masterson S., Böttiger B.W., Herlitz J., Wnent J., Tjelmeland I.B., Ortiz F.R., Maurer H., Baubin M., Mols P., Hadžibegović I., Ioannides M., Skulec R., Wissenberg M., Salo A., Hubert H., Nikolaou N.I., Löczy G., Svavarsdóttir H., Semeraro F., Wright P.J., Clarens C., Pijs R., Cebula G., Correia V.G., Cimpoesu D., Raffay V., Trenkler S., Markota A., Strömsöe A., Burkart R., Perkins G.D., Bossaert L.L.; EuReCa ONE Collaborators. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016; 105: 188–195. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.004. PMID: 27321577
4. Handley A.J., Koster R., Monsieurs K., Perkins G.D., Davies S., Bossaert L.; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation*. 2005; 67 (Suppl 1): S7–S23. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2005.10.007. PMID: 16321717
5. Weisfeldt M.L., Everson-Stewart S., Sitlani C., Rea T., Aufderheide T.P., Atkins D.L., Bigham B., Brooks S.C., Foerster C., Gray R., Ornato J.P., Powell J., Kudenchuk P.J., Morrison L.J.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (4): 313–321. DOI: 10.1056/NEJMoa1010663. PMID: 21268723
6. Blom M.T., Beesems S.G., Homma P.C., Zijlstra J.A., Hulleman M., van Hoeijen D.A., Bardai A., Tijssen J.G., Tan H.L., Koster R.W. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation*. 2014; 130 (21): 1868–1875. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010905. PMID: 25399395
7. Hulleman M., Berdowski J., de Groot J.R., van Dessel P.F., Borleffs C.J., Blom M.T., Bardai A., de Cock C.C., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W. Implantable cardioverter-defibrillators have reduced the incidence of resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest caused by lethal arrhythmias. *Circulation*. 2012; 126 (7): 815–821. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089425. PMID: 22869841
8. van Diepen S., Girotra S., Abella B.S., Becker L.B., Bobrow B.J., Chan P.S., Fahnenbruch C., Granger C.B., Jollis J.G., McNally B., White L., Yannopoulos D., Rea T.D. Multistate 5-year initiative to improve care for out-of-hospital cardiac arrest: primary results from the Heart Rescue Project. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017; 6 (9): pii: e005716. DOI: 10.1161/JAHA.117.005716. PMID: 28939711
9. Nichol G., Thomas E., Callaway C.W., Hedges J., Powell J.L., Aufderheide T.P., Rea T., Lowe R., Brown T., Dreyer J., Davis D., Idris A., Stiell I.; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008; 300 (12): 1423–1431. DOI: 10.1001/jama.300.12.1423. PMID: 18812533
10. Rajan S., Folke F., Hansen S.M., Hansen C.M., Kragholm K., Gerds T.A., Lippert F.K., Karlsson L., Møller S., Køber L., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Wissenberg M. Incidence and survival outcome according to heart rhythm during resuscitation attempt in out-of-hospital cardiac arrest patients with presumed cardiac etiology. *Resuscitation*. 2017; 114 (5): 157–163. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.021. PMID: 28087286
11. Stokes N.A., Scapigliati A., Trammell A.R., Parish D.C. The effect of the AED and AED programs on survival of individuals, groups and

11. Stokes N.A., Scapigliati A., Trammell A.R., Parish D.C. The effect of the AED and AED programs on survival of individuals, groups and populations. *Prehosp. Disaster Med.* 2012; 27 (5): 419–424. DOI: 10.1017/S1049023X12001197. PMID: 22985768
12. Meaney P.A., Nadkarni V.M., Kern K.B., Indik J.H., Halperin H.R., Berg R.A. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (1): 101–108. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b43282. PMID: 19770741
13. Sandroni C., Nolan J., Cavallaro F., Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (2): 237–245. DOI: 10.1007/s00134-006-0326-z. PMID: 17019558
14. Girotra S., Nallamothu B.K., Spertus J.A., Li Y., Krumholz H.M., Chan P.S.; American Heart Association Get with the Guidelines–Resuscitation Investigators. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (20): 1912–1920. DOI: 10.1056/NEJMoa1109148. PMID: 23150959
15. Bergum D., Haugen B.O., Nordseth T., Mjølstad O.C., Skogvoll E. Recognizing the causes of in-hospital cardiac arrest – a survival benefit. *Resuscitation.* 2015; 97: 91–96. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.09.395. PMID: 26449872
16. Bergum D., Nordseth T., Mjølstad O.C., Skogvoll E., Haugen B.O. Causes of in-hospital cardiac arrest – incidences and rate of recognition. *Resuscitation.* 2015; 87: 63–68. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.11.007. PMID: 25434603
17. Nolan J.P., Soar J., Smith G.B., Gwinnutt C., Parrott F., Power S., Harrison D.A., Nixon E., Rowan K.; National Cardiac Arrest Audit. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom. National Cardiac Arrest Audit. *Resuscitation.* 2014; 85 (8): 987–992. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.04.002. PMID: 24746785
18. Radeschi G., Mina A., Berta G., Fassiola A., Roasio A., Urso F., Penso R., Zummo U., Berchiolla P., Ristagno G., Sandroni C.; Piedmont IHCA Registry Initiative. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in Italy: a multicentre observational study in the Piedmont Region. *Resuscitation.* 2017; 119: 48–55. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.06.020. PMID: 28655621
19. Caffrey S.L., Willoughby P.J., Pepe P.E., Becker L.B. Public use automated external defibrillators. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (16): 1242–1247. DOI: 10.1056/NEJMoa020932. PMID: 12393821
20. Hazinski M.F., Nadkarni V.M., Hickey R.W., O'Connor R., Becker L.B., Zaritsky A. Major changes in the 2005 AHA Guidelines for CPR and ECC: reaching the tipping point for change. *Circulation.* 2005; 112 (24 Suppl): IV206–IV211. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170809. PMID: 16314349
21. Кузовлев А.Н., Абдусаламов С.Н., Кузьмичев К.А. Оценка качества базовых и расширенных реанимационных мероприятий в многопрофильном стационаре (симуляционный курс). *Общая реаниматология.* 2016; 12 (6): 27–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-27-38. [In Russ., In Engl.]
22. Wissenberg M., Lippert F.K., Folke F., Weeke P., Hansen C.M., Christensen E.F., Jans H., Hansen P.A., Lang-Jensen T., Olesen J.B., Lindhardsen J., Fosbol E.L., Nielsen S.L., Gislason G.H., Kober L., Torp-Pedersen C. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2013; 310 (13): 1377–1384. DOI: 10.1001/jama.2013.278483. PMID: 24084923
23. Hasselqvist-Ax I., Riva G., Herlitz J., Rosenqvist M., Hollenberg J., Nordberg P., Ringh M., Jonsson M., Axelsson C., Lindqvist J., Karlsson T., Svensson L. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (24): 2307–2315. DOI: 10.1056/NEJMoa1405796. PMID: 26061835
24. Weisfeldt M.L., Sitlani C.M., Ornato J.P., Rea T., Aufderheide T.P., Davis D., Dreyer J., Hess E.P., Jui J., Maloney J., Sopko G., Powell J., Nichol G., Morrison L.J.; ROC Investigators. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (16): 1713–1720. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.077. PMID: 20394876
25. Agerskov M., Nielsen A.M., Hansen C.M., Hansen M.B., Lippert F.K., Wissenberg M., Folke F., Rasmussen L.S. Public Access Defibrillation: great benefit and potential but infrequently used. *Resuscitation.* 2015; 96: 53–58. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.021. PMID: 26234893
26. Lijovic M., Bernard S., Nehme Z., Walker T., Smith K.; Victorian Ambulance Cardiac Arrest Registry Steering Committee. Public access defibrillation—results from the Victorian Ambulance Cardiac Arrest Registry. *Resuscitation.* 2014; 85 (12): 1739–1744. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.10.005. PMID: 25449346
27. Kitamura T., Kiyohara K., Sakai T., Matsuyama T., Hatakeyama T., Shimamoto T., Izawa J., Fujii T., Nishiyama C., Kawamura T., Iwami T. Public-access defibrillation and out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (17): 1649–1659. DOI: 10.1056/NEJMsa1600011. PMID: 27783922
28. Ringh M., Rosenqvist M., Hollenberg J., Jonsson M., Fredman D., Nordberg P., Järnbert-Pettersson H., Hasselqvist-Ax I., Riva G., Svensson L. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2316–2325. DOI: 10.1056/NEJMoa1406038. PMID: 26061836
29. populations. *Prehosp. Disaster Med.* 2012; 27 (5): 419–424. DOI: 10.1017/S1049023X12001197. PMID: 22985768
12. Meaney P.A., Nadkarni V.M., Kern K.B., Indik J.H., Halperin H.R., Berg R.A. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (1): 101–108. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b43282. PMID: 19770741
13. Sandroni C., Nolan J., Cavallaro F., Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (2): 237–245. DOI: 10.1007/s00134-006-0326-z. PMID: 17019558
14. Girotra S., Nallamothu B.K., Spertus J.A., Li Y., Krumholz H.M., Chan P.S.; American Heart Association Get with the Guidelines–Resuscitation Investigators. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (20): 1912–1920. DOI: 10.1056/NEJMoa1109148. PMID: 23150959
15. Bergum D., Haugen B.O., Nordseth T., Mjølstad O.C., Skogvoll E. Recognizing the causes of in-hospital cardiac arrest – a survival benefit. *Resuscitation.* 2015; 97: 91–96. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.09.395. PMID: 26449872
16. Bergum D., Nordseth T., Mjølstad O.C., Skogvoll E., Haugen B.O. Causes of in-hospital cardiac arrest – incidences and rate of recognition. *Resuscitation.* 2015; 87: 63–68. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.11.007. PMID: 25434603
17. Nolan J.P., Soar J., Smith G.B., Gwinnutt C., Parrott F., Power S., Harrison D.A., Nixon E., Rowan K.; National Cardiac Arrest Audit. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom. National Cardiac Arrest Audit. *Resuscitation.* 2014; 85 (8): 987–992. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.04.002. PMID: 24746785
18. Radeschi G., Mina A., Berta G., Fassiola A., Roasio A., Urso F., Penso R., Zummo U., Berchiolla P., Ristagno G., Sandroni C.; Piedmont IHCA Registry Initiative. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in Italy: a multicentre observational study in the Piedmont Region. *Resuscitation.* 2017; 119: 48–55. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.06.020. PMID: 28655621
19. Caffrey S.L., Willoughby P.J., Pepe P.E., Becker L.B. Public use automated external defibrillators. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (16): 1242–1247. DOI: 10.1056/NEJMoa020932. PMID: 12393821
20. Hazinski M.F., Nadkarni V.M., Hickey R.W., O'Connor R., Becker L.B., Zaritsky A. Major changes in the 2005 AHA Guidelines for CPR and ECC: reaching the tipping point for change. *Circulation.* 2005; 112 (24 Suppl): IV206–IV211. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170809. PMID: 16314349
21. Kuzovlev A.N., Abdusalamov S.N., Kuzmichev K.A. Assessment of the quality of basic and expanded resuscitative measures in a multifield hospital (simulation course). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (6): 27–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-27-38. [In Russ., In Engl.]
22. Wissenberg M., Lippert F.K., Folke F., Weeke P., Hansen C.M., Christensen E.F., Jans H., Hansen P.A., Lang-Jensen T., Olesen J.B., Lindhardsen J., Fosbol E.L., Nielsen S.L., Gislason G.H., Kober L., Torp-Pedersen C. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2013; 310 (13): 1377–1384. DOI: 10.1001/jama.2013.278483. PMID: 24084923
23. Hasselqvist-Ax I., Riva G., Herlitz J., Rosenqvist M., Hollenberg J., Nordberg P., Ringh M., Jonsson M., Axelsson C., Lindqvist J., Karlsson T., Svensson L. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (24): 2307–2315. DOI: 10.1056/NEJMoa1405796. PMID: 26061835
24. Weisfeldt M.L., Sitlani C.M., Ornato J.P., Rea T., Aufderheide T.P., Davis D., Dreyer J., Hess E.P., Jui J., Maloney J., Sopko G., Powell J., Nichol G., Morrison L.J.; ROC Investigators. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (16): 1713–1720. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.077. PMID: 20394876
25. Agerskov M., Nielsen A.M., Hansen C.M., Hansen M.B., Lippert F.K., Wissenberg M., Folke F., Rasmussen L.S. Public Access Defibrillation: great benefit and potential but infrequently used. *Resuscitation.* 2015; 96: 53–58. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.021. PMID: 26234893
26. Lijovic M., Bernard S., Nehme Z., Walker T., Smith K.; Victorian Ambulance Cardiac Arrest Registry Steering Committee. Public access defibrillation—results from the Victorian Ambulance Cardiac Arrest Registry. *Resuscitation.* 2014; 85 (12): 1739–1744. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.10.005. PMID: 25449346
27. Kitamura T., Kiyohara K., Sakai T., Matsuyama T., Hatakeyama T., Shimamoto T., Izawa J., Fujii T., Nishiyama C., Kawamura T., Iwami T. Public-access defibrillation and out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (17): 1649–1659. DOI: 10.1056/NEJMsa1600011. PMID: 27783922
28. Ringh M., Rosenqvist M., Hollenberg J., Jonsson M., Fredman D., Nordberg P., Järnbert-Pettersson H., Hasselqvist-Ax I., Riva G., Svensson L. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2316–2325. DOI: 10.1056/NEJMoa1406038. PMID: 26061836
29. Folke F., Lippert F.K., Nielsen S.L., Gislason G.H., Hansen M.L., Schramm T.K., Sørensen R., Fosbol E.L., Andersen S.S., Rasmussen S., Kober L., Torp-

29. Folke F, Lippert F.K., Nielsen S.L., Gislason G.H., Hansen M.L., Schramm T.K., Sørensen K., Fosbol E.L., Andersen S.S., Rasmussen S., Køber L., Torp-Pedersen C. Location of cardiac arrest in a city center: strategic placement of automated external defibrillators in public locations. *Circulation*. 2009; 120 (6): 510–517. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843755. PMID: 19635969
30. Kudenchuk P.J., Redshaw J.D., Stubbs B.A., Fahrenbruch C.E., Dumas F., Phelps R., Blackwood J., Rea T.D., Eisenberg M.S. Impact of changes in resuscitation practice on survival and neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest resulting from nonshockable arrhythmias. *Circulation*. 2012; 125 (14): 1787–1794. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064873. PMID: 22474256
31. Steinberg M.T., Olsen J.A., Brunborg C., Persse D., Sterz F., Lozano M.Jr., Brouwer M.A., Westfall M., Souders C.M., van Grunsven P.M., Travis D.T., Lerner E.B., Wik L. Minimizing pre-shock chest compression pauses in a cardiopulmonary resuscitation cycle by performing an earlier rhythm analysis. *Resuscitation*. 2015; 87: 33–37. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.11.012. PMID: 25461493
32. Song K.J., Shin S.D., Park C.B., Kim J.Y., Kim D.K., Kim C.H., Ha S.Y., Eng Hock Ong M., Bobrow B.J., McNally B. Dispatcher-assisted bystander cardiopulmonary resuscitation in a metropolitan city: a before-after population-based study. *Resuscitation*. 2014; 85 (1): 34–41. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.06.004. PMID: 23792111
33. Forcina M.S., Farhat A.Y., O'Neil W.W., Haines D.E. Cardiac arrest survival after implementation of automated external defibrillator technology in the in-hospital setting. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (4): 1229–1236. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181960ff3. PMID: 19326574
34. Smith R.J., Hickey B.B., Santamaria J.D. Automated external defibrillators and survival after in-hospital cardiac arrest: early experience at an Australian teaching hospital. *Crit. Care Resusc*. 2009; 11 (4): 261–265. PMID: 20001874
35. Smith R.J., Hickey B.B., Santamaria J.D. Automated external defibrillators and in-hospital cardiac arrest: patient survival and device performance at an Australian teaching hospital. *Resuscitation*. 2011; 82 (12): 1537–1542. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.06.025. PMID: 21741431
36. Chan P.S., Krumholz H.M., Spertus J.A., Jones P.G., Cram P., Berg R.A., Peberdy M.A., Nadkarni V., Mancini M.E., Nallamothu B.K.; American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation (NRCPR) Investigators. Automated external defibrillators and survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2010; 304 (19): 2129–2136. DOI: 10.1001/jama.2010.1576. PMID: 21078809
37. Gibbison B., Soar J. Automated external defibrillator use for in-hospital cardiac arrest is not associated with improved survival. *Evid. Based Med*. 2011; 16 (3): 95–96. DOI: 10.1136/ebm1195. PMID: 21386118
38. Husain S., Eisenberg M. Police AED programs: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2013; 84 (9): 1184–1191. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.03.040. PMID: 23643893
39. Schober A., Sterz F., Laggner A.N., Poppe M., Sulzgruber P., Lobmeyr E., Datler P., Keferböck M., Zeiner S., Nuernberger A., Eder B., Hinterholzer G., Mydza D., Enzelsberger B., Herlich K., Schuster R., Koeller E., Publig T., Smetana P., Scheibenpflug C., Christ G., Meyer B., Uray T. Admission of out-of-hospital cardiac arrest victims to a high volume cardiac arrest center is linked to improved outcome. *Resuscitation*. 2016; 106: 42–48. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.021. PMID: 27368428
40. Elmer J., Rittenberger J.C., Coppler P.J., Guyette F.X., Doshi A.A., Callaway C.W.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service. Long-term survival benefit from treatment at a specialty center after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016; 108: 48–53. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.09.008. PMID: 27650862
- Pedersen C. Location of cardiac arrest in a city center: strategic placement of automated external defibrillators in public locations. *Circulation*. 2009; 120 (6): 510–517. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843755. PMID: 19635969
30. Kudenchuk P.J., Redshaw J.D., Stubbs B.A., Fahrenbruch C.E., Dumas F., Phelps R., Blackwood J., Rea T.D., Eisenberg M.S. Impact of changes in resuscitation practice on survival and neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest resulting from nonshockable arrhythmias. *Circulation*. 2012; 125 (14): 1787–1794. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064873. PMID: 22474256
31. Steinberg M.T., Olsen J.A., Brunborg C., Persse D., Sterz F., Lozano M.Jr., Brouwer M.A., Westfall M., Souders C.M., van Grunsven P.M., Travis D.T., Lerner E.B., Wik L. Minimizing pre-shock chest compression pauses in a cardiopulmonary resuscitation cycle by performing an earlier rhythm analysis. *Resuscitation*. 2015; 87: 33–37. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.11.012. PMID: 25461493
32. Song K.J., Shin S.D., Park C.B., Kim J.Y., Kim D.K., Kim C.H., Ha S.Y., Eng Hock Ong M., Bobrow B.J., McNally B. Dispatcher-assisted bystander cardiopulmonary resuscitation in a metropolitan city: a before-after population-based study. *Resuscitation*. 2014; 85 (1): 34–41. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.06.004. PMID: 23792111
33. Forcina M.S., Farhat A.Y., O'Neil W.W., Haines D.E. Cardiac arrest survival after implementation of automated external defibrillator technology in the in-hospital setting. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (4): 1229–1236. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181960ff3. PMID: 19326574
34. Smith R.J., Hickey B.B., Santamaria J.D. Automated external defibrillators and survival after in-hospital cardiac arrest: early experience at an Australian teaching hospital. *Crit. Care Resusc*. 2009; 11 (4): 261–265. PMID: 20001874
35. Smith R.J., Hickey B.B., Santamaria J.D. Automated external defibrillators and in-hospital cardiac arrest: patient survival and device performance at an Australian teaching hospital. *Resuscitation*. 2011; 82 (12): 1537–1542. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.06.025. PMID: 21741431
36. Chan P.S., Krumholz H.M., Spertus J.A., Jones P.G., Cram P., Berg R.A., Peberdy M.A., Nadkarni V., Mancini M.E., Nallamothu B.K.; American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation (NRCPR) Investigators. Automated external defibrillators and survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2010; 304 (19): 2129–2136. DOI: 10.1001/jama.2010.1576. PMID: 21078809
37. Gibbison B., Soar J. Automated external defibrillator use for in-hospital cardiac arrest is not associated with improved survival. *Evid. Based Med*. 2011; 16 (3): 95–96. DOI: 10.1136/ebm1195. PMID: 21386118
38. Husain S., Eisenberg M. Police AED programs: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2013; 84 (9): 1184–1191. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.03.040. PMID: 23643893
39. Schober A., Sterz F., Laggner A.N., Poppe M., Sulzgruber P., Lobmeyr E., Datler P., Keferböck M., Zeiner S., Nuernberger A., Eder B., Hinterholzer G., Mydza D., Enzelsberger B., Herlich K., Schuster R., Koeller E., Publig T., Smetana P., Scheibenpflug C., Christ G., Meyer B., Uray T. Admission of out-of-hospital cardiac arrest victims to a high volume cardiac arrest center is linked to improved outcome. *Resuscitation*. 2016; 106: 42–48. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.021. PMID: 27368428
40. Elmer J., Rittenberger J.C., Coppler P.J., Guyette F.X., Doshi A.A., Callaway C.W.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service. Long-term survival benefit from treatment at a specialty center after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016; 108: 48–53. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.09.008. PMID: 27650862

Поступила 30.08.17

Received 30.08.17

Национальный совет по реанимации: итоги работы за 2004–2017 гг.

А. Н. Кузовлев

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

National Resuscitation Council: Work Results for 2004–2017 (in Rus)

Artem N. Kuzovlev

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

Национальный совет по реанимации (НСР) является полноправным членом Европейского совета по реанимации (ЕСР) и его эксклюзивным представителем в Российской Федерации (рис. 1). Национальный совет по реанимации был создан в 2004 г. для объединения научно-практического потенциала регионов Российской Федерации в области анестезиологии-реаниматологии, анализа накопленного опыта, создания единых программ обучения методам первой помощи и сердечно-легочной реанимации, унифицированных методик, соответствующих международным требованиям.

Президент Национального совета по реанимации – член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Мороз Виктор Васильевич.

Направления деятельности Национального совета по реанимации: разработка и внедрение унифицированных образовательных программ в соответствии с рекомендациями ЕСР для улучшения результатов лечения внезапной остановки сердца; проведение образовательных курсов по навыкам сердечно-легочной реанимации (сертифицированные курсы ЕСР и НСР); подготовка инструкторов ЕСР и НСР; проведение экспертной оценки учебных программ по первой помощи; развитие центров проведения курсов Российской Федерации.

Национальный совет по реанимации организует на территории Российской Федерации следующие курсы:

- сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция для провайдеров, Basic life support provider (с 2008 г.);
- сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция для инструкторов, Basic life support instructor (с 2010 г.);
- курс расширенных реанимационных мероприятий, Advanced life support provider (с 2014 г.);



Рис. 1. Логотип Национального совета по реанимации.

- курс неотложных реанимационных мероприятий, Immediate life support provider (с 2014 г.);
- общий инструкторский курс, Generic instructor course (с 2014 г. совместно с преподавателями ЕСР).

Данные курсы проводятся в соответствии с методиками и рекомендациями ЕСР, по единому образцу на всей территории Российской Федерации, с контролем качества со стороны Российского НСР. Все учебные материалы, используемые на курсах Российского НСР, являются официальными переводами образовательных материалов ЕСР. На курсах ЕСР обязательным является использование стандартных наборов учебных материалов и учебных программ ЕСР. Успешно завершившие курс участники получают сертификат ЕСР и НСР.

С 2004 г. значительно расширился спектр проводимых НСР курсов, количество инструкторов и центров проведения курсов в Москве и регионах России. В настоящее время преподавательский состав НСР включает в себя одного директора курсов, 76 инструкторов курсов базовой реанимации,

Адрес для корреспонденции:

Артем Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Artem Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

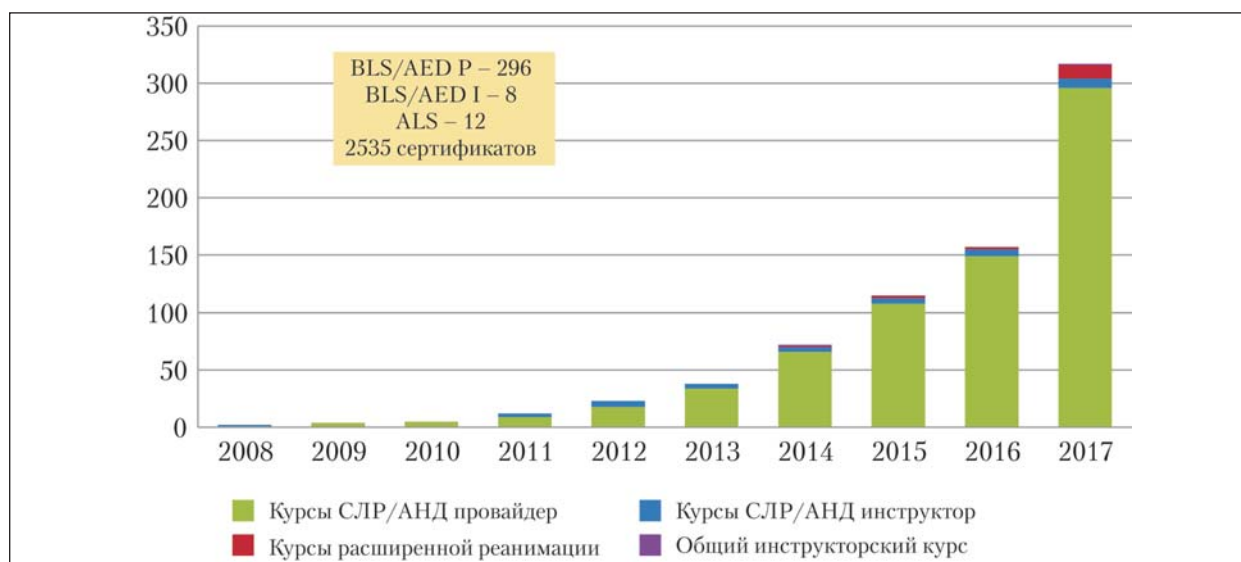


Рис. 2. Общее число курсов НСР в 2008–2017 гг. В отдельном окне отмечено количество курсов, проведенных в 2017 г.

16 инструкторов-тренеров курсов подготовки преподавателей, 7 инструкторов курса расширенных реанимационных мероприятий. Большинство инструкторов НСР являются специалистами с высшим медицинским образованием, 90% из них – врачи анестезиологи-реаниматологи, среди них 6 докторов медицинских наук (3 профессора) и 17 кандидатов медицинских наук. Три инструктора НСР – без медицинского образования.

Курсы ЕСР и НСР проводятся в 14-и центрах проведения курсов в следующих городах России: Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Красноярск, Омск, Самара, Томск, Тюмень, Сургут, Тамбов, Калининград, Калуга, Сыктывкар, Новокузнецк. Кроме того, в 2016 г. открыт центр проведения курсов в Казахстане (г. Астана). В 2016 г. ЕСР запустил новую интерактивную образовательную систему, к которой подключился НСР. Информация о количестве проведенных за весь период существования НСР курсов на территории России приведена на рис. 2. Доля курсов НСР, проведенных в регионах России, приведена на рис. 3.

Сотрудничество НСР осуществляется со следующими организациями: Антониус Медвизион, Скорая Помощь (Калуга); Арктик Медикал Трейнинг (Томск); Балтийский Федеральный Университет им. И. Канта (Калининград); Красноярская ассоциация анестезиологов-реаниматологов (Красноярск); Медицинский университет «Реавиз» («РЕАбилитация, Врач И Здоровье») (Самара); Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей (Новокузнецк); Омский государственный медицинский университет (Омск); ООО «Медис» (Москва); Республиканский центр санитарной авиации (Астана); РОСОМЕД (Москва); Российский Красный Крест, ООО «Арибрис» (Москва); Российский Союз спасателей (Москва);

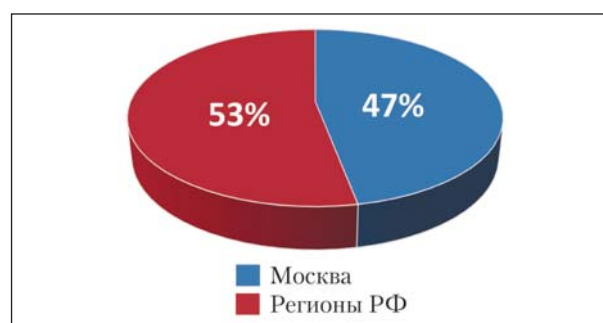


Рис. 3. Доля курсов НСР в регионах России в 2017 г.

Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург); Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина (Тамбов); Тюменский кардиологический центр (Тюмень); Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург); Учебно-тренинговый центр «Защита» (Томск); Федеральное медико-биологическое агентство России (Москва); Школа Первой помощи (Москва).

Национальный совет по реанимации обладает эксклюзивными правами на перевод и издание на территории Российской Федерации Рекомендаций ЕСР и учебно-методических материалов ЕСР. В 2016 г. были выполнены перевод и издание Рекомендаций ЕСР по проведению реанимационных мероприятий 2015 г., а также учебно-методических пособий по всем курсам ЕСР. Специалисты НСР принимают участие в подготовке методических материалов для аккредитации специалистов (паспорт экзаменационной станции «Базовый реанимационный комплекс», «Экстренная медицинская помощь»).

В 2011 г. совместно с преподавателями кафедры анестезиологии и реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова было издано учебно-методическое пособие «Сердечно-легочная и церебральная реанимация», запланированное к перевыпуску в 2017 г. В 2014 г. совместно с РОСОМЕД (Российское общество симуляционного обучения в медицине) было подготовлено руководство «Симуляционное обучение по анестезиологии и реаниматологии», совместно с Объединением детских анестезиологов и реаниматологов – Клинические рекомендации по сердечно-легочной реанимации у детей.

В 2017 г. при сотрудничестве с Всероссийским научным обществом аритмологов были написаны и изданы Всероссийские клинические рекомендации по контролю риска внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи (http://www.veststar.ru/imgs/1/veststar_89.pdf). В 2017 г. специалисты НСР подготовили главу по реанимационным мероприятиям в новом издании Национального руководства по интенсивной терапии.

В настоящее время инструкторы НСР проводят научное исследование по оценке качества базовых и расширенных реанимационных мероприятий в стационарах Москвы и других городов России. Подготовлено несколько публикаций в высокорейтинговых журналах.

Инструкторы НСР ежегодно проводят более 30 мастер-классов на различных российских научных мероприятиях. В Национальном Медико-Хирургическом Центре им. Н. И. Пирогова 12.04.2016 стартовал первый в России проект по обучению всех сотрудников учреждения (включая немедицинский персонал) навыкам базовой сердечно-легочной реанимации в соответствии с современными Российскими и международными рекомендациями. Целью данного проекта является сокращение времени диагностики внезапной остановки сердца, проведение максимально эффективных компрессий грудной клетки и ранней дефибрилляции. В рамках реализации данного проекта при сотрудничестве с НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии и НСР была проведена оценка уровня владения навыками базовой реанимации и навыками расширенных реанимационных мероприятий у сотрудников отделений анестезиологии-реаниматологии, кардиологии, аритмологии, медицинской реабилитации. По результатам анализа уровня владения реанимационными навыками планируется программа обучения всего персонала Пироговского Центра.

С 2016 г. работает новый сайт НСР – www.rusnrc.com, на котором доступна актуальная информация о мероприятиях НСР.

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

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

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*

**Профессору
Владимиру Терентьевичу Долгих
70 лет**

**Professor
Vladimir T. Dolgikh is 70 (in Rus)**

Владимир Терентьевич Долгих родился 28 января 1948 года в Омской области (Тарский район). В 1966 г. окончил с золотой медалью Называевскую среднюю школу № 2. В 1972 г. Владимир Терентьевич с отличием окончил педиатрический факультет Омского государственного медицинского института (ОГМИ). В 1975 году, как аспирант, досрочно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную состоянию сократительной функции миокарда и центральной гемодинамики в восстановительном периоде после клинической смерти от острой кровопотери (экспериментальное исследование).

С 1979 г. по 1985 г. В. Т. Долгих заведовал Центральной научно-исследовательской лабораторией (ЦНИЛ) ОГМИ. В этот период в ЦНИЛе сформировался мощный научный коллектив, были развернуты новые лаборатории (иммунологическая, радиоизотопных исследований), укреплены биохимический и патоморфологический отделы, а открытие вивария позволило интенсивно развивать экспериментальные исследования.

В 1986 году Владимир Терентьевич успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере». Научными консультантами докторской диссертации В. Т. Долгих были академик АМН СССР, Лауреат Государственных премий СССР В. А. Неговский – директор Института общей реаниматологии РАМН; Залуженный деятель науки Республики Казахстан, профессор В. Г. Корпачев – ректор Целиноградской медицинской академии и Лауреат государственной премии СССР, Заслуженный деятель науки РФ, профессор Ф. З. Меерсон – заведующий лабораторией патофизиологии сердца Научно-исследовательского института патофизиологии и общей патологии РАМН.

Наряду с деятельностью ученого, Владимир Терентьевич блестяще проявил себя как прекрасный педагог и организатор здравоохранения. С 1985 года и по сей день, он заведует кафедрой патофизиологии в Омском государственном медицинском университете. В 1989 г. В. Т. Долгих присвоено ученое звание профессора по кафедре патологической физиологии. По его инициативе в 1994 году был открыт курс клинической патофизиологии, подготовлены преподавательские кадры и по настоящее время осуществляется обучение студентов лечебного и педиатрического факультета по данному направлению. Под его руководством были успешно защищены 66 канди-



датских и 18 докторских диссертаций, впервые за историю кафедры была достигнута 100-процентная острепенность профессорско-преподавательского состава кафедры (4 доктора и 5 кандидатов наук). Кафедра внедряет современные информационные технологии в учебный и лечебный процессы в медицине критических состояний.

Широкий круг научных интересов В. Т. Долгих включает, в частности, такие направления, как: структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при критических и терминальных состояниях, обоснование и оптимизация новых способов диагностики, лечения и профилактики онкологической патологии, острых хирургических состояний, травматических и ожоговых воздействий. Результаты научных исследований В. Т. Долгих опубликованы в 5-и монографиях и более чем в 880-и статьях отечественных и зарубежных журналов. Профессор В. Т. Долгих создал признанную в России авторитетную научную школу патофизиологов, основным направлением которой является изучение молекулярных механизмов повреждения сердечно-сосудистой и центральной нервной системы при критических и постреанимационных состояниях, а также разработка эффективных методов их коррекции и профилактики.

25 октября 1995 года профессор В.Т. Долгих был избран членом-корреспондентом Сибирского отделения Международной академии наук высшей школы. В 1998 году он избран действительным членом (академиком) Российской академии медико-технических наук.

В 2006 г. за особый вклад в изучение медицины критических состояний профессор В. Т. Долгих был награжден серебряной медалью Европейской Академии естественных наук и включен в список ведущих ученых России в области здравоохранения

и медицины. В 2010 Владимиру Терентьевичу по праву было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

По инициативе профессора В. Т. Долгих в течение последних 17-и лет сотрудники кафедры совместно с учеными НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва), НИИ общей патологии и патофизиологии (г. Москва), НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (г. Санкт-Петербург) и врачами клиник города Омска ведут исследования по актуальным проблемам критических состояний: сепсису, панкреонекрозу, опухолевому росту, геморрагическому шоку, сочетанной травме, острой кровопотере, боли и обезболиванию, туберкулезу.

Профессор В. Т. Долгих награжден Почетным знаком Минздрава РФ «Отличнику здравоохранения» и Почетной грамотой Минздрава РФ.

В настоящий момент В. Т. Долгих – заместитель председателя проблемной комиссии «Экстремальные и терминальные состояния», член проблемной комиссии «Гипоксия критических

состояний» Научного совета по общей патологии, член редакционных советов журналов «Общая реаниматология», «Патологическая физиология и экспериментальная терапия» и «Вестник Сургутского университета». Ученики профессора Долгих В. Т. работают в различных регионах России и возглавляют научные и врачебные коллективы в Москве, Екатеринбурге, Омске, Сургуте, Ханты-Мансийске, Нижнем Новгороде.

Дорогой Владимир Терентьевич! Члены редколлегии и редсовета журнала «Общая реаниматология», коллектив кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ОмГМУ, ученики, коллеги, студенты и друзья от всего сердца поздравляют Вас с юбилеем, желают Вам и Вашим близким крепкого здоровья, творческого долголетия, талантливых учеников, удачи и успехов в профессиональной деятельности. Оставайтесь таким же добрым и безразличным к судьбе каждого из Вашего окружения!

XIV Всероссийская ежегодная конференция с международным участием «Проблема инфекции при критических состояниях» (Проблема «ИКС»)

6–7 июня 2018 г., НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Россия 107031, г. Москва, ул. Петровка 25, стр. 2

Организаторы конференции: Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), НИИОР им. В. А. Неговского. МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Российская Ассоциация детских хирургов, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, НИИ НДХиТ ДЗ г. Москвы.

Участие для врачей бесплатное. Во время работы конференции, в рамках федерального пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию (НМО) с начислением баллов, состоится курс лекций с участием зарубежных экспертов Т. Sharshar (France), J. Fazakas (Hungary). Принятые Оргкомитетом тезисы и статьи будут опубликованы БЕСПЛАТНО в официальном Сборнике конференции. Сборнику будет присвоен код ISBN, обеспечена рассылка в библиотеки РФ и Российскую книжную палату.

Для участия в конференции необходимо направить в Оргкомитет заявку или запрос официального приглашения. В них следует указать: ФИО, организацию, подразделение, адрес, телефон, E-mail для обратной связи, а также желаемую форму участия (посещение заседаний, доклад, демонстрация клинического случая, обучение на мастер-классе, публикация в сборнике: тезисы – 1–2 стр. и /или статья – 5–10 стр.). **ТРЕБОВАНИЯ К ТЕЗИСАМ:** формат А4, шрифт Times New Roman, размер 12 пт, межстрочный интервал 1,5, поля по краям 2,5 см. Контент – не более 2-х страниц выверенного текста, включающего: Название; Фамилию, И.О. авторов; Учреждение; Город; Страну; Цель; Материалы и методы; Результаты; Выводы; ФИО, почтовый адрес телефона, факс, e-mail ответственного автора. Файл с тезисом в формате Word for Windows называют фамилией первого автора и отправляют по электронной почте problema-x@yandex.ru в виде приложения. Направляемые материалы должны быть получены Оргкомитетом не позднее 07 апреля 2018 г.

Координатор научной программы:

д.м.н, проф. Н.В. Белобородова +7 (916) 131-74-54; E-mail: nybeloborodova@yandex.ru

Оргкомитет, ответственный за публикацию материалов конференции:

к.б.н. Е. А. Черневская: +7 (906) 792-70-41; E-mail: nproblema-x@yandex.ru

Информационная поддержка – Русский Медицинский Сервер: <http://rusmedserv.com>

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2017 год*

Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2017*

- | | | |
|--|--|--|
| <i>Абрамова Е. А.</i> 2 (24–31) | <i>Зарубин А. А.</i> 1 (17–23) | <i>Орлов Ю. П.</i> 3(83–93) |
| <i>Авдеев Д. Б.</i> 6 (6–17) | <i>Зельман В. Л.</i> 2 (61–74) | <i>Острова И. В.</i> 4 (6–21), 5 (121–139), 5 (44–57) |
| <i>Аврущенко М. Ш.</i> 4 (6–21), 5 (44–57) | <i>Иванов В. В.</i> 6 (74–91) | |
| <i>Акулинин В. А.</i> 6 (6–17) | <i>Иванова А. А.</i> 3 (48–63), | <i>Пальянов С. В.</i> 1 (34–44) |
| <i>Александрова О. Ю.</i> 4 (73–81), 6 (92–97) | <i>Иванова О. Г.</i> 1 (17–23) | <i>Перепелица С. А.</i> 2 (14–23), 3 (25–34) |
| <i>Амаяк Р. 2</i> (61–74) | <i>Измайлов Д. Ю.</i> 2 (40–51) | <i>Писарев В. М.</i> 5 (109–120) |
| <i>Антонов И. О.</i> 4 (46–63) | | <i>Плотников Г. П.</i> 1 (45–56) |
| <i>Антонова А. М.</i> 3(48–63) | <i>Калинин П. Л.</i> 3 (64–82) | <i>Погорелов Ю. А.</i> 6 (38–47) |
| <i>Афанасьев А. В.</i> 2 (32–39) | <i>Киселев Р. В.</i> 1 (24–33) | <i>Понасенко А. В.</i> 6 (48–59) |
| | <i>Кит О. И.</i> 6 (38–47) | <i>Потапов А. Л.</i> 4 (38–45) |
| <i>Бабкина А. С.</i> 2 (6–13) | <i>Клыта Т. В.</i> 1 (57–72), 4 (46–63) | <i>Потиевская В. И.</i> 4 (38–45) |
| <i>Баранов Д. В.</i> 3(48–63) | <i>Козлов А. П.</i> 4 (30–37), 5 (58–68) | <i>Проскурнина Е. В.</i> 2 (40–51) |
| <i>Барбараш О. Л.</i> 6 (48–59) | <i>Козлов И. А.</i> 1 (57–72), 3 (13–24), 4 (46–63) | |
| <i>Батоцыренов Б. В.</i> 3(48–63) | <i>Козлова Е. К.</i> 2 (32–39), 4 (30–37), 5 (58–68), | <i>Раутбарт С. А.</i> 3 (13–24) |
| <i>Баутин А. Е.</i> 6 (74–91) | <i>Козлова Л. С.</i> 6 (38–47) | <i>Резепов Н. А.</i> 6 (28–37) |
| <i>Белобородова Н. В.</i> 1 (73–74), 5 (121–139) | <i>Конохов П. В.</i> 3 (35–47) | <i>Решетняк В. И.</i> 6 (98–100) |
| <i>Бергер Д. М.</i> 2 (61–74) | <i>Копицына М. Н.</i> 5 (109–120) | <i>Розенко Д. А.</i> 6 (38–47) |
| <i>Бессонов И. В.</i> 5 (109–120), | <i>Корнелюк Р. А.</i> 1 (45–56) | <i>Романова О. Л.</i> 2 (6–13), 4 (22–29) |
| <i>Благонаравов М. Л.</i> 4 (22–29) | <i>Корпачева О. В.</i> 1 (34–44), 3 (83–93) | <i>Русаков В. В.</i> 1 (34–44) |
| <i>Бобринская И. Г.</i> 4 (30–37) | <i>Крюкова А. А.</i> 6 (92–97) | <i>Рыжков И. А.</i> 2 (32–39), 6 (18–27) |
| <i>Бояринов Г. А.</i> 2 (24–31) | <i>Кузовлев А. Н.</i> 1 (73–74), 2 (75–76), 5 (69–84), 6 (60–73) | |
| <i>Булгакова Я. В.</i> 1 (6–16) | <i>Кулабухов В. В.</i> 2 (40–51) | <i>Савилов П. Н.</i> 1 (6–16) |
| <i>Ваняркина А. С.</i> 1 (17–23) | <i>Куликов А. В.</i> 2 (52–60) | <i>Сергунова В. А.</i> 2 (14–23), 4 (30–37), 5 (58–68) |
| <i>Владимирова Г. А.</i> 2 (40–51) | <i>Куринос А. Б.</i> 3 (64–82) | <i>Синицкий М. Ю.</i> 6 (48–59) |
| <i>Военнов О. В.</i> 2 (24–31) | | <i>Скрипкин Ю. В.</i> 3 (6–12), 6 (28–37) |
| <i>Востриков С. В.</i> 1 (45–56) | <i>Ливанов Г. А.</i> 3 (48–63) | <i>Сливин О. А.</i> 6 (74–91) |
| <i>Глушков С. И.</i> 3 (48–63) | <i>Лихванцев В. В.</i> 3 (6–12), 6 (28–37) | <i>Соколов А. А.</i> 4 (73–81) |
| <i>Говорова Н. В.</i> 3 (83–93) | <i>Лодягин А. Н.</i> 3 (48–63) | <i>Степанов А. С.</i> 6 (6–17) |
| <i>Годков М. А.</i> 2 (40–51) | <i>Лоладзе А. Т.</i> 3 (48–63) | <i>Степанов С. С.</i> 6 (6–17) |
| <i>Головкин А. С.</i> 6 (74–91) | <i>Лубнин А. Ю.</i> 3 (64–82) | <i>Сундуков Д. В.</i> 2 (6–13), 4 (22–29) |
| <i>Голуб И. Е.</i> 1 (17–23) | <i>Лукач В. Н.</i> 2 (52–60) | |
| <i>Голубев А. М.</i> 2 (6–13), 4 (22–29), 6 (60–73) | <i>Лукашев К. В.</i> 5 (33–43) | <i>Тарновская Д. С.</i> 6 (74–91) |
| <i>Голубев М. А.</i> 2 (6–13), 4 (22–29) | | <i>Тимербаев В. Х.</i> 3 (35–47) |
| <i>Горбунов Б. Б.</i> 3 (94–95) | <i>Мазурок В. А.</i> 6 (74–91) | <i>Трофимов А. О.</i> 2 (24–31) |
| <i>Горелов И. И.</i> 6 (74–91) | <i>Манченко Е. А.</i> 4 (30–37), 5 (58–68) | <i>Турухина Т. В.</i> 6 (98–100) |
| <i>Гребенчиков О. А.</i> 6 (28–37) | <i>Маричев А. О.</i> 6 (74–91) | <i>Тюрин И. Н.</i> 3 (13–24) |
| <i>Гречко А. В.</i> 5 (44–57), 5 (6–29), 5 (69–84) | <i>Марченко Д. Н.</i> 3 (6–12) | |
| <i>Григорьев Е. В.</i> 1 (45–56) | <i>Меньшугин И. Н.</i> 6 (74–91) | <i>Улиткина О. Н.</i> 6 (28–37) |
| <i>Гудкова О. Е.</i> 2 (14–23), 4 (30–37), 5 (58–68) | <i>Михеева Н. И.</i> 1 (17–23) | <i>Ушакова Н. Д.</i> 6 (38–47) |
| | <i>Мороз В. В.</i> 2 (32–39), 3 (6–12), 5 (58–68), 5 (6–29), 6 (60–73) | |
| <i>Дац А. В.</i> 4 (64–72) | <i>Морозов А. С.</i> 5 (109–120) | <i>Франциянец Е. М.</i> 6 (38–47) |
| <i>Дац Л. С.</i> 4 (64–72) | <i>Мыщик А. В.</i> 6 (6–17) | <i>Хаес Б. Л.</i> 1 (45–56) |
| <i>Дербугув В. Н.</i> 4 (38–45) | <i>Мюир Х.</i> 2 (61–74) | <i>Харитонова Т. В.</i> 3 (48–63) |
| <i>Димитриади С. Н.</i> 6 (38–47) | | <i>Хмельевский Я. М.</i> 4 (38–45) |
| <i>Долгих В. Т.</i> 1 (34–44), 3(83–93) | <i>Назаретьян В. В.</i> 2 (52–60) | <i>Хмельницкий И. В.</i> 4 (64–72) |
| <i>Доровских Г. Н.</i> 3(83–93) | <i>Неймарк М. И.</i> 1 (24–33) | <i>Хорошилов С. Е.</i> 5 (85–108) |
| <i>Драгунов А. В.</i> 3 (35–47) | <i>Никифоров В. Г.</i> 6 (74–91) | <i>Хуторная М. В.</i> 6 (48–59) |
| | <i>Николаев Н. А.</i> 1 (34–44) | |
| <i>Ершов А. В.</i> 1 (34–44), 3(83–93) | <i>Никулин А. В.</i> 5 (85–108) | <i>Черныш А. М.</i> 2 (32–39), 4 (30–37), 5 (58–68) |
| <i>Ершова К. И.</i> 2 (61–74) | <i>Новодержкина И. С.</i> 2 (32–39), 6 (18–27) | <i>Черярина Н. Д.</i> 6 (38–47) |
| | | <i>Чурляев Ю. А.</i> 5 (33–43) |
| <i>Забелина Т. С.</i> 3 (6–12) | <i>Образцов И. В.</i> 2 (40–51) | |
| <i>Заржецкий Ю. В.</i> 2 (32–39), 6 (18–27) | <i>Овезов А. М.</i> 3 (6–12) | <i>Шабанов А. К.</i> 6 (60–73) |
| | | <i>Шевченко А. Н.</i> 6 (38–47) |
| | | <i>Шукевич Д. Л.</i> 1 (45–56) |
| | | <i>Шукевич Л. Е.</i> 1 (45–56) |
| | | <i>Яковлев В. Н.</i> 1 (6–16) |

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

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

- 1 (6–16) *В. Н. Яковлев, П. Н. Савилов, Я. В. Булгакова* Метаболизм глутамата в структурах головного мозга при экспериментальном геморрагическом шоке 3 (35–47)
- 1 (17–23) *И. Е. Голуб, А. А. Зарубин, Н. И. Михеева, А. С. Ванияркина, О. Г. Иванова* Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных 3 (48–63)
- 1 (24–33) *М. И. Неймарк, Р. В. Киселев* Влияние метода анестезиологического обеспечения эндоскопической резекции желудка на интраоперационную гемодинамику у больных морбидным ожирением 3 (64–82)
- 1 (34–44) *А. В. Ершов, В. Т. Долгих, О. В. Корпачева, В. В. Русаков, Н. А. Николаев, С. В. Пальянов* Патогенетические факторы развития отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита 3 (83–93)
- 1 (45–56) *Р. А. Корнелюк, Д. Л. Шукевич, Б. Л. Хаес, Л. Е. Шукевич, С. В. Востриков, Е. В. Григорьев, Г. П. Плотников* Экстракорпоральная мембранная оксигенация и современные методы детоксикации в лечении вирусно-бактериальной пневмонии, обусловленной вирусом гриппа А(H1N1) у родильницы 4 (6–21)
- 1 (57–72) *И. А. Козлов, Т. В. Клыта* Глюкозо-инсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии (обзор) 4 (22–29)
- 1 (73–74) *Н. В. Белобородова, А. Н. Кузовлев* VIII Конгрессе Международного общества по изучению шока 4 (30–37)
- 2 (6–13) *О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, А. М. Голубев, А. С. Бабкина, М. А. Голубев* Морфологические изменения в сердце при отравлении клозапином (экспериментальное исследование) 4 (38–45)
- 2 (14–23) *С. А. Перепелица, В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова* Влияние перинатальной гипоксии на морфологию эритроцитов у новорожденных 4 (46–63)
- 2 (24–31) *Е. А. Абрамова, О. В. Военнов, Г. А. Бояринов, А. О. Трофимов* Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на динамику паттернов мозгового кровотока у пострадавших в остром периоде сочетанной черепно-мозговой травмы 4 (64–72)
- 2 (32–39) *В. В. Мороз, И. С. Новодержкина, А. В. Афанасьев, Ю. В. Заржецкий, И. А. Рыжков, Е. К. Козлова, А. М. Черныш* Влияние перфторана на наноструктуру мембран дискоцита и стоматоцита после острой кровопотери 4 (73–81)
- 2 (40–51) *И. В. Образцов, М. А. Годков, В. В. Кулабухов, Г. А. Владимирирова, Д. Ю. Измайлов, Е. В. Проскурнина* Функциональная активность нейтрофилов при ожоговом сепсисе 5 (6–29)
- 2 (52–60) *В. В. Назаретян, В. Н. Лукач, А. В. Куликов* Эффективность сочетанного применения антиоксиданта и глутамина при абдоминальном сепсисе 5 (33–43)
- 2 (61–74) *Д. М. Бергер, В. Л. Зельман, Х. Мюир, Р. Амайя, К. И. Ершова* Клиническая этика запроса «не реанимировать» и других лимитирующих директив в работе врача анестезиолога-реаниматолога 5 (44–57)
- 2 (75–76) *А. Н. Кузовлев* О 18-й Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» 5 (58–68)
- 3 (6–12) *В. В. Мороз, Д. Н. Марченко, Ю. В. Скрипкин, Т. С. Забелина, А. М. Овезов, В. В. Лихванцев* Перопрационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств 5 (69–84)
- 3 (13–24) *И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт, И. А. Козлов* Ранние особенности кровообращения у больных с неблагоприятным исходом абдоминального сепсиса (предварительное сообщение) 5 (85–108)
- 3 (25–34) *С. А. Перепелица* Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком 5 (109–120)
- В. Х. Тиммербаев, А. В. Драгунов, П. В. Конохов* Кислородный статус пострадавших с повреждениями органов брюшной полости во время операции 3 (35–47)
- Г. А. Ливанов, А. Т. Лоладзе, Б. В. Батоццуренов, А. Н. Лодягин, С. И. Глушков, Т. В. Харитонова, А. А. Иванова, Д. В. Баранов, А. М. Антонова* Острые отравления метадонном (дольфином) (обзор) 3 (48–63)
- А. Б. Курносоев, А. Ю. Лубнин, П. Л. Калинин* Особенности периоперационного ведения пожилых больных при эндоскопическом транссфеноидальном удалении опухолей хиазмально-селлярной области (обзор) 3 (64–82)
- В. Т. Долгих, Н. В. Говорова, Ю. П. Орлов, О. В. Корпачева, Г. Н. Доровских, А. В. Ершов* Патогенетические аспекты гипероксии в практике анестезиолога-реаниматолога (мини-обзор) 3 (83–93)
- Горбунов Б. Б.* Профессору В. А. Вострикову 70 лет 4 (6–21)
- М. Ш. Аврущенко, И. В. Острова* Постреанимационные изменения экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF): взаимосвязь с процессом гибели нейронов 4 (22–29)
- О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, А. М. Голубев, М. Л. Благодаров, М. А. Голубев* Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении клозапином 4 (30–37)
- В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова, Е. А. Манченко, Е. К. Козлова, И. Г. Бобринская, А. М. Черныш, А. П. Козлов* Влияние температуры эритроцитарной взвеси на морфологию и наноструктуру клеточных мембран 4 (38–45)
- В. Н. Дербуггов, А. Л. Потанов, В. И. Потиевская, Я. М. Хмельевский* Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака 4 (46–63)
- И. А. Козлов, Т. В. Клыта, И. О. Антонов* Дексметомидин как кардиопротектор в кардиохирургии (обзор) 4 (64–72)
- А. В. Дац, Л. С. Дац, И. В. Хмельницкий* Дефекты оказания медицинской помощи пациентам с острой дыхательной недостаточностью в отделениях реанимации и интенсивной терапии 4 (73–81)
- О. Ю. Александрова, А. А. Соколов* Возможность лечения лекарственными препаратами, приобретенными за счет пациента, в отделениях реанимации медицинских организаций 5 (6–29)
- В. В. Мороз, А. В. Гречко* НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКи реаниматологии и реабилитологии 80 лет 5 (33–43)
- Ю. А. Чурляев, К. В. Лукашев* Филиал НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского г. Новокузнецка: история, научные исследования, достижения 5 (44–57)
- М. Ш. Аврущенко, И. В. Острова, А. В. Гречко* Гендерные особенности постреанимационных изменений экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) 5 (58–68)
- А. М. Черныш, Е. К. Козлова, В. В. Мороз, В. А. Сергунова, О. Е. Гудкова, А. П. Козлов, Е. А. Манченко* Нелинейные локальные деформации мембран эритроцитов: нормальные эритроциты (часть 1) 5 (69–84)
- А. Н. Кузовлев, А. В. Гречко* Ингаляционные антибиотикотерапии в реаниматологии: состояние проблемы и перспективы развития (обзор) 5 (85–108)
- С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин* Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор) 5 (109–120)
- М. Н. Копицына, А. С. Морозов, И. В. Бессонов, В. М. Писарев* Методы определения бактериаль-

	ного эндотоксина в медицине критических состояний (обзор)	6 (48–59)	<i>А. В. Понасенко, М. Ю. Синицкий, М. В. Хуторная, О. Л. Барбараи</i> Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор)
5 (121–139)	<i>Н. В. Белобородова, И. В. Острова</i> Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор)	6 (60–73)	<i>А. Н. Кузовлев, А. К. Шабанов, А. М. Голубев, В. В. Мороз</i> Оценка эффективности ингаляционного колестирина при нозокомиальной пневмонии
6 (6–17)	<i>А. С. Степанов, В. А. Акулинин, А. В. Мыцки, С. С. Степанов, Д. Б. Авдеев</i> Нейро-глио-сосудистые комплексы головного мозга после острой ишемии	6 (74–91)	<i>В. А. Мазурок, А. С. Головкин, И. И. Горелов, А. Е. Баутин, И. Н. Меньшиугин, О. А. Сливин, Д. С. Тарновская, В. В. Иванов, В. Г. Никифоров, А. О. Маричев</i> Интестинальная оксигенотерапия критических состояний
6 (18–27)	<i>И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий, И. С. Новодержкина</i> Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере	6 (92–97)	<i>А. А. Крюкова, О. Ю. Александрова</i> Права пациента, неспособного выразить свою волю в условиях реанимации
6 (28–37)	<i>Н. А. Резепов, Ю. В. Скрипкин, О. Н. Улиткина, О. А. Гребенчиков, В. В. Лихванцев</i> Предикторы тяжести течения и продолжительности лечения сепсис-ассоциированного делирия	6 (98–100)	<i>В. И. Решетняк, Т. В. Турухина</i> О XIX Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»
6 (38–47)	<i>Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, О. И. Кит, Д. А. Розенко, С. Н. Димитриади, А. Н. Шевченко, Ю. А. Позорелова, Н. Д. Черярина, Л. С. Козлова</i> Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака		

XIV Annual Conference «The Problems of Infections in Critical State» [Problems «ICS»] 6–7 June 2018, 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

This meeting is held every year since 2004. As usual by tradition in June 2018 the Conference «Problem of ICS» will be in V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology located in the beautiful place of historical part of Moscow near the Kremlin and the main sightseeing places of the City Center. It has been a leading and unique scientific organization in Russia dealing with the problems of intensive care /emergency medicine, and since 2017 it has become a part of a newly open the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation.

The objectives of this two-day conference are to provide participants with an up-to-date review of the most recent and clinically relevant developments in research studies, therapeutic strategies, and management of the critically ill patients. The meeting is open to all physicians from Moscow and numerous regions of Russia and other countries who express an interest in critical care or emergency medicine, including intensivists, surgeons, pediatricians and neonatologists, clinical microbiologists, clinical pharmacologists etc.

At this conference, the first day (June 6) will be dedicated to lectures of Russian and international participants, interactive symposiums, scientific reports and exhibition. The second day (June 7) the master-class «New diagnostic technologies» will be organized with inclusion of scientific reports, analyses of clinical cases, information about new technologies and equipment, interpretations of the results of novel laboratory diagnostics and exhibition.

The forms of participation in the conference: visiting the meetings; training at the master-class; oral presentation of a scientific report or demonstration of a clinical case; publication in the conference annual book – abstract and/or brief article.

The following medical subjects will be discussed within the frame of the Conference: ventilator-associated pneumonia, sepsis-associated encephalopathy (SAE), abdominal sepsis, soft-tissue infection, wound fever, infections at the severe and/or combined injury, MOF. The theoretical questions in the conference will also include antibacterial therapy: new antibiotics for treatment of grams (+), gram(-) and fungal infections, new antibiotics, treatment algorithms under control of biomarkers (for instance procalcitonin), role of microbiota in participation in mechanisms of development of critical conditions, microbiota and sepsis, metabolic correction such as conjugation and excretion of toxic metabolites, extracorporeal detoxification under monitoring of biomarkers.

Ask a Question: nvbeloborodova@yandex.ru; problema-x@yandex.ru

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

НОВИНКА

ТВОЙ ЛИЧНЫЙ ВОЗДУХ



30 дней
защиты
одним картриджем*

1 м³
объем купола
в закрытом помещении*

99%
эффективность
средства**



**Японское инновационное средство
защиты от гриппа и ОРВИ**

Подробности о средстве на сайте b-r-f.ru

* Инструкция по применению средства № 05-2016RU от 09.06.2016,
разработана ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора

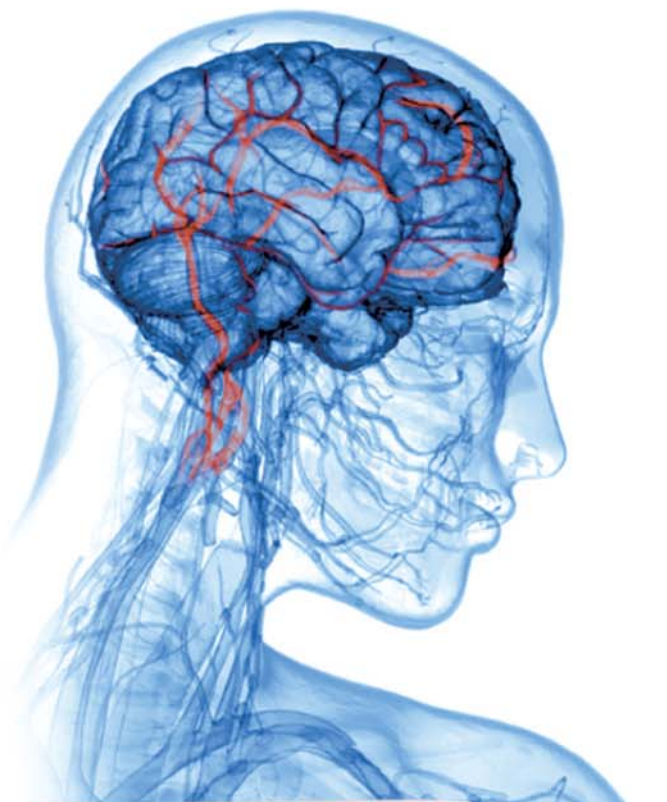
** Согласно исследованию
ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ



Цитофлавин

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННО
СРЕДСТВО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ КАПЕЛЬНО

фармакоэкономика



Гармоничная нейропротективная композиция

- Уменьшает объем ишемического поражения и снижает смертность при инсульте
- Снижает инвалидизацию
- Восстанавливает сознание и когнитивные функции
- Наименьшая сумма затрат на лечение пациентов с ОНМК



НОВАЯ
УПАКОВКА



Рег. № 003135/01 от 21.11.2008 РЕКЛАМА

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25

Интеллект на защите
здоровья
polysan

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ