



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

№ 3

Москва
Moscow
2018

Уважаемые Авторы!

Журнал «Общая реаниматология» объявляет конкурс на лучшую работу, представленную на русском и английском языках в форматах:

– **оригинальная научная статья** (представление результатов логически завершеного исследования, около 40 тыс. знаков, 5–8 иллюстраций (рисунков и/или таблиц), 25-40 ссылок;

– **обзор** (критическое обобщение исследовательской темы, от 10 страниц машинописного текста шрифтом Times New Roman 12, с интервалом 1,5, от 5 иллюстраций (рисунков и/или таблиц), от 80 ссылок;

– **клиническое наблюдение** (представление результатов логически завершеного клинического наблюдения, не более 5 страниц машинописного текста шрифтом Times New Roman 12, с интервалом 1,5, не более 3-х иллюстраций (рисунков и/или таблиц), 15–20 ссылок.

Сроки подачи рукописи: 01 июля – 25 декабря 2018 г.

Критерии включения в конкурс: представление новых сведений, концепции, оригинальной трактовки известных данных; высокий уровень аргументации, методического, библиографического сопровождения, ясность изложения; взаимосвязь с решением актуальных, крупных задач; адекватное представление материала на английском языке.

Критерии исключения из конкурса: несоответствие критериям включения, нарушение авторской этики (плагиат, дублирование подачи рукописи, фальсификация результатов, манипуляция данными, конфликт интересов, ложное авторство, приписывание цитирования и др.).

Этапы оценки публикаций:

1. Оценка не менее 3-х внешних рецензентов по оригинальности, актуальности, масштабу и уровню исполнения исследования; содержательности и качеству изложения.
2. Экспертная оценка членов редколлегии по соответствию политике журнала.
3. 2-годовичное цитирование публикации (РИНЦ, SCOPUS, WoS).

Объявление победителей конкурса по I и II этапам оценки публикаций, а также о порядке выплаты премий – в журнале «Общая реаниматология» №1, 2019

Премирование победителей конкурса по I и II этапам оценки публикаций

35 тыс. руб. – в формате «оригинальная научная статья»

25 тыс. руб. – в формате «обзор»

15 тыс. руб. – в формате «клиническое наблюдение»

Объявление победителей конкурса по III этапу оценки публикаций – в текущем номере журнала по истечении 2-х лет с момента публикации всех работ, принятых на конкурс. Бонус победителям – приглашение к публикации в журнале «Общая реаниматология» с бесплатным переводом рукописи на английский язык.

Вопросы по проведению конкурса: journal_or@mail.ru

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, ФНКИЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

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

А. М. ГОЛУБЕВ, зам. главного редактора, д.м.н., профессор, ФНКИЦ 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, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ 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)

Г. А. БОЯРИНОВ, д.м.н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (Россия)

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

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университет Либре (г. Брюссель, Бельгия)

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)

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

Е. 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)

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

В. Л. ЗЕЛЬМАН, академик РАН, профессор, Медицинская школа Keck (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)

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), PIHII, 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 Rehabilitation (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 Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

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

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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)

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSc, Professor, Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia)

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)

Jean-Louis VINCENT, Professor, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles (Belgium)

Gennady V. GYAK, MD, PhD, DSc, Regional Children Hospital (Irkutsk, Russia)

Georgy A. GORODNIK, DSc, Professor, M. Gorky National Medical University; Donetsk Territorial Medical Association (Ukraine)

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

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)

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), Institute 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)

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)

Г. А. ЛИВАНОВ, д.м.н., профессор, НИИ скорой медицинской помощи им. И. И. Джanelидзе (г. С.-Петербург, Россия)

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

Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)

И. Ф. ОСТРЕЙКОВ, профессор, Российская медицинская академия непрерывного 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 ФНЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

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

Д. В. САДЧИКОВ, д.м.н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет (Россия)

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)

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, Узбекистан)

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 ФНЦ 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)

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 ФНЦ реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

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: 29.06.2018

Patrick M. KOCHANЕК, 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)

Georgy A. LIVANOV, MD, PhD, DSc, Professor, I. I. Dzhanelidze Institute of Emergency Medical Care (St. Petersburg, Russia)

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

Jerry P. NOLAN, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)

Ivan F. OSTREYKOV, MD, PhD, DSc, Professor, Medical Academy of Continuous 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, Uzbekistan)

Dmitry V. SADCHIKOV, MD, PhD, DSc, Professor, State Medical University (Saratov, Russia)

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)

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, Uzbekistan)

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)

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: Natalia V. Golubeva

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: 29.06.2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**ТРАВМА, КРОВОПОТЕРЯ,
КРОВОТЕЧЕНИЕ**

- Эффективность эндоскопической аппликации
раствора человеческого коллагена I типа
при лечении ингаляционной травмы
*И. Е. Галанкина, А. В. Макаров,
А. В. Миронов, С. В. Смирнов,
Н. В. Боровкова, И. Н. Пономарев,
А. М. Гасанов*

- Осложнения со стороны желудочно-кишечного
тракта при антитромботической терапии
*Е. В. Мороз, Э. Н. Артемкин,
Е. В. Крюков, В. А. Чернецов*

- Роль трансфузии озонированной эритроцитной
массы в восстановлении морфологических
изменений миокарда при кровопотере
(экспериментальное исследование)
*Г. А. Бояринов, И. С. Симутис,
В. О. Никольский, А. В. Дерюгина,
Л. В. Бояринова, А. С. Гордецов,
А. Б. Кузнецов*

УЛУЧШЕНИЕ РАБОТЫ ОРИТ

- Оценка качества оказания медицинской
помощи пациентам с риском развития
острого почечного повреждения
А. В. Дац, Л. С. Дац

ОБЗОРЫ

- Новые методы лечения при сепсисе:
модели на животных «не работают» (обзор)
Ж.-М. Кавайон

- Этиологические и патогенетические
перинатальные факторы развития
внутриутробных инфекций
у новорожденных (обзор)
С. А. Перепелица

- Молекулярные биомаркеры прогнозирования
неврологического исхода после внезапной
остановки кровообращения (обзор)
*А. М. Голубев, А. Н. Кузовлев,
В. В. Антонова, В. Е. Захарченко,
М. В. Петрова, А. В. Гречко*

- ИВЛ-индуцированная
дисфункция диафрагмы (обзор)
*М. А. Бабаев, Д. Б. Быков,
Т. М. Бирг, М. А. Вьжигина,
А. А. Еременко*

**INJURY, BLOOD LOSS,
BLEEDING**

- 4 Effectiveness of Endoscopic Application
of Type I Human Collagen Solution
in Treatment of Inhalation Injury
*Irina E. Galankina, Alexey V. Makarov,
Andrey V. Mironov, Sergey V. Smirnov,
Natalia V. Borovkova, Ivan N. Ponomarev,
Ali M. Gasanov*

- 15 Gastro-Intestinal Tract Complications during An-
tithrombotic Therapy
*Elena V. Moroz, Eduard N. Artemkin,
Evgenii V. Kryukov, Vladimir A. Chernetsov*

- 27 The Role of Ozonized Erythrocytic Mass
Transfusion in the Restoration of Myocardial
Morphological Changes during Blood Loss
(Experimental Study)
*Gennady A. Boyarinov, Ionas S. Simutis,
Viktor O. Nikolsky, Anna V. Deryugina,
Ludmila V. Boyarinova, Alexander S. Gordetsov,
Alexander B. Kuznetsov*

OPTIMIZATION OF ICU

- 36 Evaluation of Quality of Medical Care
to Patients with the Risk
of Developing Acute Kidney Injury
Andrei V. Dats, Ludmila S. Dats

REVIEWS

- 46 New Approaches to Treat Sepsis: Animal Models
«Do Not Work» (Review, Translation from French)
Jean-Marc Cavaillon

- 54 Etiologic and Pathogenic Perinatal
Factors for the Development
of Intrauterine Infections
in Newborns (Review)
Svetlana A. Perepelitsa

- 68 Molecular Biomarkers for Prediction
of Neurological Outcome
after Sudden Circulatory Arrest (Review)
*Arkady M. Golubev, Artem N. Kuzovlev,
Viktoria V. Antonova, Vladislav E. Zakharchenko,
Marina V. Petrova, Andrey V. Grechko*

- 82 Ventilator-Induced
Diaphragm Dysfunction (Review)
*Maxim A. Babaev, Dmitriy B. Bykov,
Tatiana M. Birg, Margarita A. Vyzhigina,
Alexander A. Eremenko*

Эффективность эндоскопической аппликации раствора человеческого коллагена I типа при лечении ингаляционной травмы

И. Е. Галанкина, А. В. Макаров, А. В. Миронов, С. В. Смирнов,
Н. В. Боровкова, И. Н. Пономарев, А. М. Гасанов

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

Effectiveness of Endoscopic Application of Type I Human Collagen Solution in Treatment of Inhalation Injury

Irina E. Galankina, Alexey V. Makarov, Andrey V. Mironov, Sergey V. Smirnov,
Natalia V. Borovkova, Ivan N. Ponomarev, Ali M. Gasanov

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

Целью исследования — определение морфологических особенностей течения процесса репарации слизистой оболочки трахеи и бронхов при применении санационной бронхоскопии с аппликацией раствора коллагена I типа человека у пациентов с ингаляционной травмой (ИТ).

Материалы и методы. В открытое рандомизированное проспективное исследование включили 59 пациентов с ИТ 2–3-й степени тяжести по классификации Ю. В. Синева и А. Ю. Скрипаля. Основную группу составили 29 человек. Им выполняли санационную бронхоскопию с аппликацией раствора коллагена I типа человека на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки. В группу сравнения вошли 30 пациентов, которым санационную бронхоскопию выполняли в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. С целью оценки морфологической динамики течения процесса репарации слизистой оболочки выполняли морфологическое исследование биопсийного материала, полученного в ходе эндоскопических исследований. Раствор для применения готовили в соответствии с ранее разработанным способом (патент РФ на изобретение № RU 2591544 C1) из коллагена I типа человека, полученного из связок и сухожилий методом кислотной экстракции.

Результаты. У пациентов с ИТ 2-й степени при использовании аппликации коллагена I типа человека полная эпителизация слизистой оболочки трахеи и бронхов происходила достоверно раньше (4 (3; 7) сутки), чем без его нанесения (7 (4; 9) сутки) ($n=15$ и $n=21$ соответственно; $U=49,5$; $p=0,0004$). При ИТ 3-й степени покрытие язв слизистой оболочки трахеобронхиального дерева раствором коллагена также достоверно сокращало сроки эпителизации в среднем до 8 (7; 10) суток, в то время как при выполнении стандартной санационной бронхоскопии данный период составлял 17 (12; 22) суток ($n=14$ и $n=9$ соответственно; $U=1$; $p=0,0001$). Динамика морфологической картины у пациентов основной группы характеризовалась отсутствием признаков гнойного воспаления, ранним появлением макрофагов и лимфоцитов, наплывом одноядерного эпителия по коллагену I типа человека, в то время как у группы сравнения отмечалось выраженное гнойное воспаление, проявляющееся инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами.

Заключение. Санационная бронхоскопия с одномоментным закрытием поврежденных участков слизистой оболочки раствором коллагена I типа человека сопровождается купированием воспалительного процесса, что подтверждается на основании морфологических исследований.

Ключевые слова: ингаляционная травма; бронхоскопия; репарация; коллаген I типа человека

The purpose of the study was to determine the morphological characteristics of the repair process of the tracheal and bronchial mucosa after sanitation bronchoscopy using type I human collagen solution in patients with an inhalation injury (II).

Materials and methods. An open-label, randomized, prospective study included 59 patients with inhalation injury (2–3 severity degree according to the classification of Yu. V. Sinev and A. Yu. Skripal'. The main group consisted of 29 patients. They underwent a sanitation bronchoscopy using type I human collagen solution applied onto erosive and ulcerative lesions of the mucous membrane. The reference group consisted of 30 patients who underwent sanitation bronchoscopy in accordance with the standards of medical care. In order to assess the morphological dynamics of the repair process of the mucous membrane, a morphological study of the bioplate obtained during endoscopic studies was carried out. The solution for the application was prepared by acid extraction of type I human collagen from ligaments and tendons as described earlier (Russian Federation invention patent No. RU 2591544 C1).

Адресс для корреспонденции:

Алексей Макаров
E-mail: AVMakarov21021@mail.ru

Correspondence to:

Alexey V. Makarov
E-mail: AVMakarov21021@mail.ru

Results. Complete epithelization of the tracheal and bronchial mucosa occurred significantly earlier (4 (3; 7) days) in patients with the 2nd degree inhalation injury when using type 1 collagen application, than in those without the application (7 (4; 9) days) ($n=15$ and $n=21$ respectively; $U=49.5$; $P=0.0004$). In the case of the 3rd degree inhalation injury, coating of ulcers of the tracheobronchial tree mucosa with the collagen solution also significantly reduced the epithelialization period on average to 8 (7; 10) days, while after the standard sanitation bronchoscopy, this period was 17 (12; 22) days ($n=14$ and $n=9$ respectively; $U=1$; $P=0.0001$). The morphological changes in patients of the main group were characterized by the absence of signs of a purulent inflammation, early appearance of macrophages and lymphocytes, and covering of type I collagen by simple cuboidal epithelium, while in the reference group, there was a severe purulent inflammation manifested by polymorphonuclear leukocyte infiltration.

Conclusion. The sanitation bronchoscopy with simultaneous closure of the damaged areas of the mucous membrane with the type I human collagen solution results in relief of the inflammatory process which is confirmed by morphological studies.

Keywords: *inhalation injury; bronchoscopy; repair; type I human collagen*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-4-14

Введение

Ингаляционная травма (ИТ) нередко сопровождается и часто утяжеляет течение ожоговой болезни [1–4]. Несмотря на развитие современных методов интенсивной терапии, проблема лечения ИТ остается актуальной [5, 6]. По данным НИИ СП им. Н. В. Склифосовского доля изолированной ИТ в последние годы остается высокой и составляет 14,3–17,5%, при этом летальность достигает 21,4%.

Течение ИТ определяется степенью выраженности ожогового трахеобронхита, который, в свою очередь, характеризуется глубиной и распространенностью повреждения слизистой оболочки дыхательных путей. Золотым стандартом диагностики ИТ является бронхоскопия [7–9]. В НИИ СП им. Н. В. Склифосовского Ю. В. Синевым и А. Ю. Скрипалем была разработана и внедрена эндоскопическая классификация ИТ на основании глубины повреждения слизистой оболочки трахеи и бронхов согласно которой первой степени ИТ соответствует катаральное повреждение слизистой оболочки трахеобронхального дерева (ТБД), второй — эрозивное, третьей — язвенное, четвертой — некротические изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов [10].

Морфологическое исследование биопсийного материала, полученного во время бронхоскопии, позволяет объективно оценить глубину и распространенность повреждения слизистой оболочки ТБД, а также степень выраженности репаративных процессов в слизистой оболочке и динамику их течения [11, 12]. По результатам морфологических исследований динамика ожогового трахеобронхита характеризуется затяжным течением с преобладанием выраженного гнойного воспаления, а также длительной репарацией поврежденной слизистой оболочки [13, 14].

Наиболее распространенным и хорошо зарекомендовавшим себя методом эндоскопического лечения больных с ИТ является санационная бронхоскопия, которая позволяет удалить из просвета ТБД гнойно-некротический экссудат, фибрин,

Introduction

An inhalation trauma (II) often accompanies and aggravates the course of the burn disease [1–4]. Despite the development of modern methods of the intensive therapy, the problem of its treatment is still urgent [5, 6]. According to data obtained in the N. V. Sklifosovsky Institute, the percentage of an isolated inhalation injury has been high over recent years and is equal to 14.3–17.5%; at that, the mortality rate reaches 21.4%.

The course of the inhalation injury depends on the severity of burn tracheobronchitis, which, in turn, is characterized by the depth and the extent of damage to the mucous membrane of the respiratory tract. A bronchoscopy is the gold standard of II diagnostics [7–9]. In the N. B. Sklifosovsky Institute, Yu. V. Sinev and A. Yu. Skripal' developed and implemented the endoscopic classification of the inhalation injury based on the depth of damage of the mucous membrane of the trachea and bronchi according to which the first degree II corresponds to the catarrhal damage of the mucous membrane of the tracheobronchial tree (TBT), the second degree corresponds to erosive, the third degree to ulcerative, and the fourth degree to necrotic changes in the mucous membrane of the trachea and bronchi [10].

A morphological study of the biopate obtained during bronchoscopy allows to objectively assess the depth and the extent of damage of the TBT mucous membrane, as well as the degree of repair processes in the mucosa and the dynamics of their course [11, 12]. According to the results of morphological studies, the dynamics of burn tracheobronchitis is characterized by a prolonged course of the disease with a predominance of pronounced purulent inflammation, as well as long-term repair of the damaged mucosa [13, 14].

A sanitation bronchoscopy is the most common and well-proven method of endoscopic treatment of patients with inhalation injury, which allows to remove purulent necrotic exudate, fibrin, soot, and combustion products from the TBT lumen while compensating the impaired drainage function of the bronchi [15–18]. At the same time, special attention in the treatment of burn tracheobronchitis should be

Таблица 1. Распределение пациентов по степени тяжести ингаляционной травмы.
Table 1. Distribution of patients according to the severity of the inhalation injury.

Severity of the inhalation injury	Groups		Total
	Main	Reference	
2 nd	15	21	36
3 rd	14	9	23
Total	29	30	59

Примечание. Severity of the inhalation injury — степень тяжести ингаляционной травмы; Groups — группы; Main — основная; Reference — сравнения; Total — всего.

копоть и продукты горения, компенсируя нарушенную дренажную функцию бронхов [15–18]. При этом важное значение в лечении ожогового трахеобронхита необходимо уделить методам стимуляции процессов репарации поврежденной слизистой оболочки. Перспективным направлением в ускорении заживления ожогов кожи является применение коллагена 1 типа человека [19, 20].

Цель исследования — определение морфологических особенностей течения процесса репарации слизистой оболочки трахеи и бронхов при применении санационной бронхоскопии с аппликацией раствора коллагена I типа человека у пациентов с ИТ.

Материал и методы

Исследовательскую работу провели на базе отделений острых термических поражений, неотложных эндоскопических исследований, лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования, отдела патологической анатомии, отделения консервирования тканей и производства трансплантатов НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского на основании одобрения этического комитета и ученого совета.

В открытое рандомизированное проспективное исследование включили 59 пациентов с ИТ 2–3-й степени тяжести по классификации Ю. В. Синева и А. Ю. Скрипаля. Распределение пациентов по степени тяжести ИТ представили в таблице. Основную группу составили 29 человек (12 мужчин и 17 женщин). Их возраст варьировал от 20 до 89 лет. В группу сравнения вошли 30 пациентов (20 мужчин и 10 женщин). Их возраст варьировал от 26 до 90 лет. Исследованные группы не имели достоверных различий по числу пациентов, их возрасту ($p=0,163$, U -критерий Манна-Уитни), гендерной принадлежности ($p=0,0692$, точный критерий Фишера), тяжести поражения слизистой оболочки трахеи и бронхов ($p=0,187$; точный критерий Фишера).

Всем пациентам с первых дней после травмы ежедневно проводили санационную бронхоскопию в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи: через естественные дыхательные пути (под местной анестезией раствора лидокаина) или через интубационную трубку (под внутривенной седацией) с помощью гибких бронхоскопов фирмы Olympus BF 1T60, P180 и Q180. Санацию просвета ТБД выполняли 0,01% раствором диоксида или мирамистина. У пациентов основной группы копоть со слизистой оболочки удаляли более тщательно, в том числе механическим воздействием дистального конца эндоскопа и эндоскопических щипцов, чтобы в максимально короткие сроки подготовить дно дефектов для

paid to methods of stimulation of repair processes of the damaged mucosa. The use of type 1 human collagen is a promising method in boosting the healing of skin burns [19, 20].

The purpose of the study was to determine the morphological characteristics of the repair process of the tracheal and bronchial mucosa after sanitation bronchoscopy using type I human collagen solution in patients with an inhalation injury.

Materials and Methods

The research was carried out on the basis of the acute thermal injury units, departments of emergency endoscopic studies, the laboratory of cell transplantation and immunotyping, the department of pathological anatomy, the department of tissue preservation and production of transplants of the N.V. Sklifosovsky First Aid Scientific Research Institute, after approval by the Ethics Committee and the Academic Council.

An open-label, randomized, prospective study included 59 patients with inhalation injury (2–3 severity degree according to the classification of Yu. V. Sinev and A. Yu. Skripal'. The distribution of patients according to the severity of the inhalation injury is presented in Table 1 below. The main group consisted of 29 patients (12 men and 17 women). Their age ranged from 20 to 89 years. The reference group included 30 patients (20 men and 10 women). Their age ranged from 26 to 90 years. The study groups did not have significant differences in the number of patients, their age ($P=0.163$, Mann-Whitney U -test), gender ($P=0.0692$, Fisher's exact test), and the severity of tracheal and bronchial mucosal lesions ($P=0.187$; Fisher's exact test).

All patients underwent daily sanitation bronchoscopy in accordance with the standards of medical care starting with the first days after the injury: through the respiratory tract (under local anesthesia with lidocaine solution) or through an intubation tube (under intravenous sedation) using flexible bronchoscopes BF 1T60, P180, and Q180 manufactured by Olympus. The sanitation of the TBT lumen was performed using 0.01% dioxidine or miramistin solution. In patients of the main group, the soot was removed more carefully from the mucosa, including the mechanical effect of the distal end of the endoscope and endoscopic forceps, in order to prepare the bottom of the lesions for the application of the prepared type 1 human collagen solution as soon as possible. The prepared solution of type I human collagen was applied by means of a catheter onto the damaged areas of the mucous membrane purified from soot, fibrin and purulent-necrotic detritus. The volume of the collagen solution applied depended on the severity and area of the damage and was equal to 2–4 ml. On the 2nd and 3rd day after the application of collagen in the absence of visual endoscopic signs

нанесения подготовленного раствора коллагена I типа человека. На поврежденные участки слизистой оболочки, очищенные от копоти, фибрина и гнойно-некротического детрита, с помощью катетера наносили подготовленный раствор коллагена I типа человека. Объем используемого раствора коллагена зависел от тяжести и распространенности повреждений и составлял 2–4 мл. На 2–3-е сутки после применения коллагена в случае отсутствия визуальных эндоскопических признаков эпителизации повреждений выполняли повторное нанесение раствора коллагена.

Раствор для применения готовили из коллагена I типа человека, полученного из связок и сухожилий методом кислотной экстракции. Весь биоматериал соответствовал критериям инфекционной и токсикологической безопасности. Приготовление раствора осуществляли в соответствии с ранее разработанным способом (патент РФ на изобретение № RU 2591544 C1). Для обеспечения прохождения через катетер коллаген разводили водным 0,01% раствором хлоргексидина. С целью обеспечения возможности контроля распределения и фиксации препарата его окрашивали 0,2% водным раствором бриллиантового зеленого. Полученную композицию стерилизовали УФ-лучами в течение 60 минут.

Течение раневого процесса оценивали на основании морфологических исследований серии биоптатов из краев дефектов, выполненных в разные сроки течения ИТ. У всех пациентов забор биопсийного материала осуществляли в первые сутки после травмы для подтверждения данных эндоскопического исследования. У пациентов основной группы последующий забор биопсийного материала производился непосредственно перед нанесением раствора коллагена I типа человека, затем через каждые 2–3 дня до эндоскопически подтвержденной полной эпителизации слизистой оболочки. У пациентов группы сравнения биопсию слизистой оболочки производили после санационной бронхоскопии и удалении копоти и затем также через каждые 2–3 дня до полной эпителизации слизистой оболочки.

Биоматериал фиксировали 70% этиловым спиртом, после чего подвергали стандартной процедуре изготовления парафиновых гистологических препаратов. Окрашивание готовых микросрезов проводили гематоксилином и эозином, ШИФФ-реактивом, по Ван Гизону.

Статистическую обработку данных проводили с определением медианы и ее квартилей. Достоверность различий одноименных показателей между несвязанными выборками определяли при помощи *U*-критерия Манна–Уитни, точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Эндоскопическая картина после первичной санационной бронхоскопии у пациентов с ИТ 2-й степени характеризовалась наличием умеренного количества слизистого секрета с примесью копоти в просвете трахеи и бронхов, множественных очагов копоти до 0,2–0,4 см в диаметре на слизистой оболочке трахеи и бронхов, местами сливными. Очаги копоти были фиксированы к слизистой оболочке и частично удалялись при санации. В результате на слизистой оболочке визуализировали ост-

of lesion epithelialization, the application of collagen solution was repeated.

The solution for the application was prepared from type I human collagen obtained from ligaments and tendons by acid extraction. All biological material met the criteria of infectious and toxicological safety. The solution was prepared in accordance with the method developed earlier (Russian Federation invention patent No. RU 2591544 C1). To ensure the passage through the catheter, collagen was diluted with a 0.01% aqueous solution of chlorhexidine. In order to ensure the monitoring of the distribution and fixation of the drug, it was stained with 0.2% aqueous solution of diamond green. The resulting composition was sterilized by UV rays for 60 minutes.

The course of the wound process was evaluated on the basis of morphological studies of a series of bioplates taken from the edges of the lesions at different time points of the inhalation injury. In all patients, the bioplate was sampled on the first day after the injury to confirm the endoscopic data. In patients of the main group, the subsequent sampling of the bioplate was performed immediately before the application of the type I human collagen solution, then every 2–3 days until the complete epithelialization of the mucous membrane was confirmed by endoscopy. In patients of the reference group, mucosal biopsy was performed after sanitation bronchoscopy and removal of soot and then also every 2–3 days till the complete epithelialization of the mucosa.

The biological material was fixed with 70% ethyl alcohol and then was exposed to the standard procedure of production of paraffin histological preparations. Finished microscopic sections were stained with hematoxylin and eosin, SCHIFF reagent, and Van Gieson's stain.

Statistical data processing was performed with calculations of the median and its quartiles. The significance of differences of the homonymous parameters between unrelated samples was determined using the Mann–Whitney *U*-test and Fisher's exact test.

Results and Discussion

The endoscopic pattern after the primary sanitation bronchoscopy in patients with the 2nd degree inhalation injury was characterized by the presence of a moderate amount of mucosal secretions with an admixture of soot in the lumen of the trachea and bronchi, multiple foci of soot up to 0.2–0.4 cm in diameter on the mucous membrane of the trachea and bronchi, sometimes confluent ones. Foci of soot were fixed to the mucous membrane and partially removed during the sanitation. As a result, acute erosion with a clean bottom was visualized on the mucous membrane. The morphological study demonstrated the similar changes in the form of focal exfoliation of the surface epithelium with covering of lesions with fibrin. The obtained data correspond to the 2nd degree inhalation injury.

In patients of the main group with the 2nd degree inhalation injury, it was possible to completely remove soot from the mucous membrane of the trachea and bronchi using the distal end of the endoscope and endoscopic forceps as early as during the primary sanitation bronchoscopy. Immediately after removal of the soot, the type I collagen solution was applied onto the

рые эрозии с чистым дном. Морфологическое исследование позволило выявить однотипные изменения в виде очагового слущивания поверхностного эпителия с прикрытием дефектов фибрином. Полученные данные соответствуют классификации ИТ 2-й степени.

У пациентов основной группы при ИТ 2-й степени удавалось полностью удалить копоть со слизистой оболочки трахеи и бронхов с помощью дистального конца эндоскопа и эндоскопических щипцов уже при первичной санационной бронхоскопии. Сразу же после удаления копоти наносили раствор коллагена I типа на чистое дно эрозий слизистой оболочки. За счет красителя, включенного в состав раствора, нанесенный коллаген четко визуализировали на поверхности дефектов. Каких-либо осложнений при проведении этой процедуры не отметили.

У пациентов основной группы при ИТ 2-й степени на 3-4-е сутки после травмы эндоскопическая картина характеризовалась существенным снижением количества эрозий, слизистая оболочка была ярко или умеренно гиперемизированной, отек уменьшался.

У пациентов группы сравнения копоть удавалось удалить только на 3-4 сутки после травмы. Слизистая оболочка трахеи и бронхов была ярко гиперемизирована, умеренно отечная, с множественными острыми эрозиями овальной или округлой формы размером до 0,2–0,3 см в диаметре, покрытыми светлым фибрином, который к 5–6 суткам становился более массивным.

При морфологическом исследовании на 3–4-е сутки после травмы в основной группе выявили, что дно эрозий покрыто фибрином и аллогенным коллагеном, вокруг которого определили макрофагальную и лимфоцитарную инфильтрацию при отсутствии признаков гнойного воспаления. В отличие от этого в группе сравнения дно эрозий было покрыто массивными наложениями фибрина, нередко выявляли частицы копоти, а слизистая оболочка трахеи и бронхов была густо инфильтрирована полиморфно-ядерными лейкоцитами.

У пациентов основной группы отек и гиперемия слизистой оболочки существенно снижались, а эрозии полностью эпителизировались на 3–7-е сутки после травмы, в то время как в группе сравнения проявления гнойного трахеобронхита сохранялись в течение 2-х недель, а признаки эпителизации эрозий отмечали к 9-м суткам.

Таким образом у пациентов основной группы с ИТ 2-й степени на 3–4-е сутки отмечали выраженное изменение морфологической картины, характеризовавшееся макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки, в то время как у пациентов группы сравнения отмечали нарастание и прогрессирование признаков гнойного воспаления. Сроки эпителизация эрозий слизистой оболочки у пациентов основной группы

clean bottom of erosion of the mucous membrane. Due to the stain included in the solution, the applied collagen was clearly visualized on the surface of the lesions. No complications were observed during this procedure.

In patients of the main group with the 2nd degree inhalation injury, on the 3rd and 4th day after the injury, the endoscopic pattern was characterized by a significant decrease in the number of erosions, the mucous membrane was bright or moderately hyperemic, and the swelling decreased.

In patients of the reference group, soot was removed only by days 3 and 4 after the injury. The mucous membrane of the trachea and bronchi was brightly hyperemic, moderately edematous, with multiple acute erosions of oval or round shape up to 0.2–0.3 cm in diameter, covered with light fibrin, which became more massive by days 5 and 6.

A morphological study performed on the 3rd and 4th day after the injury in the main group demonstrated that the bottom of erosion is covered with fibrin and allogeneic collagen, around which macrophage and lymphocytic infiltration was determined in the absence of signs of purulent inflammation. In contrast, in the reference group, the bottom of erosion was covered with massive fibrin overlays, soot particles were often detected, and the mucous membrane of the trachea and bronchi was densely infiltrated with polymorphonuclear leukocytes.

In the patients of the main group, edema and hyperemia of the mucous membrane were significantly reduced, and erosion was completely epithelized on days 3–7 after the injury, while in the reference group, the manifestations of purulent tracheobronchitis persisted for 2 weeks, and signs of epithelialization of erosions were noted by the 9th day.

Therefore, in patients of the main group with the 2nd degree inhalation injury, a marked change in the morphological pattern was observed on the 3rd and 4th day, characterized by macrophage and lymphocytic infiltration of the mucous membrane, while in patients of the reference group there was a progression and worsening of signs of purulent inflammation. The period of the epithelization of mucosal erosions in patients of the main group decreased from 9 to 3–7 days as compared to the comparison group.

In the primary endoscopic study of all patients with 3rd degree inhalation injury, there was no secretion in the lumen of the trachea and bronchi. The mucosa of the trachea and bronchi were dry, pale, moderately swollen and covered with circular confluent deposits of tightly fixed soot, which virtually could not be removed during the sanitation bronchoscopy (Fig. 1). The morphological study demonstrated that the layers of fibrin and soot covered the bottom of ulcers. In the bottom of the lesions, mucus-producing glands were detected, which indicated a large depth of damage to the bronchial wall.

In patients of the main group with the 3rd degree inhalation injury, soot was mechanically removed as

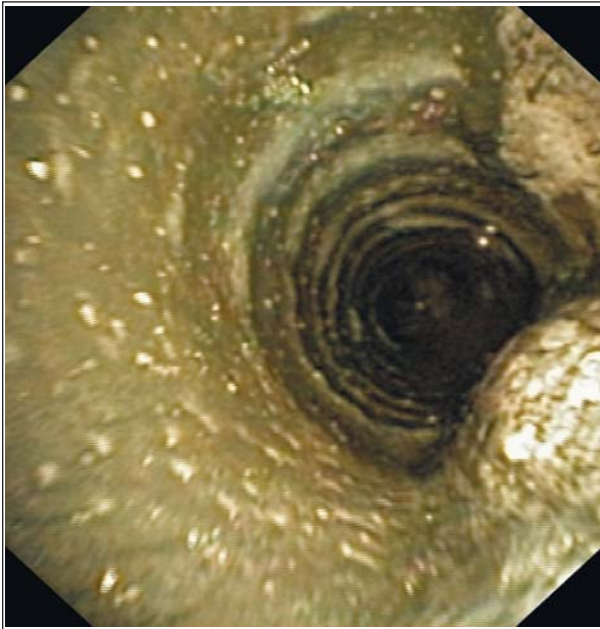


Рис. 1. Эндоскопическая картина язвенного трахеобронхита при ИТ 3-й степени (1-е сутки)

Fig. 1. Endoscopic pattern of ulcerative tracheobronchitis in the 3rd degree inhalation injury (1st day)

Note. Confluent deposits of tightly fixed soot on the mucous membrane of the trachea.

Примечание. Сливные наложения плотно фиксированной копоти на слизистой оболочке трахеи.

сократилась с 9-и до 3–7-и суток по сравнению с группой сравнения.

При первичном эндоскопическом исследовании у всех пациентов с ИТ 3-й степени в просвете трахеи и бронхов секрета не было. Слизистая трахеи и бронхов была «сухая», бледная, умеренно отечная, покрыта сливными циркулярными наложениями плотно фиксированной копоти, которая практически не поддавалась удалению во время санационной бронхоскопии (рис. 1). При морфологическом исследовании пласты фибрина и копоти прикрывали дно язвенных дефектов. В дне дефектов выявляли слизееобразующие железы, что свидетельствовало о большой глубине повреждения стенки бронха.

У пациентов основной группы при ИТ 3-й степени копоть механически удаляли уже на 2–3-и сутки после травмы: слизистая оболочка была ярко гиперемизированной, выражено отечной, со сливными поверхностными язвенными дефектами без четких контуров, с выраженной контактной кровоточивостью (рис. 2, а). Одновременно после удаления копоти выполняли нанесение раствора коллагена I типа человека на чистое дно язвенных дефектов (рис. 2, б). На 4–5 сутки после травмы слизистая оболочка оставалась ярко гиперемизированной и выражено отечной, наложения фибрина на поверхности язв эндоскопически не визуализировали, а их контуры становились более четкими

early as on the 2–3 day after the injury: the mucous membrane was significantly hyperthematous, markedly swollen, with confluent superficial ulcerative lesions without distinct contours, with severe contact bleeding. (Fig. 2, a) At the same time with the removal of soot, the type I human collagen solution was applied onto the clean bottom of ulcerative lesions (Fig. 2, b). On days 4–5 after the injury, the mucous membrane remained brightly hyperemic and severely edematous, fibrin deposits on the surface of ulcers was not endoscopically visualized, and their contours became more distinct (Fig. 2, c). In patients of the reference group, on the 4th–5th day, the mucous membrane was brightly hyperemic, severely edematous, with massive deposits of dense fibrin imbibed with soot (Fig. 2, d).

Morphologically significant differences between the groups were demonstrated on the 4th–5th day after the injury: it should be noted that in patients of the main group, there was no severe purulent inflammation and no further damage of the deep layers of the mucous membrane. The applied collagen remained on the surface of ulcers, had a cellular structure and, as a rule, was surrounded by multirowed immature epithelium (Fig. 3, a). In contrast, in patients of the reference group, the morphological pattern was characterized by the absence of epithelial lining in large areas, severe damage to the wall of the trachea and bronchi, including the muscle membrane, with fibrinoid necrosis and diffuse infiltration by polymorphonuclear leukocytes (Fig. 3, d). Soot particles were found both on the surface of ulcerative lesions and intracellularly (Fig. 3, c).

Then, endoscopic and morphological characteristics of the inhalation injury in the patient groups were more distinct. According to endoscopic findings, in main group patients with the 3rd degree inhalation injury, hyperemia and swelling of the mucous membrane decreased, ulcerative lesions were fragmented and decreased in size on days 6–7 after the injury. There was a little fibrin covering the applied collagen. The edges of ulcerative lesions acquired a distinct contour due to the sites of thickening of the epithelium. In contrast, in patients of the reference group, the mucous membrane of the trachea and bronchi was markedly hyperemic with severe edema and multiple confluent ulcerative lesions covered with massive deposits of dense fibrin on days 6–7 after the injury; severe contact bleeding of the mucous membrane was observed. Such endoscopic pattern persisted for 7–9 days more, and then the regression of inflammatory changes of the mucous membrane was observed and the initial signs of epithelialization of ulcerative lesions of the mucous membrane were visualized, which were characterized by a decrease in hyperemia and edema of the mucous membrane, fragmentation and reduction of the lesions, purification of ulcerative lesions from fibrin with the development of granulation.

Morphologically, on days 6–7 after the injury, in patients of the main group, the distinctive features in-

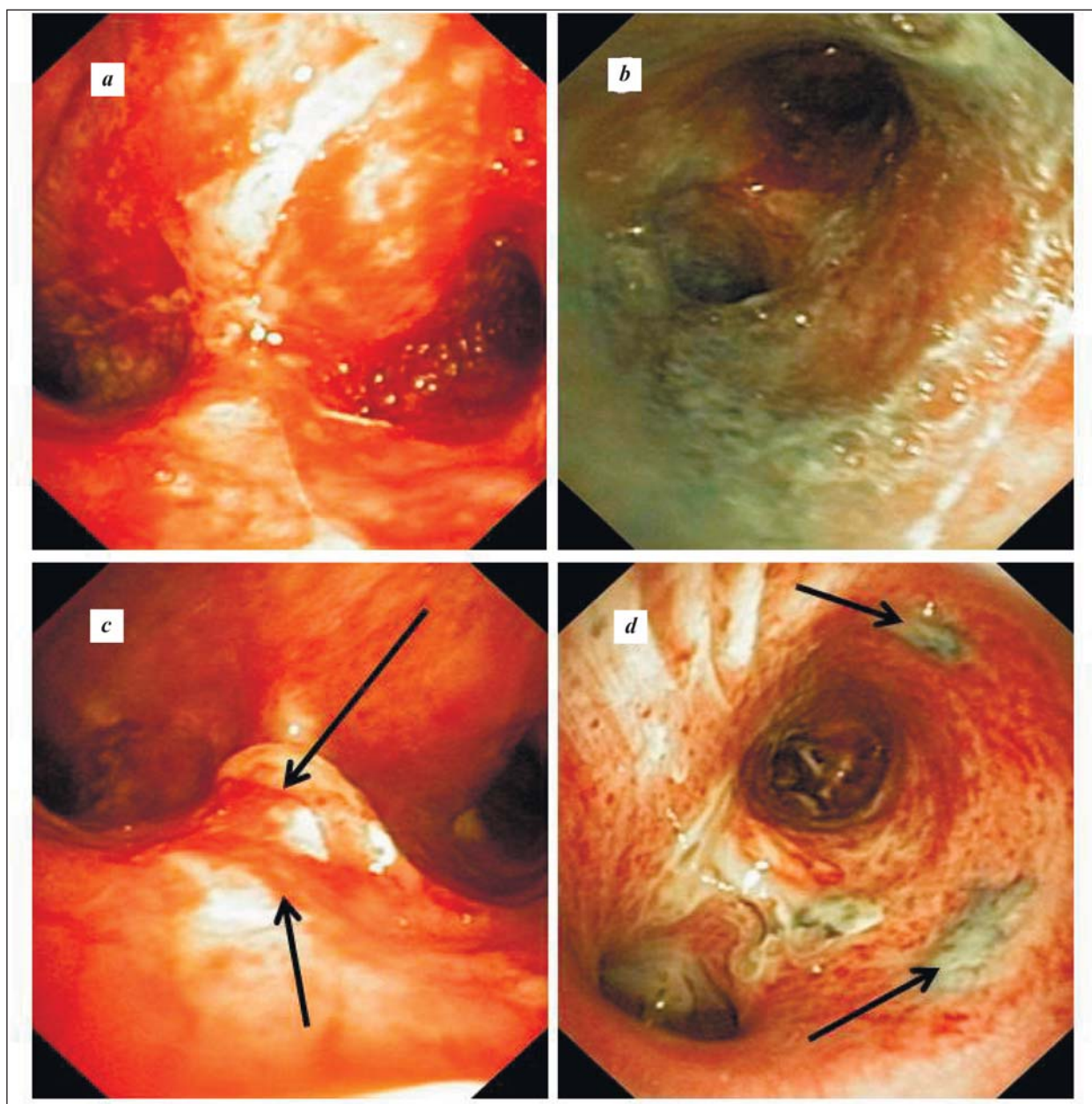


Рис. 2. Сравнительные эндоскопические особенности репарации язвенного трахеобронхита при ИТ 3-й степени.

Fig. 2. Comparative endoscopic features of ulcerative tracheobronchitis repair in the case of the 3rd degree inhalation injury.

Note. *a, b, c* — main group; *d* — reference group. *a* — the mucous membrane of the trachea and bronchi is markedly hyperemic, edematous, with multiple confluent acute ulcerative lesions without distinct contours immediately after the removal of soot (days 2–3); *b* — tracheal and bronchial mucosa, covered with type I human collagen (days 2–3); *c* — decrease of hyperemia and edema of the mucous membrane of the trachea and bronchi; ulcers are with distinct contours (arrows) (days 4–5); *d* — fibrin foci with soot (arrows) on the bronchial mucosa (days 4–5).

Примечание. *a, b, c* — основная группа; *d* — группа сравнения. *a* — слизистая оболочка трахеи и бронхов ярко гиперемированная, отечная, с множественными сливными острыми язвенными дефектами без четких контуров сразу после удаления копоти (2–3-е сутки); *b* — слизистая оболочка трахеи и бронхов, покрытая коллагеном человека I типа (2–3-и сутки); *c* — снижение гиперемии и отека слизистой оболочки трахеи и бронхов, язвенные дефекты с четкими контурами (стрелки) (4–5-е сутки); *d* — очаги фибрина с копотью (стрелки) на слизистой оболочке бронхов (4–5-е сутки).

(рис. 2, *c*). У пациентов группы сравнения на 4–5-е сутки слизистая оболочка была ярко гиперемирована, выражено отечная, с массивными наложениями плотного фибрина, имbibированного копотью (рис. 2, *d*).

Морфологически существенные различия в группах выявляли уже на 4–5-е сутки после

cluded the absence of signs of purulent inflammation, early appearance of lymphocytes and macrophages in the bottom of ulcers, especially around the deposits of applied collagen, without the formation of granulation tissue; the activation of fibroblastic and macrophage reactions took place (Fig. 3, *b*). At that, layers of multirowed epithelium intensely «crawled» from the

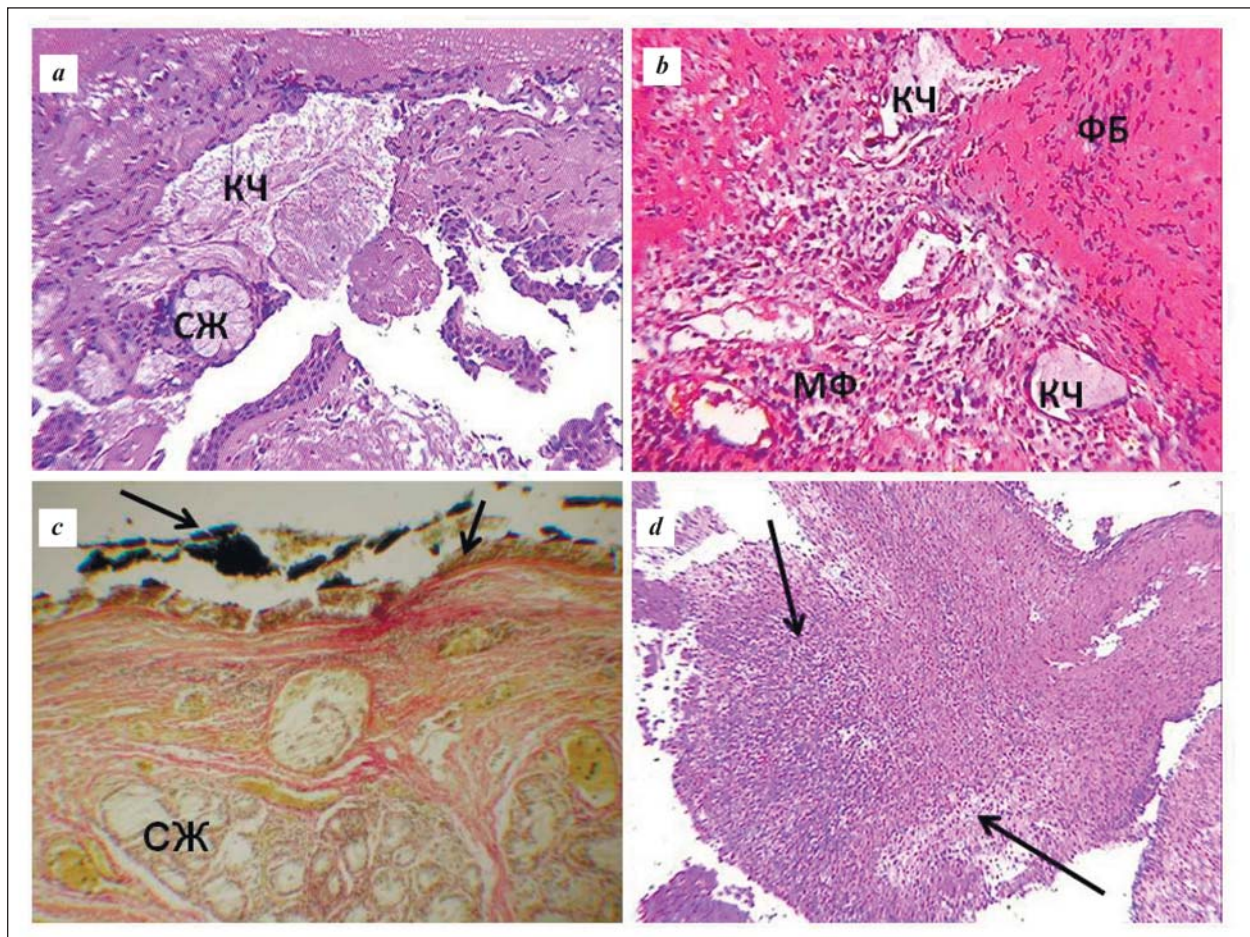


Рис. 3. Сравнительные морфологические особенности язвенного бронхита при ИТ 3-й степени (4–5-е сутки).

Fig. 3 Comparative morphological characteristics of ulcerative bronchitis in the 3rd degree inhalation injury (days 4–5).

Note. *a, b* – main group; *c, d* – reference group. *a* – the bottom of the ulcer is covered with human collagen (КЧ), mucous-producing glands (СЖ); *b* – expressed macrophage (МФ) and fibroblast (ФБ) reaction around the human collagen (КЧ) in the bottom of the ulcer. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$. *c* – the bottom of the ulcer is covered with soot and fibrin (arrows), mucous-producing glands (СЖ), Van Gieson stain, $\times 200$. *d* – the bottom of the ulcer is covered with purulent necrotic detritus: fibrin layers infiltrated by polymorphonuclear leukocytes (arrows), stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$.

Примечание. *a, b* – основная группа; *c, d* – группа сравнения. *a* – дно язвы покрыто коллагеном человека (КЧ), слизеобразующие железы (СЖ); *b* – выраженная макрофагальная (МФ) и фибробластическая (ФБ) реакции вокруг коллагена человека (КЧ) в дне язвы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; *c* – дно язвы покрыто копотью и фибрином (стрелки), слизеобразующие железы (СЖ), окраска по Ван Гизону, $\times 200$; *d* – дно язвы покрыто гнойно-некротическим детритом: пласты фибрина, инфильтрированные ПМЯ лейкоцитами (стрелки), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

травмы: у пациентов основной группы обращало на себя внимание отсутствие тяжелого гнойного воспаления и прогрессирования процесса повреждения глубоких слоев слизистой оболочки. Нанесенный коллаген сохранялся на поверхности язв, имел ячеистую структуру и, как правило, был окружен многоядным незрелым эпителием (рис. 3, *a*). В отличие от этого у пациентов группы сравнения морфологическая картина характеризовалась отсутствием эпителиальной выстилки на обширных участках, тяжелыми повреждениями стенки трахеи и бронхов, включая мышечную оболочку, с фибриноидным некрозом и диффузной инфильтрацией полиморфоядерными лейкоцитами (рис. 3, *d*). Частицы копоти определяли как на поверхности язвенных дефектов, так и внутриклеточно (рис. 3, *c*).

edges of defects over the allogeneic collagen (Fig. 4, *a*). In contrast, in the patients of the reference group, the phase of purulent inflammation was replaced by the formation of the granulation tissue, which was a «layer» for the creeping epithelium from the edges of the lesions (Fig. 4, *c*).

In patients of the main group with the 1–3 degree inhalation injuries complete epithelialization of ulcers occurred on the 7–10 day after the injury (Fig. 4, *b*), while in patients of the reference group it occurred on the 12–22 day.

With the application of type I human collagen in the 2nd degree inhalation injury, complete epithelialization of the mucous membrane of the trachea and bronchi occurred significantly earlier than without the application: the 4th (3; 7) and 7th (4; 9) day ($n_1=15$; $n_2=21$; $U=49.5$; $P=0.0004$), respectively. In the case of the 3rd

В дальнейшем эндоскопические и морфологические особенности течения ИТ в группах больных были более отчетливы. Эндоскопически у пациентов с ИТ 3-й степени основной группы на 6–7-е сутки после травмы гиперемия и отек слизистой оболочки уменьшались, язвенные дефекты фрагментировались и уменьшались в размерах. Фибрин был в небольшом количестве, покрывая нанесенный коллаген. Края язвенных дефектов приобретали четкий контур за счет участков утолщения эпителия. В отличие от этого у пациентов группы сравнения на 6–7-е сутки после травмы слизистая оболочка трахеи и бронхов была ярко гиперемирована с выраженным отеком и множественными сливными язвенными дефектами, покрытыми массивными наложениями плотного фибрина, отмечали выраженную контактную кровоточивость слизистой оболочки. Подобная эндоскопическая картина сохранялась в течение еще 7–9 дней, после чего отмечали регресс воспалительных изменений слизистой оболочки и визуализировали начальные признаки эпителизации язвенных дефектов слизистой оболочки, которые характеризовались уменьшением гиперемии и отека слизистой оболочки, фрагментацией и уменьшением размеров повреждений, очищением язвенных дефектов от фибрина с развитием грануляций.

Морфологически у пациентов основной группы на 6–7-е сутки после травмы качественным отличием было отсутствие признаков гнойного воспаления, раннее появление лимфоцитов и макрофагов в дне язв, особенно вокруг скопления нанесенного коллагена, без формирования грануляционной ткани, происходила активация фибробластической и макрофагальной реакций (рис. 3, *b*). При этом пласты многорядного эпителия интенсивно «наползали» с краев дефектов по аллогенному коллагену (рис. 4, *a*). В отличие от этого у пациентов группы сравнения фаза гнойного воспаления сменялась формированием грануляционной ткани, которая являлась «подслышкой» для наползающего эпителия из краев дефектов (рис. 4, *c*).

У пациентов основной группы при ИТ 1–3-й степени полная эпителизация язв наступала на 7–10-е сутки после травмы (рис. 4, *b*), в то время как у пациентов группы сравнения — на 12–22-е сутки.

При закрытии аппликацией коллагена I типа человека при ИТ 2-й степени полная эпителизация слизистой оболочки трахеи и бронхов происходила достоверно раньше, чем без нанесения: соответственно 4-е (3;7) и 7-е (4;9) сутки ($n_1=15$; $n_2=21$; $U=49,5$; $p=0,0004$). При ИТ 3-й степени покрытие язв слизистой оболочки трахеобронхиального дерева раствором коллагена I также достоверно сокращало сроки их эпителизации в среднем до 8-и (7; 10) суток, в то время как при выполнении стандартной санационной бронхоскопии данный период составлял 17 (12; 22) дней ($n_1=14$; $n_2=9$;

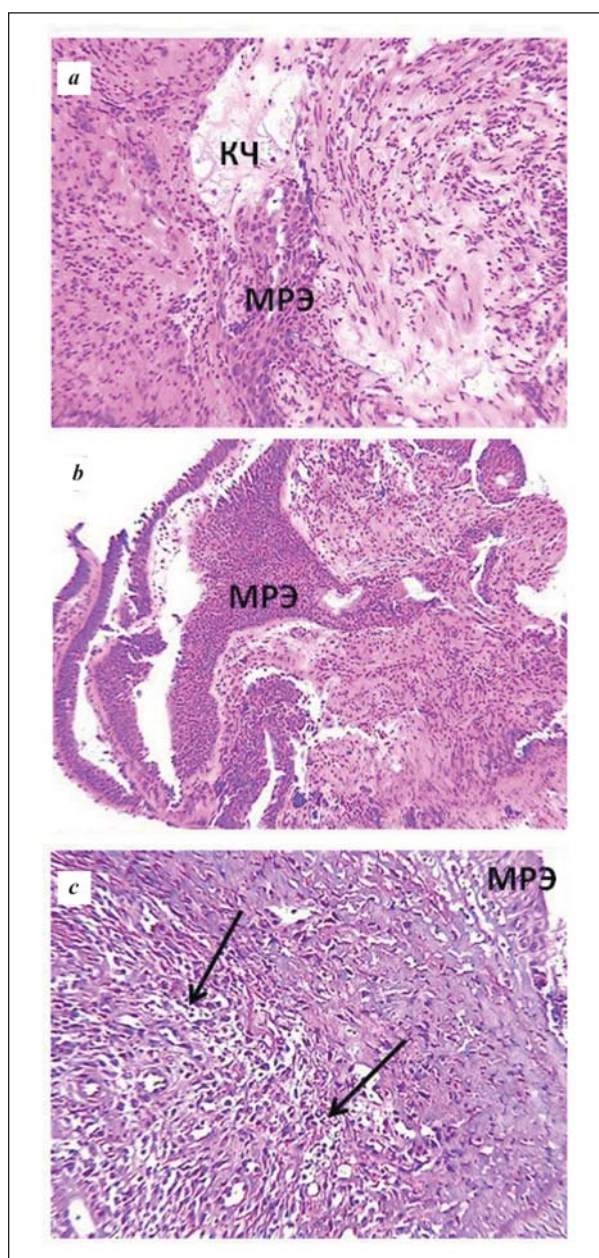


Рис. 4. Сравнительные морфологические особенности репарации язвенного бронхита при ИТ 3-й степени.

Fig. 4. Comparative morphological features of ulcerative bronchitis repair in the case of the 3rd degree inhalation injury.

Note. *a, b* — the main group (days 6–7); *c* — the reference group (days 12–22). *a* — cords of multirowed epithelium (MPЭ) crawl over the allogeneic collagen; *b* — complete epithelialization of the ulcerative lesion of bronchus; *c* — granulation tissue (arrows) in the bottom of epithelializing (MPЭ) bronchial ulcerative lesion. Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$.

Примечание. *a, b* — основная группа (6–7-е сутки); *c* — группа сравнения (12–22-е сутки). *a* — тяжи многорядного эпителия (MPЭ) наползают по аллогенному коллагену; *b* — полная эпителизация язвенного дефекта бронха; *c* — грануляционная ткань (стрелки) в дне эпителизирующегося (MPЭ) язвенного дефекта бронха. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

degree inhalation injury, coating of ulcers of the tracheobronchial tree mucosa with the collagen solution also significantly reduced the epithelialization period on average to 8 (7; 10) days, while after the standard

$U=1; p=0,0001$). Полученные данные подтверждены результатами морфологических исследований.

Заключение

Таким образом, ранняя и полноценная эндоскопическая санация просвета трахеобронхиального дерева с механическим удалением копоти и одномоментным закрытием поврежденных участков слизистой оболочки коллагеном I типа человека сопровождается купированием воспалительного процесса. Репарация протекает с ранним активным участием макрофагов и фибробластов из окружающих неповрежденных тканей стенки бронхов, а процесс эпителизации эрозий и язв ускоряется в 2 раза за счет «наползания» многоядного эпителия по аллогенному коллагену I типа человека, закрывающего дно дефектов. В отличие от этого при стандартной санационной бронхоскопии процесс репарации эрозивно-язвенных дефектов протекает по принципу «вторичного натяжения», для которого свойственна фаза гнойно-воспалительных изменений с глубоким повреждением подлежащих тканей, сопровождающим формирование грануляционной ткани и задержкой эпителизации повреждений.

Литература

1. Bai C., Huang H., Yao X., Zhu S., Li B., Hang J., Zhang W., Zarogoulidis P., Gschwendtner A., Zarogoulidis K., Li Q., Simoff M. Application of flexible bronchoscopy in inhalation lung injury. *Diagn. Pathol.* 2013; 8: 174. DOI: 10.1186/1746-1596-8-174. PMID: 24144059
2. Dries D.J., Endorf F.W. Inhalation injury: epidemiology, pathology, treatment strategies. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2013; 21: 31. DOI: 10.1186/1757-7241-21-31. PMID: 23597126
3. Monteiro D., Silva I., Egipto P., Magalhães A., Filipe R., Silva A., Rodrigues A., Costa J. Inhalation injury in a burn unit: a retrospective review of prognostic factors. *Ann. Burns Fire Disasters.* 2017; 30 (2): 121-125. PMID: 29021724
4. Похабова Е.Ю., Старков Ю.Г., Крутиков М.Г. Бронхоскопия в диагностике и лечении трахеобронхитов у пациентов с тяжелыми ожогами. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова.* 2009; 8: 52-56. PMID: 19798775
5. Mlcak R.P., Suman O.E., Herndon D.N. Respiratory management of inhalation injury. *Burns.* 2007; 33 (1): 2-13. DOI: 10.1016/j.burns.2006.07.007. PMID: 17223484
6. Bahaa El-Din A., El-Nadidy M., Zahra T., Mansour A. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage as a routine procedure in confirming diagnosis and treatment of inhalation burns. *Egypt. J. Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 32 (1): 83-90.
7. Carr J.A., Phillips B.D., Bowling W.M. The utility of bronchoscopy after inhalation injury complicated by pneumonia in burn patients: results from the National Burn Repository. *J. Burn. Care Res.* 2009; 30 (6): 967-974. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181bf77b. PMID: 19826269
8. Amin M., Shaarawy H., El-Rab E.G. Role of fiberoptic bronchoscopy in management of smoke inhalation lung injury. *Egypt. J. Chest Dis. Tubercul.* 2015; 64 (3): 733-737. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.015
9. Ташкинов Н.В., Мухамедова Л.А., Тушкин А.Н., Гараева Н.В. Значение диагностической фибробронхоскопии при термoinггалиционных поражениях у больных с тяжелой ожоговой травмой. *Дальневосточный мед. журнал.* 2013; 4: 36-38.
10. Синец Ю.В., Скрипаль А.Ю., Герасимова Л.И., Логинов Л.П., Прохоров А.Ю. Фибробронхоскопия при термoinггалиционных поражениях дыхательных путей. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова.* 1988; 64 (8): 100-104. PMID: 3193684
11. Masanes M.J., Legende C., Lioret N., Maillard D., Saizy R., Lebeau B. Fiberoptic bronchoscopy for the early diagnosis of subglottal inhalation injury: comparative value in the assessment of prognosis. *J. Trauma.* 1994; 36 (1): 59-67. DOI: 10.1097/00005373-199401000-00009. PMID: 8295250
12. Ligen L., Hongming Y., Feng L., Chuanan S., Daifeng H., Xiaoye T. Morphologic changes and prognosis of the respiratory tract epithelium in inhalation injury and their relationship with clinical manifestations.

sanitation bronchoscopy, this period was 17(12; 22) days ($n_1=14; n_2=9; U=1; P=0.0001$). The obtained data were confirmed by the results of morphological studies.

Conclusion

Therefore, early and complete endoscopic sanitation of the tracheobronchial tree lumen with mechanical removal of soot and simultaneous closure of the damaged areas of the mucous membrane with type I human collagen is accompanied by relief of the inflammatory process. The repair process takes place with early active participation of macrophages and fibroblasts from the surrounding intact tissues of the bronchial wall, and the process of epithelialization of erosion and ulcers is accelerated by 2-fold due to the «creeping» of the multirowed epithelium over allogeneic type I human collagen covering the bottom of the defects. In contrast, during a standard sanitation bronchoscopy, the repair process of erosive and ulcerative defects takes place by means of granulation which is characterized by a phase of purulent-inflammatory changes with deep damage to the underlying tissues, accompanying the formation of granulation tissue and delayed epithelialization of the lesions.

References

1. Bai C., Huang H., Yao X., Zhu S., Li B., Hang J., Zhang W., Zarogoulidis P., Gschwendtner A., Zarogoulidis K., Li Q., Simoff M. Application of flexible bronchoscopy in inhalation lung injury. *Diagn. Pathol.* 2013; 8: 174. DOI: 10.1186/1746-1596-8-174. PMID: 24144059
2. Dries D.J., Endorf F.W. Inhalation injury: epidemiology, pathology, treatment strategies. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2013; 21: 31. DOI: 10.1186/1757-7241-21-31. PMID: 23597126
3. Monteiro D., Silva I., Egipto P., Magalhães A., Filipe R., Silva A., Rodrigues A., Costa J. Inhalation injury in a burn unit: a retrospective review of prognostic factors. *Ann. Burns Fire Disasters.* 2017; 30 (2): 121-125. PMID: 29021724
4. Pokhabova E.Yu., Starkov Yu.G., Krutikov M.G. Bronchoscopy in diagnostics and treatment of burn tracheobronchitis. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I.Pirogova.* 2009; 8: 52-56. PMID: 19798775. [In Russ.]
5. Mlcak R.P., Suman O.E., Herndon D.N. Respiratory management of inhalation injury. *Burns.* 2007; 33 (1): 2-13. DOI: 10.1016/j.burns.2006.07.007. PMID: 17223484
6. Bahaa El-Din A., El-Nadidy M., Zahra T., Mansour A. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage as a routine procedure in confirming diagnosis and treatment of inhalation burns. *Egypt. J. Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 32 (1): 83-90.
7. Carr J.A., Phillips B.D., Bowling W.M. The utility of bronchoscopy after inhalation injury complicated by pneumonia in burn patients: results from the National Burn Repository. *J. Burn. Care Res.* 2009; 30 (6): 967-974. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181bf77b. PMID: 19826269
8. Amin M., Shaarawy H., El-Rab E.G. Role of fiberoptic bronchoscopy in management of smoke inhalation lung injury. *Egypt. J. Chest Dis. Tubercul.* 2015; 64 (3): 733-737. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.015
9. Tashkinov N.V., Mukhamedova L.A., Tupikin A.N., Garaeva N.V. Fiberoptic bronchoscopy in diagnostics of inhalation injury in patients with severe burns. *Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal.* 2013; 4: 36-38. [In Russ.]
10. Sinec Yu.V., Skripal A.Yu., Gerasimova L.I., Loginov L.P., Prokhorov A.Yu. Fibroskopy in thermoinhalation affections of the respiratory tract. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I.Pirogova.* 1988; 64 (8): 100-104. PMID: 3193684. [In Russ.]
11. Masanes M.J., Legende C., Lioret N., Maillard D., Saizy R., Lebeau B. Fiberoptic bronchoscopy for the early diagnosis of subglottal inhalation injury: comparative value in the assessment of prognosis. *J. Trauma.* 1994; 36 (1): 59-67. DOI: 10.1097/00005373-199401000-00009. PMID: 8295250
12. Ligen L., Hongming Y., Feng L., Chuanan S., Daifeng H., Xiaoye T. Morphologic changes and prognosis of the respiratory tract epithelium in inhalation injury and their relationship with clinical manifestations. *Surgery.* 2012; 151 (2): 206-212. DOI: 10.1016/j.surg.2011.07.027. PMID: 21899868

- Surgery*. 2012; 151 (2): 206-212. DOI: 10.1016/j.surg.2011.07.027. PMID: 21899868
13. Галанкина И.Е., Деметьева И.В., Смирнов С.В., Пинчук Т.П., Майоров Г.А., Брыгин П.А. Эндоскопическая и морфологическая оценка эффективности эндобронхиальной лазерной терапии при ингаляционной травме. *Рос. мед. журнал*. 2005; 1: 19-23.
 14. Arakawa A., Fukamizu H., Hashizume I., Kasamatsu N., Nagayoshi M., Shinozuka N., Yasuda T., Ozawa T. Macroscopic and histological findings in the healing process of inhalation injury. *Burns*. 2007; 33 (7): 855-859. DOI: 10.1016/j.burns.2006.10.405. PMID: 17521820
 15. Ташкин Н.В., Тупикин А.Н., Мухамедова Л.А., Гараева Н.В. Лечебная фибробронхоскопия при термингаляционных поражениях у больных с тяжелой ожоговой травмой. *Дальневосточный мед. журнал*. 2015; 2: 26-29.
 16. Marek K., Piotr W., Stanislaw S., Stefan G., Justyna G., Mariusz N., Andriessen A. Fibreoptic bronchoscopy in routine clinical practice in confirming the diagnosis and treatment of inhalation burns. *Burns*. 2007; 33 (5): 554-560. DOI: 10.1016/j.burns.2006.08.030. PMID: 17376597
 17. Tanizaki S. Assessing inhalation injury in the emergency room. *Open Access Emerg. Med.* 2015; 7: 31-37. DOI: 10.2147/OAEM.S74580. PMID: 27147888
 18. Волков С.В., Деметьева И.В., Пинчук Т.П., Галанкина И.Е., Лазарева Е.Б., Меньшикова Е.Д., Смирнов С.В., Логинов Л.П. Возможности фибробронхоскопии в комплексной диагностике и лечении ингаляционной травмы верхних дыхательных путей. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 2: 23-25. PMID: 12226993
 19. Меликянц А.Г., Кутякова О.Н. Стимуляция сокращения и эпителизации ран растворимым коллагеном. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1992; 113 (4): 409-411. PMID: 1391902
 20. Колокольчикова Е.Г., Сычевский М.В., Жиркова Е.А., Смирнов С.В., Боцарова В.С. Морфологическая оценка влияния коллагеновой повязки на заживление ожоговых ран IIIa степени. *Трансплантология*. 2010; 3-4: 64-67.
 21. Galankina I.E., Demytyeva I.V., Smirnov S.V., Pinchuk T.P., Maiorov G.A., Brygin P.A. Endoscopic and morphological evaluation of the efficiency of endobronchial laser therapy in inhalation trauma. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2005; 1: 19-23. [In Russ.]
 22. Arakawa A., Fukamizu H., Hashizume I., Kasamatsu N., Nagayoshi M., Shinozuka N., Yasuda T., Ozawa T. Macroscopic and histological findings in the healing process of inhalation injury. *Burns*. 2007; 33 (7): 855-859. DOI: 10.1016/j.burns.2006.10.405. PMID: 17521820
 23. Tashkinov N.V., Tupikin A.N., Mukhamedova L.A., Garaeva N.V. Fiberoptic bronchoscopy in the treatment of inhalation injuries in severe burn patients. *Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2015; 2: 26-29. [In Russ.]
 24. Marek K., Piotr W., Stanislaw S., Stefan G., Justyna G., Mariusz N., Andriessen A. Fibreoptic bronchoscopy in routine clinical practice in confirming the diagnosis and treatment of inhalation burns. *Burns*. 2007; 33 (5): 554-560. DOI: 10.1016/j.burns.2006.08.030. PMID: 17376597
 25. Tanizaki S. Assessing inhalation injury in the emergency room. *Open Access Emerg. Med.* 2015; 7: 31-37. DOI: 10.2147/OAEM.S74580. PMID: 27147888
 26. Volkov S.V., Demytyeva I.V., Pinchuk T.P., Galankina I.E., Lazareva E.B., Menshikova E.D., Smirnov S.V., Loginov L.P. Possibilities of fiber bronchoscopy in complex diagnosis and treatment of inhalation injuries of the tracheobronchial tree. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2002; 2: 23-25. PMID: 12226993. [In Russ.]
 27. Melikants A.G., Kutkova O.N. Stimulation of skin wound contraction and epithelialization by soluble collagen. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 1992; 113 (4): 409-411. PMID: 1391902. [In Russ.]
 28. Kolokolchikova E.G., Sychevsky M.V., Zhirkova E.A., Smirnov S.V., Bocharova V.S. Morphological evaluation of the effect of collagen bandage on grade IIIa burn wound healing. *Transplantologiya*. 2010; 3-4: 64-67. [In Russ.]

Received 08.02.18

Поступила 08.02.18

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

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.*

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии

Е. В. Мороз, Э. Н. Артемкин, Е. В. Крюков, В. А. Чернецов

Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко,
Россия, 105229, г. Москва, Госпитальная Площадь, д. 3

Gastro-Intestinal Tract Complications During Antithrombotic Therapy

Elena V. Moroz, Eduard N. Artemkin, Evgenii V. Kryukov, Vladimir A. Chernetsov

N. N. Burdenko Central Military Clinical Hospital,
3 Gospitalnaya Square, 105229 Moscow, Russia

Использование антитромботических средств (АТС) играет важную роль в предупреждении угрожающих жизни кардиоваскулярных осложнений. К сожалению, применение АТС ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций со стороны пищеварительной системы. Повсеместное, неуклонно растущее использование АТС делает эту проблему одной из наиболее актуальных для современной медицины.

Цель исследования — изучить характер повреждения пищеварительной системы у больных, принимавших АТС.

Материал и методы. Обследовали 672 больных, 91,0% мужчин, $46,7 \pm 17,4$ лет с изменениями со стороны пищеварительной системы, возникшими на фоне приема различных АТС. Из них: 71 поступил для лечения после желудочно-кишечного (ЖК)-кровотечения, остальные — в связи с наличием жалоб со стороны пищеварительной системы или выявления эрозивно-язвенных изменений пищеварительной системы в результате эндоскопического исследования. Оценивали: источники ЖК-кровотечения, характер жалоб, эндоскопическую картину в зависимости от приема различных АТС (низкие дозы аспирина, варфарина, клопидогреля, дабигатрана, ривароксана, низкомолекулярный гепарин, комбинированная терапия), а также наличие факторов риска ЖК-осложнений.

Результаты. Источниками ЖК-кровотечения ($n=71$) были язвы и/или эрозии желудка — 39,4%, язвы и/или эрозии двенадцатиперстной кишки (ДПК) — 21,1%, язвы или эрозии толстой кишки — 28,2%, источник остался неизвестен в 11,3% случаев. Большинство из 672 обследованных больных имели жалобы на чувство тяжести в эпигастрии — 62,8%, гастралгии — 46,7%, изжогу — 34,3%. При эндоскопическом обследовании эрозивный эзофагит были выявлены у 13,2%, язвы желудка и/или ДПК у 11,6%, множественные (≥ 10) эрозии желудка или ДПК у 17,1%, единичные эрозии желудка или ДПК у 24,4%, отсутствие эрозивно-язвенных изменений лишь у 32,3%. *H. pylori* был выявлен у 57,9% больных. Существенных отличий в структуре изменений верхних отделов пищеварительной системы у пациентов, получавших различные АТС, не было, за исключением более высокой частоты эрозивного эзофагита у принимавших дабигатран (16,8%). Пожилой возраст (≥ 65 лет), язвенный анамнез, сопутствующий прием НПВП, *H. pylori* и курение ассоциировались с достоверно большей частотой патологических изменений пищеварительной системы. Наличие гастралгий не коррелировало с развитием эрозивно-язвенных изменений.

Заключение. У большинства пациентов, получавших АТС, отмечается появление эрозивно-язвенных изменений пищеварительной системы, которые могут стать источником кровотечения.

Ключевые слова: осложнения; пищеварительная система; кровотечения; эрозивный эзофагит; эрозии; язвы; *H. pylori*; факторы риска; антитромботическая терапия; аспирин; варфарин; клопидогрель; дабигатран; ривароксан; низкомолекулярный гепарин

Use of antithrombotic aids (ATA) significantly impact the prevention of life-threatening cardiovascular complications. ATA applications, however, are associated with a wide range of adverse digestive system responses. Due to, continuously growing clinical use of ATA this problem has become a current challenge of contemporary medicine.

Purpose of the study was to evaluate the patterns of digestive system damage in patients receiving ATA.

Materials and Methods. 672 patients were examined, 91.0% males, 46.7 ± 17.4 years of age, who had digestive system changes that occurred due to ATA intake. 71 patients were admitted for treatment after gastrointestinal (GI) bleeding; other patients were hospitalized because of disorders of the digestive system or erosive and ulcerous changes of the digestive system detected by endoscopy. The following parameters were evaluated: GI bleeding sources, character of complaints, the endoscopic patterns due to intake of different ATAs (low doses of aspirin, warfarin, clopidogrel, dabigatran, rivaroxaban, low-molecular heparin, combined therapy), and of risk factors for GI complications.

Адресс для корреспонденции:

Елена Мороз
E-mail: evmoroz777@rambler.ru

Correspondence to:

Elena V. Moroz
E-mail: evmoroz777@rambler.ru

Results. The sources of GI bleeding ($n=71$) included gastric ulcers and/or erosions (39.4%), duodenum ulcers and/or erosions (21.1%), colon ulcers and/or erosions (28.2%), unknown (11.3%). The majority of 672 patients noticed various complaints: sensation of heaviness in epigastrium (62.8%), gastralgia (46.7%), burning sensation (34.3%). Endoscopy found erosive esophagitis (13.2%), ulcers in stomach and/or duodenum (11.6%), multiple (≥ 10) erosions of stomach or duodenum (17.1%), sporadic erosions of stomach or duodenum (24.4%). In 32.3% cases no erosive or ulcerous alterations were found. *H. pylori* was identified in 57.9% of patients. There was no significant difference in character of alterations in the upper digestive system between patients who received different ATA treatment, except of frequent erosive esophagitis in those patients who received dabigatran (16.8%). The elderly age (≥ 65 years), ulcer history, concomitant intake of NSAIDs, *H. pylori* presence, and smoking habit were associated with a higher occurrence of pathological alterations of digestive system. Presence of gastralgia did not correlate with the development of erosive and ulcerous alterations.

Conclusion. In majority of patients who received ATA, the commonly observed erosive and ulcerous alterations in the digestive system might become a source of bleeding.

Keywords: complications; digestive system; bleeding; erosive esophagitis; erosions; ulcers; *H. pylori*; risk factors; antithrombotic therapy; aspirin; warfarin; clopidogrel; dabigatran; rivaroxaban; low-molecular heparin

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-15-26

Введение

Предупреждение сосудистых тромбозов — важнейший элемент лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), а также травмами и болезнями суставов и позвоночника, перенесших хирургическое вмешательство. В качестве антитромботических средств (АТС) используется широкий спектр препаратов с различным механизмом действия: ингибитор синтеза тромбоксана А₂ (низкие дозы аспирина), антагонист витамина К (варфарин), ингибитор аденозиновых рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел), антагонист тромбина (дабигатран), ингибиторы фактора X (ривароксабан и апиксабан), а также низкомолекулярные гепарины (НМГ). АТС обеспечивают значительное снижение риска угрожающих жизни кардиоваскулярных катастроф. Однако их применение может сопровождаться развитием серьезных нежелательных реакций, среди которых важнейшее место занимают осложнения со стороны пищеварительной системы [1–3].

Не менее трети больных, регулярно получающих АТС, предъявляют жалобы на развитие диспепсических явлений; при проведении эндоскопического исследования у 40% выявляются геморрагии и/или эрозии слизистой верхних отделов пищеварительной системы, у 5–10% язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Наиболее опасным ЖК-осложнением, связанным с приемом АТС, является кровотечение, которое может возникать у 0,5–1,0% больных [4, 5].

Значительную частоту опасных нежелательных реакций при использовании АТС показывает, в частности, масштабное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) RE-LY, где сравнивалась эффективность и безопасность варфарина ($n=6022$), дабигатрана 220 мг/сутки ($n=6015$) и дабигатрана 300 мг/сутки ($n=6076$) у больных с фибрилляцией предсердий. Число «больших» ЖК-кровотечений (при которых отмечалось снижение уровня гемоглобина как

Introduction

Prevention of vascular thrombosis is a most important element of treatment of patients with cardiovascular (CV) diseases, and with joints and spine traumas and diseases who suffered an operative intervention. As antithrombotic aids (ATA), a wide range of drugs having different mechanisms of action are used: A₂ thromboxane synthesis inhibitor (low doses of aspirin), antagonist vitamin K antagonist K (warfarin), inhibitor adenosine receptors P2Y₁₂ adenosine receptor inhibitor (clopidogrel), thrombin antagonist (dabigatran), X factor inhibitors (rivaroxaban and apixaban), and low-molecular heparins (LMH) as well. ATA provide a considerable reduction of the risk of life-threatening cardiovascular disasters. However, their usage may be accompanied with development of serious adverse responses, among which the most important are digestive system complications [1–3].

Not less than a third of patients who regularly received ATA complain about development of dyspeptic disorders; endoscopy reveal hemorrhages and/or erosions of the upper digestive system's mucous membranes in 40%, stomach and/or duodenum ulcers — in 5–10%. The most dangerous GI complication related to ATA intake is bleeding, which might take place in 0.5–1.0% of patients [4, 5].

Considerable prevalence of dangerous adverse responses during ATA use has been shown, in particular, a large-scale randomized controlled study (RCS) RE-LY, where the efficacy and safety of warfarin ($n=6022$), dabigatran 220 mg/day ($n=6015$), and dabigatran 300 mg/day ($n=6076$) were compared in atrial fibrillation patients. The number of 'major' GI bleeding (when hemoglobin decrease by at least 2 g/dl was observed or transfusion of at least standard doses of erythrocyte mass was required) at the background of intake of those drugs amounted to 1.25%, 1.36%, and 1.85% [6].

ATA usage is continuously growing in Russia. In 2016, in Russia 7.6 million of ischemic heart disease patients were registered, acute myocardial infarction being

минимум на 2 г/дл и/или требовалось переливание как минимум двух стандартных доз эритроцитарной массы) на фоне приема этих препаратов составило 1,25%, 1,36% и 1,85% [6].

Использование АТС в России неуклонно растет. На 2016 г. в России зарегистрировано 7,6 млн больных с ишемической болезнью сердца, из которых у 159 тыс. был диагностирован острый инфаркт миокарда. За 2015 г. 297,5 тыс. жителей России перенесли переломы позвоночника и костей туловища, более 1,5 млн. — костей верхних конечностей, более 1 млн. — костей нижних конечностей [7]. Ежегодно проводится около 140 тыс. операций эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава [8]. Очевидно, что существенная часть этих пациентов регулярно получает АТС. Широкое применение АТС и реальная угроза жизни и здоровью больных, связанная с риском развития ЖК-осложнений, делает проблему их эффективного лечения и профилактики серьезной и актуальной.

Цель исследования — изучить характер повреждения пищеварительной системы у больных, принимавших АТС.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 672 больных, находившихся на стационарном лечении в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко с 2013 по 2017 гг. (пять лет). Критериями отбора пациентов для анализа было наличие признаков изменения пищеварительной системы и зафиксированный в медицинской документации факт приема тех или иных АТС на момент развития этих осложнений. Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1. Как видно, преобладали лица мужского пола среднего возраста, исходно страдавшие сердечно-сосудистыми или ортопедическими заболеваниями, которые стали причиной назначения АТС. Большая часть пациентов (43,8%) принимала низкие дозы аспирина. Часто использовались дабигатран или ривароксабан (31,4%), которые применяются для профилактики тромботических осложнений после ортопедических операций по поводу остеоартроза крупных суставов. Реже встречались больные, которым был назначен варфарин (7,1%), клопидогрел (3,9%), НМГ (4,8%) или комбинированная терапия АТС (9,1%).

Критериями исключения из исследования было наличие тяжелого состояния гепатобилиарной системы, сопровождающейся развитием варикозного расширения вен пищевода, а также онкологических заболеваний пищеварительной системы.

Важно отметить, что многие больные, получавшие АТС, имели серьезные факторы риска развития ЖК-осложнений: язвенный анамнез (более 12%), прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые широко назначаются после ортопедических операций (каждый третий больной), а также курение. Более 2% пациентов в анамнезе имели «большое» ЖК-кровотечение, потребовавшее госпитализации, эндоскопической или хирургической остановки, и/или переливания крови.

У всех больных оценивали наличие симптомов, свидетельствующих о поражении пищеварительной си-

diagnosed in 159 thousand of them. During 2015, 297.5 thousand of Russian residents suffered fractures of spine and body bones, more than 1.5 million — bones of upper extremities, more than 1 million — bones of lower extremities [7]. Every year, about 140 thousand knee and hip replacement operations are performed [8]. A considerable part of those patients receives obviously ATA on a regular basis. Wide usage of ATA and a real threat to the patient life and health related to the risk of developing GI complications makes the problem of their efficient treatment and prophylaxis serious and relevant.

Purpose to study the nature of digestive system damage in patients who used ATA.

Materials and Methods

The study group included 672 patients who were inpatients in N.N. Burdenko Central Military Clinical Hospital during the period of 2013 to 2017 (five years). The criteria for selection of patients for analysis were presence of signs of digestive system changes and the fact of intake of some ATA or other at the time of development of these complications, which was recoded in medical documents. The study group characterization is given in table 1. As one can see, the vast majority were middle-aged males who initially suffered from cardiovascular or orthopedic diseases that became the reason for ATA prescription. Most such patients (43.8%) took low doses of aspirin. Dabigatran or rivaroxaban (31.4%), which are used for prophylaxis of thrombotic complications after orthopedic surgeries for osteoarthritis of large joints, were frequently taken. Patients to whom warfarin (7.1%), clopidogrel (3.9%), LMH (4.8%), or combined ATA therapy (9.1%) were prescribed were encountered less frequently.

The criteria for exclusion from the study included a severe condition of the hepatobiliary system accompanied with development of varicose veins of esophagus and oncological disease of the digestive system.

It is important to note that many patients who received ATA had serious risk factors for the development of GI complications: ulcer history (more than 12%), intake of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are widely prescribed after orthopedic surgeries (every third patient), and smoking. Over 2% of patients experienced a 'major' GI bleeding in their anamnesis, which required hospitalization, endoscopic or surgical hemostasis, and/or blood transfusion.

In all patients, presence of symptoms evidencing digestive system damage was evaluated: epigastric pain, dyspeptic events, signs of gastroesophageal reflux disease (GERD), burning sensation, belching, and bowel functional disorders. All patients were subjected to an endoscopic examination of the upper digestive system (esophagogastroduodenoscopy, EGD) to evaluate the nature of esophagus, stomach, and duodenum damage. Presence of signs of bleeding (Forrest 2 and 3), ulcers (wall defect to the visible depth ≥ 5 mm), and erosions (superficial defect of the mucous membrane) was also taken into account. Based on indications, patients underwent endoscopic examination of colon (colonoscopy, CS).

All patients were tested for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection with the help of a histological analysis of the gastric mucous membrane or assay of DNA in stool by the polymerase chain reaction. Development of anemia (hemo-

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациентов исследуемой группы (n=672).
Table 1. Demographic and Clinical Parameters of the Study Group Patients (n=672).

Indices	Values of indices	
	Absolute	%
Sex (F : M)	61 : 611	9.0 : 91.0
Age, years	46.7 ± 17.4	
Subjects ≥65 years of age	40	5.9
Diseases for which ATA were prescribed		
IHD, angina pectoris	215	32.0
Heart beat disorders	156	23.2
Osteoarthritis of large joints	166	24.7
Traumas	81	12.0
Other	54	8.0
Ulcer history	81	12.1
GIT bleeding in anamnesis	14	2.1
Smoking	458	68.2
ATA		
LDA	294	43.8
Warfarin	48	7.1
Clopidogrel	26	3.9
Dabigatran	92	13.7
Rivaroxaban	119	17.7
LMH	32	4.8
Combined*	61	9.1
NSAIDS intake	224	33.3
PPI intake	182	27.0

Note. For Fig. 1, 4: LDA — low doses of aspirin; LMH — low-molecular heparin; * — combined therapy: LDA + clopidogrel, LDA + dabigatran, rivaroxaban or LMH.

Примечание. Indices — показатели; Values of — значение; Absolute — абсолютное; Sex (F : M) — пол (Ж : М); Age, years — средний возраст, лет; Subjects — лица; Diseases for which ATA were prescribed — заболевания, по поводу которых назначались АТС; IHD, angina pectoris — ИБС, стенокардия; Heart beat disorders — нарушения сердечного ритма; Osteoarthritis of large joints — остеоартрит крупных суставов; Traumas — травмы; Other — другие; Ulcer history — язвенный анамнез; GI bleeding in anamnesis — ЖК-кровотечение в анамнезе; Smoking — курение; Для рис. 1, 4: LDA — низкие дозы аспирина; Warfarin — варфарин; Clopidogrel — клопидогрел; Dabigatran — дабигатран; Rivaroxaban — ривароксабан; LMH — низкомолекулярный гепарин; Combined* — комбинированная терапия: LDA + клопидогрел, LDA + дабигатран, ривароксабан или LMH. NSAIDS intake — прием НПВП; PPI — ИПП.

стемы: боли в эпигастрии, диспепсические явления, признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), изжога, отрыжка, а также нарушения работы кишечника. Все пациенты проходили эндоскопическое обследование верхних отделов пищеварительной системы (эзофагогастродуоденоскопия, ЭГДС) для оценки изучения характера повреждения пищевода, желудка и ДПК. При этом учитывали наличие признаков кровотечения (Форрест 2 и 3), язв (дефект стенки с видимой глубиной ≥5 мм) и эрозий (поверхностный дефект слизистой). По показаниям больным проводили эндоскопическое исследование толстой кишки (колоноскопия, КС).

Все больные проходили тестирование на наличие инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с помощью гистологического анализа слизистой желудка или исследования ДНК в кале методом полимеразной цепной реакции. Оценивали также развитие анемии (уровень гемоглобина <110 г/л), которая носила железодефицитный характер и могла быть связана с заболеваниями пищеварительной системы (железодефицитная анемия, ЖДА).

Провели анализ влияния факторов риска — пожилого возраста, наличия язвенного анамнеза, сопутствующего приема НПВП, курения и инфекции *H. pylori* на развитие ЖК-кровотечений и язв/множественных эрозий слизистой пищеварительной системы.

Полученные в ходе обследования больных данные вносили в специальную анонимную исследовательскую карту, а затем в компьютерную базу данных (программа Microsoft Excel 2011). Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы SPSS 17.0. Средние значения количественных значений в настоя-

globin <110 г/л), which was iron deficiency anemia and could be related to digestive system diseases (iron deficiency anemia, IDA), was evaluated too.

The influence of risk factors — elderly age, ulcer history, concomitant intake of NSAIDS, smoking, and *H. pylori* infection — on the development of GI bleeding and ulcers/multiple erosions of the digestive system's mucous membranes was analyzed.

The data obtained in the course of patients' examination, were recorded in a special anonymous research chart and later entered into a computer database (Microsoft Excel 2011). The results were statistically processed with the help of SPSS 17.0 software. The means of quantitative values in this paper are shown as $M \pm \delta$. Reliability of the quantitative parameters' difference was determined using the Student's *t*-test, distribution of rank variables using the Fischer's Exact Test.

Results and Discussion

Out of the patients examined, 71 (10.6%) were admitted for treatment after an occurred GI bleeding supported by endoscopic examination, after an appropriate endoscopic and medicinal hemostasis. At that, in 43 cases the sources of bleeding were ulcers or erosions of stomach or duodenum, in 20 cases — colon erosions and ulcers, and in 8 cases the source of bleeding remained unclear. Most frequently, the source of bleeding from an ulcer and/or or multiple erosions was located in stomach (fig. 1). Duodenum mucous mem-

щей статье представлены в виде $M \pm \delta$. Достоверность отличия количественных параметров определяли с помощью *T*-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных с использованием точного теста Фишера.

Результаты и обсуждение

Из обследованных больных, 71 (10,6%) — поступил для лечения после состоявшегося ЖК-кровотечения, подтвержденного эндоскопическим обследованием, после соответствующего эндоскопического и медикаментозного гемостаза. При этом в 43-х случаях источником кровотечения были язвы или эрозии желудка или ДПК, в 20-и — эрозии и язвы толстой кишки, а в 8-и случаях источник кровотечения остался невыясненным. Наиболее часто источник кровотечения из язвы и/или множественных эрозий локализовался в желудке (рис. 1). Повреждения слизистой ДПК были источником кровотечения почти в 2 раза реже. По классификации Форрест, из 53-х случаев кровотечения из верхних отделов пищеварительной системы, 9 (17,0%) относились к Форрест I, 13 (24,5%) к Форрест II, 31 (58,5%) — к Форрест III.

Практически все случаи кровотечений из нижних отделов пищеварительной системы были связаны с наличием колита — либо не диагностированного ранее язвенного колита, либо связанного с перенесенной кишечной инфекцией.

В 8-и случаях, когда источник кровотечения остался невыясненным, у пациентов отмечался один или несколько эпизодов мелены или стула черного цвета, с последующим снижением уровня гемоглобина. При этом эндоскопическое обследование — ЭГДС и КС, не позволило выявить источник кровопотери.

Большинство больных предъявляли жалобы, связанные с заболеваниями пищеварительной системы: на проявления ГЭРБ (изжога, отрыжка), на гастралгии и диспепсические явления (тошнота, чувство тяжести в эпигастрии), на нарушения функции кишечника (метеоризм, диарея, запоры). Характер и частоту основных жалоб пациентов представили на рис. 2.

Наиболее частыми симптомами были чувство тяжести в эпигастрии (62,8%), гастралгии (46,7%) и изжога (34,3%). Кроме этих симптомов, часть больных имели такие симптомы, связанные с ГЭРБ, как дисфагия (6,4%) и боли за грудиной (5,2%). В последнем случае требовалась тщательная дифференциальная диагностика с болями кар-

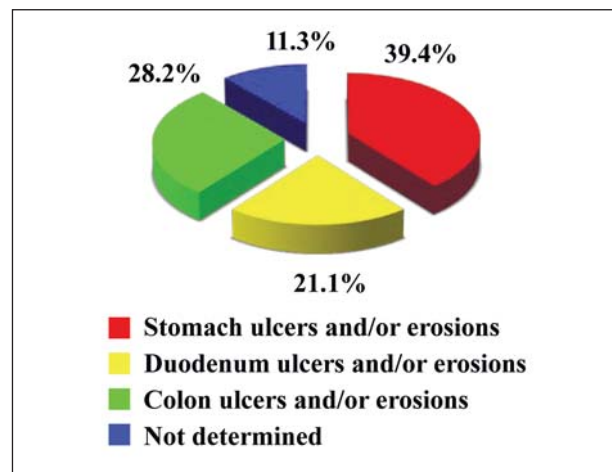


Рис. 1. Источники ЖК-кровотечений, возникших на фоне приема АТС ($n=71$).

Fig. 1. Sources of GI Bleeding Developed at the Background of ATA ($n=71$).

Примечание. Stomach — желудка; ulcers and/or erosions — язвы и/или эрозии; Duodenum — ДПК; Colon — толстой кишки; Not determined — не установлен.

brane damages were the source of bleeding almost twice less often. According to the Forrest classification, out of 53 cases of bleeding from the upper digestive system, 9 (17.0%) were Forrest I, 13 (24.5%) were Forrest II, and 31 (58.5%) were Forrest III.

Almost all cases of bleeding from the lower digestive system were related to colitis — either ulcerous colitis not diagnosed earlier, or colitis due to an intestinal infection experienced.

In the 8 cases when the source of bleeding remained unclear, one or more episodes of melena or black stool followed by decreased hemoglobin were observed in patients, though an endoscopic examination — EGD and CS — failed to establish the source of blood loss.

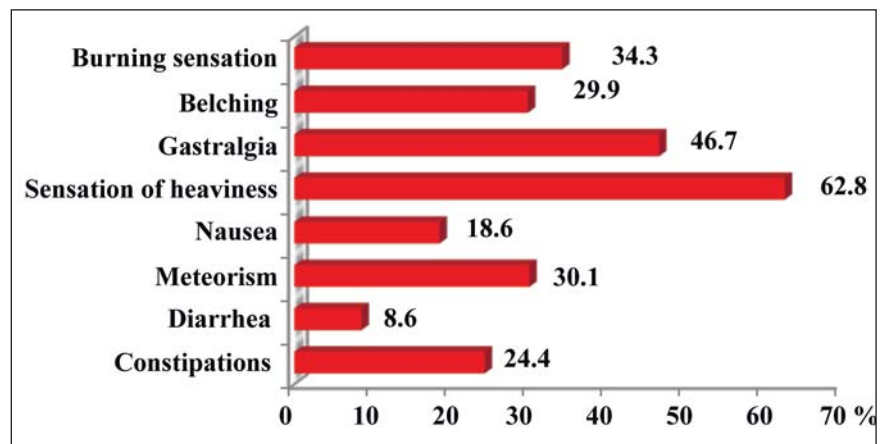


Рис. 2. Основные жалобы со стороны ЖКТ пациентов, получавших АТС.

Fig. 2. Main GIT Complaints of Patients Who Took ATA.

Примечание. Burning sensation — изжога; Belching — отрыжка; Gastralgia — гастралгия; Sensation of heaviness — чувство тяжести; Nausea — тошнота; Meteorism — метеоризм; Diarrhea — диарея; Constipations — запор.

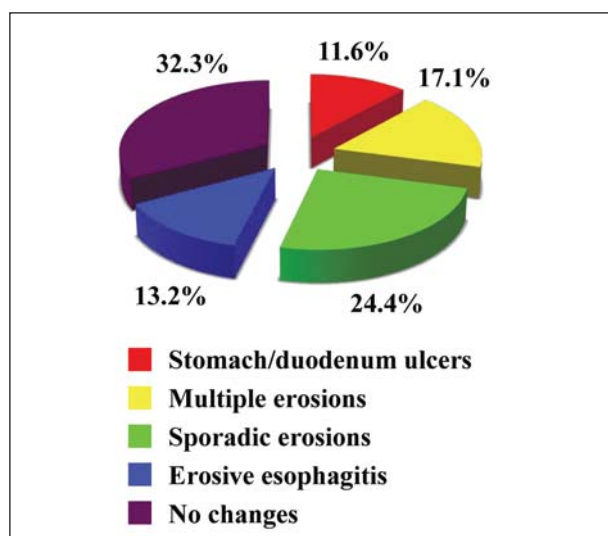


Рис. 3. Частота эрозивно-язвенных изменений пищевода, желудка и/или ДПК на фоне приема АТС.

Fig. 3. Prevalence of Erosive and Ulcerous Changes of Esophagus, Stomach and/or Duodenum at the Background of ATA.

Примечание. Stomach/duodenum ulcers – язвы желудка/ДПК; Для рис. 3, 4: Multiple erosions – множественные эрозии; Sporadic – единичные; Erosive esophagitis – эрозивный эзофагит. No changes – без изменений.

диального происхождения: проведение ЭКГ, холтеровского мониторирования, оценки эффекта пробного лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП) и др.

На рис. 3 представили результаты эндоскопического обследования верхних отделов пищеварительной системы. Подавляющее большинство больных имели те или иные эрозивно-язвенные изменения. Лишь у менее трети больных (32,3%) не выявили повреждение слизистой пищевода, желудка или ДПК. Из общего числа язв ($n=78$), большинство локализовались в желудке (44 случая, 56,4%). У 23-х пациентов выявили язвы ДПК (29,5%), а у 11-и (14,1%) сочетание язвы желудка и ДПК. *H. pylori* выявили у 389-и больных (57,9%).

У больных, перенесших ЖК-кровотечение, средний концентрация гемоглобина была достоверно ниже, в сравнении с пациентами, не имевшими данного осложнения: $112,4 \pm 21,6$ и $123,6 \pm 16,1$ г/л ($p=0,027$). Аналогично, уровень гемоглобина был достоверно ниже у пациентов, у которых имелись язвы и множественные эрозии желудка и ДПК, в сравнении с пациентами, у которых были лишь единичные эрозии или отсутствовали эрозивно-язвенные изменения слизистой: $118,4 \pm 18,7$ и $127,3 \pm 14,8$ г/л ($p=0,018$).

Сопоставили частоту изменений слизистой верхних отделов пищеварительной системы в зависимости от характера антитромботической терапии. На рис. 4 представили частоту эрозивного эзофагита, язв желудка и/или ДПК, множественных или единичных эрозий желудка/ДПК у больных, получавших различные АТС. Наибольшая частота

Most patients had complaints related to digestive system diseases: GERD manifestations (burning sensation, belching), gastralgia, and dyspeptic events (nausea, sensation of heaviness in epigastrium), bowel functional disorders (meteorism, diarrhea, constipations). The nature and frequency of the main complaints of patients are presented on fig. 2.

The most frequent symptoms were sensation of heaviness in epigastrium (62.8%), gastralgia (46.7%), and burning sensation (34.3%). In addition to these symptoms, some patients had such GERD-related symptoms as дисфагия (6.4%) and retrosternal pain (5.2%). In the latter case, a thorough differential diagnostics with pain of cardiac origin was necessary: ECG, Holter monitoring, assessment of the effect of presumptive treatment with proton pump inhibitors (PPI), etc.

Fig. 3 shows results of the endoscopic examination of the upper digestive system. The vast majority of patients had some erosive and ulcerous changes or other. No damage of the mucous membrane of esophagus, stomach, or duodenum was established in less than one third of patients (32.3%) only. Out of the total number of ulcers ($n=78$), most were located in stomach (44 cases, 56.4%). In 23 patients (29.5%), duodenum ulcers were found and in 11 (14.1%) – a combination of a stomach ulcer and duodenum ulcer. *H. pylori* was identified in 389 patients (57.9%).

In patients who experienced a GI bleeding, mean hemoglobin was reliably lower compared to patients who did not have that complication: 112.4 ± 21.6 and 123.6 ± 16.1 g/l ($P=0.027$). Similarly, hemoglobin was reliably lower in patients who had ulcers and multiple erosions of stomach and duodenum compared to patients who had only sporadic erosions or had no erosive and ulcerous changes of mucous membranes: 118.4 ± 18.7 and 127.3 ± 14.8 g/l ($P=0.018$). The prevalence of changes in mucous membranes of the upper digestive system depending on the nature of antithrombotic therapy was compared. Fig. 4 shows prevalence of erosive esophagitis, stomach and/or duodenum ulcers, multiple or sporadic erosions of stomach/duodenum in patients who received different ATA. The greatest prevalence of erosive esophagitis was noted in persons who received dabigatran (in particular, more versus those who received rivaroxaban and LMH, $P<0.05$). No significant difference in the frequency of ulcer development during use of different ATA was found except for a low prevalence of such pathological changes at the background of clopidogrel. However, a small amount of observations does not allow assessing the significance of this fact.

The influence of a number of risk factors on the development of GI bleeding, ulcers and multiple erosions of stomach and/or duodenum was analyzed. Comparison of the incidence of digestive system damage depending on presence or absence of such factors is given in table 2.

эрозивного эзофагита была отмечена у лиц, принимавших дабигатран (в частности, больше в сравнении с получавшими ривароксабан и НМГ, $p < 0.05$). Существенного отличия в частоте развития язв при использовании разных АТС не выявили, за исключением низкой частоты этих патологических изменений на фоне приема клопидогрела. Однако небольшое число наблюдений не позволяет оценить значимость данного факта.

Анализировали влияние ряда факторов риска на развитие ЖК-кровотечения, язв и множественных эрозий желудка и/или ДПК. Сравнение частоты повреждения пищеварительной системы в зависимости от наличия или отсутствия данных факторов представили в таблице 2.

Пожилой возраст, язвенный анамнез, сопутствующий прием НПВП и инфекция *H. pylori* ассоциировались с достоверно большей частотой ЖК-кровотечения. Мужской пол, пожилой возраст, язвенный анамнез, курение, НПВП и *H. pylori* повышали риск развития язв и множественных эрозий желудка и ДПК. Наличие гастралгий не ассоциировалось с риском развития ЖК-кровотечения и эрозивно-язвенных изменений у лиц, получающих АТС.

Полученные данные подтверждают представление о существенной клинической и социальной значимости проблемы осложнений, связанных с использованием АТС. Более четверти обследованных больных имели жизнеугрожающие осложнения — ЖК-кровотечение, язвы и множественные эрозии желудка и/или ДПК. У лиц, перенесших ЖК-кровотечение или имевших эрозивно-язвенные изменения без явных признаков кровотечения, развивалась железодефицитная анемия, которая неблагоприятно влияет на функцию органов и систем человеческого организма. Ситуация осложняется тем, что у многих пациентов, принимавших АТС, имеются также серьезные факторы риска, такие как пожилой возраст, язвенный анамнез (в т. ч. осложненные язвы), сопутствующий прием НПВП и инфекция *H. pylori*. Среди обследованных больных лишь 27,1% на момент развития осложнения получали эффективную профилактику ЖК-кровотечений.

Большинство случаев ЖК-кровотечений в настоящем исследовании были связаны с патологическими изменениями верхних отделов пищеварительной системы. У части больных — 11,3%, источ-

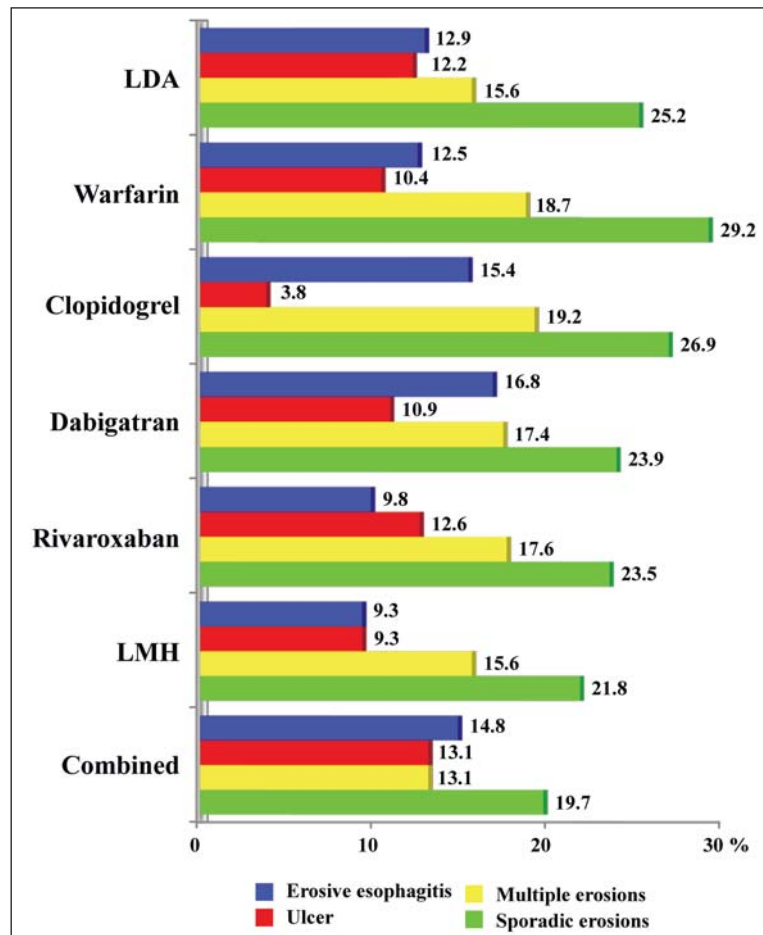


Рис. 4. Эрозивно-язвенные изменения желудка и/или ДПК на фоне приема различных АТС.

Fig. 4. Erosive and Ulcerous Changes of Stomach and/or Duodenum at the Background of Different ATA.

An elderly age, ulcer history, concomitant intake of NSAIDs, and *H. pylori* infection were associated with a reliably higher incidence of GI bleeding. The male sex, elderly age, ulcer history, smoking, NSAIDs, and *H. pylori* increased the risk of development of ulcers and multiple erosions of stomach and duodenum. Gastralgia was not associated with the risk of development of a GI bleeding or erosive and ulcerous changes in subjects who received ATA.

The data obtained support the idea of a considerable clinical and social problem of complications related to use of ATA. More than a fourth of patients examined had life-threatening complications: GI bleeding, ulcers and multiple erosions of stomach and/or duodenum. Subjects who had experienced a GI bleeding or had serious erosive and ulcerous changes without obvious bleeding signs developed iron deficiency anemia that affects adversely the function of human organs and systems. The situation is aggravated by the fact that many patients who took ATA had also such serious risk factors as elderly age, ulcer history (including complicated ulcers), con-

Таблица 2. Влияние факторов риска на развитие ЖК-кровотечений из желудка и/или ДПК и серьезной эндоскопической патологии (язвы или множественные эрозии желудка/ДПК).**Table 2. Influence of risk factor on the development of GI bleeding from stomach and/or duodenum and serious endoscopic pathology (ulcers or multiple erosions of stomach/duodenum).**

Risk Factor		GI Bleeding (n=43)		Ulcers and Multiple Erosions (n=193)	
		Prevalence, %	P	Prevalence, %	P
Sex	Female	6.6	0.875	19.7	<0.001
	Male	6.3		29.6	
Age	≥65 years	12.5	0.012	37.5	<0.001
	<65 years	6.0		28.7	
Ulcer history	Yes	9.9	0.0045	35.8	<0.001
	No	5.9		27.7	
Smoking	Yes	6.9	0.078	30.8	0.038
	No	5.1		24.3	
NSAIDS	Took	8.5	0.041	34.8	<0.001
	Did not take	5.4		25.7	
H. pylori	Present	7.9	0.027	34.4	<0.001
	Absent	4.2		20.8	
Gastralgia	Present	6.1	0.873	27.4	0.104
	Absent	6.7		29.3	

Примечание. Risk Factor — фактор риска; GI Bleeding — ЖК-кровотечение; Ulcers and Multiple Erosions — язвы и множественные эрозии; Prevalence — частота; Sex — пол; Female — женский; Male — мужской; Age — возраст; years — лет; Ulcer history — язвенный анамнез; Yes — да; No — нет; Smoking — курение; NSAIDS — НПВП; Took — принимали; Did not take — не принимали; Present — есть; Absent — отсутствует; Gastralgia — гастралгия.

ник кровотечения не был установлен. Эти данные в целом соответствуют литературным. Так, в цитированном выше РКИ RE-LY, среди всех ЖК-кровотечений, развившихся на фоне приема варфарина, 75% имели источником повреждение верхних, и лишь 25% — нижних отделов пищеварительной системы. На фоне дабигатрана соотношение источников кровотечения было несколько иным: 53% располагались в верхних, и 47% в нижних отделах пищеварительной системы [6].

В работе К. Thomopoulos и соавт., представившей ретроспективный анализ 111 случаев ЖК-кровотечений на фоне приема варфарина, наиболее частым источником кровопотери оказались язвы и эрозии желудка и ДПК — соответственно, 47,0% и 10,8%, а в 29,7% случаев источник кровотечения не был установлен [9].

Аналогичные данные были показаны Т. Rubin и соавт., которые исследовали источники ЖК-кровотечения у 98-и больных, получавших варфарин. Ими оказались язвы желудка и/или ДПК — 17,0%, эрозии желудка — 18,2%, эрозии ДПК — 9,1%, эзофагит — 11,4%, ангиодисплазия — 10,2%, синдром Меллори-Вейса — 9,4% и варикозно расширенные вены пищевода — у 2,3%. У 21,6% пациентов источник ЖК-кровотечения не был определен [10].

В отношении «неизвестных» источников кровотечения (в настоящей работе их было 11,3%), можно высказать следующие соображения. Во-первых, это может быть повреждение тонкой кишки, которое нельзя выявить при ЭГДС и КС. Для диагностики поражения тощей и подвздошной кишки следует использовать специальные эндоскопические методы — в частности, видеокапсульную эндоскопию. Но эта методика, к сожалению, в силу ряда причин не была доступна в настоящем

comitant NSAIDS, and *H. pylori* infection. Among the patients examined, only 27.1% received an effective prophylaxis for GI bleeding at the time of complication development.

In this study, most cases of GI bleeding were related to pathological changes in the upper digestive system. In a fraction of patients — 11.3%, the source of bleeding was not identified. In general, these data correspond to literature. In the afore-mentioned RE-LY RCS, among all GI bleedings that developed at the background of warfarin, in 75% the source was the damage of the upper digestive system and only in 25% — the lower digestive system damage. At the background of dabigatran, the correlation between bleeding sources was somewhat different: 53% sources were located in the upper and 47% — in the lower digestive system [6].

In the paper of K. Thomopoulos et al., which is a retrospective analysis of 111 cases of GI bleeding at the background of warfarin, the most frequent source of blood loss was ulcers and erosions of stomach and duodenum — 47.0% and 10.8%, respectively, and in 29.7% of cases the source of bleeding was not identified [9].

Similar data were shown by T. Rubin et al., who studied sources of GI bleeding in 98 patients who received warfarin. They were ulcers of stomach and/or duodenum — 17.0%, stomach erosions — 18.2%, duodenum erosions — 9.1%, esophagitis — 11.4%, angiodysplasia — 10.2%, Mallory-Weiss syndrome — 9.4%, and varicose veins of esophagus — 2.3%. In 21.6% of patients, the source of GI bleeding was not determined [10].

As regards 'unknown' sources of bleeding (there were 11.3% of them in this paper), the following considerations can be said. Firstly, it might be a small

исследовании. С другой стороны, кровопотеря может быть связана с ультраструктурным повреждением слизистой пищеварительной системы с формированием «микроэрозий» и диapedезным кровоизлиянием низкой интенсивности. В этом случае конкретный источник кровотечения после его остановки с помощью терапевтических средств будет недоступен для выявления.

Провели анализ субъективных жалоб, которые испытывают пациенты, получающие АТС. Как было отмечено выше, примерно половина больных с лекарственным повреждением пищеварительной системы испытывает гастралгии и диспепсические явления. Однако четко связать эти жалобы с приемом АТС не представляется возможным, поскольку четкой корреляции между субъективными жалобами, развитием эрозивно-язвенных изменений и ЖК-кровотечения нет. Кроме этого, большинство пациентов имели дополнительные факторы, негативно влияющие на состояние пищеварительной системы и способные вызывать неприятные ощущения. Так, треть больных принимали НПВП, а более половины были инфицированы *H. pylori*. Приходится признать, что при диагностике серьезных нежелательных реакций, связанных с АТС, нельзя ориентироваться только на субъективные ощущения больного. Лишь эндоскопическое обследование и лабораторные тесты (такие, как снижение гемоглобина или анализ кала на скрытую кровь) позволяют вовремя диагностировать повреждение слизистой оболочки.

Анализ частоты и характера эндоскопических изменений верхних отделов ЖКТ, которые выявляются на фоне приема АТС, показал, что в подавляющем большинстве случаев у больных выявлялись единичные или множественные эрозии, или язвы желудка. По сути, эндоскопическая картина на фоне приема АТС близка тем изменениям, которые наблюдаются на фоне приема НПВП («НПВП-гастропатия») или антиостеопоретических препаратов (бисфосфонаты) [11, 12].

Достаточно часто наблюдали эрозивный эзофагит (13,2%), что свидетельствует о способности АТС оказывать негативное влияние и на слизистую пищевода. Хорошо известно, что ряд АТС — такие как НДА и дабигатран, могут вызывать повреждение слизистой и существенно повышать риск развития осложненных форм ГЭРБ. При этом более трети больных испытывали типичные для этой патологии жалобы — изжогу и отрыжку. С другой стороны, на высокую частоту ГЭРБ у обследованных пациентов могли влиять такие факторы риска, как прием НПВП и курение.

Не выявили существенного отличия в частоте и характере эндоскопических изменений при использовании различных АТС, за исключением более высокой частоты эрозивного эзофагита при использовании дабигатрана. Способность вызывать серьезное поражение пищевода характерна для этого препарата. Дабигатран этексилат является «пролекарством»,

bowel damage that cannot be detected by EGD and CS. For diagnostics of jejunum and ileum damage, special endoscopic methods should be used, in particular, video capsule endoscopy. Unfortunately, for a number of reasons, that method was not available in the present study. On the other hand, blood loss could be related to an ultrastructural damage of the digestive system's mucous membrane involving formation of 'micro-erosions' and diapedetic hemorrhage of low intensity. In such case, the specific source of bleeding, after its therapeutic hemostasis, will be inaccessible for finding.

Analysis of subjective complaints experienced by patients who receive ATA has been undertaken. As mentioned above, approximately half of patients with drug-induced damage of their digestive system suffer from gastralgia and dyspeptic events. However, it does not seem possible to establish clearly a link between such complaints and ATA administration because there is no clear-cut correlation between subjective complaints, development of erosive and ulcerous changes and GI bleeding. Besides, most patients had additional factors that adversely affect the digestive system condition and can cause unpleasant sensations. For instance, a third of patients received NSAIDS, while more than a half were infected with *H. pylori*. One has to admit that in diagnosing serious adverse responses related to ATA, one should not be guided only by patient's subjective sensations. Only endoscopic examination and laboratory tests (such as hemoglobin decrease or stool test for hidden blood) allow diagnosing mucous membrane damage timely.

Analysis of prevalence and nature of endoscopic changes in the upper GIT, which are found at the background of ATA administration, has shown that in the vast majority of cases, patients were found to have sporadic or multiple erosions or ulcers of stomach. Essentially, the endoscopic pattern at the background of ATA administration is close to the changes observed at the background of administration of NSAIDS ('NSAIDS gastropathy') or anti-osteoporetic drugs (bisphosphonates) [11, 12].

Erosive esophagitis was observed quite frequently (13.2%), which evidences ATA ability to render an adverse influence on esophagus mucous membrane. It is well known that a number of ATA, such as LDA and dabigatran, can cause mucous membrane damage and significantly increase the risk of development of complicated types of GERD. More than a third of patients experienced complaints typical for this pathology: burning sensation and belching. On the other hand, such risk factors as NSAIDS intake and smoking could affect high incidence of GERD in the patients examined.

No significant difference was found in the prevalence or nature of endoscopic changes during use of different ATA, except for a higher prevalent of erosive esophagitis when dabigatran was used.

активация которого происходит под влиянием протеолитических ферментов кишечного содержимого. У него низкая биодоступность (6,5%), что создает предпосылки для поддержания высокой концентрации дабигатрана в кишечном содержимом. В случае дуодено-гастрального и гастроэзофагеального рефлюкса, что часто наблюдается при ГЭРБ, дабигатран может оказывать контактное повреждающее действие на слизистую пищевода. Имеются описания случаев развития множественных эрозий, язв или десквамации слизистой пищевода, возникших на фоне приема данного АТС [13–17]. Статистические данные по этой патологии проведены в работе Y. Toya и соавт., которые оценили результаты ЭГДС у 91-го больного, получавшего дабигатран, и выявили эзофагит у 19-и из них (20,9%). Эзофагит был представлен линейными участками десквамации эпителия, захватывающими нижнюю и среднюю треть пищевода. У 68,4% пациентов эрозивный эзофагит сопровождался выраженной изжогой и дисфагией [18].

Необходимо отметить, что частота язв и множественных эрозий желудка и/или ДПК у пациентов, получавших НДА и дабигатран, которые могут оказывать прямое повреждающее действие на слизистую, практически не отличалась от частоты аналогичной патологии у лиц, получавших клопидогрел, варфарин, ривароксабан и НМГ, которые прямого повреждающего действия не оказывают. Вероятно, это свидетельствует о том, что развитие лекарственных осложнений желудка на фоне приема АТС обусловлено их системным действием на коагуляцию, и определяется нарушением формирования тромба при повреждении слизистой, связанном с другими факторами — НПВП или *H. pylori*.

Была показана роль факторов риска в развитии ЖК-кровотечения и эрозивно-язвенных изменений у пациентов, получавших АТС. Так, нежелательные реакции достоверно чаще возникали у лиц ≥ 65 лет, у имевших язвенный анамнез, принимавших НПВП и инфицированных *H. pylori*. Это подтверждает данные, полученные в работах зарубежных коллег. Например, в РКИ RE-LY была показана линейная зависимость развития осложнений от возраста: при использовании дабигатрана частота ЖК-кровотечений у лиц < 65 лет составила 0,89%, > 65 –74 лет — 2,6%, > 75 лет — 5,1% [6].

Данные РКИ и наблюдательных когортных исследований подтверждают большую роль коморбидных заболеваний ЖКТ (в частности, язвенного анамнеза) в развитии осложнений, связанных с приемом АТС. Этот факт не вызывает сомнений, поскольку именно эрозивно-язвенные изменения верхних и нижних отделов ЖКТ наиболее часто становятся источниками кровотечения [19–21].

Инфекция *H. pylori*, как основная причина развития язвы желудка/ДПК и хронического гастрита, на фоне которого могут появляться эрозии, также считается очень важным фактором риска ЖКТ-осложнений при использовании АТС. Этот факт

This drug is characterized by its ability to cause a serious damage of esophagus. Dabigatran etexilate is a 'pro-drug' that is activated under the influence of proteolytic enzymes of the bowel content. It has low bio-availability (6.5%), which predetermines high concentration of dabigatran maintained in the bowel content. In case of duodenogastric and gastroesophageal reflux that is often observed during GERD, dabigatran may render a contact damaging effect on the esophagus mucous membrane. There are descriptions of cases when multiple erosions, ulcers, or desquamation of esophagus mucous membranes developed at the background of this ATA [13–17]. Statistical data on this pathology are given in the paper of Y. Toya et al. who evaluated EGD results in 91 patients who received dabigatran, and found esophagitis in 19 of them (20.9%). Esophagitis was represented by linear fragments of epithelium desquamation that involved the lower and middle third of esophagus. In 68.4% of patients, erosive esophagitis was accompanied with prominent burning sensation and dysphagia [18].

It should be noted that prevalence of ulcers and multiple erosions of stomach and/or duodenum in patients who received LDA and dabigatran that can render a direct damaging effect on a mucous membrane almost did not differ from prevalence of a similar pathology in subjects who received clopidogrel, warfarin, rivaroxaban, and LMH that do not render a direct damaging effect. This probably indicates that development of drug-induced gastric complications at the background of ATA is due to their systemic action on coagulation and determined by thrombus formation disturbance during mucous membrane damage related to other factors — NSAIDs or *H. pylori*.

The role of risk factors in the development of GI bleeding and erosive and ulcerous changes in patients who received ATA has been shown. Adverse responses occurred reliably more frequent in subject of ≥ 65 years of age, who had ulcer history, received NSAIDs, and had *H. pylori* infection. This supports the data obtained by foreign colleagues. For instance, RE-LY RCS showed linear dependency of development of complications on age: during dabigatran use, the incidence of GI bleeding in subjects of < 65 years of age amounted to 0.89%, > 65 –74 years of age — 2.6%, > 75 years of age — 5.1% [6].

The data of RCS and observational cohort studies prove an important role of comorbid GIT diseases (in particular, ulcer history) in the development of complications related to ATA administration. This fact is beyond question because these are erosive and ulcerous changes of upper and lower GIT that become sources of bleeding most frequently [19–21].

H. pylori infection as the main reason for development of stomach/duodenum ulcer and chronic gastritis, at the background of which erosions might occur, is also considered a very important risk factor

подтверждает исследование J. Lauffenburger и соавт., которые наблюдали когорту из 21033 больных, получавших дабигатран. ЖК-кровотечение развилось у 446 (2,1%) больных, при этом наличие *H. pylori* увеличивало риск этого осложнения более чем в 4,5 раза (отношение шансов 4,75, 95% ДИ 1,93–11,68) [22]. Серия работ, в т. ч. наше исследование, подтверждает существенную роль *H. pylori* в развитии осложнений, связанных с приемом НДА и НПВП [23, 24].

Курение также ассоциировалось с достоверным повышением риска развития эрозивно-язвенных изменений. Никотин и компоненты табачного дыма способны стимулировать желудочную секрецию, вызывать воспаление слизистой и оказывать на нее прямое повреждающее действие. Все это повышает вероятность развития нежелательных реакций при использовании АТС [25–27].

Таким образом, ЖКТ-осложнения, возникающие на фоне приема АТС — серьезная проблема, требующая изучения, своевременного контроля и адекватной профилактики. У большинства пациентов, получавших различные АТС, развиваются эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ, что может стать причиной возникновения жизнеугрожающего кровотечения. В появлении данной патологии имеют значение такие факторы риска, как пожилой возраст, язвенный анамнез, сопутствующий прием НПВП и инфицированность *H. pylori*. Их следует учитывать при назначении АТС: выполнять своевременную эрадикацию *H. pylori*, ограничивать использование НПВП, пропагандировать отказ от курения, проводить адекватную медикаментозную профилактику ЖК-кровотечений.

for GIT complications during ATA administration. This fact is supported by the study of J. Lauffenburger et al. who observed a cohort of 21033 patients who received dabigatran. GI bleeding developed in 446 (2.1%) patients, wherein presence of *H. pylori* increased the risk of this complication more than 4.5-fold (odds ratio 4.75, 95% CI 1.93–11.68) [22]. A number of papers including our study support an important role of *H. pylori* in the development of complications related to LDA and NSAIDS administration [23, 24].

Smoking was also associated with a reliable increase of the risks of developing erosive and ulcerous changes. Nicotine and tobacco smoke components are able to stimulate gastric secretion, cause mucous membrane inflammation and render a direct damaging effect on it. All of it raise the probability of developing adverse response during ATA administration [25–27].

So, GIT complications occurring at the background of ATA are a serious problem that requires investigation, prompt control, and adequate prophylaxis. Most patients who received various ATA develop upper GIT erosions and ulcers that might give rise to a life-threatening bleeding. Such risk factors as elderly age, ulcer history, concomitant NSAIDS, and *H. pylori* infection are significant in the development of this pathology. They must be taken into consideration when ATA are prescribed: it is necessary to perform timely eradication of *H. pylori*, limit use of NSAIDS, advocate smoking cessation, carry out adequate medicinal preventive care for GI bleeding.

Литература

1. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. *Науч.-практ. ревматология*. 2017; 55 (6): 675-684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
2. Weitz J.I., Jaffer I.H., Fredenburgh J.C. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Res*. 2017; 6: 985. DOI: 10.12688/f1000research.11174.1. PMID: 28713563
3. Deutsch D., Boustière C., Ferrari E., Albaladejo P., Morange P.E., Benamouzig R. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2017; 10 (6): 495-505. DOI: 10.1177/1756283X17702092. PMID: 28567119
4. Hsu P.I., Tsai T.J. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21 (35): 5049-5055. DOI: 10.2174/1381612821666150915104800. PMID: 26369688
5. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23 (11): 1954-1963. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954. PMID: 28373761
6. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., Yang S., Alings M., Kaatz S., Hohnloser S.H., Diener H.C., Franzosi M.G., Huber K., Reilly P., Varrone J., Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011; 123 (21): 2363-2372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. PMID: 21576658
7. Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник Росстата. М.; 2017: 170.
8. Загородный Н.В. Некоторые статистические данные об эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов в РФ за 2014–2015 годы. *Лидер мнений*. 2017; 3: 12-18.

References

1. Moroz E.V., Karateyev A.E., Kryukov E.V., Chernetsov V.A. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (6): 675-684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684. [In Russ.]
2. Weitz J.I., Jaffer I.H., Fredenburgh J.C. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Res*. 2017; 6: 985. DOI: 10.12688/f1000research.11174.1. PMID: 28713563
3. Deutsch D., Boustière C., Ferrari E., Albaladejo P., Morange P.E., Benamouzig R. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2017; 10 (6): 495-505. DOI: 10.1177/1756283X17702092. PMID: 28567119
4. Hsu P.I., Tsai T.J. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21 (35): 5049-5055. DOI: 10.2174/1381612821666150915104800. PMID: 26369688
5. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23 (11): 1954-1963. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954. PMID: 28373761
6. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., Yang S., Alings M., Kaatz S., Hohnloser S.H., Diener H.C., Franzosi M.G., Huber K., Reilly P., Varrone J., Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011; 123 (21): 2363-2372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. PMID: 21576658
7. Healthcare in Russia. 2017. Statistical collection of Rosstat. Moscow; 2017: 170. [In Russ.]
8. Zagorodny N.V. Some statistical data on hip and knee arthroplasty in the Russian Federation for 2014-2015. *Opinion Leader*. 2017; 3: 12-18. [In Russ.]

9. Thomopoulos K.C., Mimidis K.P., Theocharis G.J., Gatopoulou A.G., Kartalis G.N., Nikolopoulou V.N. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (9): 1365-1368. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1365. PMID: 15761977
10. Rubin T.A., Murdoch M., Nelson D.B. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58 (3): 369-373. DOI: 10.1067/S0016-5107(03)00010-5. PMID: 14528210
11. Карамеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер. архив.* 2008; 80 (5): 62–66. PMID: 18590118
12. Карамеев А.Е. Лечение бисфосфонатами и патология пищевода. *Совр. ревматология.* 2010; 3: 73-79.
13. Wood M., Shaw P. Pradaxa-induced esophageal ulcer. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: pii: bcr2015211371. DOI: 10.1136/bcr-2015-211371. PMID: 26452739
14. Singh S., Savage L., Klein M., Thomas C. Severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: pii: bcr2013009139. DOI: 10.1136/bcr-2013-009139. PMID: 23608859
15. Izumikawa K., Inaba T., Mizukawa S., Kawai Y., Sakakihara I., Ishikawa S., Miyoshi M., Wato M., Kawai K. Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2014; 111 (6): 1096-1104. PMID: 24898488
16. Scheppach W., Meesmann M. Exfoliative esophagitis while taking dabigatran. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015; 140 (7): 515-518. DOI: 10.1055/s-0041-101313. PMID: 25826037
17. Okada M., Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. *Endoscopy.* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E23-E24. DOI: 10.1055/s-0031-1291503. PMID: 22396259
18. Toya Y., Nakamura S., Tomita K., Matsuda N., Abe K., Abiko Y., Orikasa S., Akasaka R., Chiba T., Uesugi N., Sugai T., Matsumoto T. Dabigatran-induced esophagitis: the prevalence and endoscopic characteristics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 31 (3): 610-614. DOI: 10.1111/jgh.13024. PMID: 26102078
19. Vicente V., Martín A., Lecumberri R., Coll-Vinent B., Suero C., González-Porras J.R., Marco P., Mateo J., Roldán V., Souillard S., Crespo C., Camats M.; Grupo DECOVER. Clinical perspectives on the management of bleeding in patients on oral anticoagulants: the DECOVER Study (DELphi Consensus on oral COagulation and therapy action reVERsal). *Emergencias.* 2017; 29 (1): 18-26. PMID: 28825264
20. Lanas-Gimeno A., Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017; 16 (6): 673-685. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870. PMID: 28467190
21. Albaladejo P., Samama C.M., Sié P., Kauffmann S., Mémier V., Suchon P., Viallon A., David J.S., Gruel Y., Bellamy L., de Maistre E., Romegoux P., Thoret S., Pernod G., Bosson J.L.; GIHP-NACO Study Group. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology.* 2017; 127 (1): 111-120. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001631. PMID: 28410272
22. Lauffenburger J.C., Rhoney D.H., Farley J.F., Gehi A.K., Fang G. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35 (6): 560-568. DOI: 10.1002/phar.1597. PMID: 26044889
23. Карамеев А.Е., Цурган А.В., Мороз Е.В. *Helicobacter pylori* у больных ревматическими заболеваниями: частота инфицированности и оценка эффективности альтернативной схемы эрадикационной терапии. *РМЖ.* 2017; 25 (17): 1220-1224.
24. Карамеев А.Е., Мороз Е.В., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26 (6): 5-17. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17
25. Andersen I.B., Jørgensen T., Bonnevie O., Grønbaek M., Sørensen T.I. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology.* 2000; 11 (4): 434-439. DOI: 10.1097/00001648-200007000-00012. PMID: 10874551
26. Kang J.M., Kim N., Lee B.H., Park H.K., Jo H.J., Shin C.M., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J.H., Kim J.W., Jeong S.H., Lee D.H., Jung H.C., Song I.S. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46 (11): 1295-1301. DOI: 10.3109/00365521.2011.605468. PMID: 21815866
27. Strate L.L., Singh P., Boylan M.R., Piawah S., Cao Y., Chan A.T. A prospective study of alcohol consumption and smoking and the risk of major gastrointestinal bleeding in men. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0165278. DOI: 10.1371/journal.pone.0165278. PMID: 27824864
9. Thomopoulos K.C., Mimidis K.P., Theocharis G.J., Gatopoulou A.G., Kartalis G.N., Nikolopoulou V.N. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (9): 1365-1368. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1365. PMID: 15761977
10. Rubin T.A., Murdoch M., Nelson D.B. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58 (3): 369-373. DOI: 10.1067/S0016-5107(03)00010-5. PMID: 14528210
11. Karateyev A.E., Nasonova V.A. Development and relapse of gastroduodenal ulcer in patients taking nonsteroid anti-inflammatory drugs: effects of standard risk factors. *Terapevtichesky Arkhiv.* 2008; 80 (5): 62–66. PMID: 18590118. [In Russ.]
12. Karateyev A.E. Bisphosphonate treatment and esophageal disease. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2010; 3: 73-79. [In Russ.]
13. Wood M., Shaw P. Pradaxa-induced esophageal ulcer. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: pii: bcr2015211371. DOI: 10.1136/bcr-2015-211371. PMID: 26452739
14. Singh S., Savage L., Klein M., Thomas C. Severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: pii: bcr2013009139. DOI: 10.1136/bcr-2013-009139. PMID: 23608859
15. Izumikawa K., Inaba T., Mizukawa S., Kawai Y., Sakakihara I., Ishikawa S., Miyoshi M., Wato M., Kawai K. Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2014; 111 (6): 1096-1104. PMID: 24898488
16. Scheppach W., Meesmann M. Exfoliative esophagitis while taking dabigatran. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015; 140 (7): 515-518. DOI: 10.1055/s-0041-101313. PMID: 25826037
17. Okada M., Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. *Endoscopy.* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E23-E24. DOI: 10.1055/s-0031-1291503. PMID: 22396259
18. Toya Y., Nakamura S., Tomita K., Matsuda N., Abe K., Abiko Y., Orikasa S., Akasaka R., Chiba T., Uesugi N., Sugai T., Matsumoto T. Dabigatran-induced esophagitis: the prevalence and endoscopic characteristics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 31 (3): 610-614. DOI: 10.1111/jgh.13024. PMID: 26102078
19. Vicente V., Martín A., Lecumberri R., Coll-Vinent B., Suero C., González-Porras J.R., Marco P., Mateo J., Roldán V., Souillard S., Crespo C., Camats M.; Grupo DECOVER. Clinical perspectives on the management of bleeding in patients on oral anticoagulants: the DECOVER Study (DELphi Consensus on oral COagulation and therapy action reVERsal). *Emergencias.* 2017; 29 (1): 18-26. PMID: 28825264
20. Lanas-Gimeno A., Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017; 16 (6): 673-685. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870. PMID: 28467190
21. Albaladejo P., Samama C.M., Sié P., Kauffmann S., Mémier V., Suchon P., Viallon A., David J.S., Gruel Y., Bellamy L., de Maistre E., Romegoux P., Thoret S., Pernod G., Bosson J.L.; GIHP-NACO Study Group. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology.* 2017; 127 (1): 111-120. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001631. PMID: 28410272
22. Lauffenburger J.C., Rhoney D.H., Farley J.F., Gehi A.K., Fang G. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35 (6): 560-568. DOI: 10.1002/phar.1597. PMID: 26044889
23. Karateyev A.E., Tsurgan A.V., Moroz E.V. *Helicobacter pylori* in patients with rheumatic diseases: the incidence of infection and evaluation of the effectiveness of an alternative regimen of eradication therapy. *Russky Meditsinsky Zhurnal.* 2017; 25 (17): 1220-1224. [In Russ.]
24. Karateyev A.E., Moroz E.V., Tsurgan A.V., Gontarenko N.V. Is *Helicobacter pylori* eradication required for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated erosions and ulcers? *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii.* 2016; 26 (6): 5-17. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17. [In Russ.]
25. Andersen I.B., Jørgensen T., Bonnevie O., Grønbaek M., Sørensen T.I. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology.* 2000; 11 (4): 434-439. DOI: 10.1097/00001648-200007000-00012. PMID: 10874551
26. Kang J.M., Kim N., Lee B.H., Park H.K., Jo H.J., Shin C.M., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J.H., Kim J.W., Jeong S.H., Lee D.H., Jung H.C., Song I.S. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46 (11): 1295-1301. DOI: 10.3109/00365521.2011.605468. PMID: 21815866
27. Strate L.L., Singh P., Boylan M.R., Piawah S., Cao Y., Chan A.T. A prospective study of alcohol consumption and smoking and the risk of major gastrointestinal bleeding in men. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0165278. DOI: 10.1371/journal.pone.0165278. PMID: 27824864

Поступила 14.03.18

Received 14.03.18

Роль трансфузии озонированной эритроцитной массы в восстановлении морфологических изменений миокарда при кровопотере

Г. А. Бояринов¹, И. С. Симутис¹, В. О. Никольский², А. В. Дерюгина³,
Л. В. Бояринова¹, А. С. Гордецов¹, А. Б. Кузнецов³

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

² Нижегородский Областной клинический противотуберкулезный диспансер, Россия, 603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198

³ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Россия, 603950, ГСП-20, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

The Role of Ozonized Erythrocytic Mass Transfusion in the Restoration of Myocardial Morphological Changes during Blood Loss (Experimental Study)

Gennady A. Boyarinov¹, Ionas S. Simutis¹, Viktor O. Nikolsky², Anna V. Deryugina³,
Ludmila V. Boyarionova¹, Alexander S. Gordetsov¹, Alexander B. Kuznetsov³

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

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Anti-tuberculosis Dispensary, 198 Rodionova Str., 603093 Nizhny Novgorod, Russia

³ N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod National Research State University, 23 Gagarin Av., GSP-20, 603950 Nizhny Novgorod, Russia

Цель исследования — оценить роль трансфузии озонированной эритроцитной массы в восстановлении повреждений архитектоники микроциркуляторного русла миокарда и кардиомиоцитов при тяжелой кровопотере.

Материал и методы. Проведено две серии экспериментов по 17 белых беспородных крыс в каждой. Животных наркотизировали тиопенталом натрия (25 мг/кг). Кровопотерю вызывали путем забора у крыс 3 мл крови из хвостовой артерии, что составляет 35% от объема циркулирующей крови. Через час после кровопотери в контрольной серии выполняли трансфузию аутоэритроцитов с физиологическим раствором и инфузию раствора Рингера в соотношении 1:1. В опытной серии крысам вводили аутоэритроциты, обработанные озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 2 мг/л в объеме 3 мл и 3 мл раствора Рингера (соотношение 1:1). Заготовка эритроцитной массы осуществлялась из 3 мл аутокрови, взятой у животных за 3-е суток до эксперимента. На 5-е сутки посттрансфузионного периода в обеих сериях и у 5 интактных животных на фоне внутрибрюшинного введения тиопентала натрия (100 мг/кг) извлекали сердце. На исследование забирали стенку левого желудочка. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Просмотр препаратов и морфометрические исследования осуществляли на микровизоре Vizo-103.

Результаты. Установлено, что применение эритроцитов, обработанных озоном, для коррекции тяжелой кровопотери ограничивает в посттрансфузионном периоде уменьшение числа профилей капилляров и их диаметра, формирование смешанных и гиалиновых тромбов, частично и полностью перекрывающих просвет микрососудов, массивные кровоизлияния, снижение числа профилей ядер, периваскулярный, перичеселлюлярный, перинуклеарный и внутриядерный отек миокардиальной ткани, зоны пересокращения кардиомиоцитов, с их разрывами.

Заключение. Положительная направленность показателей микроциркуляции, плотности васкуляризации и отека миокарда, как прогностических маркеров в оценке потенциала постгипоксической реабилитации поврежденной ткани, при восполнении кровопотери озонированной эритроцитной массой обусловлена антигипоксическим, антиоксидантным и детоксицирующим действием озона на эритроциты и продуктами его реакций — озонидами на организм крыс в посттрансфузионном периоде.

Ключевые слова: кровопотеря; озон; озонированная эритроцитная масса; морфология миокарда

Purpose. To evaluate the role of ozonized erythrocytic mass transfusion in the restoration of damages in the architecture of myocardium microvasculature and cardiomyocytes in case of a severe blood loss.

Materials and Methods. Two batches of experiments were conducted, 17 white outbred rats in each. The animals were anesthetized with thiopental sodium (25 mg/kg). Blood loss was caused by taking 3ml of blood from the tail artery of rats, which is 35% of the circulating blood volume. One hour after the blood loss, transfusion of autoerythrocytes with normal saline solution and Ringer's solution infusion in 1:1 ratio was performed in the control batch. In the experimental

Адресс для корреспонденции:

Ионас Симутис
E-mail: simutis@mail.ru

Correspondence to:

Ionas S. Simutis
E-mail: simutis@mail.ru

batch, 3 ml of autoerythrocytes treated with ozonized saline solution with ozone concentration of 2 mg/l and 3 ml of Ringer's solution (1:1 ratio) were administered to rats. Erythrocyte mass was prepared from 3 ml of the autoblood harvested from the animals 3 days before the experiment. On a post-transfusion day 5, in both batches and in five intact animals, hearts were removed following the intraperitoneal thiopental sodium injection (100 mg/kg). The left ventricle wall specimen from each heart was removed for examination. Histologic sections were stained with hematoxylin and eosin. The preparations were visually examined and morphometric studies were performed using microvisor Vizo-103.

Results. It has been established that administration of ozonized erythrocyte for severe blood loss correction limited the decrease in numbers of capillary profiles and their diameters, formation of mixed and hyaline thrombi fully or partially occluding microvascular lumens, major hemorrhages and reduction of variation of nuclear profiles, decreased perivascular, pericellular, perinuclear, and endonuclear edema of myocardial tissue, cardiomyocyte overconstriction zone, and their ruptures.

Conclusion. The positive trends for microcirculation indices, vascularization density and myocardial edematization as prognostic markers in assessing potential posthypoxic rehabilitation of damaged tissues upon blood loss correction with ozonized erythrocyte mass might be explained by the antihypoxic, antioxidant, and detoxifying actions of ozone on erythrocytes and/or its metabolites (ozonides) in the body post-transfusion.

Keywords: blood loss; ozone; ozonized erythrocyte mass; myocardium morphology

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-27-35

Введение

Тяжелая кровопотеря — проблема, не утрачивающая своей актуальности на фоне достижений современной реаниматологии [1, 2]. Это связано, прежде всего, с высокой летальностью, вследствие закономерно развивающейся на фоне тканевой гипоксии полиорганной недостаточности [1]. Важнейшими патогенетическими факторами ее формирования являются гиповолемия и реологические изменения крови, приводящие к микроциркуляторному блоку, а также значительное морфологическое разобщение структур тканей, обусловленное выраженным интерстициальным и внутриклеточным отеком [1, 3]. Формирующиеся в этих условиях гипоперфузия и ишемическое повреждение миокарда вместе с анемией являются причинами развития сердечной недостаточности в постгеморрагическом периоде, что в свою очередь усугубляет тканевую гипоксию и снижает эффективность интенсивной терапии [1, 3]. Учитывая многокомпонентность лечения миокардиальной дисфункции после тяжелой кровопотери, рациональным была бы модификация облигатных ее компонентов, таких как трансфузия эритроцитной массы. В исследованиях, выполненных нами ранее, была показана высокая эффективность озонирования консервированных эритроцитов *in vitro* [4–6]. В связи с этим цель исследования — оценить роль трансфузии озонированной эритроцитной массы в восстановлении повреждений архитектоники микроциркуляторного русла миокарда и кардиомиоцитов при кровопотери.

Материал и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на белых нелинейных крысах массой 180–220 г. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National

Introduction

Severe blood loss is a problem still relevant at the background of contemporary resuscitation advances [1, 2]. This is related, firstly, to high mortality due to multiple organ failure expectedly developing at the background of tissue hypoxia [1]. Most important pathogenic factors of its formation are hypovolemia and rheological blood changes resulting in microcirculatory occlusion, also significant morphological separation of tissue structures due to prominent interstitial and intracellular edema [1, 3]. Hypoperfusion and ischemic myocardial damage combined with anemia, which form in this situation, are the reasons for cardiac failure during the posthemorrhagic period, which, in turn, aggravates tissue hypoxia and diminishes intensive care efficacy [1, 3]. Taking into account the multicomponent nature of myocardial dysfunction after a severe blood loss, modification of its obligatory components such as erythrocytic mass transfusion would be rational. Our earlier studies have demonstrated high efficacy of preserved erythrocyte ozonization *in vitro* [4–6]. In this connection, the purpose of this study is to assess the role of ozonized erythrocytic mass transfusion in the restoration of damages in the architectonics of myocardium microvasculature and cardiomyocytes in case of a blood loss.

Materials and Methods

The experimental study was performed on white outbred rats weighting 180–220g. The animals care and manipulations with them were carried out following the regulatory documents presented in guidelines «Guide for Care and Use of Laboratory Animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press» and requirements of Russian Health Ministry Order No. 267 dated 19.06.03 «On Approval of Good Laboratory Practice in the Russian Federation».

Blood loss was created by taking 3 ml of blood from the tail artery of rats, which is 35% of the circulating blood volume. The animals were split into 2 batches, 17 animals in each. One hour after the blood loss, transfusion of autoerythrocytes with normal saline solution and Ringer's solution

Academy Press» и требованиями Приказа Минздрава России № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации».

Кровопотерю создавали путем забора у крыс 3 мл крови из хвостовой артерии, что составляет 35% от объема циркулирующей крови. Животные были разделены на 2 серии по 17 особей в каждой. Через час после кровопотери в контрольной серии выполняли трансфузию аутоэритроцитов с физиологическим раствором и раствора Рингера в соотношении 1:1. В опытной серии крысам вводили аутоэритроциты, обработанные озонированным 0,9% раствором NaCl с концентрацией озона 2 мг/л в объеме 3 мл и 3 мл раствора Рингера (соотношение 1:1). Инфузионно-трансфузионную терапию проводили в течение 2-х часов.

Заготовку эритроцитной массы осуществляли из 3 мл аутокрови, взятой у животных за 3-е суток до эксперимента, и включали 2-х кратное отмывание эритроцитов физиологическим раствором с последующим добавлением 0,5 мл консерванта ЦФДА 1 (МНН: Натрия цитрат + Лимонная кислота + Натрия дигидрофосфат + Декстроза + Аденин). Указанную эритроцитную массу хранили в холодильнике при температуре 4°C. В день трансфузии к 1,5 мл аутоэритроцитов добавляли 1,5 мл физиологического раствора в контрольной серии и 1,5 мл озонированного 0,9% раствора NaCl — в опытной. Озонирование физиологического раствора производили непосредственно перед смешиванием его с эритроцитной массой на установке озонаторной терапевтической автоматической УОТА-60-01-«Медозон» (Россия). Последняя изготовлена в соответствии с ТУ 9444-001-11441871-97 и может быть использована в медицинских учреждениях.

На 5-е сутки посттрансфузионного периода в контрольной и опытной серии и у 5 интактных животных на фоне внутрибрюшинного введения тиопентала натрия (100 мг/кг) осуществляли декапитацию крыс, проводили срединную торакотомию, извлекали сердце. На исследование забирали стенку левого желудочка на всю толщину с прилегающей папиллярной мышцей. Гистологические препараты для светоптической микроскопии готовили путем фиксации ткани миокарда в течение 72–96 ч в 10% растворе нейтрального формалина, обезвоживания в спиртах восходящей концентрации и заливки в парафин. Срезы толщиной 7 мкм в количестве 5 из различных мест каждого препарата изготавливали на микротоме SAKURA ACCU-CUT SRM 200, Model: CRM 200 CW (Китай) и окрашивали гематоксилином и эозином. Просмотр гистологических препаратов, регистрацию изображений и морфометрические исследования осуществляли на микровизоре Vizo-103. На каждом срезе, в количестве 10, выбирали поля зрения по методу случайных чисел [7].

Исследовали следующие структуры в интрамуральном слое миокарда: число профилей капилляров (N на 1 мм² площади среза миокарда) их диаметр (d , мкм) и площадь (S , мкм²) поперечного сечения, число профилей ядер (N на 1 мм²) и их площадь (S , мкм²), число профилей перинуклеарного отека (N на 1 мм²) и их площадь (S , мкм²). Площадь экрана, на котором изучали вышеперечисленные показатели, составляла 500 мкм², ув. 63х/0,85.

Статистическую обработку результатов провели с помощью пакетов прикладных программ Biostat и Microsoft Excel с использованием методов одномерной ста-

infusion in 1:1 ratio was performed in the control batch. In the experimental batch, 3 ml of autoerythrocytes treated with ozonized 0.9% NaCl solution with ozone concentration of 2 mg/l and 3 ml of Ringer's solution (1:1 ratio) were administered to rats. The infusion-transfusion therapy was conducted during 2 hours.

Erythrocytic mass was prepared from 3 ml of the autoblood taken from animals 3 days before the experiment; preparation included double washing of erythrocytes with natural saline solution followed by addition of 0.5 ml of preservative CPDA 1 (INN: Sodium Citrate + Citric Acid + Sodium Dihydrogen Phosphate + Dextrose + Adenine). The said erythrocytic mass was kept in a refrigerator at 4°C. On the transfusion day, to 1.5 ml of autoerythrocytes, 1.5 ml of natural saline solution in the control batch and 1.5 ml of ozonized 0.9% NaCl in the experimental batch was added. Saline solution was ozonized immediately before it was mixed with erythrocytic mass using automatic ozonization therapeutic unit UOTA-60-01-Medozon (Russia). The latter was made according to TU 9444-001-11441871-97 and is allowed for use in medical institutions.

On post-transfusion day 5, in the control and experimental batches and in 5 intact animals, the rats were decapitated at the background of thiopental sodium (100 mg/kg), median thoracotomy was performed and the heart was removed. For examination, the left ventricle wall to the whole thickness together with adjacent papillary muscle was taken. Histologic preparations for light-optical microscopy were prepared by myocardial tissue fixation during 72–96 hrs. in 10% neutral formalin solution, dehydration in alcohols of ascending concentrations, and paraffin embedding. 7 µm-thick sections, 5 from different parts of each preparation, were made using microtome SAKURA ACCU-CUT SRM 200, Model: CRM 200 CW (China) and stained with hematoxylin and eosin. Histologic preparations were visually examined, images were recorded, and morphometric studies were carried out with the help of microvisor Vizo-103. On each section, numbering 10, fields of vision were chosen by the random number technique [7].

The following structures in the intramural layer of myocardium were examined: the number of capillary profiles (N per 1 mm² of the myocardium section area), their diameter (d , µm), and cross-section area (S , µm²); the number of nucleus profiles (N and 1 mm²) and their area S (µm²), the number of perinuclear edema profiles (N per 1 mm²) and their area (S , µm²). The area of the screen on which the above indices were studied was equal to 500 µm², magnification was 63x/0.85.

The results were statistically processed with the help of Biostat and Microsoft Excel applied software packages using univariate statistic methods. The results were presented as $M \pm m$, where M is the arithmetic mean and m is the standard error of the mean. To check the hypothesis about the type of distribution, Shapiro–Wilk test was used. Since distribution of signs corresponded to normal, statistic regularities were studied using the Student's t -test. The value of statistical significance of differences was adopted equal to $P \leq 0.05$.

Results and Discussion

On day 5 of the infusion-transfusion therapy for acute blood loss, in the control batch rats, light microscopy found foci of diapedetic and major hemorrhages in myocardium, and prominent pericellular

тистики. Результаты представили в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Для проверки гипотезы о виде распределения применяли метод Шапиро–Уилка. Поскольку распределение признаков соответствовало нормальному, изучение статистических закономерностей осуществляли с применением параметрического критерия Стьюдента. За величину уровня статистической значимости различий принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На 5-е сутки инфузионно-трансфузионной терапии острой кровопотери у крыс контрольной серии в миокарде при световой микроскопии определяли очаги диапедезных и массивных кровоизлияний, сильно выраженный перичеселлюлярный отек (рис. 1, a_1), зоны пересокращений и даже разрывов кардиомиоцитов (рис. 1, b_1). В просвете артериол определяли смешанные тромбы, частично перекрывающие их просвет (рис. 1, d_1), в некоторых артериолах выявляли гиалиновые тромбы, полностью перекрывающие их просвет (рис. 1, c_1), во всех сосудах определяли отек эндотелия и сильно выраженный периваскулярный отек.

У животных опытной серии на 5-е сутки посттрансфузионного периода в миокарде не определяли массивных кровоизлияний; имели место лишь диапедезные кровоизлияния, выраженный перичеселлюлярный отек (рис. 1, a_2), отмечали зоны пересокращений кардиомиоцитов, однако, разрывы их были единичными (рис. 1, b_2). В части артериол определяли смешанные тромбы, частично перекрывающие их просвет (рис. 1, c_2), в небольшой части артериол встречали гиалиновые тромбы неполностью закрывающие их просвет (рис. 1, d_2), во всех сосудах выявляли выраженный периваскулярный отек и отек эндотелия.

Сравнительный анализ морфометрических показателей миокарда у животных контрольной и опытной серий на 5-е сутки посттрансфузионного периода позволил оценить эффективность предварительной обработки эритроцитов озоном. Это проявлялось в определении числа профилей капилляров и их просвета на уровне интактных животных и снижении отека миокардиальной ткани относительно крыс, которым восполнение кровопотери было проведено обычной эритроцитной массой. При этом в контрольной серии число профилей капилляров и их просвет были статистически значимо уменьшенными по сравнению с их величинами у интактных и опытных животных (таблица). Число профилей ядер и их площадь в серии с озонированной эритроцитной массой определяли одинаковыми с интактными животными, но величины этих показатели статистически значимо отличались от таковых в контрольной серии. Число профилей ядер было снижено на 42%, а площадь ядра увеличена на 12,5%. Через 5 суток посттрансфузионного периода перинуклеарный

edema (fig. 1, a_1), a zone of over-contraction and even ruptures of cardiomyocytes (fig. 1, b_1). In the lumen of arterioles, mixed thrombus partially occluding their lumen were detected (fig. 1, d_1); in some arterioles, hyaline thrombus fully occluding their lumen were identified (fig. 1, c_1); in all vessels, endothelium edema and severe perivascular edema were determined.

In the experimental batch animals, on post-transfusion day 5, not major hemorrhages were found in myocardium; there were only diapedetic hemorrhages and prominent pericellular edema (fig. 1, a_2); zones of cardiomyocyte over-contraction were noted, however, their ruptures were sporadic (fig. 1, b_2). In some arterioles, mixed thrombus partially occluding their lumen were found (fig. 1, c_2); in a small fraction of arterioles, hyaline thrombus partially occluding their lumen were encountered (fig. 1, d_2); in all vessels, prominent perivascular edema and endothelium edema were observed.

A comparative analysis of myocardium morphometric indices in control and experimental animals on post-transfusion day 5 has allowed assessing the efficacy of erythrocyte pre-treatment with ozone. This manifested in the number of capillary profiles and their lumens at the level of intact animals and reduced edema of myocardial tissue versus the rats to which the blood loss was made up with conventional erythrocytic mass. In the control batch, the number of capillary profiles and their lumen were statistically significantly lower compared to those values in intact and experimental animals (table 1). The number of nuclei profiles and their areas in the ozonized erythrocytic mass batch were found to be equal to those of intact animals, but the values of these indices were statistically different from those in the control batch. The number of nuclei profiles was decreased by 42% while the nucleus area was increased by 12.5%. On the post-transfusion day 5, perinuclear edema was observed in 79.3% of cases in the control batch and in 38.8% in animals after blood loss made up with ozonized erythrocytic mass. The perinuclear edema area in the experimental batch was established to be 37.6% less versus control. A more prominent pericellular, endonuclear, and perinuclear edema of myocardial tissue in control animals versus experimental was one of the reasons for reduced number of capillary profiles per 1 mm² of the tissue under study and compression of microvessel lumen.

So, the vascularization density and myocardium edema indices, as prognostic markers in the evaluation of the potential of post-hypoxic rehabilitation of damaged tissue, evidence faster restoration of ischemically damaged cardiomyocyte structures both thanks to improved membrane elasticity of transfused erythrocytes under the effect of azone and, probably, due to reduced expression of NO-caused reactions. As it is known that ozonides produced through ozone interaction with membranes of formed elements of blood (fig. 1), stimulate expression by endotheliocytes of nitrogen oxide,

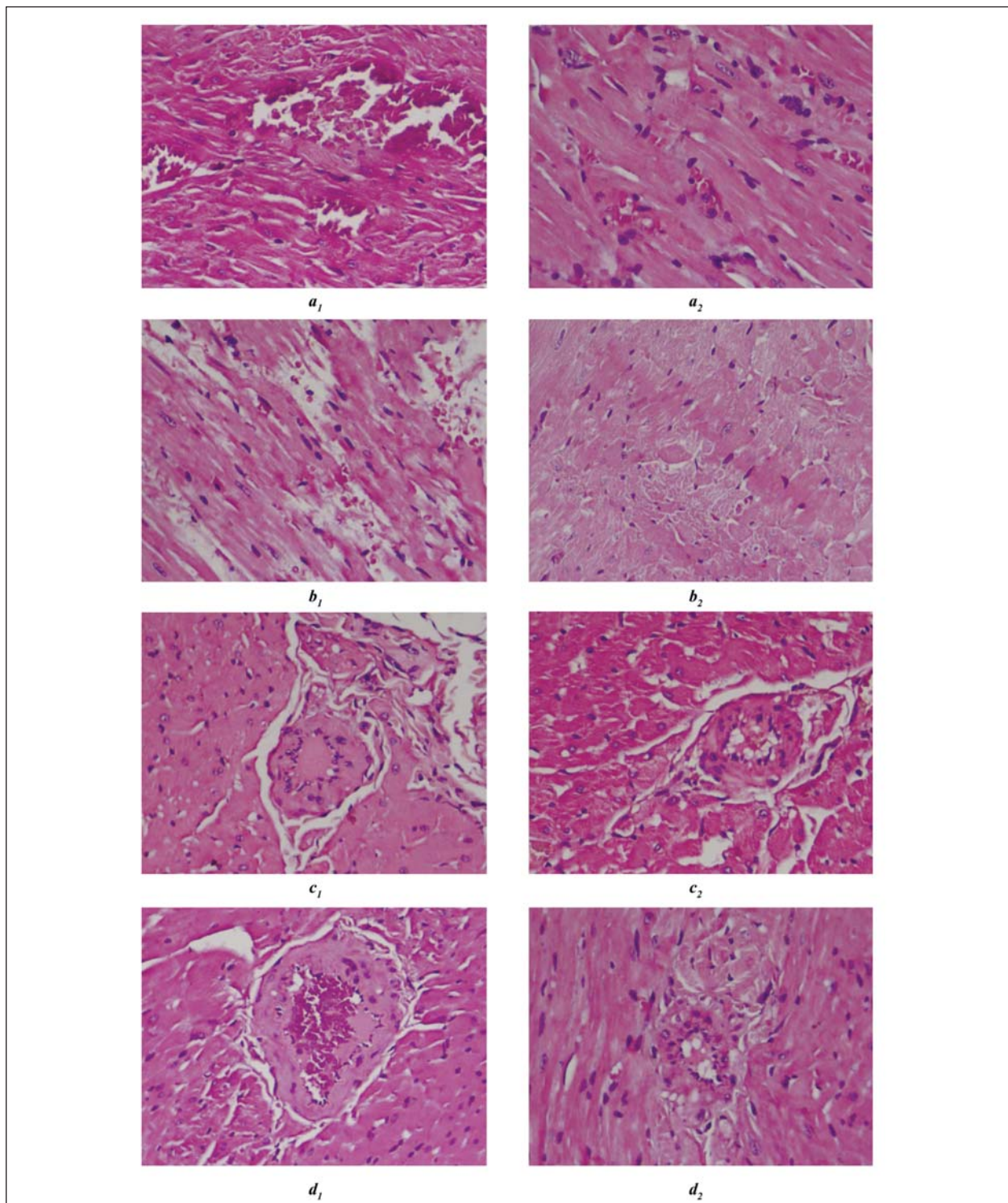


Рис. 1. Структура миокарда левого желудочка контрольной (1) и опытной (2) серий животных на 5-е сутки посттрансфузионного периода.

Fig. 1. The structure of left ventricle myocardium of control (1) and experimental (2) animals on post-transfusion day 5.

Note. a_1 – Focuses of diapedetic and massive hemorrhages, severe pericellular edema; b_1 – cardiomyocyte over-contraction and rupture zones; c_1 – arterioles with hyaline thrombuses fully occluding their lumen; d_1 – mixed thrombuses in arteriole lumen, which partially occlude the lumen; a_2 – Severe pericellular edema; b_2 – zones of cardiomyocyte over-contraction with their sporadic ruptures; c_2 – arterioles with mixed thrombuses partially occluding their lumen; d_2 – arterioles with hyaline thrombuses partially occluding their lumen. Mag. $\times 7$ approximately, lens $\times 20$.

Примечание. a_1 – очаги диапедезных и массивных кровоизлияний, сильно выраженный перицеллюлярный отек; b_1 – зоны пересокращений и разрывов кардиомиоцитов; c_1 – артериолы с гиалиновыми тромбами, полностью перекрывающими их просвет; d_1 – смешанные тромбы в просвете артериол, частично перекрывающие их просвет; a_2 – выраженный перицеллюлярный отек, b_2 – зоны пересокращений кардиомиоцитов, с их единичными разрывами; c_2 – артериолы со смешанными тромбами, частично перекрывающие их просвет; d_2 – артериолы с гиалиновыми тромбами неполностью закрывающие их просвет. УВ. Ок. $\times 7$, об. $\times 20$.

Морфометрические показатели миокарда крыс на 5-е сутки посттрансфузионного периода. **Morphometric Indices of Rat Myocardium on Post-Transfusion Day 5.**

Index	Values of indexes in groups		
	Intact Animals	Control Batch	Experimental Batch
Number of capillary profiles, u/mm ²	2113.1±208.9	1448.3±186.9*	2499.9±243.4 [#]
Capillary diameter, μm	6.2±1.1	5.0±0.8	6.7±0.7 [#]
Number of nuclear profiles, u/mm ²	2324.4±111.0	1593.1±94.2*	2749.9±101.7*, [#]
Capillary cross-section area, μm ²	30.1±1.6	19.6±0.8*	35.2±1.9*, ²
Nucleus area, μm ²	40.5±2.9	44.1±3.7	39.2±1.5 [#]
Number of profiles of perinuclear edemas, u/mm ²	None	1264±36.0	1067±72.0 [#]
Perinuclear edema area, μm ²	None	37.0±0.83	23.1±0.6 [#]
Perinuclear edema prevalence, %	None	79.3±3.43	38.8±6.1 [#]

Note. * — $P<0.05$ of intact animals; [#] — $P<0.05$ of the control batch.

Примечание. Index — показатель; Values of ... in groups — показатель ... в группах; Intact Animals — интактные животные; Control Batch — контрольная серия; Experimental Batch — опытная серия; Number of capillary profiles, u/mmI — число профилей капилляров, ед/мм²; Capillary diameter, μm — диаметр капилляров, мкм; Number of nuclear profiles — число профилей ядер; Capillary cross-section area, μm² — площадь поперечного сечения капилляра, мкм²; Nucleus area — площадь ядер; Number of profiles of perinuclear edemas — число профилей перинуклеарных отеков; Perinuclear edema area — площадь перинуклеарного отека; Perinuclear edema prevalence — распространенность перинуклеарных отеков; None — нет. * — $p<0,05$ от интактных животных; [#] — $p<0,05$ от контрольной серии.

отек встречали в 79,3% случаев в контрольной серии и в 38,8% — у животных после восполнения кровопотери озонированной эритроцитной массой. При этом площадь перинуклеарного отека в опытной серии определялась меньше на 37,6% по сравнению с контрольной. Более выраженный перицеллюлярный, внутриядерный и перинуклеарный отек миокардиальной ткани у животных контрольной серии, по сравнению с опытной, явился одной из причин уменьшения числа профилей капилляров в 1 мм² исследуемой ткани и сдавления просвета микрососудов.

Итак, показатели плотности васкуляризации и отежности миокарда, как прогностические маркеры в оценке потенциала постгипоксической реабилитации поврежденной ткани, свидетельствуют о более быстром восстановлении поврежденных ишемией структур кардиомиоцитов, как за счет улучшения эластичности мембраны трансфузируемых эритроцитов под действием озона, так, вероятно, и вследствие снижения выраженности NO-обусловленных реакций. Ибо известно, что озониды, образующиеся в результате взаимодействия озона с мембранами форменных элементов крови (рис. 1), стимулируют экспрессию эндотелиоцитами оксида азота, последний кроме вазодилатирующего эффекта, обладает мощным антиагрегантным и антиадгезивным действием на тромбоциты и другие клетки крови и, вследствие этого, оказывает благоприятное воздействие на микроциркуляцию [8–12]. В этой связи на снижение уровня постоянно синтезируемого клетками эндотелия NO указывают и выявленные нами изменения в микрососудах миокарда крыс, перенесших тяжелую кровопотерю, которые были более выражены в контрольной серии и проявлялись в уменьшении диаметра и площади поперечного сечения капилляров, отеке эндотелиоцитов, агрегации эритроцитов, образовании смешанных и гиалиновых тромбов.

the latter, in addition to its vasodilatory effect, possessing a powerful antiaggregant and antiadhesive effect on thrombocytes and other blood cells and, therefore, rendering a favorable influence on microcirculation [8–12]. In this connection, the reduced level of NO continuously synthesized by endothelial cells is also indicated by the changes we found in the myocardium microvessels of rats exposed to a severe blood loss, which were more prominent in the control batch and manifested as a smaller diameter and cross-section area of capillaries, edema of endotheliocytes, aggregation of erythrocytes, and formation of mixed and hyaline thrombuses.

Ozone's favorable effect on erythrocytes was shown in our previous papers and by other researchers as well and is explained by that their membranes contain a large quantity of phospholipids with unsaturated fatty acid chains, which double links C=C form a reactive center. In the process of ozonolysis, fatty acid chains break to produce peroxides and other compounds (ozonides), erythrocyte membrane becoming loose and elastic and deformable (fig. 2) [13, 14].

Ozonides produced penetrate into formed elements of blood and activate metabolism therein. In erythrocytes, glycolysis and pentose phosphate cycle are intensified. Because of that, synthesis of high-energy phosphates increases. ATP is generated in energy-dependent processes of erythrocytes, including by contractile proteins, which improves deformability of red cells. Activated mutase shunt of glycolysis results in increased synthesis of 2,3-BPG in erythrocytes, which improves delivery of oxygen to tissues and HbO₂/Hb equilibrium shifts towards hemoglobin peroxides [15–18].

It is known that in critical conditions, a large amount of toxic substances accumulate erythrocyte membrane, which make cell membranes rigid. Ozone oxidizes these substances, promoting improved deformability of erythrocytes. Double links C=C of liposoluble toxic substances are the reactive center. In

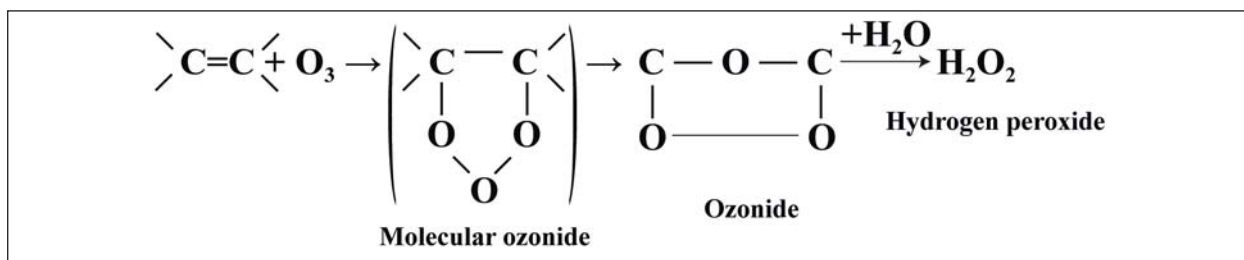


Рис. 2. Схема процесса озонлиза двойных связей цепей жирных кислот.

Fig. 2. Schematic diagram of ozonolysis of double links of fatty acid chains.

Примечание. Molecular ozonide — молекулярный озонид. Для рис. 2, 3: Hydrogen peroxide — пероксид водорода.

Благоприятное действие озона на эритроциты было показано нами в предыдущих работах, а также и другими исследователями и обусловлено тем, что их мембраны содержат большое количество фосфолипидов с ненасыщенными цепями жирных кислот, двойные связи C=C которых образуют реактивный центр. В процессе озонлиза цепи жирных кислот разрываются с образованием перекисей, пероксидов и других соединений (озонидов), а мембрана эритроцитов при этом разрушается и становится эластичной и деформабельной (рис. 2) [13, 14].

Образовавшиеся озониды проникают во внутрь форменных элементов крови и активируют в них метаболизм. В эритроцитах интенсифицируются гликолиз и пентозофосфатный цикл. Вследствие этого, возрастает синтез высокоэнергетических фосфатов. Образовавшаяся АТФ используется в энергозависимых процессах эритроцитов, в том числе сократительными белками, что улучшает деформабельность красных клеток. В результате активации мутазного шунта гликолиза в эритроцитах возрастает синтез 2,3-ДФГ, что облегчает отдачу кислорода тканям и равновесие HbO_2/Hb смещается в направлении восстановленного гемоглобина [15–18].

Известно, что при критических состояниях на мембране эритроцитов накапливается большое количество токсических веществ, которые и обуславливают жесткость мембран клеток. Озон окисляет эти вещества, что способствует улучшению деформабельности эритроцитов. Двойные связи C=C жирорастворимых токсических веществ являются реактивным центром. В процессе озонлиза двойные связи разрываются с образованием перекисей, пероксидов и присоединением группы OH (рис. 3). В результате этих реакций жирорастворимые токсические вещества трансформируются в водорастворимые и выделяются с мочой, т.е. окисление ксенобиотиков озоном приводит к образованию конечных продуктов, аналогичных

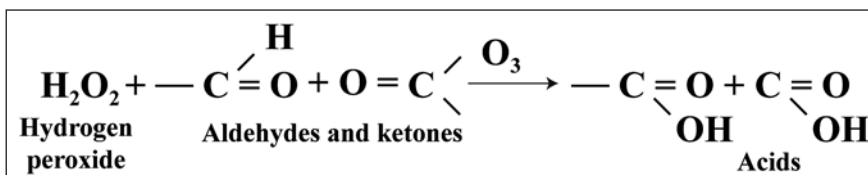


Рис. 3. Схема трансформации жирорастворимых токсических веществ под действием озона в водорастворимые.

Fig. 3. Schematic diagram of transformation of liposoluble toxic substances into water-soluble substances under the action of ozone.

Примечание. Aldehydes and ketones — альдегиды и кетоны; acids — кислоты.

the process of ozonolysis, double links break with generation of peroxides and addition of OH group (fig. 3). As a result of these reactions, liposoluble toxic substances transform into water-soluble substances and are eliminated with urine, i.e. oxidation of xenobiotics by ozone leads to production of end products similar to those that are produced through cytochrome P-450-mediated metabolism in endoplasmic reticulum of liver [16–21].

It is important to note that an excessive amount of reactive oxygen intermediates appearing due to a major blood loss renders an adverse effect on cellular membranes and capillary walls. At present, an intensive discussion is ongoing in literature concerning the three mechanisms of antioxidant protection prevailing over the action of peroxides in case of parenteral use of ozone in hemic and tissue hypoxia conditions: glutathione activation through direct and mediated influence of ozone on the expression of nrf2 factor [20, 21], liquidation of lactate acidosis accompanied with normalization of intracellular enzymatic activity including reduction of MDA in erythrocytes [11, 13, 15], intensification of glycolysis and pentose phosphate cycle accompanied with a faster correction of hypoxia-caused disergosis [14–16].

Hence, as a result of improved microcirculation, rheological properties of blood, intensified activity of erythrocytes' antioxidant system, decreased amount of toxic products on their membranes, and facilitated delivery of oxygen from oxygenated hemoglobin to cells during makeup of acute blood loss by ozonized erythrocytic mass, oxygenation of rats' organs and tissues during the post-transfusion period increases. A consequence thereof is an earlier and fuller restoration

получаемым с участием цитохрома Р-450 в эндоплазматическом ретикулуме печени [16–21].

Важно отметить, что избыточное количество активных форм кислорода, возникающего в результате массивной кровопотери, оказывает отрицательное действие на мембраны клеток и стенки капилляров. В настоящее время в литературе активно обсуждается три механизма превалирования антиоксидантной защиты над действием перекисей и пероксидов при парентеральном применении озона в условиях гемической и тканевой гипоксии: активация глутатиона через прямое и опосредованное влияние озона на экспрессию *prf2* фактора [20, 21], ликвидация лактатацидоза с нормализацией внутриклеточной ферментной активности, в том числе каталазы, со снижением содержания МДА в эритроцитах [11, 13, 15], интенсификация гликолиза и пентозофосфатного цикла, сопровождающегося более быстрой коррекцией обусловленного гипоксией дисэргоза [14–16].

Таким образом, в результате улучшения микроциркуляции, реологических свойств крови, увеличения активности антиоксидантной системы эритроцитов, уменьшения токсических продуктов на их мембране и облегчения отдачи кислорода из оксигемоглобина клеткам при восполнении острой кровопотери озонированной эритроцитной массой возрастает оксигенация органов и тканей крыс в посттрансфузионном периоде. Следствием этого является более раннее и полное восстановление патоморфологических изменений миокарда, развившихся при тяжелой кровопотере, по сравнению с животными контрольной серии. Положительная направленность указанных изменений опосредована антигипоксическим, антиоксидантным и детоксифицирующим действиями озона и продуктов его реакций — озонидов. Исходя из этого, можно говорить о кардиопротекторном действии озона при восполнении тяжелой кровопотери озонированной эритроцитной массой.

Заключение

После коррекции тяжелой кровопотери у крыс трансфузией стандартных консервированных эритроцитов на 5-е сутки посттрансфузионного периода микроциркуляторное русло миокарда характеризуется снижением числа профилей капилляров на 31,5% и уменьшением их просвета (диаметра на 19,4%, площади поперечного сечения на 35%), изменением стенки микрососудов, которые проявляются в нарушении ее проницаемости и отеке эндотелиальных клеток. Нарушения за пределами сосудистой стенки выявляются в формировании диапедезных и массивных кровоизлияний, развитии сильно выраженного периваскулярного отека. Внутрисосудистые изменения проявляются в образовании смешанных и гиалиновых тромбов частично или полностью перекрывающих в некоторых микрососудах их просвет. Формирующиеся

of myocardial pathomorphological changes developed due to a severe blood loss compared to control animals. The positive trend of the said changes is mediated by the anti-hypoxic, antioxidant, and detoxicating effects of ozone and products of its reactions — ozonides. Based on the above, one can speak about cardio-protective action of ozone when a severe blood loss is compensated with ozonized erythrocytic mass.

Conclusion

After correction of a severe blood loss in rats by transfusion of standard preserved erythrocytes, on post-transfusion day 5 the myocardial microvasculature is characterized by decrease of the number of capillary profiles by 31.5% and reduction of their lumen просвета (diameter — by 19.4%, cross-section area — by 35%), microvascular wall change manifesting in its impaired permeability and endothelial cell edema. Disturbances beyond the vascular wall are formation of diapedetic and massive hemorrhages, development of a severe perivascular edema. Intravascular changes manifest in formation of mixed and hyaline thromboses fully or partially occluding lumen in some microvessels. The pathomorphological disturbances of microcirculation forming in myocardium are accompanied with cardiomyocyte damage. A prominent pericellular edema, a zone of cardiomyocyte over-contraction and even rupture is noted; the number of nuclear profiles decreases by 42%, the nuclear area increases by 12.5%; in 79.3% of cases, a perinuclear edema having an area of $37.0 \pm 0.83 \mu\text{m}^2$ are found. All above might be one of the reasons for development of cardiac failure during the post-transfusion period.

Use of erythrocytes treated with ozone to correct a severe blood loss restricts, during the post-transfusion period, damages of myocardial architectonics and microvasculature and disturbances in cardiomyocytes, and assists their earlier and fuller restoration.

патоморфологические нарушения микроциркуляции в миокарде сопровождаются повреждениями кардиомиоцитов. Определяются сильно выраженный перичеллюлярный отек, зоны пересокращений и даже разрывов кардиомиоцитов, уменьшается число профилей ядер на 42%, увеличивается площадь ядра на 12,5%, в 79,3% случаев выявляется перинуклеарный отек, площадь которого составляет $37,0 \pm 0,83 \mu\text{m}^2$. Все это может являться одной из причин развития сердечной недостаточности в посттрансфузионном периоде.

Применение эритроцитов, обработанных озоном, для коррекции тяжелой кровопотери ограничивает в посттрансфузионном периоде повреждения архитектоники микроциркуляторного русла в миокарде и нарушения в кардиомиоцитах, способствует более раннему и полному их восстановлению.

Литература

1. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 66–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65
2. Шифман Е.М., Куликов А.В., Беломестнов С.Р. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 2: 76–78. PMID: 25055500
3. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть II). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (5): 65–94. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94
4. 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.
5. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Мухин А.С., Прилуков Д.Б., Дерюгина А.В. Новые возможности реабилитации консервированных эритроцитов озоном. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2014; 6: 8–12.
6. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Мухин А.С., Дерюгина А.В. Возможности предтрансфузионного кондиционирования консервированных эритроцитов озоном. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2016; 3 (1): 63–68.
7. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина; 1990: 384.
8. Малахов В.А., Белоус А.М., И.Н. Пасюра И.Н., Дорошенко Г.И. Клеточно-метаболические аспекты патогенеза, лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов. Харьков: Ранок; 1999: 175.
9. Перетягин П.В., Мартусевич А.К., Перетягин С.П. Экспериментальная оценка состояния микроциркуляции при системном введении озонированного физиологического раствора. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2015; 2 (1): 54–61.
10. Muñoz A. Design and analysis of studies of the health effects of ozone. *Environ. Health Perspect.* 1993; 101 Suppl 4: 231–235. DOI: 10.1289/ehp.93101s4231. PMID: 8206039
11. Mudd J.B., Dawson P.J., Adams J.R., Wingo J., Santrock J. Reaction of ozone with enzymes of erythrocyte membranes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1996; 335 (1): 145–151. DOI: 10.1006/abbi.1996.0492. PMID: 8914845
12. Jacobs M.T. Adverse effects and typical complications in ozone-oxygen therapy. *Ozonachrichten*. 1983; 1: 193–201.
13. Разумовский С.Д., Зайков Г.Е. Озон и его реакции с органическими соединениями. М.: Наука; 1974: 312.
14. Buyuklu M., Kandemir F.M., Set T., Bakirci E.M., Degirmenci H., Hamur H., Topal E., Kucukler S., Turkmen K. Beneficial effects of ozone therapy on oxidative stress, cardiac functions and clinical findings in patients with heart failure reduced ejection fraction. *Cardiovasc. Toxicol.* 2017; 17 (4): 426–433. DOI: 10.1007/s12012-017-9400-8. PMID: 28097518
15. Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Нижний Новгород: Литтерра; 2003: 240.
16. Бояринов Г.А., Соколов В.В. Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения). Нижний Новгород: Покровка; 1999: 318.
17. Rokitsansky O. Clinical considerations and biochemistry of ozone therapy. *Hospitalis*. 1982; 52: 643–647.
18. Бояринов Г.А., Векслер Н.Ю., Бояринова Л.В., Ахмеров Ф.Ш., Юрьев М.Ю., Горячев М.Е. Детоксифицирующее действие озона. *Казанский мед. журнал*. 2007; 88 (4): 261–263.
19. Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А., Макаров Н.А., Мухин А.С., Германова Т.А., Частов В.П. Коррекция эндотоксикоза направленным воздействием на токсические агенты. *Рос. мед. журнал*. 2004; 3: 29–32.
20. Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А., Макаров Н.А., Мухин А.С., Частов В.П., Буровкин Б.А., Смирнов Н.Ф., Петрова Л.А. Коррекция эндотоксикоза в комплексной интенсивной терапии острого деструктивного панкреатита. *Рос. мед. журнал*. 2004; 4: 14–17.
21. Re L., Rowen R., Travagli V. Ozone therapy and its use in medicine: further comments. *Cardiology*. 2017; 136 (4): 269. DOI: 10.1159/000452618. PMID: 27894109

Поступила 20.03.18

References

1. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (review, part I). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 66–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56–65. [In Russ., In Engl.]
2. Shifman E.M., Kulikov A.V., Belomestnov S.R. Intensive care and anesthesia for blood loss in obstetrics. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014; 2: 76–78. PMID: 25055500. [In Russ.]
3. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (review, part II). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (5): 65–94. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94. [In Russ., In Engl.]
4. 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.]
5. Simutis I.S., Boyarinov G.A., Mukhin A.S., Prilukov D.B., Deryugina A.V. The new possibilities for the rehabilitation of conserved erythrocytes with the use of ozone. *Fizioterapiya, Balneologiya i Reabilitatsiya*. 2014; 6: 8–12. [In Russ.]
6. Simutis I.S., Boyarinov G.A., Mukhin A.S., Deryugina A.V. Possibilities of pre-transfusion conditioning of packed erythrocytes with ozone. *Bioradikaly i Antioksidanty*. 2016; 3 (1): 63–68. [In Russ.]
7. Avtandilov G.G. Medical morphometry. Leadership. Moscow: Meditsina Publishers; 1990: 384. [In Russ.]
8. Malakhov V.A., Belous A.M., Pasyura I.N., Doroshenko G.I. Cell-metabolic aspects of pathogenesis, treatment and prevention of chronic cerebral ischemia and neurodegenerative processes. Kharkov: Ranok; 1999: 175. [In Russ.]
9. Peretyagin P.V., Martusevich A.K., Peretyagin S.P. Experimental evaluation of the microcirculation state in the systemic administration of ozonized saline. *Bioradikaly i Antioksidanty*. 2015; 2 (1): 54–61. [In Russ.]
10. Muñoz A. Design and analysis of studies of the health effects of ozone. *Environ. Health Perspect.* 1993; 101 Suppl 4: 231–235. DOI: 10.1289/ehp.93101s4231. PMID: 8206039
11. Mudd J.B., Dawson P.J., Adams J.R., Wingo J., Santrock J. Reaction of ozone with enzymes of erythrocyte membranes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1996; 335 (1): 145–151. DOI: 10.1006/abbi.1996.0492. PMID: 8914845
12. Jacobs M.T. Adverse effects and typical complications in ozone-oxygen therapy. *Ozonachrichten*. 1983; 1: 193–201.
13. Razumovsky S.D., Zaikov G.E. Ozone and its reactions with organic compounds. Moscow: Nauka; 1974: 312. [In Russ.]
14. Buyuklu M., Kandemir F.M., Set T., Bakirci E.M., Degirmenci H., Hamur H., Topal E., Kucukler S., Turkmen K. Beneficial effects of ozone therapy on oxidative stress, cardiac functions and clinical findings in patients with heart failure reduced ejection fraction. *Cardiovasc. Toxicol.* 2017; 17 (4): 426–433. DOI: 10.1007/s12012-017-9400-8. PMID: 28097518
15. Alekhina S.P., Shcherbatyuk T.G. Ozone therapy: clinical and experimental aspects. Nizhny Novgorod: Litterra; 2003: 240. [In Russ.]
16. Boyarinov G.A., Sokolov V.V. Ozonized artificial circulation (experimental substantiation and results of clinical application). Nizhny Novgorod: Pokrovka; 1999: 318. [In Russ.]
17. Rokitsansky O. Clinical considerations and biochemistry of ozone therapy. *Hospitalis*. 1982; 52: 643–647.
18. Boyarinov G.A., Veksler N.Yu., Boyarionova L.V., Akhmerov F.Sh., Yuryev M.Yu., Goryachev M.E. Detoxifying effect of ozone. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*. 2007; 88 (4): 261–263. [In Russ.]
19. Veksler N.Yu., Boyarinov G.A., Makarov N.A., Mukhin A.S., Germanova T.A., Chastov V.P. Correction of endotoxemia by the oriented action on toxic agents. *Rossiyskiy Meditsinsky Zhurnal*. 2004; 3: 29–32. [In Russ.]
20. Veksler N.Yu., Boyarinov G.A., Makarov N.A., Mukhin A.S., Chastov V.P., Burovkin B.A., Smirnov N.F., Petrova L.A. Correction of endotoxemia within the complex intensive therapy for acute destructive pancreatitis. *Rossiyskiy Meditsinsky Zhurnal*. 2004; 4: 14–17. [In Russ.]
21. Re L., Rowen R., Travagli V. Ozone therapy and its use in medicine: further comments. *Cardiology*. 2017; 136 (4): 269. DOI: 10.1159/000452618. PMID: 27894109.

Received 20.03.18

Оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с риском развития острого почечного повреждения

А. В. Дац, Л. С. Дац

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования —
филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава РФ,
Россия, 664049, г. Иркутск, микр. Юбилейный, д. 100, к. 4

Evaluation of Quality of Medical Care to Patients with the Risk of Developing Acute Kidney Injury

Andrei V. Dats, Ludmila S. Dats

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate education, Russian Medical Academy
of Continuing professional education, Ministry of Health of Russia,
4, 100 Yubileyny microdistrict, 664049 Irkutsk, Russia

Цель работы — проведение анализа качества оказания медицинской помощи пациентам с риском развития острого почечного повреждения.

Материалы и методы. Работа основана на ретроспективном анализе 140 историй болезни пациентов, у которых острое почечное повреждение развилось за время пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии, хирургических и терапевтических отделениях районных больниц Иркутской области с 2012 г. по 2017 г. Истории болезни предоставлены Территориальным фондом обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области. В исследование включены только те истории болезни, с результатами экспертизы которых согласились представители администрации больницы.

Результаты. Неадекватная оценка риска развития острого почечного повреждения выявлена у 61% пациентов. Наиболее распространенными неадекватно оцененными повреждающими факторами были критические состояния — 36% (50/140), сепсис — 27% (38/140) и нефротоксические препараты — 19% (26/140). Среди неадекватно оцененных предрасполагающих факторов, на которые можно влиять, наиболее распространены хронические заболевания сердца — 42% (59/140), дегидратация/гиповолемия — 34% (47/140), хроническая болезнь почек — 29% (41/140) и анемия 25% (35/140). У пациентов с риском развития острого почечного повреждения неадекватное обследование и неадекватное проведение поддерживающей терапии выявлено в 66 и 56%, соответственно. При анализе проведения поддерживающей терапии при риске острого почечного повреждения выделены основные недостатки: не обеспечены волемический объем и перфузионное давление в 45% (63/140) случаев и не прекращено действие нефротоксических и не показанных препаратов в 31% (44/140) случаев.

Заключение. Медицинскую помощь хорошего качества получили 24% пациентов с риском острого почечного повреждения, которое развилось в ОРИТ, хирургических и терапевтических отделениях районных больниц Иркутской области. В 14% случаев развитие острого почечного повреждения при воздействии нефротоксических препаратов, дегидратации/гиповолемии было предсказуемо и предотвратимо.

Ключевые слова: острое почечное повреждение; повреждающие факторы; предрасполагающие факторы; оценка качества оказания медицинской помощи

The purpose of the research: to analyze the quality of medical care of patients who are at risk of developing acute kidney injury.

Materials and methods. The work is based on a retrospective analysis of medical records of 140 patients with an acute kidney injury developed during their stay the intensive care units, surgical and medical units of district hospitals the Irkutsk Oblast over the period from 2012 to 2017.

Results. Inadequate assessment of the risk of an acute kidney injury was identified in 61% of patients. The most common inadequately assessed damaging factors were critical conditions (in 36% (50/140), sepsis (27% (38/140), and nephrotoxic drugs (19% (26/140)). Among inadequately evaluated predisposing factors that could be managed, the following ones were most common: chronic heart disease (in 42% (59/140), dehydration/hypovolaemia (34% (47/140), chronic kidney disease (29% (41/140), and anemia (25% (35/140)). In patients at risk of an acute kidney injury, an inadequate examination and inadequate maintenance therapy were found in 66% and 56% cases, respectively. Analysis of implementation of supporting therapy in patients at risk of an acute kidney injury the following misconducting events were revealed: (i) no optimal volumic

Адресс для корреспонденции:

Андрей Дац
E-mail: avdats@rambler.ru

Correspondence to:

Andrei V. Dats
E-mail: avdats@rambler.ru

and perfusion support (59% (82/140) and (ii) no cancellation of nephrotoxic and improperly prescribed drugs (31% (44/140)).

Conclusions. A good quality medical care restricted only by 24% of patients at risk of an acute kidney injury developed in the ICU, surgical and medical departments of district hospitals of the Irkutsk Oblast. The development of an acute kidney injury when exposed to nephrotoxic drugs and dehydration/ hypovolemia in 14% of cases was predictable and preventable.

Keywords: acute kidney injury; damaging factors; predisposing factors; assessment of the quality of medical care

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-36-45

Введение

ОПП (острое почечное повреждение) — это состояние, возникающее вследствие воздействия хорошо известных факторов, повреждающих почки (нефротоксические препараты, рентгеноконтрастные средства, сепсис, критические состояния, шок, травма, операции на сердце, крупные некардиохирургические операции, ядовитые растения и животные) у пациентов с наличием предрасполагающих факторов (дегидратация/гиповолемия, пожилой возраст, женский пол, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, злокачественные новообразования, анемия) или без них. Необходимо учитывать, что к ОПП могут привести специфические заболевания почек (например, острый интерстициальный нефрит, острые гломерулярные и сосудистые поражения почек) и/или острая постренальная обструктивная нефропатия самостоятельно или совместно с выше перечисленными факторами неспецифического ОПП [1].

Факторы риска, ассоциированные с возникновением и прогрессированием ОПП, продолжают действовать при возникшем ОПП и после его разрешения. Вероятность возникновения, степень тяжести и прогноз при ОПП определяется количеством, типом, продолжительностью воздействия повреждающих и предрасполагающих факторов, а также качеством оказания медицинской помощи [1, 2].

ОПП является предиктором ближайших и отдаленных неблагоприятных исходов и может возникать как внебольнично, так и во время пребывания в стационаре. Потребность в заместительной почечной терапии и риск смерти увеличивается при увеличении степени тяжести ОПП [3–6]. Даже обратимое ОПП и/или небольшое острое снижение функции почек приводит к высокой вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (ХБП), а также к повышению риска смерти [3, 5, 7, 8].

Национальное конфиденциальное исследование результатов исходов и причин смерти пациентов, проведенное в Великобритании, показало, что половина умерших пациентов от ОПП получили недостаточную медицинскую помощь и примерно 12000 жизней можно было спасти каждый год [9]. В большинстве случаев низкое качество медицинской помощи обусловлено недостаточной клинической

Introduction

An acute kidney injury (AKI) is a condition that occurs due to well-known factors damaging the kidneys (nephrotoxic drugs, radiocontrast agents, sepsis, critical conditions, shock, trauma, cardiac surgery, major noncardiac surgery, poisonous plants and animals) in patients with predisposing factors (dehydration/hypovolemia, advanced age, female gender, chronic kidney disease, chronic diseases (heart, lung, liver), diabetes mellitus, malignant neoplasms, anemia) or without them. It must be kept in mind that the AKI can cause specific kidney diseases (for example acute interstitial nephritis, acute glomerular and vascular damage of the kidneys) and/or acute postrenal obstructive nephropathy independently or together with the above factors of the nonspecific AKI [1].

Risk factors associated with the development and progression of the AKI persist even after its resolution. The probability of AKI, its severity and prognosis are determined by the number, type, and duration of exposure to damaging and predisposing factors, as well as the quality of the medical care [1, 2].

The AKI is a predictor of early and distant adverse outcomes and may occur both out of hospital and during the hospital stay. The need for the renal replacement therapy and the risk of death increases with increasing severity of the AKI [3–6]. Even reversible AKI and/or mild acute kidney impairment lead to a high probability of a cardiovascular disease and a chronic kidney disease, as well as to an increased risk of death [3, 5, 7, 8].

The National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) in the UK found that a half of patients died from the AKI received inadequate medical assistance and approximately 12,000 lives could be saved each year [9]. In most cases, a poor quality of medical care was due to lack of clinical assessment, poor understanding of the pathophysiology, inability to use the knowledge in practice and lack of awareness about the risks of development AKI because of poor training of the medical staff [9]. Studies conducted over the past two decades evaluating the AKI revealed the avoidable risk factors, whose assessment and modification allowed to prevent or detect AKI at early and potentially reversible stages [5, 7].

These studies are not enough known among clinicians thus leading to late diagnosis of the AKI, deterior-

оценкой, плохим пониманием патофизиологии, неумением использовать знания на практике и отсутствием осведомленности в отношении рисков развития ОПП за счет недостаточной подготовки медицинских кадров [9]. Исследования, проведенные в течение последних двух десятилетий, посвященные изучению ОПП, установили устранимые факторы риска, оценка и модификация которых позволяет предотвращать или выявлять ОПП на ранних и потенциально обратимых стадиях [5, 7].

Данные исследования недостаточно известны среди клиницистов, что приводит к поздней диагностике ОПП, ухудшению качества лечения, увеличению потребности в заместительной почечной терапии и увеличению частоты неблагоприятных исходов [1].

Цель работы — проведение анализа качества оказания медицинской помощи пациентам с высоким риском развития ОПП.

Материал и методы

Работа основана на ретроспективном анализе историй болезни и экспертиз качества медицинской помощи. В исследование включили 140 историй болезни пациентов, у которых ОПП развилось за время пребывания в ОРИТ, хирургических и терапевтических отделениях районных больниц Иркутской области с 2012 г. по 2017 г. Возраст пациентов — от 25 до 90 лет. Истории болезни предоставлены Территориальным фондом обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области. В исследование включены только те истории болезни, с результатами экспертизы которых согласились представители администрации больниц.

Экспертизу качества оказания медицинской помощи проводили на основании статьи 64 Федерального закона РФ № 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 17.03.18) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [10] и Приказа Минздрава России от 07.07.2015 N 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [11]. Качество оказания медицинской помощи оценивалось согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 января 2012 г. N 17н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Нефрология» [12], клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ОПП Научного общества нефрологов России 2014 [2] и Клиническим Практическим Рекомендациям по Острому Почечному Повреждению (KDIGO) 2012 [1]. Несоблюдение основных национальных и международных рекомендаций по предупреждению ОПП, расценивали как недостаточную или неадекватную медицинскую помощь.

В группу неадекватной оценки риска развития ОПП включили пациентов, у которых не были диагностированы или своевременно устранены повреждающие факторы, а также не было проведено дополнительного обследования по выявлению предрасполагающих факторов.

ОПП диагностировали на основании критериев KDIGO [1]. При этом из-за отсутствия данных почасового диуреза у большинства пациентов для диагностики ОПП использовали только критерии, связанные с динамическим изменением уровня креатинина в крови. ХБП диагностировали на основании Клинических Рекомендаций KDIGO по ХБП [13]. Диагностика сепсиса соответ-

ration in the quality of treatment, an increased need for RRT and increased frequency of adverse outcomes [1].

The purpose of this work was to analyze the quality of medical care of patients at high risk of the AKI.

Materials and Methods

The work is based on a retrospective analysis case records and examinations of the quality of care. The study included 140 case records of patients who developed the AKI during their stay in the ICU, surgical and medical departments of district hospitals of the Irkutsk Oblast over the period from 2012 to 2017. Patients' age ranged from 25 to 90 years. Medical records were provided by the Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance of Citizens of Irkutsk Oblast. The study included only those medical records, whose expert evaluation was accepted by the hospital management.

Examination of the quality of medical care was carried out on the basis of article 64 of Federal Law No. 323-FZ of the Russian Federation as of 21/11/2011 (amended on 17.03.18) «On The Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation» [10] and Order No. 422an of the Ministry of Health of Russia as of 07.07.2015 «On Approval of Criteria for Assessing the Quality of Medical Care» [11]. The quality of medical care was assessed according to Order No. 17n of the Ministry of Health of Russia as of 18.01.2012 «On Approval of the Procedure for Rendering Medical Care to the Adult Population in the Field of Nephrology» [12], clinical guidelines of the Scientific Society of Nephrologists of Russia on the diagnosis and treatment of the AKI 2014 [2] and 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [1]. Failure to comply with key national and international recommendations on prevention of the AKI was considered an insufficient or inadequate medical care.

The group of inadequate assessment of the AKI risk included patients for whom damaging factors had not been diagnosed or timely eliminated, as well as additional examination was not conducted to identify predisposing factors.

The AKI was diagnosed according to KDIGO criteria [1]. Due to the lack of data of hourly urine output in most patients, only criteria related to dynamic changes in the level of blood creatinine were used to diagnose the AKI. CKD was diagnosed according to the KDIGO Clinical Recommendations on CKD [13]. Diagnosis of sepsis complied with the recommendations of international conferences on survival in sepsis (2012 and 2016 versions) [14, 15].

Results and Discussion

To prevent the development of AKI and for its early diagnosis, all patients exposed to damaging factors should be allocated to risk groups in order to identify predisposing factors and to carry out intensive additional support and monitoring activities. An analysis of the adequacy of the AKI risk assessment depending on the effects of damaging and predisposing factors is presented in table 1.

61% (86/140) of the patients did not have an adequate AKI risk assessment.

The most common inadequately assessed damaging factors included critical conditions (heart failure, acute myocardial infarction, stroke, acute respiratory failure, pulmonary edema, PE, coma) (36% (50/140)), sepsis (27% (38/140)), and nephrotoxic antibiotics (amikacin

Таблица 1. Оценка факторов риска ОПП.**Table 1. Assessment of AKI risk factors.**

AKI risk factors	Inadequate assessment, n (%)
Damaging factors	
Hypovolemic shock, n=21	12 (57)
Cardiogenic shock, n=4	3 (75)
Sepsis, n=40	38 (95)
Critical conditions (heart failure, acute myocardial infarction, stroke, acute respiratory failure, pulmonary edema, PE, coma), n=66	50 (76)
Burns, n=4	1 (25)
Nephrotoxic antibiotics (amikacin and gentamicin), n=30	26 (87)
Trauma (craniocerebral injury, skeletal trauma, abdominal and thoracic trauma) n=12	6 (50)
Major surgery, n=12	8 (67)
Predisposing factors	
Dehydration/ hypovolemia, n=74	47 (64)
Advanced age, n=85	45 (53)
Female gender, n=81	44 (54)
Chronic kidney disease, n=57	41 (72)
Chronic heart diseases (ischemic heart disease, cardiac arrhythmia, cardiomyopathy, chronic heart failure, pericarditis), n=75	59 (79)
Chronic lung diseases (bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema), n=21	20 (95)
Chronic liver diseases (chronic hepatitis, cirrhosis, liver failure), n=34	23 (68)
Diabetes mellitus, n=28	17 (61)
Malignant neoplasm (lung cancer, esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, cancer of the uterus), n=15	10 (67)
Anemia, n=57	35 (61)

Note. All surgeries were performed for the abdominal sepsis in patients with ulcerative necrotizing enterocolitis, acute gangrenous cholecystitis, acute pancreatitis, mesenteric thrombosis and diaphragmatic hernia. An inadequate assessment was identified, if the factor was not diagnosed or an AKI risk factor was not taken into account.

Примечание. AKI risk factors — факторы риска ОПП; Inadequate assessment — неадекватная оценка; для табл. 1 и рис. 1: Damaging/ Predisposing factors — повреждающие /предрасполагающие факторы; Hypovolemic shock — гиповолемический шок; Cardiogenic shock — кардиогенный шок; Sepsis — сепсис; Critical conditions (heart failure, acute myocardial infarction, stroke, acute respiratory failure, pulmonary edema, PE, coma) — критические состояния (остановка сердца, острый инфаркт миокарда, инсульт, острая дыхательная недостаточность, отек легких, ТЭЛА, кома); Burns — ожоги; Nephrotoxic antibiotics (amikacin and gentamicin) — нефротоксические антибиотики (амикацин и гентамицин); Trauma (craniocerebral injury, skeletal trauma, abdominal and thoracic trauma) — травма (черепно-мозговая травма, скелетная травма, абдоминальная и торакальная травмы); Major surgery — «крупные» операции; Dehydration/hypovolemia — дегидратация/гиповолемия; Advanced age — пожилой возраст; Female gender — женский пол; Chronic kidney disease — хронические заболевания почек; Chronic heart diseases (ischemic heart disease, cardiac arrhythmia, cardiomyopathy, chronic heart failure, pericarditis) — хронические заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, перикардит); Chronic lung diseases (bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema) — хронические заболевания легких, (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких); Chronic liver diseases (chronic hepatitis, cirrhosis, liver failure) — хронические заболевания печени (хронический гепатит, цирроз печени, печеночная недостаточность); Diabetes mellitus — сахарный диабет; Malignant neoplasm (lung cancer, esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, cancer of the uterus) — злокачественные новообразования (рак легких, рак пищевода, рак желудка, рак кишечника, рак поджелудочной железы, рак матки); Anemia — анемия. Все операции выполнены по поводу абдоминального сепсиса у пациентов с язвенно-некротическим энтероколитом, острым гангренозным холециститом, острым панкреонекрозом, мезентериальным тромбозом и диафрагмальной грыжей. Неадекватную оценку определяли, если фактор не был диагностирован или не учитывался как фактор риска ОПП.

ствовала рекомендациям международных конференций по выживанию при сепсисе от 2012 и 2016 гг. [14, 15].

Результаты и обсуждение

Для предотвращения развития и ранней диагностики ОПП всех пациентов, подвергшихся воздействию повреждающих факторов, необходимо выделять в группы риска с целью выявления предрасполагающих факторов, проведения интенсивного мониторинга и дополнительных поддерживающих мероприятий. Анализ адекватности оценки риска развития ОПП в зависимости от воздействий повреждающих и предрасполагающих факторов представлен в табл. 1.

Не имели адекватной оценки риска развития ОПП 61% (86/140) пациентов.

and gentamicin) (19% (26/140)). Among inadequately evaluated predisposing factors that could be managed, the following ones were most common: chronic heart disease (in 42% (59/140)), dehydration/hypovolaemia (34% (47/140)), chronic kidney disease (29% (41/140)), and anemia (25% (35/140)). The NCEPOD study found that 29% of patients had no adequate assessment of the most important and common AKI risk factors (nephrotoxic medications, comorbidities and hypovolemia) due to misunderstanding of the pathogenesis of the prerenal kidney failure and lack of clinical monitoring of patients [9]. The frequency of inadequate assessment of the AKI risk in our study is twice as much as the same parameter in the NCEPOD study. This discrepancy in the adequacy of the AKI risk assessment is related to the fact that in our study we included only patients from regional hos-

Наиболее распространенными неадекватно оцененными повреждающими факторами были критические состояния (остановка сердца, острый инфаркт миокарда, инсульт, острая дыхательная недостаточность, отек легких, ТЭЛА, кома) — 36% (50/140), сепсис — 27% (38/140) и нефротоксические антибиотики (амикацин и гентамицин) — 19% (26/140). Среди неадекватно оцененных predisposing факторов, на которые можно

было влиять, наиболее распространены хронические заболевания сердца — 42% (59/140), дегидратация/гиповолемия — 34% (47/140), ХБП — 29% (41/140) и анемия — 25% (35/140). В исследовании NCEPOD установлено, что 29% больных не имели адекватной оценки наиболее важных и часто встречающихся факторов риска ОПП (нефротоксические медицинские препараты, сопутствующие заболевания и гиповолемия) за счет непонимания патогенеза преренальной почечной недостаточности и недостаточного клинического наблюдения за больными [9]. Частота неадекватной оценки риска развития ОПП в нашем исследовании превышает данный показатель в исследовании NCEPOD в два раза. Данное различие по адекватности оценки риска развития ОПП связано с тем, что в наше исследование были включены только пациенты из районных больниц. По распространенности неадекватно оцененных повреждающих факторов мы получили схожие данные. Других исследований по адекватности оценки риска развития ОПП мы не обнаружили.

Сравнительная частота повреждающих и predisposing факторов у пациентов с риском ОПП представлена на рис. 1.

Более одного повреждающего фактора выявили у 31% (44/140) пациентов с риском ОПП. Определили у каждого пациента около четырех predisposing факторов. Также было установлено, что в 14% (20/140) случаев развитие ОПП за счет нефротоксических антибиотиков, дегидратации/гиповолемии было предотвратимо при условии своевременной отмены нефротоксических антибиотиков и своевременной коррекции гиповолемии — на основании чего сделаны такие выводы в данном исследовании. Опубликованные работы по ОПП выявили, что до 30% случаев ОПП можно предотвратить за счет проведения простых мероприятий: восполнение объема, неназначение или отмена потенциально нефротоксических препаратов и раннее

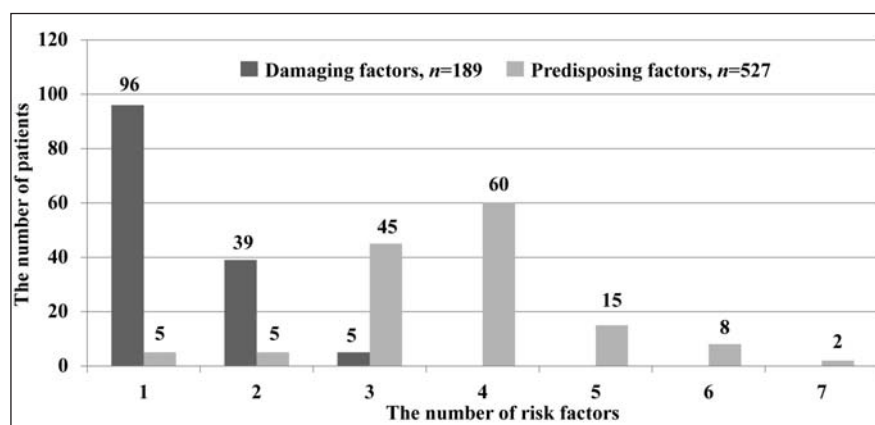


Рис 1. Частота повреждающих и predisposing факторов риска ОПП.

Fig. 1. Incidence of damaging and predisposing risk factors for AKI.

Примечание. The number of risk factors — число факторов риска.

питал. As for the prevalence of inadequately evaluated damaging factors, we got similar data. We have not found other studies on the adequacy of assessing risks of AKI.

A comparative frequency of damaging and predisposing factors in patients at risk of AKI is presented in fig. 1.

More than one damaging factor was found in 31% (44/140) of the patients at risk of AKI. About four predisposing factors were identified in each patient. It was also found that in 14% (20/140) of cases, development of the AKI due to nephrotoxic antibiotics and dehydration/ hypovolemia could be prevented due to the timely withdrawal of nephrotoxic antibiotics and timely correction of hypovolemia. Published works on AKI pointed out that up to 30% of cases of the AKI could be prevented using simple measures: volume replacement, refuse from prescription or withdrawal of potentially nephrotoxic drugs and the early identification of damaging factors, causing rapid progression of the AKI [7, 8].

Table 2 presents an assessment of the implementation of the recommendations on the examination of patients at risk of AKI.

In total, 539 unimplemented examinations were found in 66% (92/140) of patients at risk of AKI, at the average of about 6 examinations for each patient. The following recommendations have not been implemented: on clinical evaluation, including a thorough medical history and physical evaluation of the degree of hydration (in 59% (82/140) of patients), functional and hemodynamic monitoring (in 44% (61/140)), laboratory and imaging examinations of kidneys and retroperitoneal space (46% (64/140)).

A recent study identified an inadequate examination of 33% of patients with the AKI (in total, 515 tests that have not been performed), on the average, nearly three for each patient [10]. The lack of evaluation of the volemic status, diagnosis of sepsis and vital signs (heart rate, blood pressure and respiratory rate) are the main problems, and they have prevented the identification of patients at a high risk of AKI [9].

Таблица 2. Частота невыполнения исследований у пациентов с риском ОПП.
Table 2. The frequency of failure to carry out tests in patients at risk of AKI.

Tests	Number of patients
Case history	59
Physical assessment of the hydration degree	52
Daily measurement of body weight in critically-ill patients	58
Daily fluid balance in critically-ill patients	25
Evaluation of fluid overload in in critically-ill patients	54
Infusion volume tests or the passive leg raising test	45
Placement of an urinary catheter and measurements of hourly urine output in in critically-ill patients	21
Monitoring of blood pressure, heart rate, respiratory rate, saturation	33
Daily monitoring of blood levels creatinine and urea	30
Tests for blood levels potassium, sodium, calcium, phosphorus and chlorides	28
Total protein and protein fractions in blood	24
Complete blood count with the differential	5
Urinalysis with microscopic examination of the sediment and biochemical analysis of urine	8
Laboratory evaluation of hypoperfusion (tests for lactate, bicarbonate and saturation of venous blood) in critically-ill patients	43
Imaging tests (sonography or computed tomography of the kidneys, retroperitoneal space, and small pelvis floor organs)	54
Total	539

Примечание. Tests — исследования; для табл. 2, 3, рис. 1, 2: Number of patients — число пациентов; Case history — сбор анамнеза; Physical assessment of the hydration degree — физикальная оценка степени гидратации; Daily measurement of body weight in critically-ill patients — ежедневное измерение веса тела у пациентов в критическом состоянии; Daily fluid balance in critically-ill patients — определение суточного баланса жидкости у пациентов в критическом состоянии; Evaluation of fluid overload in in critically-ill patients — оценка перегрузки жидкостью у пациентов в критическом состоянии; Infusion volume tests or the passive leg raising test — проведение инфузионных объемных тестов и/или тестов с пассивным поднятием нижних конечностей; Placement of an urinary catheter and measurements of hourly urine output in in critically-ill patients — постановка мочевого катетера и измерение почасового диуреза у пациентов в критическом состоянии; Monitoring of blood pressure, heart rate, respiratory rate, saturation — мониторинг артериального давления, ЧСС, ЧД и сатурации; Daily monitoring of blood levels creatinine and urea — ежедневный контроль креатинина и азота мочевины в крови; Tests for blood levels potassium, sodium, calcium, phosphorus and chlorides — определение калия, натрия, кальция, фосфора и хлоридов крови; Total protein and protein fractions in blood — определение общего белка и белковых фракций крови; Complete blood count with the differential — клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов; Urinalysis with microscopic examination of the sediment and biochemical analysis of urine — анализ мочи с микроскопией осадка и биохимический анализ мочи; Laboratory evaluation of hypoperfusion (tests for lactate, bicarbonate and saturation of venous blood) in critically-ill patients — лабораторная оценка гипоперфузии (определение лактата, бикарбоната и сатурации венозной крови); Imaging tests (sonography or computed tomography of the kidneys, retroperitoneal space, and small pelvis floor organs) — визуализирующие исследования (УЗИ или компьютерная томография почек, забрюшинного пространства и органов малого таза); для табл. 2, 3: Total — всего.

выявление повреждающих факторов, вызывающих быстрое прогрессирование ОПП [7, 8].

В табл. 2 представлена оценка выполнения рекомендаций по обследованию пациентов с риском ОПП.

Всего выявили 539 не выполненных исследований у 66% (92/140) пациентов с риском ОПП, в среднем около 6 для каждого пациента. Не были выполнены рекомендации: по клинической оценке, включающие тщательный сбор анамнеза и физикальную оценку степени гидратации у 59% (82/140), по функциональному и гемодинамическому мониторингу — у 44% (61/140), лабораторному и визуализирующему исследованию почек и забрюшинного пространства — у 46% (64/140).

В недавно проведенном исследовании выявлено неадекватное обследование у 33% пациентов с ОПП, всего 515 не выполненных исследований, в среднем — почти по три для каждого пациента [9]. Отсутствие оценки состояния волемического статуса, диагностики сепсиса и основных физиологических показателей (пульс, артериальное давление и частота дыхания) являются основными недостатками и препятствует выявлению больных с высоким риском ОПП [9].

This study also found that, in most cases, body weight was not measured daily in 85% (58/66) of the critically-ill patients, fluid overload was not assessed in 82% (54/66) of patients, and the volemic status was not monitored by using infusion volume tests and/or the passive leg raising test in 32% (45/66) of cases. According to large multicenter studies, a positive water balance and fluid overload are associated with an increased 60-day mortality rate [16–18].

In order to prevent the development of the AKI, in addition to functional and hemodynamic monitoring and laboratory and instrumental examination, it is important to conduct maintenance activities. The evaluation of the implementation of recommendations related to the supportive therapy in patients at risk of the AKI is shown in table 3.

Recommendations for supportive therapy were not implemented in 56% (78/140) of patients at risk of the AKI. The analysis of the maintenance therapy in patients at risk of an acute kidney injury identified the following major problems: the fluid volume and perfusion pressure were not provided in 45% (63/140) of cases, and nephrotoxic antibiotics and unnecessary drug products were not withdrawn in 31% (44/140) of cases.

Таблица 3. Частота невыполнения рекомендаций по проведению поддерживающей терапии у пациентов с риском ОПП.
Table 3. The frequency of failure to implement recommendations for the maintenance therapy in patients at risk of the AKI.

Recommendations	Number of patients
In the absence of hemorrhagic shock, use isotonic crystalloid solutions at the beginning of the infusion therapy	57
In patients with vascular shock, use vasopressors after restoring the intravascular fluid volume	10
Supporting of oxygenation and hemodynamic parameters during septic shock according to the protocol	13
Avoid hypotension and optimize delivery of oxygen in the perioperative period	6
Do not use aminoglycosides, except in situations where less nephrotoxic drugs are not available	24
Do not use diuretics to prevent the AKI	15
Do not use low dose dopamine to prevent the AKI	31
Support normoglycemia	12
Total	168

Примечание. Recommendations — рекомендации; In the absence of hemorrhagic shock, use isotonic crystalloid solutions at the beginning of the infusion therapy — при отсутствии геморрагического шока, в начале использовать изотонические растворы кристаллоидов; In patients with vascular shock, use vasopressors after restoring the intravascular fluid volume — при сосудистом шоке использовать вазопрессоры после восстановления внутрисосудистого объема жидкости; Supporting of oxygenation and hemodynamic parameters during septic shock according to the protocol — поддержание параметров оксигенации и гемодинамики при септическом шоке согласно протоколу; Avoid hypotension and optimize delivery of oxygen in the perioperative period — в периоперационном периоде избегать гипотензии и оптимизировать доставку кислорода; Do not use aminoglycosides, except in situations where less nephrotoxic drugs are not available — не использовать аминогликозиды, кроме ситуаций, когда недоступны менее нефротоксичные препараты; Do not use diuretics to prevent the AKI — не использовать диуретики для предотвращения развития ОПП; Do not use low dose dopamine to prevent the AKI — не использовать низкие дозы допамина для предотвращения ОПП; Support normoglycemia — поддерживать нормогликемию.

Установили также, что в большинстве случаев пациентам в критическом состоянии ежедневно не измеряли вес тела 85% (58/66), не проводили оценку перегрузки жидкостью 82% (54/66), и не контролировали волемический статус с помощью инфузионных объемных тестов и/или тестов с пассивным поднятием нижних конечностей 32% (45/66). Согласно большим многоцентровым исследованиям положительный водный баланс и перегрузка жидкостью связаны с повышенной 60-дневной летальностью [16–18].

Для предупреждения развития ОПП наряду с функциональным и гемодинамическим мониторингом, лабораторным и инструментальным обследованием, важно проведение поддерживающих мероприятий. Оценка выполнения рекомендаций, связанных с поддерживающей терапией у пациентов с риском ОПП отражена в табл. 3.

Не выполнены рекомендации по проведению поддерживающей терапии у 56% (78/140) пациентов с риском развития ОПП. При анализе проведения поддерживающей терапии при риске ОПП выделены основные не выполненные рекомендации: не обеспечены волемический объем и перфузионное давление в 45% (63/140) случаев и не прекращено действие нефротоксических и не показанных препаратов в 31% (44/140) случаев.

На основании данных анализа рисков развития ОПП, оценки выполнения рекомендаций по обследованию и поддерживающей терапии дана общая оценка качества оказания медицинской помощи, рис. 2.

Медицинскую помощь хорошего качества согласно рекомендациям, получили 24% (33/140) пациентов с риском ОПП, которое развилось в ОРИТ, хирургических и терапевтических отделениях районных больниц. В большинстве случаев у

Based on AKI risk analysis data and assessment of the implementation of the recommendations on examination and supportive therapy, an overall appraisal of the quality of medical care was done (fig. 2).

A good quality medical care was rendered to 24% (33/140) of patients at risk of an acute kidney injury developed in the ICU, surgical and medical departments of district hospitals. In most (55%, 77/140) cases, the organizational deficiencies were combined with deficiencies of clinical care. Attention should be paid to a high incidence of poor clinical observation that may be due to ignorance of national and international recommendations on prevention of AKI or inability to apply the knowledge in practice.

An overall appraisal of the quality of medical assistance was given separately for each unit where patients at risk of the AKI stayed (fig. 3).

Based on the results of a recent analysis of clinical practice in the UK, it was concluded that 50% of patients with the AKI have received a good care. This parameter was even lower (about 30%) in the AKI developed during a hospital stay [11]. The authors also found that among patients with AKI developed during their hospital stay, there was an unacceptable delay in the diagnosis of AKI in 43% of cases; and in 1/5 of cases, the development of the AKI was predictable and preventable [11]. A poor understanding of the pathophysiology and lack knowledge of AKI management, as well as inadequate clinical observation were the reasons for the above problems. It likely reflects problems in training of the medical staff, and the authors recommend to pay particular attention to it taking into account the prevalence and clinical significance of the AKI [11]. The overall assessment of the quality of medical care for the entire period of observation is presented in fig. 4. Similar studies to assess the quality of medical care of patients at risk of the AKI have not been conducted in the Russian Federation.

пациентов недостатки организационные сочетались с недостатками клинического наблюдения 55% (77/140). Заслуживает внимание высокая частота выявления недостатков клинического наблюдения, что может быть связано с незнанием национальных и международных рекомендаций по предупреждению ОПП или неумением использовать знания на практике.

Общая оценка качества оказания медицинской помощи была дана отдельно для каждого отделения, в котором находились пациенты на стадии риска ОПП, рис. 3.

По результатам недавно проведенного анализа клинической практики в Великобритании, был сделан вывод, что 50% больных с ОПП получили «полноценное» лечение. И этот показатель еще ниже (около 30%) при ОПП, развившемся во время пребывания в стационаре [11]. Авторы также выяснили, что среди больных, у которых ОПП возникло во время госпитализации, в 43% случаях наблюдалась недопустимая задержка в диагностике ОПП, а в 1/5 случаев развитие ОПП было предсказуемо и предотвратимо. Причинами вышеперечисленных дефектов были непонимание патофизиологии и отсутствие осведомленности в отношении рисков развития ОПП, а также неадекватное клиническое наблюдение. Вполне вероятно, это отражает недостатки в области подготовки кадров, на что авторы рекомендуют обратить особое внимание, учитывая распространенность и клиническое значение ОПП [11]. Общая оценка качества оказания медицинской помощи в динамике за весь период наблюдения представлена на рис. 4. Аналогичные исследования по оценке качества оказания медицинской помощи

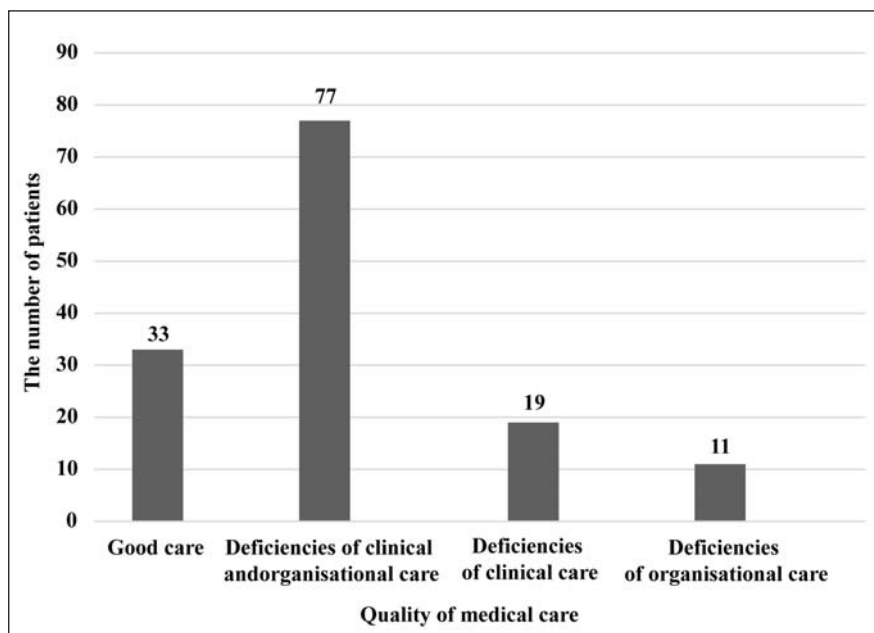


Рис. 2. Общая оценка качества оказания медицинской помощи у пациентов с риском ОПП.

Fig. 2. The overall assessment of the quality of medical care in patients at risk of AKI.

Примечание. Для рис. 2, 3: good care – хорошее качество, deficiencies of clinical and organization care – недостатки клинического наблюдения и организационные; Quality of medical care – качество оказания медицинской помощи.

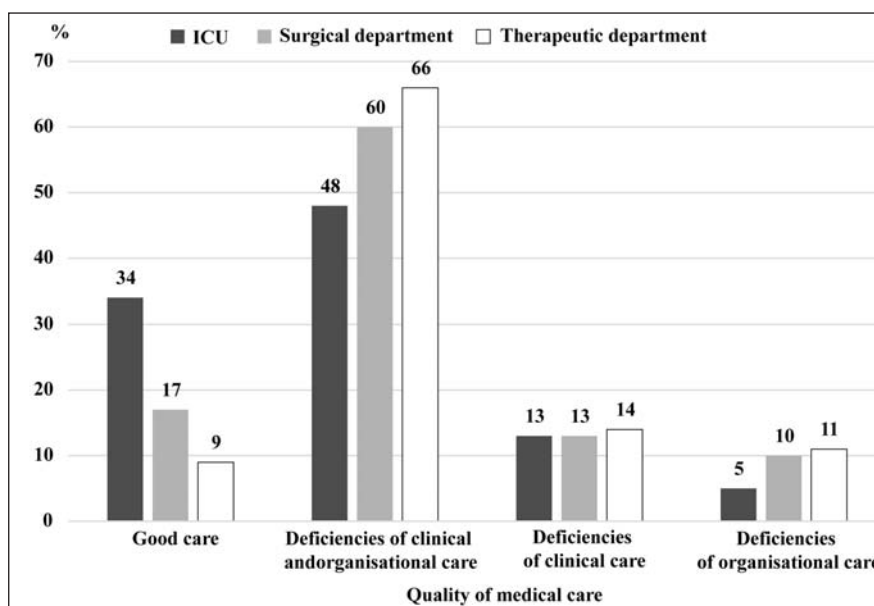


Рис. 3. Общая оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с риском ОПП в отделениях больницы.

Fig. 3. The overall assessment of the quality of medical care to patients at risk of AKI in hospital departments.

Примечание. ICU – ОРИТ; surgical/therapeutic department – хирургическое/терапевтическое отделение.

In the dynamics, the proportion of patients who have received medical care of inadequate quality keeps growing as compared to those who received a good one. This may reflect doctor's inability to carry out an adequate analysis of a medical history with detection

пациентам с риском развития ОПП в Российской Федерации не проводились.

В динамике отмечается постоянное превышение пациентов, получивших медицинскую помощь недостаточного качества над пациентами, получивших медицинскую помощь хорошего качества. Это может отражать невозможность проведения адекватного анализа истории болезни пациента с выявлением недостатков оказания медицинской помощи, а также невыполнение замечаний врачей-экспертов, основанных на приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации [14] по профилю «Нефрология» и клинических рекомендациях по предупреждению ОПП [2]. Доказано, что использование рекомендаций, основанных на доказательствах, приводит к снижению стоимости, улучшению качества и исходов медицинской помощи.

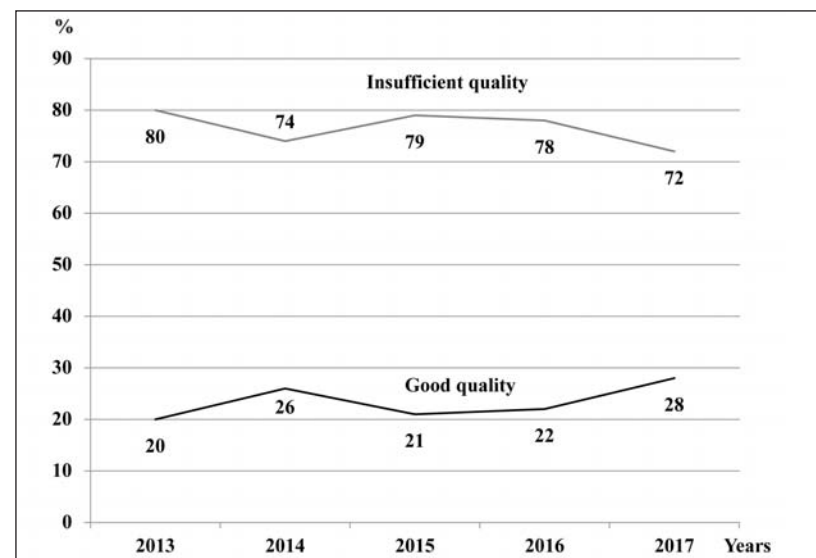


Рис. 4. Общая оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с риском ОПП в динамике.

Fig. 4. An overall appraisal of the quality of medical care in patients at risk of AKI in dynamics.

Примечание. Insufficient/Good quality — недостаточное/хорошее качество; Years — годы.

Заключение

Установили, что медицинскую помощь хорошего качества согласно рекомендациям, получили 24% пациентов с риском ОПП, которое развилось в ОРИТ, хирургических и терапевтических отделениях районных больниц.

У пациентов с риском развития ОПП неадекватное обследование и неадекватное проведение поддерживающей терапии выявлено в 66% и 56% случаев, соответственно.

Неадекватная оценка риска развития ОПП выявлена у 61% пациентов.

В 14% случаев развитие ОПП при воздействии нефротоксических препаратов, дегидратации/гиповолемии было предсказуемо и предотвратимо.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

of defects in medical care, as well as failure to follow recommendation of experts based on the Order of the Ministry of Health of Russia «On Approval of the Procedure for Rendering Medical Care to the Adult Population in the Field of Nephrology» [14] and clinical guidelines for prevention of AKI [2]. It has been proven that the application of evidence-based recommendations leads to cost reduction and improvement of quality and outcomes of the treatment.

Conclusion

The study demonstrated that a good quality medical care was rendered to 24% of patients at risk of an acute kidney injury developed in the ICU, surgical and medical departments of district hospitals.

In patients at risk of an acute kidney injury, an inadequate examination and inadequate maintenance therapy were found in 66% and 56%, respectively.

61% (86/140) of the patients did not have an adequate AKI risk assessment.

The development of an acute kidney injury when exposed to nephrotoxic antibiotics and dehydration/hypovolemia in 14% of cases was predictable and preventable.

Conflict of interests. The authors claim the absence of the conflict of interests.

Study transparency. The study did not have any sponsorship. The researchers bear full responsibility for submission of the final version of the manuscript.

Declaration of financial or other interactions. The authors developed the study concept and design and wrote the manuscripts. The final version of the manuscript was approved by all the authors. The authors did not receive honorarium for the research.

Литература

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (1): 1-138. DOI: 10.1038/kisup.2011.37
2. Андреев А.М., Ватазин А.В., Гуревич К.Я., Захарова Е.Н., Земченков А.Ю., Котенко О.Н., Ильин А.П., Рей С.И., Томилина Н.А., Шилов Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. Научное общество нефрологов России. М.; 2014.
3. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D.C., De Bacquer D., Kellum J.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care.* 2006; 10 (3): R73. DOI: 10.1186/cc4915. PMID: 16696865
4. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D., Bates S., Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (7): 1913–1917. DOI: 10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F. PMID: 16715038
5. Thakar C.V., Christianson A., Freyberg R., Almenoff P., Render M.L. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (9): 2552–2558. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a5906f. PMID: 19602973
6. Joannidis M., Metnitz B., Bauer P., Schusterschitz N., Moreno R., Druml W., Metnitz P.G. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (10): 1692–1702. DOI: 10.1007/s00134-009-1530-4. PMID: 19547955
7. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G., Garg A.X., Parikh C.R. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53 (6): 961–973. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034. PMID: 19346042
8. Wald R., Quinn R.R., Luo J., Li P., Scales D.C., Mamdani M.M., Ray J.G.; University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA.* 2009; 302 (11): 1179–1185. DOI: 10.1001/jama.2009.1322. PMID: 19755696
9. Stewart J., Findlay G., Smith N., Kelly K., Mason M. Adding insult to injury: a review of the care of patients who died in hospital with a primary diagnosis of acute kidney injury (acute renal failure). A report by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. <http://www.ncepod.org.uk/2009aki.htm> 2009
10. Федеральный закон РФ № 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 17.03.18) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 64.
11. Минздрав России. Приказ от 07.07.2015 №422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
12. Минздрав России. Приказ от 18.01.2012 г. №17н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «нефрология».
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (1): 1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.48
14. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941
15. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinghan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255. PMID: 28098591
16. Prowle J.R., Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6 (9): 521–529. DOI: 10.1038/nrneph.2010.100. PMID: 20644583
17. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M., Himmelfarb J., Ikizler T.A., Paganini E.P., Mehta R.L.; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76 (4): 422–427. DOI: 10.1038/ki.2009.159. PMID: 19436332
18. Payen D., de Pont A.C., Sakr Y., Spies C., Reinhart K., Vincent J.L.; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R74. DOI: 10.1186/cc6916. PMID: 18533029

Поступила 28.03.18

References

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (1): 1-138. DOI: 10.1038/kisup.2011.37
2. Andrushev A.M., Vatazin A.V., Gurevich K.Ya., Zakharova E.N., Zemchenkov A.Yu., Kotenko O.N., Ilyin A.P., Rei S.I., Tomilina N.A., Shilov E.M. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute renal damage. Scientific Society of Nephrologists in Russia. Moscow; 2014.
3. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D.C., De Bacquer D., Kellum J.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit. Care.* 2006; 10 (3): R73. DOI: 10.1186/cc4915. PMID: 16696865
4. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D., Bates S., Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (7): 1913–1917. DOI: 10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F. PMID: 16715038
5. Thakar C.V., Christianson A., Freyberg R., Almenoff P., Render M.L. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (9): 2552–2558. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a5906f. PMID: 19602973
6. Joannidis M., Metnitz B., Bauer P., Schusterschitz N., Moreno R., Druml W., Metnitz P.G. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (10): 1692–1702. DOI: 10.1007/s00134-009-1530-4. PMID: 19547955
7. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G., Garg A.X., Parikh C.R. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53 (6): 961–973. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034. PMID: 19346042
8. Wald R., Quinn R.R., Luo J., Li P., Scales D.C., Mamdani M.M., Ray J.G.; University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA.* 2009; 302 (11): 1179–1185. DOI: 10.1001/jama.2009.1322. PMID: 19755696
9. Stewart J., Findlay G., Smith N., Kelly K., Mason M. Adding insult to injury: a review of the care of patients who died in hospital with a primary diagnosis of acute kidney injury (acute renal failure). A report by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. <http://www.ncepod.org.uk/2009aki.htm> 2009
10. Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on 17.03.18) «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation», Article 64. [In Russ.]
11. Ministry of Health Care of Russia. Order from 07.07.2015 №422an «On the approval of criteria for assessing the quality of care». [In Russ.]
12. Ministry of Health Care of Russia. Order from 15.11.2012 №919n «On the approval of the procedure for providing medical care to the adult population on the profile of «nephrology». [In Russ.]
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (1): 1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.48
14. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941
15. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinghan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255. PMID: 28098591
16. Prowle J.R., Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6 (9): 521–529. DOI: 10.1038/nrneph.2010.100. PMID: 20644583
17. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M., Himmelfarb J., Ikizler T.A., Paganini E.P., Mehta R.L.; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76 (4): 422–427. DOI: 10.1038/ki.2009.159. PMID: 19436332
18. Payen D., de Pont A.C., Sakr Y., Spies C., Reinhart K., Vincent J.L.; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit. Care.* 2008; 12 (3): R74. DOI: 10.1186/cc6916. PMID: 18533029

Received 28.03.18

Новые методы лечения при сепсисе: модели на животных «не работают» (обзор)*

Ж.-М. Кавайон

Институт Пастера, Франция, г. Париж, 75015, ул. du Dr Roux, 25-28

New Approaches to Treat Sepsis: Animal Models «Do Not Work» (Review)*

Jean-Marc Cavaillon

Institut Pasteur, 25-28 Rue du Dr Roux, 75015 Paris, France

Сепсис, как и многие патологические инфекционные процессы, в основном изучается *in vivo* с использованием моделей на мышах. За последние 30 лет подобные исследования привели к значимым достижениям в понимании патофизиологии сепсиса. Однако, к сожалению, ни одно из них не привело к каким-либо «открытиям» в терапии пациентов. В настоящем обзоре мы ставим под сомнение актуальность используемых экспериментальных моделей, перечислим некоторые из редко принимаемых во внимание аспектов и обсудим пути выхода из создавшегося тупика.

Ключевые слова: модели на животных; лечение сепсиса

Like many other pathological infectious processes, sepsis is mainly studied *in vivo* using mice models. Over the past 30 years, such studies have led to significant achievements in understanding of the sepsis pathophysiology. However, unfortunately, none of them led to any «discoveries» in the treatment of patients. In this review, we question the relevance of the experimental models applied, list some aspects rarely taken into account and discuss ways to resolve the deadlock.

Keywords: animal model; treatment of sepsis

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-46-53

* Текст является переводом статьи Cavaillon J. M. Nouvelles thérapies du sepsis: l'échec des modèles animaux, Bull. Assoc. Anc. El. Inst. Pasteur, 2017, 59, 230, 58–60. Перевод с французского выполнен фирмой «Академперевод», Москва, Россия.

* The text is a translation of the article: Cavaillon J. M. New methods of treating sepsis: failure of animal models, Bull. Assoc. Anc. El. Inst. Pastor, 2017, 59, 230, 58–60. Translation from French by «Akadem-perevod», Moscow, Russia.

А король-то голый!

За последние 30 лет было великолепно продемонстрировано и доказано, что при сепсисе задействованы клеточные и молекулярные механизмы, многочисленные медиаторы. Нейтрализация этих медиаторов и клеточных/молекулярных процессов позволила спасти жизни тысячам лабораторных мышей. Помогли ли эти успешные лабораторные испытания на животных выработать хотя бы один единственный инновационный и действенный подход для лечения и улучшения состояния пациентов с сепсисом? Ответ — нет! Но ведущие специалисты в этой области отказываются признавать, что неудачи в ходе многочисленных клинических исследований, проведенных после испытаний на животных, которые включали десятки тысяч пациентов и стои-

The Emperor's New Clothes: But He Hasn't Got Anything On!

Over the past 30 years, it has been perfectly demonstrated and proven that sepsis involves cellular and molecular mechanisms, as well as numerous mediators. Neutralization of these mediators and cellular/molecular processes saved lives of thousands of laboratory mice. Have these successful animal laboratory tests helped to develop at least one innovative and effective approach to the treatment of septic patients and improvement of their state? The answer is «no»! But leading experts in the field refuse to admit that the failure of numerous clinical studies conducted after animal tests, which included tens of thousands of patients and cost millions of dollars, is due to the fact that the animal models «do not work». We are not going to saw off the branch on which leading

Адресс для корреспонденции:

Жан-Марк Кавайон
E-mail: jean-marc.cavaillon@pasteur.fr

Correspondence to:

Jean-Marc Cavaillon
E-mail: jean-marc.cavaillon@pasteur.fr

ли миллионы долларов, обусловлены тем, что модели на животных «не работают». Мы совсем не намерены пилить сук, на котором «сидят» ведущие специалисты, и ставить под сомнение излюбленные ими модели, благодаря которым они продолжают издавать публикации в журналах с неизменно высоким рейтингом. Кто не помнит историю Андерсена «Новое платье короля»? Я уже не ребенок и осмелюсь сказать: король голый, то есть существующие модели на животных не подходят!

Животные и люди

Сегодня по вполне очевидным причинам мышь остается излюбленным животным при проведении экспериментов. Размеры, стоимость, доступность единокровных идентичных животных и животных с отключенным геном, скорость их размножения являются аргументами в пользу использования мышей. Модель сепсиса путем перевязки и пункции слепой кишки (cecal ligation and puncture, CLP) была разработана командой Иршада Чаудри (Irshad Chaudry) в 1979 году на крысах, а затем и на мышах [1, 2]. Она стала своего рода «золотым стандартом», хотя экспериментаторы и отмечают некоторые ее недостатки [3].

Бернар Гаспар (Bernard Gaspard), Франсуа Мажанди (François Magendie), Стефан Тарнье (Stéphane Tarnier), Сатурнен Арлуан (Saturnin Arloing), Виктор Фельц (Victor Feltz), Леон Коз (Leon Coze), Карл Саломонсен (Carl Salomonsen) и Николай Гамалея (Nikolai Gamaleia) доказали в 1822-1888 годах, что «гнилостные вещества» содержат гнилостные бактерии, которые вызывают сепсис и приводят к смерти экспериментальных животных. Некоторые из них использовали собак, овец, голубей, кроликов, свиней, морских свинок, ослов, иногда даже муфлонов или лис, но никто не использовал мышей. И это к лучшему, потому что, без сомнения, иначе, наши предшественники, эти ученые доктора девятнадцатого века, потерпели бы неудачу. Казимир Давен (Casimir Davaine) в 1863 году впервые успешно продемонстрировал на кроликах, что овечья кровь, зараженная сибирской язвой, передает болезнь и вызывает смерть. Правда он не придал широкой огласке тот факт, что на крысах это ему сделать не удалось [4]!

Бактерии и люди

Действительно, устойчивость животных к возбудителям инфекций сильно различается от одного вида к другому [5]. Другими словами, бактериальная нагрузка, которую может переносить мышь без развития какого-либо воспалительного процесса, чрезвычайно высока по сравнению с той, от которой «свалится» кролик, не говоря уже о человеке. Нередко приходится вводить до 10^9 бактерий (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) мышам, чтобы вызвать у нее некоторое расстройство жиз-

experts experts are sitting and to question their favorite models, thanks to which they continue to publish papers in journals with consistently high impact factors. Who does not remember Andersen's story «The Emperor's New Clothes»? I'm not a child anymore and make bold to say, «But the Emperor hasn't got anything on!» I mean, current animal models do not work.

Animals and humans

Today, the mouse remains a favorite experimental animal for obvious reasons. Their size, cost, availability of consanguineous, identical animals and animals with a invalidated gene, and the speed of their reproduction are arguments in favor of the use of mice. The cecal ligation and puncture sepsis model (CLP) was developed on rats and later on mice by Irshad Chaudry's team in 1979 [1, 2]. It has become a kind of a «gold standard» despite certain defects noted by researchers [3].

In 1822–1888, Bernard Gaspard, François Magendie, Stéphane Tarnier, Saturnin Arloing, Victor Feltz, Leon Coze, Carl Salomonsen, and Nikolai Gamaleia proved that «putrefactive substances» contain putrefying bacteria that cause sepsis and lead to the death of experimental animals. Some of them used dogs, sheep, pigeons, rabbits, pigs, Guinea pigs, donkeys, sometimes even mouflons or foxes, but no one used mice. And it's for the better, because otherwise, and there is no doubt in it, our predecessors, these nineteenth-century erudite doctors would have failed. In 1863, for the first time, Casimir Davaine successfully demonstrated in rabbits that sheep blood infected with anthrax transmitted the disease and caused death. However, he did not give wide publicity to the fact that he could not reach similar observation with rats [4]!

Bacteria and humans

Indeed, the resistance of animals to infectious agents varies greatly from one species to another [5]. In other words, the bacterial load that a mouse can tolerate without developing any inflammatory process is extremely high as compared to that sufficient to «tumble» a rabbit, not to mention a human. Quite often, we have to inject up to 10^9 bacteria (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) to a mouse in order to cause just a slight indisposition. This dose is equal to about three trillion bacteria for a human!

A low persistent potential of microorganisms used for the research (in comparison with clinical situations) is one of the errors revealed during experiments. What matters is the use of clinical isolates rather than bacterial strains stored in the laboratory. It has been demonstrated that endotoxin lipid A (lipopolysaccharide, LPS) isolated from *Pseudomonas aeruginosa* differs in structure and activity depending on what these microbes are: clinical isolates or laboratory strains [6]. The presence of virulence genes also affects the severity of sepsis and the mortality [7]. But these differences in virulence are rarely taken into account in animal models.

недеятельности. Для человека это эквивалентно примерно трем триллионам бактерий!

Низкий персистентный потенциал микроорганизмов, используемых для исследований, по сравнению с клиническими ситуациями, является одной из погрешностей, выявляемых при экспериментах. Имеет значение использование клинических изолятов или штаммов бактерий, хранящиеся в лабораторных условиях. Было доказано, что липид А эндотоксинов (липополисахарид, ЛПС), выделенный из *Pseudomonas aeruginosa*, отличается по структуре и активности в зависимости от того, чем являются эти микробы — клиническими изолятами или лабораторными штаммами [6]. Наличие генов вирулентности также влияет на тяжесть сепсиса и смертность [7]. Редко когда эти различия в вирулентности учитываются при испытаниях в моделях на животных. Более того, наличие устойчивых к антибиотикам микроорганизмов влияет на эффективность лечения пациентов. При испытаниях в моделях на животных, в большинстве которых антибиотики не используются, это также редко когда учитывается [8]. Следует отметить, что патофизиология ответа на заражение Грам-положительными бактериями отличается от такого ответа при заражении Грам-отрицательными бактериями. Была доказана диаметрально противоположная роль CD137 при обоих типах заражений [9]. Еще одна погрешность при таких исследованиях — это неумеренное использование модели CLP (модели перевязки и пункции слепой кишки), в то время, как она не соответствует основным входным воротам инфекции при сепсисе у человека. Экспериментальная модель CLP имитирует перитонит с ишемией тканей; однако у пациентов с сепсисом основными входными воротами инфекции являются легкие, в то же время у значительной доли пациентов сепсис является осложнением инфекции мочевыводящих путей или использования внутривенного катетера. Между тем, модели на животных показывают, что патофизиологические механизмы при легочных, кожных или брюшинных инфекциях абсолютно отличаются [10–12].

Параметры, которые обычно не принимаются во внимание

Сегодня все чаще говорят о появлении и необходимости персонализированной медицины, именно при сепсисе такой подход особенно необходим. Что общего между молниеносным менингитом у молодого человека и инфекцией мочевыводящих путей у женщины с диабетом, или внутрибольничной пневмонией у пожилого человека с сопутствующей патологией? Можно ли надеяться на моделирование сепсиса, используя одну-единственную доклиническую модель, и что того хуже — модель CLP? Хотя ответ кажется очевидным, авторы продолжают исследования сепсиса в общем, в глобальном смысле. Однако, необхо-

Moreover, the presence of antibiotic-resistant microorganisms affects the effectiveness of treatment. In animal models, most of which do not use antibiotics, this is also rarely taken into account [8]. It should be noted that the pathophysiology of the response to Gram-positive bacteria infection is different from that of Gram-negative bacteria. The diametrically opposite role of CD137 has been proved for both types of infections [9]. An excessive use of the CLP (cecal ligation and puncture) model is another error in such studies, while it does not correspond to the entry of infection in human sepsis. The experimental CLP model simulates peritonitis with tissue ischemia; however, in patients with sepsis, the lungs are the most frequent entry of infection, while sepsis can also be a complication of an urinary tract infection or the use of an intravenous catheter. Meanwhile, animal models show that pathophysiological mechanisms in lung, skin or peritoneal infections are completely different [10–12].

Parameters That are Not Normally Taken Into Account

Today, much is spoken about an emergence of and a need for personalized medicine; and this approach is especially required for sepsis. What is in common between fulminant meningitis in a young man, an urinary tract infection in a woman with diabetes, or nosocomial pneumonia with comorbidities in an elderly person? Can we lay our hopes on sepsis modeling using one single pre-clinical model, and, what is even worse, the CLP model? While the answer seems obvious, the authors continue to study sepsis in a general, global sense. Furthermore, it is necessary to take into account many distinctive characteristics of mice, as well.

Genetics. Studies are mostly conducted on mice of the same strain. However, not all mice are equally susceptible to pathogens. While most C57BL/6 line mice survive after an intravenous injection of 10^7 of *Staph. aureus*, all A/J, DBA2 and BALB/c mice die within just a week [13]. Similarly, in response to intranasal administration of *Streptococcus pneumoniae* (10^6 CFU), 100% of BALB/c mice survive, while 100% of CBA, SJL or C3H/He mice die [14]. A similar observation is described for viral infections [15]. As for the CLP model, the use of the same experimental protocol leads to the death of less than 50% of C57BL/6 mice and 100% of BALB/c mice [16]. The importance of the genetic background has also been demonstrated with the use of knockout mice. 129SV knockout IL-4 mice are more sensitive to *Staph. aureus* infection, whereas a similar invalidation of C57BL/6 mice reduces mortality [17]. Let's remind that C57BL/6 mice have a mutation of the Nrp1 gene (natural resistance-associated macrophages protein 1), which does not occur in mice of other lines. *In vitro* transcriptomics studies on bone marrow macrophages activated by endotoxins show very different gene expression profiles depending on the mouse strain (DBA/2, C57BL/6 or BALB/c) [18].

димо принимать во внимание еще и многие отличительные параметры самих мышей.

Генетика. Исследования, по большей части, ведутся на мышах одной линии. Однако не все мыши одинаково восприимчивы к возбудителям болезней. В то время как большинство мышей линии C57BL/6 выживают при внутривенном введении 10^7 *Staph. aureus*, все мыши A/J, DBA2 и BALB/c умирают всего за неделю [13]. Аналогично, в ответ на интраназальное введение *Streptococcus pneumoniae* (10^6 КОЕ), выживают 100% мышей BALB/c, в то время, как 100% мышей CBA, SJL или C3H/He погибают [14]. Подобное наблюдение описано и для вирусных инфекций [15]. Что касается модели CLP, использование одного и того же экспериментального протокола приводит к смерти менее 50% мышей C57BL/6, и к смерти 100% мышей BALB/c [16]. Важность генетического фона была также продемонстрирована с использованием нокаутных мышей. Нокаутные мыши IL-4 линии 129SV более чувствительны к инфекции *Staph. aureus*, тогда как подобная инвалидация у мышей линии C57BL/6 снижает смертность [17]. Напомним, что мыши C57BL/6 имеют мутацию гена Nramp1 (natural resistance-associated macrophages protein 1), который не встречается у мышей других линий. Исследования транскриптомики *in vitro* на макрофагах костного мозга, активированных эндотоксинами, демонстрируют очень различные профили экспрессии генов в зависимости от линии мышей (DBA/2, C57BL/6 или BALB/c) [18].

Пол. Половые гормоны оказывают сильное влияние на качество иммунного ответа [19]. Самцы и самки мышей имеют разную чувствительность к инфекциям. Одна и та же инъекция *Strep. pyogenes*, полулетальная для самок, приводит к 100-процентной смертности у самцов. И напротив, мыши-самки более чувствительны к *Listeria monocytogenes* [20]. Это различие между полами исчезает у мышей, лишенных гена интерлейкина-10 (IL-10). Использование модели CLP в изолированном виде, или после травмы/кровопотери, также выявляет разницу между самцами и самками в проэструсе. Последние гораздо более устойчивы [21]. И снова, возможно, сказывается влияние генетического фона. Так, после инъекции ЛПС содержание кортикостерона в сыворотке крови идентично у самцов и самок мышей C57BL/6, тогда как у мышей BALB/c оно выше у самок, чем у самцов [22].

Возраст. Несмотря на то, что в развитых странах возраст большинства пациентов с сепсисом превышает 65 лет, подавляющее большинство исследований проводится на «мышах-подростках» (7–8 недель). Однако, молодые мыши более устойчивы к летальным дозам инъекций ЛПС, чем «пожилые» мыши, и вырабатывают меньшее количество циркулирующих цитокинов [23]. Реактивность «пожилых» мышей при использовании модели перитонита выше, чем молодых [24]. Как при

Sex. Sex hormones have a strong effect on the quality of the immune response [19]. Male and female mice have different sensitivity to infections. The same injection of *Strep. pyogenes* which is semilethal for females leads to a 100 percent mortality in males. In contrast, female mice are more sensitive to *Listeria monocytogenes* [20]. This difference between sexes disappears in mice genetically rendered deficient for the interleukin-10 gene (IL-10). The use of a CLP model, an isolated one or the one after injury/hemorrhage, also demonstrates the difference between males and females in the proestrus. The latter are much more resistant [21]. And again, perhaps, it is the effect of a genetic background. For example, after an LPS injection, the corticosterone serum concentration was identical in male and female C57BL/6 mice, while in BALB/c mice it was higher in females than in males [22].

Age. Although in developed countries the age of most patients with sepsis is more than 65 years, the vast majority of studies are conducted on «teenage mice» (7–8 weeks). However, young mice are more resistant to lethal doses of LPS than the «elderly» mice and produce less circulating cytokines [23]. The reactivity of the «elderly» in the peritonitis model is higher than that of young mice [24]. Both in endotoxemia model [25] and in the cytokine storm model [26], adipose tissue and its leukocyte infiltrates cause formation of an excessive inflammatory response and a lethal outcome. When comparing experimental young mice with young human patients in clinical situations, there were still differences. For instance, a transcriptome analysis revealed 131 genes modulated by sepsis which were identified as common ones for mice and children versus 486 genes specific for children and 593 genes specific for mice [27].

Circadian rhythm. The circadian rhythm is very rarely taken into account, and the time of the research is rarely mentioned in the experiments. However, the same dose of LPS administered in the daytime or at night leads to different mortality rates [28]. The circadian rhythm disorders make mice more sensitive to the endotoxin with the subsequent development of shock [29]. Meanwhile, in some intensive care units, the light is kept on all the time.

Housing of mice. Experimental mice are kept in a nursery; they are provided with food *ad libitum* and with the absence of any exercise. As a result, the mice used for the experiment develop metabolic disorders [30]. What is worse, the thermal neutrality in mice is about 32°C [31, 32]. When animals are kept at a temperature of 20 to 22°C, their body temperature does not increase, but, on the contrary, decreases, which is not suitable to simulate a response to infection in humans. On the contrary, when mice are kept at elevated temperatures, their body temperature rises, and the infection is controlled more easily [33].

Characteristics that are unique to mice. Numerous immunological parameters differ in mice and humans [34]. Let us mention some of the differences:

модели эндотоксинемии [25], так и при модели цитокинового шторма [26], жировая ткань и ее лейкоцитарные инфильтраты обуславливают формирование чрезмерной воспалительной реакции и летальный исход. При сравнении экспериментальных молодых мышей с молодыми пациентами в клинических ситуациях, различия все равно будут присутствовать. Так, транскриптомный анализ выявил 131 ген, модулированный сепсисом, которые были идентифицированы, как общие для мышей и детей, против 486 специфичных для детей и 593 специфичных для мышей [27].

Циркадный ритм. Циркадный ритм очень редко принимается во внимание, в экспериментах редко упоминается время проведения исследований. Однако, одна и та же доза ЛПС, вводимая днем либо ночью, приводит к разной смертности [28]. Нарушения циркадного ритма делает мышей более чувствительными к эндотоксину с последующим развитием шока [29]. Между тем, в некоторых отделениях реанимации свет постоянно держится включенным.

Содержание мышей. Изучаемые мыши содержатся в условиях питомника, их вволю обеспечивают пищей и не «предлагают» им никаких нагрузок. В результате этого у мышей, используемых для эксперимента, развиваются метаболические нарушения [30]. Что еще хуже, термонеутральная зона у мышей составляет около 32°C [31, 32]. При содержании при температуре окружающей среды от 20 до 22°C у мышей не повышается, а наоборот понижается температура тела, что совсем не подходит для имитации реакции на инфекцию у людей. И напротив, при содержании мышей при повышенных температурах у них повышается температура тела, и инфекция подавляется легче [33].

Характеристики, свойственные исключительно мышам. У мышей и людей различаются многочисленные иммунологические параметры [34]. Для примера упомянем некоторые различия:

- У мышей, в отличие от людей, полинуклеарные нейтрофилы представляют собой меньшую популяцию клеток циркулирующей крови (15%). Более того, ферментативная способность мышиных нейтрофилов гораздо ниже, чем у человеческих нейтрофилов, они не высвобождают альфа-дефензины.

- Активность системы комплемента чрезвычайно низка в плазме крови мышей по сравнению с другими видами животных и человеком [35, 36].

- Различные белки острой фазы воспаления участвуют при воспалительном и инфекционном процессе. В отличие от людей, при воспалении у мышей не увеличиваются концентрации С-реактивного белка и альфа-1 анти-трипсина.

- Мыши чрезвычайно устойчивы к токсинам. Если смертельная доза дифтерийного токсина составляет менее 100 нг/кг для человека или кролика, то чтобы убить мышью потребуется 1,6 мг/кг токсина. Также считается, что мыши в 10⁵ раз более

- Unlike humans, in mice, polynuclear neutrophils represent a smaller population of circulating blood cells (15%). Moreover, the enzymatic capacity of mouse neutrophils is much lower than that of human neutrophils, and they do not release alpha-defensins.

- The complement system activity is extremely low in the plasma of mice as compared to other animal species and humans [35, 36].

- Various acute-phase proteins are involved in the inflammatory and infectious process. Unlike humans, inflammation in mice does not increase the concentrations of C-reactive protein and alpha-1 anti-trypsin.

- Mice are extremely resistant to toxins. Whereas the lethal dose of diphtheria toxin is less than 100 ng/kg for a human or a rabbit, 1.6 mg/kg of toxin will be required to kill the mouse. It is also believed that mice are 10⁵ times more resistant to endotoxins of Gram-negative bacteria than humans.

- Unlike humans, mice do not have genes responsible for interleukin-8, interleukin-32, interleukin-37 and TLR10 production.

Comorbidities. In humans, reactivation of some viral infections, for example, caused by cytomegalovirus or Herpes simplex, is often observed in sepsis (in 25–33% of cases) [37, 38]. This is rarely taken into account in studies with murine models, although such concomitant infections significantly affect the sensitivity of mice to endotoxins and bacterial infections [39–41].

Possible ways to break the deadlock

It is necessary to ban the «mouse is our only option» approach and start using experimental animals of other species, especially rabbits, which are very sensitive to bacterial infections, and whose inflammatory response to an infection caused, for example, by *Staph. aureus*, is similar to that in humans [42]. Swine genes are much closer to human genes than those of mice, which is manifested upon activation of macrophages and in homeostasis [43, 44]. In experiments, non-human primates can also be used, although they are different from humans, even in reactions to LPS administration. However, it is complicated by their high cost and their use raises critical ethical issues [45, 46]. There are humanized mice, the use of which is often considered the best solution to the problem when creating remarkable models that simulate certain clinical situations in humans [47]. However, although today there is an opportunity to create more «complex» humanized mice [48], at present, their endothelium, epithelium, and peripheral nervous system remain murine, and, I think, no one will deny the involvement of these tissues in the septic reaction. Progress in understanding the pathophysiology of sepsis can also be expected from organ-on-a-chip [49] technologies or the use of organoids [50, 51], but it is also necessary to review the development of models for animal studies of human diseases. A step in the opposite direction

устойчива к эндотоксинам грамотрицательных бактерий, чем люди.

- В отличие от людей, у мышей нет генов, отвечающих за продукцию интерлейкина-8, интерлейкина-37 и TLR10

Сопутствующие заболевания. У человека при сепсисе часто (в 25—33% случаев) наблюдается реактивация некоторых вирусных инфекций, например, вызываемых цитомегаловирусом или Herpes simplex [37, 38]. Это редко принимается во внимание при исследованиях на моделях, хотя подобные сопутствующие инфекции значительно влияют на чувствительность мышей к эндотоксинам и бактериальным инфекциям [39—41].

Возможные пути выхода из тупика

Необходимо запретить подход «мышь наше все» и начать использовать экспериментальных животных других видов, особенно кроликов, которые очень чувствительны к бактериальным инфекциям, и у которых при заражении, например, *Staph. Aureus*, воспалительная реакция похожа на реакцию человека [42]. Гены свиней намного ближе к генам человека, чем мышей, что проявляется при активации макрофагов и при гомеостазе [43, 44]. В экспериментах можно также использовать некоторых нечеловекообразных обезьян, хотя они и отличаются от людей, даже в реакциях на введение ЛПС. Это, однако, осложнено их высокой стоимостью и вызывает острые вопросы этического характера [45, 46]. Существуют еще гуманизированные мыши, использование которых часто рассматривается как наилучшее решение проблемы при создании замечательных моделей, которые имитируют определенные клинические ситуации у человека [47]. Однако, хотя сегодня есть возможность создания все более «сложных» гуманизированных мышей [48], на данный момент их эндотелий, эпителий, и периферическая нервная система остаются все-же мышинными, а, я думаю, никто не будет отрицать участие этих тканей в септической реакции. Прогресс в понимании патофизиологии сепсиса можно ожидать и от технологий «органа на чипе» (organs-on-a-chip) [49], или с использованием органоидов [50, 51], но все же необходимо также пересмотреть формирование моделей для исследования болезней человека на животных. Шаг в обратном направлении, с тем, чтобы имитировать на мышах определенный специфический фенотип, идентифицированный и связанный с развитием сепсиса, найти при этом адекватные методы лечения, а затем «вернуться» к пациенту, кажется мне небольшим, но абсолютно необходимым [52].

Иммунная недостаточность и сепсис 3.0

После того, как мы потерпели поражение, пытаюсь спасти пациентов с сепсисом, борясь с чрезмерной воспалительной реакцией, ведущие специалисты

in order to simulate a specific phenotype on mice, identified and associated with the development of sepsis, in order to find adequate treatment options, and then «return» to a human patient seems to me a small one, but absolutely necessary [52].

Immunodeficiency and sepsis 3.0

While we suffered a defeat trying to save patients with sepsis, struggling with an excessive inflammatory reaction, leading experts in the field are now proposing to focus on changes in the immune system after the success in rescuing laboratory mice [53]. In fact, in humans, as in mice, immune cell response is impaired, but the nature of this disorder is completely different and opposite depending on the studied compartment [54]. Moreover, stimulation of the immune system can have harmful consequences [55]. Again, in the case of mindless interpolation of approaches that have been successful for mice to clinical cases with humans, there is a great risk of new frustration. In addition, a new definition of sepsis (sepsis 3.0) states: «Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection». Therefore, it will be quite difficult to simulate sepsis in an animal, because then it will be necessary to change its immune system to make the response «dysregulated». But what are we talking about? In short, we should fear that years will pass, and scientists will not agree to make a «freeze-frame» to offer new relevant solutions that will ultimately save the lives of not only mice but also humans.

в этой области теперь предлагают сосредоточиться на изменении иммунной системы человека после успехов, достигнутых в спасении лабораторных мышей [53]. Фактически, у людей, как и у мышей, реакция иммунных клеток нарушается, но характер этого изменения абсолютно отличается и противоположен, в зависимости от изучаемого компартмента [54]. Более того, стимуляция иммунной системы может иметь пагубные последствия [55]. Опять же, при бездумном копировании подходов, которые были успешными для мышей, на клинические случаи у людей, есть большой риск нового разочарования. Кроме того, новое определение сепсиса (sepsis 3.0) гласит: «Сепсис это угрожающая жизни дисфункция, обусловленная разрегулированным ответом организма хозяина на инфекцию» (Sepsis is caused by a dysregulated host response to infection). Таким образом, будет довольно сложно имитировать сепсис у животного, ведь тогда необходимо будет предварительно так изменить его иммунную систему, чтобы реакция организма оказалась «разрегулированной». Но о чем мы говорим? Словом, следует опасаться, что ближайшие годы пройдут, а ученые так и не согласятся сделать «стоп-кадр», чтобы предложить новые релевантные решения, которые, в конечном итоге, сохраняют жизнь не только мышам, но и людям.

References

- Baker C.C., Chaudry I.H., Gaines H.O., Baue A.E. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. *Surgery*. 1983; 94 (2): 331-335. PMID: 6879447
- Chaudry I.H., Hirasawa H., Baue A.E. Impairment of reticuloendothelial system function with sepsis and its improvement with ATP-MgCl₂ plus glucose administration. *Adv. Shock Res.* 1979; 2: 153-162. PMID: 262800
- Dejager L., Pinheiro L., Dejonckheere E., Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol.* 2011; 19 (4): 198-208. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.001. PMID: 21296575
- Davaine C. Recherches sur les infusoires du sang dans la maladie connue sous le nom de sang de rat. *C.R. Acad. Sci.* 1863; 57: 220-223, 351-353.
- Warren H.S., Fitting C., Hoff E., Adib-Conquy M., Beasley-Toppliffe L., Tesini B., Liang X., Valentine C., Hellman J., Hayden D., Cavaillon J.M. Resilience to bacterial infection: difference between species could be due to proteins in serum. *J. Infect. Dis.* 2010; 201 (2): 223-232. DOI: 10.1086/649557. PMID: 20001600
- Hajjar A.M., Ernst R.K., Tsai J.H., Wilson C.B., Miller S.I. Human toll-like receptor 4 recognizes host-specific LPS modifications. *Nat. Immunol.* 2002; 3 (4): 354-359. DOI: 10.1038/ni777. PMID: 11912497
- Mora-Rillo M., Fernández-Romero N., Navarro-San Francisco C., Díez-Sebastián J., Romero-Gómez M.P., Fernández F.A., López J.R.A., Mingorance J. Impact of virulence genes on sepsis severity and survival in *Escherichia coli* bacteremia. *Virulence*. 2015; 6 (1): 93-100. DOI: 10.4161/21505594.2014.991234. PMID: 25654604
- Seboxa T., Amogne W., Abebe W., Tsegaye T., Azaz A., Hailu W., Fuja K., Grude N., Henriksen T.H. High mortality from blood stream infection in Addis Ababa, Ethiopia, is due to antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0144944. DOI: 10.1371/journal.pone.0144944. PMID: 26670718
- Nguyen Q.T., Nguyen T.H., Ju S.A., Lee Y.S., Han S.H., Lee S.C., Kwon B.S., Yu R., Kim G.Y., Lee B.J., Kim B.S. CD137 expressed on neutrophils plays dual roles in antibacterial responses against Gram-positive and Gram-negative bacterial infections. *Infect. Immun.* 2013; 81 (6): 2168-2177. DOI: 10.1128/IAI.00115-13. PMID: 23545301
- Blanchet C., Jouvion G., Fitting C., Cavaillon J.M., Adib-Conquy M. Protective or deleterious role of scavenger receptors SR-A and CD36 on host resistance to *Staphylococcus aureus* depends on the site of infection. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e87927. DOI: 10.1371/journal.pone.0087927. PMID: 24498223
- Deng M., Scott M.J., Loughran P., Gibson G., Sodhi C., Watkins S., Hackam D., Billiar T.R. Lipopolysaccharide clearance, bacterial clearance, and systemic inflammatory responses are regulated by cell type-specific functions of TLR4 during sepsis. *J. Immunol.* 2013; 190 (10): 5152-5160. DOI: 10.4049/jimmunol.1300496. PMID: 23562812
- Metzger D.W., Salmon S.L., Kirmanjeswara G. Differing effects of interleukin-10 on cutaneous and pulmonary *Francisella tularensis* live vaccine strain infection. *Infect. Immun.* 2013; 81 (6): 2022-2027. DOI: 10.1128/IAI.00024-13. PMID: 23529615
- von Köckritz-Blickwede M., Rohde M., Oehmcke S., Miller L.S., Cheung A.L., Herwald H., Foster S., Medina E. Immunological mechanisms underlying the genetic predisposition to severe *Staphylococcus aureus* infection in the mouse model. *Am. J. Pathol.* 2008; 173 (6): 1657-1668. DOI: 10.2353/ajpath.2008.080337. PMID: 18974303
- Gingles N.A., Alexander J.E., Kadioglu A., Andrew P.W., Kerr A., Mitchell T.J., Hopes E., Denny P., Brown S., Jones H.B., Little S., Booth G.C., McPheat W.L. Role of genetic resistance in invasive pneumococcal infection: identification and study of susceptibility and resistance in inbred mouse strains. *Infect. Immun.* 2001; 69 (1): 426-434. DOI: 10.1128/IAI.69.1.426-434.2001. PMID: 11119534
- De Albuquerque N., Baig E., Ma X., Zhang J., He W., Rowe A., Habal M., Liu M., Shalev I., Downey G.P., Gorczynski R., Butany J., Leibowitz J., Weiss S.R., McGilvray I.D., Phillips M.J., Fish E.N., Levy G.A. Murine hepatitis virus strain 1 produces a clinically relevant model of severe acute respiratory syndrome in A/J mice. *J. Virol.* 2006; 80 (21): 10382-10394. DOI: 10.1128/JVI.00747-06. PMID: 17041219
- Watanabe H., Numata K., Ito T., Takagi K., Matsukawa A. Innate immune response in Th1- and Th2-dominant mouse strains. *Shock*. 2004; 22 (5): 460-466. DOI: 10.1097/01.shk.0000142249.08135.e9. PMID: 15489639
- Hultgren O., Kopf M., Tarkowski A. Outcome of *Staphylococcus aureus*-triggered sepsis and arthritis in IL-4-deficient mice depends on the genetic background of the host. *Eur. J. Immunol.* 1999; 29 (8): 2400-2405. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199908)29:08<2400::AID-IMMU2400>3.0.CO;2-E. PMID: 10458752
- Wells C.A., Ravasi T., Faulkner G.J., Carninci P., Okazaki Y., Hayashizaki Y., Sweet M., Wainwright B.J., Hume D.A. Genetic control of the innate immune response. *BMC Immunol.* 2003; 4: 5-22. DOI: 10.1186/1471-2172-4-5. PMID: 12826024
- Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (10): 626-638. DOI: 10.1038/nri.2016.90. PMID: 27546235
- Pasche B., Kalaydjiev S., Franz T.J., Kremmer E., Gailus-Durner V., Fuchs H., Hrabé de Angelis M., Lengeling A., Busch D.H. Sex-dependent susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection is mediated by differential interleukin-10 production. *Infect. Immun.* 2005; 73 (9): 5952-5960. DOI: 10.1128/IAI.73.9.5952-5960.2005. PMID: 16113316
- Zellweger R., Wichmann M.W., Ayala A., Stein S., DeMaso C.M., Chaudry I.H. Females in proestrus state maintain splenic immune functions and tolerate sepsis better than males. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (1): 106-110. DOI: 10.1097/00003246-199701000-00021. PMID: 8989185
- Harizi H., Homo-Delarche F., Amrani A., Coulaud J., Mormède P. Marked genetic differences in the regulation of blood glucose under immune and restraint stress in mice reveals a wide range of corticoidsensitivity. *J. Neuroimmunol.* 2007; 189 (1-2): 59-68. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.06.019. PMID: 17658621
- Tateda K., Matsumoto T., Miyazaki S., Yamaguchi K. Lipopolysaccharide-induced lethality and cytokine production in aged mice. *Infect. Immun.* 1996; 64 (3): 769-774. PMID: 8641780
- Saito H., Sherwood E.R., Varma T.K., Evers B.M. Effects of aging on mortality, hypothermia, and cytokine induction in mice with endotoxemia or sepsis. *Mech. Ageing Dev.* 2003; 124 (10-12): 1047-1058. DOI: 10.1016/j.mad.2003.08.002. PMID: 14659593
- Starr M.E., Evers B.M., Saito H. Age-associated increase in cytokine production during systemic inflammation: adipose tissue as a major source of IL-6. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009; 64 (7): 723-730. DOI: 10.1093/gerona/glp046. PMID: 19377014
- Mirsoian A., Bouchlaka M.N., Skisiel G.D., Chen M., Pai C.C., Maverakis E., Spencer R.G., Fishbein K.W., Siddiqui S., Monjaneb A.M., Martin B., Maudsley S., Hesdorffer C., Ferrucci L., Longo D.L., Blazar B.R., Wiltrout R.H., Taub D.D., Murphy W.J. Adiposity induces lethal cytokine storm after systemic administration of stimulatory immunotherapy regimens in aged mice. *J. Exp. Med.* 2014; 211 (12): 2373-2383. DOI: 10.1084/jem.20140116. PMID: 25366964
- Lambeck S., Weber M., Gonnert F.A., Mrowka R., Bauer M. Comparison of sepsis-induced transcriptomic changes in a murine model to clinical blood samples identifies common response patterns. *Front. Microbiol.* 2012; 3: 284. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00284. PMID: 23024636
- Scheiermann C., Kunisaki Y., Lucas D., Chow A., Jang J.E., Zhang D., Hashimoto D., Merad M., Frenette P.S. Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to tissues. *Immunity*. 2012; 37 (2): 290-301. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.05.021. PMID: 22863835
- Castanon-Cervantes O., Wu M., Ehlen J.C., Paul K., Gamble K.L., Johnson R.L., Besing R.C., Menaker M., Gewirtz A.T., Davidson A.J. Dysregulation of inflammatory responses by chronic circadian disruption. *J. Immunol.* 2010; 185 (10): 5796-5805. DOI: 10.4049/jimmunol.1001026. PMID: 20944004
- Martin B., Ji S., Maudsley S., Mattson M.P. «Control» laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107 (14): 6127-6133. DOI: 10.1073/pnas.0912955107. PMID: 20194732
- Gordon C. Thermal physiology of laboratory mice: defining thermoneutrality. *J. Thermal. Biology*. 2012; 37: 654-685.
- Karp C.L. Unstressing intemperate models: how cold stress undermines mouse modeling. *J. Exp. Med.* 2012; 209 (6): 1069-1074. DOI: 10.1084/jem.20120988. PMID: 22665703
- Jiang Q., Cross A.S., Singh I.S., Chen T.T., Viscardi R.M., Hasday J.D. Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infect. Immun.* 2000; 68 (3): 1265-1270. DOI: 10.1128/IAI.68.3.1265-1270.2000. PMID: 10678936
- Mestas J., Hughes C.C. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J. Immunol.* 2004; 172 (5): 2731-2738. DOI: 10.4049/jimmunol.172.5.2731. PMID: 14978070
- Ong G.L., Mattes M.J. Mouse strains with typical mammalian levels of complement activity. *J. Immunol. Methods*. 1989; 125 (1-2): 147-158. DOI: 10.1016/0022-1759(89)90088-4. PMID: 2607149
- Ratelade J., Verkman A.S. Inhibitor(s) of the classical complement pathway in mouse serum limit the utility of mice as experimental models of neuromyelitis optica. *Mol. Immunol.* 2014; 62 (1): 104-113. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.06.003. PMID: 24980869
- Limaye A.P., Kirby K.A., Rubenfeld G.D., Leisenring W.M., Bulger E.M., Neff M.J., Gibran N.S., Huang M.L., Santo Hayes T.K., Corey L., Boeckh M. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008; 300 (4): 413-422. DOI: 10.1001/jama.300.4.413. PMID: 18647984
- Luyt C.E., Combes A., Deback C., Aubriot-Lorton M.H., Nieszkowska A., Trouillet J.L., Capron F., Agut H., Gibert C., Chastre J. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (9): 935-942. DOI: 10.1164/rccm.200609-1322OC. PMID: 17234903
- Alonso J.M., Guiyoule A., Zaranonelli M.L., Ramisse F., Pires R., Antignac A., Deghmane A.E., Huerre M., van der Werf S., Taha M.K. A model of meningococcal bacteremia after respiratory superinfection in influenza A virus-infected mice. *FEMS Microbiol. Lett.* 2003; 222 (1): 99-106. DOI: 10.1016/S0378-1097(03)00252-0. PMID: 12757952

40. Nansen A., Christensen J.P., Marker O., Thomsen A.R. Sensitization to lipopolysaccharide in mice with asymptomatic viral infection: role of T cell-dependent production of interferon-gamma. *J. Infect. Dis.* 1997; 176 (1): 151-157. DOI: 10.1086/514017. PMID: 9207361
41. Speshock J.L., Doyon-Reale N., Rabah R., Neely M.N., Roberts P.C. Filamentous influenza A virus infection predisposes mice to fatal septicemia following superinfection with *Streptococcus pneumoniae* serotype 3. *Infect. Immun.* 2007; 75: 3102-3111. DOI: 10.1128/IAI.01943-06. PMID: 17403870
42. Salgado-Pabón W., Breshears L., Spaulding A.R., Merriman J.A., Stach C.S., Horswill A.R., Peterson M.L., Schlievert P.M. Superantigens are critical for *Staphylococcus aureus* infective endocarditis, sepsis, and acute kidney injury. *MBio.* 2013; 4 (4): pii: e00494-13. DOI: 10.1128/mBio.00494-13. PMID: 23963178
43. Fairbairn L., Kapetanovic R., Beraldi D., Sester D.P., Tuggle C.K., Archibald A.L., Hume D.A. Comparative analysis of monocyte subsets in the pig. *J. Immunol.* 2013; 190 (12): 6389-6396. DOI: 10.4049/jimmunol.1300365. PMID: 23667115
44. Kapetanovic R., Fairbairn L., Beraldi D., Sester D.P., Archibald A.L., Tuggle C.K., Hume D.A. Pig bone marrow-derived macrophages resemble human macrophages in their response to bacterial lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 2012; 188 (7): 3382-3394. DOI: 10.4049/jimmunol.1102649. PMID: 22393154
45. Barreiro L.B., Marioni J.C., Blehman R., Stephens M., Gilad Y. Functional comparison of innate immune signaling pathways in primates. *PLoS Genet.* 2010; 6 (12): e1001249. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001249. PMID: 21187902
46. Brinkworth J.F., Pechenkina E.A., Silver J., Goyert S.M. Innate immune responses to TLR2 and TLR4 agonists differ between baboons, chimpanzees and humans. *J. Med. Primatol.* 2012; 41 (6): 388-393. DOI: 10.1111/jmp.12002. PMID: 22978822
47. Melican K., Michea Veloso P., Martin T., Bruneval P., Duménil G. Adhesion of *Neisseria meningitidis* to dermal vessels leads to local vascular damage and purpura in a humanized mouse model. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (1): e1003139. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003139. PMID: 23359320
48. Rongvaux A., Willinger T., Martinek J., Strowig T., Gearty S.V., Teichmann L.L., Saito Y., Marches F., Halene S., Palucka A.K., Manz M.G., Flavell R.A. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32 (4): 364-372. DOI: 10.1038/nbt.2858. PMID: 24633240
49. Huh D., Kim H.J., Fraser J.P., Shea D.E., Khan M., Bahinski A., Hamilton G.A., Ingber D.E. Microfabrication of human organs-on-chips. *Nat. Protoc.* 2013; 8 (11): 2135-2157. DOI: 10.1038/nprot.2013.137. PMID: 24113786
50. Lancaster M.A., Knoblich J.A. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. *Science.* 2014; 345 (6194): 1247125. DOI: 10.1126/science.1247125. PMID: 25035496
51. Zhang Y.G., Wu S., Xia Y., Sun J. *Salmonella*-infected crypt-derived intestinal organoid culture system for host-bacterial interactions. *Physiol. Rep.* 2014; 2 (9): pii: e12147. DOI: 10.14814/phy2.12147. PMID: 25214524
52. Efron P.A., Mohr A.M., Moore F.A., Moldawer L.L. The future of murine sepsis and trauma research models. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 98 (6): 945-952. DOI: 10.1189/jlb.5MR0315-127R. PMID: 26034205
53. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (12): 862-874. DOI: 10.1038/nri3552. PMID: 24232462
54. Suzuki T., Shimizu T., Szalay L., Choudhry M.A., Rue L.W. 3rd, Bland K.I., Chaudry I.H. Androstenediol ameliorates alterations in immune cells cytokine production capacity in a two-hit model of trauma-hemorrhage and sepsis. *Cytokine.* 2006; 34 (1-2): 76-84. DOI: 10.1016/j.cyt.2006.04.007. PMID: 16737821
55. Cavillon J.M., Eisen D., Annane D. Is boosting the immune system in sepsis appropriate? *Crit. Care.* 2014; 18 (2): 216-225. DOI: 10.1186/cc13787. PMID: 24886820

Received 13.04.18

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2018

4–7 июля

VIII Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии»,
Светлогорск, Калининградская область • http://www.anesth.ru/meropriyatiya_2018.htm

17–20 июля

Второй Сибирский Нейрохирургический Конгресс,
Новосибирск • <https://www.science-community.org/ru/node/188465>

01–04 сентября

40th ESPEN 2018,
Мадрид, Испания • http://www.espen.org/files/2018-40th-ESPEN-1st-Announcement_WEB.pdf

12–14 сентября

Межрегиональная научно-практическая конференция
с международным участием «Санкт-Петербургский септический форум-2018»,
• <https://www.science-community.org/ru/node/190663>

12–15 сентября

37th Annual ESRA Congress (ESRA 2018)
37-й ежегодный съезд ESRA, Дублин, Ирландия • <http://esra-congress.com>

14 сентября

III Форум «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии»,
Москва • <https://con-med.ru/activity/93/240003/>

13–14 сентября

IV Съезд врачей ассоциации экстренной медицинской помощи Узбекистана, Ташкент, Узбекистан

27–28 сентября

XVI Международный конгресс «Реабилитация и санаторно-курортное лечение»,
Москва, • <http://expodata.info/>

28–30 сентября

XVII Съезд Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов», Санкт-Петербург • <http://www.congressfar.ru/>

Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор)

С. А. Перепелица

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

Etiologic and Pathogenic Perinatal Factors for the Development of Intrauterine Infections in Newborns (Review)

Svetlana A. Perepelitsa

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

Задачи мирового сообщества в течение многих десятилетий направлены на снижение неонатальной и младенческой смертности от внутриутробных инфекций. В 1990 году Организация Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения определили приоритет снижения детской смертности к 2015 году. Несмотря на значительные успехи в лечении новорожденных, смертность от сепсиса снижается медленно, в случае выживания у детей в постнатальном возрасте формируются различной степени повреждения центральной нервной системы. За последнее десятилетие появились новые данные о методах профилактики, диагностики, лечения внутриутробных инфекций. Цель обзора: представить данные об особенностях течения беременности при развитии инфекции, методах современной диагностики, включающих исследование интерлейкинов, морфологию плаценты, исследование аллельных генов, а также современный подход к лечению внутриутробных инфекций у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные; хориоамнионит; фуникулит; врожденная пневмония; сепсис

For many decades, the world community's efforts have been aimed at reducing the neonatal and infant mortality from intrauterine infections. In 1990, the United Nations and the World Health Organization set out the priority of decreasing children mortality by 2015 year. In spite of impressive success in newborn treatment, mortality due to sepsis decreases slowly; when survive, postnatal children develop central nervous system impairments of different level of severity. In the recent decade, new data have emerged concerning the methods of intrauterine infections prophylaxis, diagnosis, and treatment. The purpose of the review is to present data concerning specifics of pregnancy course when infections develop, contemporary diagnostic methods including studies of interleukins, placenta morphology, allelic genes, and to reflect the current approach to the treatment of intrauterine infections in newborns.

Keywords: newborns; chorioamnionitis; funiculitis; congenital pneumonia; sepsis

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-54-67

Введение

Внутриутробные инфекции и неонатальный сепсис являются основной причиной заболеваемости и смертности у новорожденных, что обусловлено неспецифичностью симптомов, затрудняющих их раннюю диагностику. В 1990 году Организация Объединенных Наций (ООН) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

Introduction

Intrauterine infections and neonatal sepsis are the main reason of newborns morbidity and mortality due to non-specific nature of symptoms, which interferes with their early diagnosis. In 1990, the United Nations (UN) and World Health Organization (WHO) set out the priority of children mortality decrease by year 2015. In spite of impressive success in

Адресс для корреспонденции:

Светлана Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana A. Perepelitsa
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

определили приоритет снижения детской смертности к 2015 году. Несмотря на значительные успехи в лечении новорожденных, смертность от сепсиса снижается медленно. В случае выживания у детей в постнатальном возрасте формируются повреждения центральной нервной системы различной степени. В 2010 году от инфекционных заболеваний, включая сепсис, во всем мире умерло 7,6 миллиона детей в возрасте до 5 лет. Смертность новорожденных составляла 40% от общего числа умерших детей [1–3]. В 2015 году в неонатальном периоде умерло 2,7 млн. детей. Ведущими причинами смерти новорожденных являются недоношенность и пневмония. Преждевременные роды и пневмония значимы в странах с высоким, средним и низким уровнями детской смертности [4–6]. Усилия мирового сообщества в течение многих десятилетий направлены на снижение неонатальной и младенческой смертности, в том числе от внутриутробных инфекций.

Раннее начало сепсиса остается серьезной проблемой для новорожденных, особенно недоношенных детей. Неонатальный сепсис представляет собой системную инфекцию, возникающую у младенцев в течение 28-и дней постнатальной жизни, и является важной причиной заболеваемости и смертности новорожденных [3, 7–9]. Выделяют ранний неонатальный сепсис, возникающий у младенцев до 72-х часов жизни, и поздний неонатальный сепсис, развивающийся после 3-го дня постнатального возраста, его начало варьирует в пределах от 3-х до 120-и суток жизни [3, 8–11]. Для младенцев с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) количество случаев заболевания составляет 26%, у недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) частота развития сепсиса снижается и составляет 8%, т. е. при увеличении гестационного возраста вероятность заболевания внутриутробными инфекциями (ВУИ) значительно снижается. Ранний неонатальный сепсис вызывается бактериальными микроорганизмами, передаваемыми гематогенным, восходящим путем от матери к ребенку во время беременности или в родах. Поздний неонатальный сепсис может возникать при восходящем инфицировании плода до родов, интранатально или при прямом контакте с бактериальным возбудителем. Заболевания вирусными или грибковыми неонатальными инфекциями могут также возникать до 7 дней жизни, но они отличаются от бактериального сепсиса [12]. Факторы риска по развитию сепсиса у новорожденных: возраст матерей до 20-и лет; недоношенность; постнатальный возраст новорожденных до 7-и суток; мужской пол ребенка; масса тела 1500–2500 грамм; оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни менее 7-и баллов; преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) и длительность безводного периода более 18-и часов, при котором вероятность развития неонатального сепсиса в 7,4 раза выше, по сравнению

с newborn treatment, mortality due to sepsis decreases slowly; when survive, postnatal children develop central nervous system impairments of different level of severity. In 2010, 7.6 million children aged up to 5 years of age died from infectious diseases including sepsis, all over the world. Newborns mortality amounted to 40% of the total deceased children [1–3]. In 2015, 2.7 million children died during the neonatal period. The predominant reasons for newborns mortality are premature birth and pneumonia. Premature delivery and pneumonia are significant in countries with high, medium, and low children mortality [4–6]. For many decades, the world community efforts have been focused on reducing neonatal and infant mortality including due to intrauterine infections.

Early development of sepsis remains a major issue for newborns especially premature babies. Neonatal sepsis is a systemic infection infants develop within 28 days of their postnatal life and constitutes an important cause of newborns morbidity and mortality [3, 7–9]. A distinction is made between early neonatal sepsis developing in infants within up to 72 hours of their life and late neonatal sepsis developing after postnatal day 3, its onset varying within 3 to 120 days of life [3, 8–11]. For infants with an extremely low body weight (ELBW), the incidence amounts to 26%; in premature babies with very low body weight (VLBW), sepsis incidence falls down to 8%, i.e. as the gestation age increases the probability of intrauterine infections (IUI) decreases significantly. Early neonatal sepsis is caused by bacterial microorganisms carried over through via hematogenic, ascending path from the mother to the baby during pregnancy or delivery. Late neonatal sepsis can develop through ascending infection of fetus before delivery, intra-natally, or through direct contact with bacterial agent. Viral or mycotic neonatal infections may also develop before postnatal day 7, but they differ from bacterial sepsis [12]. The risk factors for newborn sepsis development are: mother's age being younger than 20 years of age; premature birth; newborn's postnatal age being younger than 7 days; male sex of the baby; body weight equal to 1500–2500 grams; Apgar score on the 1st minute of life being less than 7; premature rupture of membranes (PRM) and rupture to delivery period longer than 18 hours when the probability of neonatal sepsis development is 7.4 times higher versus a shorter rupture to delivery period [13–16]. Premature rupture of membranes (PRM) and prolonged period without amniotic fluid increase the probability of ascending infection of par-turient canal by microorganisms promoting development of birth asphyxia that is frequently associated with sepsis [17]. Mother's infectious inflammatory illnesses during pregnancy are the main cause of IUI in newborns. The main target is early diagnosis of an infection process in pregnant women, verification of disease etiology, prompt commencement of treatment, and newborn disease forecast.

с менее длительным безводным периодом [13–16]. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и длительный безводный период увеличивают вероятность восходящего инфицирования микроорганизмами родового канала, что способствует развитию асфиксии при рождении, которая часто ассоциирована с сепсисом [17]. Инфекционно-воспалительные заболевания матери во время беременности являются основным источником развития ВУИ у новорожденных. Основная задача — ранняя диагностика инфекционного процесса у беременной, верификация этиологии заболевания, своевременное начало лечения, прогнозирование заболевания у новорожденного.

Течение беременности при развитии инфекции: методы современной диагностики

Гестационный процесс является уникальным, т.к. происходит перестройка материнского организма с учетом потребностей развивающегося плода. Физиологическая беременность сопровождается временным изменением баланса между врожденным и адаптивным иммунитетом матери, обеспечивающим нормальное развитие плода [18]. С ранних сроков гестации происходит увеличение количества моноцитов и гранулоцитов, а также образование активных форм кислорода (АФК) фагоцитами крови, которые являются одними из множества иммунных факторов защиты от инфекционного агента. Увеличение продукции АФК у матерей, свидетельствующее об активации нейтрофильного звена иммунитета материнского организма, ассоциировано с развитием у новорожденных ВУИ. В то же время, в пуповинной крови новорожденных отмечается низкая продукция АФК, обусловленная сниженной способностью иммунного ответа. Комплексное исследование интерлейкинов (IL) показало, что у беременных, родивших детей с ВУИ, в крови достоверно нарастает содержание IL-8, IL-6 и IL-10, что косвенно свидетельствует о длительности воспалительного процесса. Кроме того, выявлены генетические особенности беременных, у которых родились дети с признаками врожденной инфекции. У матерей с генотипом ТГ в 251-й позиции промоторной области гена IL-8 достоверно чаще рождаются дети с реализацией ВУИ (OR=2,6 (1,2–5,8), $r=0,022$). Можно предполагать детерминированную предрасположенность к увеличенной продукции IL-8 у данного контингента матерей. С развитием ВУИ у новорожденных ассоциирован полиморфизм промоторной области гена IL-10. Можно предположить, что, наряду с другими факторами, существуют генетически детерминированное снижение иммунного ответа у новорожденных [19, 20].

В другом исследовании выявлено, что при преждевременных родах в амниотической жидко-

Course of Pregnancy during Infection Development: Contemporary Diagnostic Methods

The gestation period is unique because of mother body's changing to satisfy the developing fetus needs. Physiological pregnancy is accompanied with a temporary change of the balance between mother's congenital and adaptive immunity providing normal fetus development [18]. Since yearly days of gestation, the number of monocytes and granulocytes increases and reactive oxygen intermediates (ROI) are produced by blood phagocytes, which are some of numerous immune factors of defense against an infection agent. Increased production of ROI in mothers, evidencing activation of neutrophil immunity in the mother's body, is associated with development of IUI in newborns. At the same time, in umbilical cord blood of newborns, low production of ROI is observed due to reduced immune response capability. A comprehensive study of interleukins (IL) has demonstrated, that in pregnant women who delivered babies with IUI, the blood content of IL-8, IL-6, and IL-10 reliably increases, which indirectly evidences inflammatory process duration. Besides, genetic peculiarities were found in pregnant women who delivered babies having congenital infection signs. Mothers who have genotype TG in position 251 of promotor region of IL-8 gene reliably more frequent deliver babies with IUI realization (OR=2.6 (1.2–5.8), $r=0.022$). Determine predisposition to increased production of IL-8 in that population of mothers can be assumed. Development of IUI in newborns is associated with polymorphism of the promotor region of IL-10 gene. One can surmise that along with other factors, there is genetically determined reduction of immune response in newborns [19, 20].

Another study established that in case of premature birth, increased amniotic fluid content of IL-6 and tumor necrosis factor (TNF- α) is detected, the IL-4 and IL-1 β content being normal, which evidences presence of an intrauterine inflammatory process. In gastric aspirate of newborns with respiratory distress syndrome (NRDS), taken immediately after birth, a high content of IL-6 is found. In the residual umbilical cord blood of newborns, two differently directed versions of IL-6 production were discovered: in the 1st version (38.2% of cases), a high content of IL-6 — 493.3 ± 182.3 pg/ml — is observed; in the 2nd version — 61.8% of cases — low functional activity of IL-6, which mean concentration amounted to 20.3 pg/ml, is determined. Investigations have shown that cytokine content in mothers and premature newborns, on the one hand, proves presence of an intrauterine inflammatory process, which was probably the cause of premature delivery, and, on the other hand, evidences activation of macrophages and T-cell immunity in the fetus. Premature NRDS newborns feature a cytokine balance, sufficiently mature immune system preventing development of an intrauterine infection at the background of severe respiratory insufficiency (RI) [21].

сти определяется повышенное содержание IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF- α) при нормальном содержании IL-4 и IL-1 β , что свидетельствует о наличии внутриматочного воспалительного процесса. В желудочном аспирате новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДСН), полученном сразу после рождения, определяется высокое содержание IL-6. В остаточной пуповинной крови у новорожденных выявлено два разнонаправленных варианта продукции IL-6: в 1-м варианте (38,2% наблюдений) определяется высокое содержание IL-6 — $493,3 \pm 182,3$ пг/мл, во 2-м варианте — 61,8% случаев, выявлена низкая функциональная активность IL-6, средняя концентрация которого составляет 20,3 пг/мл. Исследования показали, что содержание цитокинов у матерей и недоношенных новорожденных, с одной стороны, подтверждает наличие внутриматочного воспалительного процесса, что, вероятно, явилось причиной преждевременных родов, с другой — свидетельствует об активизации макрофагов и Т-клеточного иммунитета плода. У недоношенных новорожденных с РДСН существует баланс цитокинов, достаточно зрелая иммунная система, препятствующая развитию внутриутробной инфекции на фоне тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) [21].

Морфология плаценты. Наиболее частой причиной перинатальных потерь является плацентарная недостаточность (ПН) инфекционного генеза, частота потерь составляет 27,7%, а перинатальная смертность — 5,99%. Ранняя ПН инфекционной природы формируется при развитии острой или обострении хронической инфекции в I–II триместрах беременности, что ведет к раннему развитию воспалительных изменений в плаценте. При тяжелом инфекционном поражении плода в плаценте выявляются разлитой трансмуральный париетальный мембранит, амнионит, серозно-гнойный фуникулит. Изменение сосудов представлено распространенным эндovasкулитом, при котором происходит сужение и облитерация сосудов. Изменения в сосудах плаценты сочетаются с фиброзом стромы, отложениями фибриноида и тромбозом межворсинчатого пространства. Воспалительный процесс носит диффузный характер и препятствует созреванию хориона и синцитио-капиллярных мембран. При антенатальной гибели у недоношенных плодов выявляются двусторонняя пневмония, менингоэнцефалит, очаговый некротический гепатит, миокардит на фоне морфологической незрелости органов. Наиболее значимые изменения характерны для тимуса плода: выраженная делимфотизация долек, крупные некротические тельца Гассала, в междольковой соединительной ткани определяется лимфоидно-макрофагальный инфильтрат с эозинофилией. Наиболее тяжелые изменения в плаценты характерны для герпетического плацен-

Placenta Morphology. The most frequent reason for perinatal losses is placental insufficiency (PI) of infection genesis, the incidence of losses being 27.7%, perinatal mortality being 5.99%. Early PI of infection nature forms during development of an acute or exacerbation of a chronic infection in pregnancy trimester I–II resulting in early development of inflammatory changes in placenta. In case of a severe infection damage of fetus, diffuse transmural parietal membranitis, amnionitis, seropurulent funiculitis are detected in placenta. Vascular changes represent disseminated endovasculitis characterized by vessel constriction and obliteration. Placental vascular changes are combined with stromal fibrosis, fibrinoid deposition, and intervillous lacuna thrombosis. The inflammatory process has a diffuse nature and prevents chorion and syncytiotrophoblastic membrane maturing. In case of antenatal death of premature fetuses, bilateral pneumonia, meningocephalitis, focal hepatic necrosis, myocarditis at the background of morphological organ immaturity are noted. The most significant changes are typical for fetal thymus: severe lobe delymphatization, large necrotic Hassall's corpuscles, lymphoid-macrophage infiltrate with eosinophilia in interlobular connective tissue. The most severe placental changes are typical for herpetic placentitis combined with respiratory viruses and cytomegaloviral infection [22].

PI development at the background of chronic ENT-organ diseases, pyelonephritis, cystitis and autoimmune thyroiditis, also herpetic infection and candidal vulvovaginitis is an adverse factor. The gestation process at the background of PI of infection genesis is aggravated by isthmio-cervical insufficiency, hydramnios. Newborn morbidity analysis has demonstrated that such mothers give birth to babies suffering from congenital pneumonia and sepsis [23].

For verification of infection process agents, a comprehensive examination of placenta is carried out including bacteriological and bacterioscopy, virology testing, histochemical methods; for the investigation of ultrastructural peculiarities of organs, transmission microscopy is performed [24].

Acute inflammatory changes of placenta are characterized by diffuse neutrophil infiltration in its various areas. Such lesions are classified depending on the infection process location: chorioamnionitis (CA), villusitis, funiculitis, and chorionic vasculitis (CV). CA incidence depends on the gestational age. In case of full-term pregnancy, it is detected in 3–5% of cases; when premature delivery takes place on pregnancy week 21–24, its incidence reaches 94%. There is a high risk of CA development in case of premature delivery, PRM with a prolonged period without amniotic fluid.

A morphological examination of premature newborns' placentas discovered signs of an infection process in 65.9% of cases, 5.1% of them were purulent placentitis. Versatility of morphological changes, as a rule, combined, is typical. Chronic and acute placental insufficiency combined with inflammatory placental

тата в сочетании с респираторными вирусами и цитомегаловирусной инфекцией [22].

Неблагоприятным фактором является развитие ПН на фоне хронических заболеваний ЛОР-органов, пиелонефрита, цистита и аутоиммунного тиреоидита, а также герпетической инфекции, кандидозного вульвовагинита. Течение гестационного процесса на фоне ПН инфекционного генеза осложняется истмико-цервикальной недостаточностью, многоводием. Анализ заболеваемости новорожденных показал, что у таких матерей рождаются дети с врожденной пневмонией и сепсисом [23].

Для верификации возбудителей инфекционного процесса проводится комплексное исследование плаценты, включающее бактериологические и бактериоскопические, вирусологические исследования, гистохимические методики, для изучения ультраструктурных особенностей органов проводится трансмиссионная микроскопия [24].

Острые воспалительные изменения плаценты характеризуются диффузной инфильтрацией нейтрофилов на разных ее участках. Эти поражения классифицируются в зависимости от локализации инфекционного процесса: хориоамнионит (ХА), виллузит, фуникулит и хорионический васкулит (ХВ). Распространенность ХА зависит от срока гестации. При доношенной беременности он выявляется в 3–5% случаев, при наступлении преждевременных родов в 21–24 недели беременности частота их обнаружения составляет до 94%. Высокий риск развития ХА при преждевременных родах, ПИОВ с длительным безводным промежутком.

При морфологическом исследовании плацент недоношенных новорожденных признаки инфекционного процесса обнаружены в 65,9% случаев, из них в 5,1% — гнойный плацентит. Характерно разнообразие морфологических изменений, как правило, сочетанного характера. Наиболее характерно сочетание хронической и острой плацентарной недостаточности с воспалительными изменениями в плаценте. Кроме того, выявлена декомпенсированная плацентарная недостаточность в сочетании с гнойно-некротическим плацентитом; острым гнойным амнионитом; диффузным амнионитом, периваскулитом; гипертрофическим виллузитом, гнойным базальным децидуитом, хориоамнионитом. Выявленные воспалительные изменения в плаценте вызывают нарушения плодово-плацентарного кровообращения, что является причиной развития острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных [21].

Острый ХА является свидетельством иммунного ответа материнского организма на микробную инвазию, фуникулит и ХВ представляют собой воспалительную реакцию плода. Развитие фуникулита и ХВ характеризуется повышением концентрации в плазме крови IL-6, что обуславливает начало преждевременных родов. Как правило, причинами этих состояний является внутриамниотиче-

changes is most typical. Other findings included decompensated placental insufficiency combined with purulent necrotic placentitis; acute purulent amnionitis; diffuse amnionitis, perivasculitis; hypertrophic villusitis, purulent basal deciduitis, chorioamnionitis. The inflammatory changes found in placenta cause fetoplacental blood circulation disturbances, which is the reason for development of acute intra-natal and post-natal hypoxia in newborns [21].

Acute CA is an evidence of mother's body immune response to microbial invasion; funiculitis and CV are the fetus's inflammatory response. Funiculitis and CV development is characterized by increased blood plasma IL-6 resulting in premature delivery. The reasons for these conditions are usually an intra-amniotic infection. However, scientific data have been obtained that there is also a 'sterile' intra-amniotic inflammation occurring in the absence of obvious microorganisms by may be caused by so-called 'danger-signals'. In a situation like that, chemokines (IL-8, granulocyte chemotactic protein) create a gradient promoting neutrophil migration from mother's or fetus's blood flow to the placenta or umbilical cord. Inflammatory 'danger-signals' released in the course of cell stress or cell necrosis can also cause release of chemokines from neutrophils [25, 26].

Genetic Predisposition to IUI. An intra-amniotic infection develops in patients with premature delivery and premature discharge of amniotic fluid [27, 28], isthmio-cervical insufficiency [29], placental presentation [30], and clinical chorioamnionitis [31]. There is an opinion that PPRM is not a necessary condition for bacterial infection of the amniotic cavity — it has been experimentally proven that bacteria can penetrate through undamaged membranes as well. Intra-amniotic infection is difficult to diagnose because of its subclinical course without characteristic features of an infection process [32]. However, an independent analysis of distribution of ESR1 gene alleles of polymorphism has revealed an association of allele-397C and allele-351G with PPRM. For newborns, the association of two haplotypes is most significant. Haplotype TA is more frequently found in children with a normal course of delivery; haplotype CG is associated with PPRM. Haplotype CG is considered a potential risk factor while haplotype TA is regarded as a protective factor [33]. In this connection, it is necessary to have clinical suspicion, especially in high-risk patients as regards development of an intra-amniotic infection.

Mother's and Newborn's Microbiological Profile. Microorganisms most frequently found in the amniotic cavity are genital mycoplasmosis [34], in particular, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* [35, 36], *Gardnerella vaginalis* [31, 33, 36], *Fusobacteria species* [35, 37, 38], *Candida albicans*, especially in patients who used intrauterine contraceptives during the pre-conceptional period [39]. Polymicrobial invasion in the amniotic cavity is present in 30%

ческая инфекция. Однако, получены научные данные, что есть и «стерильное» внутриамниотическое воспаление, которое происходит в отсутствие видимых микроорганизмов, но может быть вызвано так называемыми, «сигналами опасности». В подобной ситуации хемокины (IL-8, гранулоцитарный хемотаксический белок) создают градиент, способствующий миграции нейтрофилов из материнского или плодового кровотока в плаценту или пуповину. Воспалительные «сигналы опасности», высвобождаемые в ходе клеточного стресса или некроза клеток, также могут вызывать высвобождение хемокинов из нейтрофилов [25, 26].

Генетическая предрасположенность к ВУИ.

Интраамниотическая инфекция развивается у пациентов с преждевременными родами и преждевременным излитием околоплодных вод [27, 28], истмико-цервикальной недостаточностью [29], предлежанием плаценты [30] и клиническим хориоамнионитом [31]. Существует мнение, что ПРПО не является необходимым условием для бактериального инфицирования амниотической полости, в эксперименте доказано, что бактерии могут проникать и через неповрежденные мембраны. Трудность диагностики заключается в субклиническом течении интраамниотической инфекции, без характерных признаков инфекционного процесса [32]. Однако, при независимом анализе распределения аллелей полиморфизма гена ESR1 у новорожденных выявлена ассоциация аллеля -397С и аллеля -351G с ПРПО. Для новорожденных наиболее значима ассоциация двух гаплотипов. Гаплотип ТА чаще обнаруживают у детей с нормальным течением родов, гаплотип СG ассоциирован с ПРПО. Гаплотип СG рассматривают как потенциальный фактор риска, а гаплотип ТА — протективный фактор [33]. В связи с чем, необходимо иметь клиническую настороженность, особенно у пациенток из группы высокого риска по развитию интраамниотической инфекции.

Микробиологический спектр матери и новорожденного. Наиболее частыми микроорганизмами, обнаруженными в амниотической полости, являются генитальный микоплазмоз [34], в частности, *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum* [35, 36], *Gardnerella vaginalis* [31, 32, 36], виды *Fusobacteria* [35, 37, 38], *Candida albicans*, особенно у пациенток, которые в предгравидарном периоде пользовались внутриматочными контрацептивами [39]. Полимикробная инвазия в амниотической полости присутствует примерно в 30% случаев [38]. При микробиологическом исследовании плаценты обнаруживаются *Escherichia coli*, *Prevotella tannerae*, *Bacteriodes species*, *Fusobacterium species* и *Neisseria lactamica* [30, 40]. При рождении из остаточной пуповинной крови новорожденного выделяются *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium*, что указывает на гематогенный путь инфицирования плода [41].

of cases approximately [38]. A microbiological examination of placenta finds *Escherichia coli*, *Prevotella tannerae*, *Bacteriodes species*, *Fusobacterium species*, and *Neisseria lactamica* [30, 40]. Upon birth, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium* are isolated from the newborn's residual umbilical cord blood, which indicates the hematogenic path of fetus infection [41].

Of scientific and practical interest is the population of preterm infants with negative tracheobronchial swab test results since high incidence of various inflammatory changes in placentas and absence of infant contamination were found. In treating preterm infants, it is important to perform differential diagnostics for congenital pneumonia and respiratory distress syndrome (NRDS), a comprehensive examination including a bacteriological examination of the tracheobronchial tree, morphological examination of placenta to detect an infection process early. In spite of premature birth, the bacteriological examination of swabs from tracheobronchial trees produced negative results in 61.8% of cases; in total in 6.4% of infants *Enterococcus faecalis* was isolated, in 8.3% of cases — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*, A-group hemolytic streptococci, *Enterobacter agglomerans*, *Bacillus* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Serratia marcescens*. Other microorganisms and microbial association are encountered in 8.9% of cases [30].

Negative bacteriological swabs from the tracheobronchial tree of a premature infant evidence that in spite of existence of risk factors for IUI realization, fetus contamination and development of intrauterine pneumonia did not occur. The study has shown that regardless the etiological factor, the decidual membrane of placenta is most frequently involved in the process. When *E. faecalis* and *S. epidermidis* were isolated in infants, the incidence of basal deciduitis reached 60% of observations. In case of negative cultures in newborns, deciduitis is the main morphological form. Inflammatory changes in different placental structures were discovered in a half of subjects. Purulent chorioamnionitis combined with hypertrophic villusitis is typical for placentas of infants, in whom *S. epidermidis* was isolated. Purulent chorioamnionitis, perivascularitis, funiculitis were found in placentas of newborns with negative swabs from the tracheobronchial tree, which evidences an acute inflammatory process in the placenta [30].

Current Specifics of the Course of Congenital Pneumonias including in Severely Premature Newborns. Pneumonia is a topical infant disease and has its classification specifics. In the neonatal period, a distinction is made between intrauterine and postnatal including nosocomial pneumonias. According to the International Classification of Diseases, 10th Edition, congenital pneumonia is considered in terms of the etiological factor (P23-23.9). According to different data, the disease incidence varies between 0.35 to

Научно-практический интерес представляет группа недоношенных новорожденных с отрицательными посевами из трахеобронхиального дерева, т. к. выявлена высокая частота различных воспалительных изменений в плацентах и отсутствие контаминации новорожденного. При лечении недоношенных новорожденных важно проведение дифференциальной диагностики врожденной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома (РДСН), комплексного обследования, включающего бактериологическое исследование трахеобронхиального дерева, проведение морфологического исследования плаценты, с целью раннего выявления инфекционного процесса. Несмотря на преждевременные роды, бактериологическое исследование посевов трахеобронхиального дерева в 61,8% случаев дало отрицательные результаты, всего у 6,4% детей выделен *Enterococcus faecalis*, в 8,3% случаев — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis*, гемолитический стрептококк группы А, *Enterobacter agglomerans*, *Bacillus spp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia marcescens*. Другие микроорганизмы и микробная ассоциация встречаются в 8,9% случаев [30].

Отрицательные бактериологические посевы из трахеобронхиального дерева недоношенного ребенка свидетельствует о том, что, несмотря на наличие факторов риска по реализации ВУИ, не произошло контаминации плода и развития внутриутробной пневмонии. Исследование показало, что независимо от этиологического фактора, наиболее часто в процесс вовлекается децидуальная оболочка плаценты. При выделении у новорожденных *E. faecalis* и *S. epidermidis* частота выявления базального децидуита достигала 60% наблюдений. При отрицательных посевах у новорожденных децидуит является основной морфологической формой. Воспалительные изменения в различных структурах плаценты выявлены у половины обследованных. Гнойный хориоамнионит в сочетании с гипертрофическим виллузитом характерен для плацент новорожденных, у которых выделен *S. epidermidis*. Гнойный хориоамнионит, периваскулит, фуникулит выявлены в плацентах новорожденных с отрицательными посевами из трахеобронхиального дерева, что свидетельствует об остром воспалительном процессе в плаценте [30].

Современные особенности течения врожденных пневмоний, в том числе у глубоконедоношенных новорожденных. Пневмония является актуальным заболеванием у новорожденных и имеет свои особенности классификации. В неонатальном периоде выделяют внутриутробные и постнатальные, в том числе, и нозокомиальные пневмонии. Согласно Международной классификации болезней X — го пересмотра, врожденная пневмония рассматривается в точки зрения этиологического фактора (P23-23.9). Частота развития заболевания колеблет-

50% [42, 43]. The etiology of intrauterine pneumonias differs from other age periods. The most frequent reason for intrauterine pneumonia is *E. coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Candida spp.* [44]. Recently, in connection with use of new technologies including different respiratory therapies, early use of antibacterial drugs, the clinical picture of the disease has changed necessitating finding new early diagnostic criteria [45, 46]. The initial signs of pneumonia and sepsis in newborns are similar. At the foreground, there are respiratory insufficiency signs that can be accompanied with unstable temperature. Chest x-ray is not always insightful especially during the first hours of illness. Either it fails to identify disease signs or such signs are non-specific: heterogeneity of lungs combined with air bronchogram [47]. Such inflammation signs as C-reactive protein (CRP) and leukocyte count are non-reliable in diagnosing an infection in newborns and their normal figures should be interpreted according to the clinical picture especially in preterm babies [14, 47]. A typical manifestation of congenital infection inflammations in ELBW and VLBW babies during the first 72 postnatal hours is fast forming multiple organ failure accompanied with severe metabolic disorders. Inflammatory changes in the clinical blood count are not sufficiently sensitive and specific in such babies to verify the congenital infection diagnosis. The neutrophil index measured during the first 24 hours of life has moderate specificity but low sensitivity. Increase in one of biochemical markers for inflammation (CRP or procalcitonin (PCT)) in the absence of other clinical laboratory signs of IUI cannot be used as a reliable sign of a congenital infection in ELBW and VLBW babies during the first 72 hours of life [48]. Additional mother's anamnesis data, a morphological examination of the placenta, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly may serve as additional criteria for the initial stage of an infection process [49–55].

Severely preterm newborns often require differential diagnostics of NRDS and congenital pneumonia. To this end, one can use a diagnostic test with endogenous microbial peptide cathelicidin CC LL37, which is contained in neutrophil granules and is isolated from epithelial cells of lungs [56]. Differential diagnostics is based on CC assay of в pharyngeal aspirates and peripheral venous blood of newborns. Analysis has shown that CC LL37 level is significantly higher in congenital pneumonia babies than in NRDS babies. It is related to local immunity activation in response to infection and intensified production of endogenous microbial peptide. A dependence has been established between CC content in pharyngeal aspirate and disease outcome. Newborns who died from congenital pneumonia had a reliably lower content of the subject peptide than survived babies [56].

Increased S100 β protein in blood serum of newborns is a marker of central nervous system (CNS) damage of different etiology including that of an in-

сяпо разным данным от 0,35 до 50% [42, 43]. Этиология внутриутробных пневмоний отличается от других возрастных периодов. Наиболее часто причиной внутриутробной пневмонии являются *E. coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, грибы рода *Candida* spp. [44]. В последние годы, в связи с применением новых технологий, в том числе и различных методов респираторной терапии, раннего применения антибактериальных препаратов, клиническая картина заболевания изменилась, что требует поиска новых ранних критериев диагностики [45, 46]. Начальные признаки пневмонии и сепсиса у новорожденных сходны. На первом плане присутствуют признаки дыхательной недостаточности, которые могут сопровождаться нестабильностью температуры. Рентгенограмма органов грудной клетки не всегда информативна, особенно в первые часы заболевания. На ней или не выявляются признаки заболевания, или они не специфичны: неоднородность легких в сочетании воздушной бронхограммой [47]. Маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ) и количество лейкоцитов, ненадежны в диагностике инфекции у новорожденных, а их нормальные показатели должны интерпретироваться в соответствии с клинической картиной, особенно у недоношенных детей [14, 47]. Характерным проявлением врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с ЭНМТ и ОНМТ в первые 72 часа постнатальной жизни является быстро формирующаяся полиорганная недостаточность, сопровождающаяся выраженными расстройствами метаболизма. Воспалительные изменения в клиническом анализе крови не имеют у них достаточной чувствительности и специфичности для верификации диагноза врожденной инфекции. Нейтрофильный индекс, измеренный в первые 24 часа жизни, обладает умеренной специфичностью, но имеет низкую чувствительность. Повышение одного из биохимических маркеров воспаления (СРБ или прокальцитонин (ПКТ)) при отсутствии других клинико-лабораторных признаков ВУИ, не могут быть использованы в качестве достоверного признака врожденной инфекции у детей с ЭНМТ и ОНМТ в первые 72 часа жизни [48]. Дополнительные анамnestические данные матери, морфологическое исследование плаценты, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия могут быть дополняющими критериями начальной стадии инфекционного процесса [49–55].

У глубоконедоношенных новорожденных часто возникает необходимость дифференциальной диагностики РДСН и врожденной пневмонии. С этой целью возможно использование диагностического теста с эндогенным микробным пептидом кателицидином КЦ LL37, который содержится в гранулах нейтрофилов и выделен из эпителиальных клеток легких [56]. Дифференциальная диагностика основана на анализе содержания КЦ в фарингеальных аспиратах и периферической венозной

infection nature. Dynamic S100 β protein and PCT counts are useful since in newborns having a severe infection process their change reflects the efficacy of undertaken antibacterial therapy and where there is a perinatal damage of CNS, S100 β is informative to forecast the disease prognosis earlier than the instrumental examination findings [57].

Congenital Infections and Sepsis. Early development of sepsis remains a common and serious problem for newborns, especially preterm babies. The main agents for sepsis in newborns are: *group B Streptococci* (GBS), *E. coli*, including ampicillin-resistant, *Viridans group streptococci*, *S. aureus*, *Haemophilus influenza*, etc. GBS is the most common etiological factor causing development of sepsis in newborns while an infection caused by *E. coli* is the most often cause of fatality. The neonatal sepsis diagnosis is based on the combination of clinical pattern of the disease and laboratory criteria: CRP and PCT; isolation of the agent from newborn's blood; molecular methods including polymerase chain reaction [14].

Sepsis results from infection generalization; it stimulates the inflammatory response of the newborn's body that releases a wide range of inflammatory mediators. Cytokines are powerful inflammatory mediators, their serum levels rise during an infection disease. Though pro-inflammatory and counter-inflammatory cytokines were identified as probable markers of a neonatal infection, characterization of an inflammatory response during sepsis requires a comprehensive assessment of their production. Cytokines including IL-6, IL-8, TNF- α gamma-interferon (IFN- γ), and CD64, are more and more often studied for the purpose of their use as tests for neonatal sepsis diagnostics. Assay of inflammatory mediators offers new opportunities for neonatal sepsis diagnosis allowing early treatment and, consequently, increasing newborn survivability [58, 59].

Early diagnosis of a congenital infection in infants requires immediate therapy. The American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics, American College of Nurse-Midwives, American Academy of Family Physicians, and the American Society for Microbiology have revised the principles of managing infants with suspected IUI and, according to the revised guidelines of 2010, any child developing disease symptoms requires full diagnostic appraisal including blood and liquor bacteriological cultures, commencement of an antibacterial therapy [60, 61]. If the mother has a suspected chorioamnionitis while the baby has no signs or symptoms of the disease, an antibacterial therapy must be prescribed within 48 hours [60, 61]. Newborns from the infection risk group, who have no clinical manifestations of the disease, must be clinically evaluated and monitored during 48 hours. If there are no manifestations of the disease, antibiotics are not required. Following these recommendations will decrease pneumonia morbidity of newborns, allow early diag-

крови новорожденных. Анализ показал, что уровень КЦ LL37 значимо выше при врожденной пневмонии, чем у детей с РДСН. Это связано с активацией местного иммунитета в ответ на инфекцию и усиленной продукцией эндогенного микробного пептида. Установлена зависимость содержания КЦ в фарингеальном аспирате и исходом заболевания. У новорожденных, умерших от врожденной пневмонии, содержание исследуемого пептида было достоверно ниже, чем у выживших детей [56].

Повышенный уровень белка S100 β в сыворотке крови новорожденных детей является маркером повреждения центральной нервной системы (ЦНС) различной этиологии, в том числе и инфекционной природы. Целесообразно одновременное определение белка S100 β и РСТ в динамике, так как у новорожденных с тяжелым инфекционным процессом их изменение отражает эффективность проводимой антибактериальной терапии, а при наличии перинатального поражения ЦНС S100 β является информативным для оценки прогноза течения заболевания, опережая результаты инструментальных исследований. [57].

Врожденные инфекции и сепсис. Раннее начало сепсиса остается распространенной и серьезной проблемой для новорожденных, особенно недоношенных детей. Основные возбудители сепсиса у новорожденных: *group B Streptococci* (GBS), *E. coli*, в том числе ампициллину-стойчивая, *Viridans group streptococci*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* и другие. GBS является наиболее распространенным этиологическим фактором, вызывающим развитие сепсиса у новорожденных, тогда как инфекция, вызванная *E. coli*, является наиболее распространенной причиной летальности. Диагноз неонатального сепсиса основан на сочетании клинической картины заболевания и лабораторных критериев: СРБ и ПКТ; выделение возбудителя из крови новорожденного; молекулярных методов, включая полимеразную цепную реакцию [14].

Сепсис является результатом генерализации инфекции, стимулирует воспалительный ответ организма новорожденного с высвобождением широкого спектра воспалительных медиаторов. Цитокины являются мощными воспалительными медиаторами, и их уровни в сыворотке увеличиваются во время течения инфекционного заболевания. Хотя провоспалительные и противовоспалительные цитокины были идентифицированы как вероятные маркеры неонатальной инфекции, для того чтобы охарактеризовать воспалительный ответ во время сепсиса, необходимо проводить комплексную оценку их продукции. Цитокины, включая IL-6, IL-8, TNF- α гамма-интерферон (IFN- γ), и CD64, все чаще изучаются для использования в качестве тестов для диагностики неонатального сепсиса. Количественное определение воспалительных медиаторов дает новые возможности для диагностики неонатального сепсиса, что

nosis and treatment that might prevent such life-threatening complications as per persistent pulmonary hypertension or death [62, 63].

Intrauterine Infection Management. For a newborn suffering from early pneumonia or sepsis, antibacterial therapy, usually of a combined nature, remains the main method of treatment. For many decades, the starting method is a combination of ampicillin and aminoglycoside (gentamicin) [2, 8, 9, 59]. In case of neonatal sepsis and pneumonia caused by *K. pneumoniae* and *L. monocytogenes*, prescribing ampicillin plus gentamicin is most rational and leads to patients' recovery. In case of infection caused by *S. agalactiae*, the most effective management is to prescribe 3 antibiotics: ampicillin, gentamicin, and cefepime. An infection process caused by *S. aureus* including coagulase-negative staphylococci also requires prescription of ampicillin combined with gentamicin, cefepime, or ceftriaxone [64]. Infants hospitalized to a neonatal intensive care unit after postnatal day 4 vancomycin therapy because the disease might have been caused by methicillin-resistant *S. aureus* and *S. epidermidis*.

Infants with a 'home' pneumonia develop infections caused by respiratory viruses, gram-positive bacteria (streptococcal species and *S. aureus*) and gram-positive microorganisms (*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, and *E. coli*). Pneumonia caused by *Chlamydia trachomatis* happens, as a rule, during the postnatal period, at the age of 4–12 weeks. Chlamydia pneumonia management requires first-line macrolide therapy [44].

Intravenous administration of immunoglobulins might be an attractive strategy for neonatal sepsis, especially in preterm and newborn babies. Administration of immunoglobulins may improve opsonization, complement activity, antibody-dependent cytotoxicity and chemoluminescence of neutrophils [65]. In 2010, Cochrane meta-analysis demonstrated that administration of immunoglobulins significantly reduced mortality of newborns with a suspected or proven infection [66].

Regardless of the etiological factor of pneumonia or sepsis, newborns require a comprehensive treatment in addition to an antibacterial therapy. Many patients need not only prescription of oxygen, but non-invasive ventilation of lungs too, including that with positive end-expiratory pressure (PEEP), through nasal cannulas, or artificial lung ventilation. The choice of its mode and parameters is based on the disease clinical pattern and hypoxia severity [67, 68]. Other assisted measures include an infusion therapy, parenteral nutrition, vasopressor support.

Chorioamnionitis and funiculitis are triggering factors of IUI development in preterm newborns; however, in this instance, the incidence of NRDS development diminishes considerably. Presence of an inflammation in the placenta, sepsis of mycotic etiology render a protective effect for the development of bron-

позволяет раннее лечение и, как следствие, увеличивает выживаемость новорожденных [58, 59].

Ранняя диагностика врожденной инфекции у новорожденного требует незамедлительного лечения. Американским колледжем акушеров и гинекологов, Американской академией педиатрии, Американским колледжем медсестер-акушеров, Американской академией семейных врачей и Американским обществом микробиологии были пересмотрены принципы лечения новорожденных с подозрением на ВУИ, и, согласно обновленным рекомендациям 2010 года, любой ребенок, у которого развиваются симптомы болезни, требует полной диагностической оценки, включая бактериологические посевы крови и ликвора, начала антибактериальной терапии [60, 61]. Если у матери подозревается хориоамнионит, но у новорожденного нет признаков или симптомов заболевания, необходимо назначение антибактериальной терапии в течение 48-и часов [60, 61]. Новорожденные из группы инфекционного риска, без клинических проявлений болезни, нуждаются клинической оценке и наблюдении в течение 48-и часов. Если нет проявлений болезни, назначение антибиотиков не требуется. Соблюдение этих рекомендаций уменьшит заболеваемость новорожденных пневмонией, позволит провести раннюю диагностику и лечение, которые могут предотвратить опасные для жизни осложнения, такие как персистирующая легочная гипертензия или смерть [62, 63].

Лечение внутриутробных инфекций. У новорожденного с ранней пневмонией или сепсисом основным методом лечения остается антибактериальная терапия, как правило, сочетанного характера. В течение многих десятилетий стартовым методом является комбинация ампициллина и аминогликозида (гентамицина) [2, 8, 9, 59]. При неонатальном сепсисе и пневмонии, вызванной *K. pneumoniae* и *L. monocytogenes*, наиболее рационально назначение ампициллина с гентамицином, что приводит к выздоровлению пациентов. При инфекции, вызванной *S. agalactiae*, наиболее эффективно назначение 3-х антибиотиков: ампициллина, гентамицина и цефепима. Инфекционный процесс, вызванный *S. aureus*, в том числе коагулазо-негативными стафилококками, также требует назначения ампициллина в сочетании с гентамицином, цефепимом или цефтриаксоном [64]. Младенцы, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии новорожденных после 4-х дней постнатального возраста, нуждаются в терапии ванкомицином, т. к. причиной заболевания могут быть метициллин-устойчивый *S. aureus* и *S. epidermidis*.

У младенцев с «домашней» пневмонией, развиваются инфекции, вызванные респираторными вирусами, грамположительными бактериями (стрептококковые виды и *S. aureus*) и грамотрицательными микроорганизмами (*Klebsiella*, *Proteus*,

chopulmonary dysplasia (BPD). The difficulty of establishing a regularity in the development of infections in newborns is due to multiple factors determining the antenatal pathology, postnatal actions, and newborn care strategy. They all contribute to the diagnosis and treatment of NRDS, pneumonia or sepsis, and affect BPD development and course [69, 70]. One of promising directions of BPD prophylaxis regardless of what caused its development is aerosol surfactant therapy with a BP surfactant that helps reducing the duration of artificial lung ventilation in newborns [71].

Pending Issues of Congenital Infection Diagnostics. In spite of relevance of the issue of congenital infections in newborns, there is also hyper-diagnosis of such conditions. A clinical audit of IUI in newborns has shown that diagnosis hits did not exceed 66% in newborns group 'Congenital Pneumonia'; in group 'Neonatal Pneumonia', the disease hyper-diagnosis amounted to 70%; in newborns group 'Infection Specific for the Perinatal Period, Unspecified', hyper-diagnosis was equal to 91.3%. This is due to the fact that disturbed postnatal adaptation of newborns was taken as IUI realization. In all cases, faults in completion of medical documents were found. The infection diagnosis requires prescription of an antibacterial therapy; in all such cases, its unjustified prescription was noted [72].

Conclusion

Neonatal sepsis and pneumonia remain the predominant cause of newborn mortality, which makes specialists look for new methods of diagnostics, treatment, and prophylaxis of complications.

Pseudomonas aeruginosa, *Serratia marcescens* и *E. coli*). Пневмония, вызванные *Chlamydia trachomatis*, возникает, как правило, в постнатальном периоде, в возрасте 4–12 недель. Лечение хламидийной пневмонии требует первоочередного лечения макролидами [44].

Внутривенное введение иммуноглобулинов может представлять собой привлекательную стратегию борьбы с неонатальным сепсисом, особенно у недоношенных и новорожденных детей. Введение иммуноглобулинов может улучшить опсонизацию, активность комплемента, зависимость от антитела цитотоксичность и хемолюминесценцию нейтрофилов [65]. В 2010 году кокрановский мета-анализ продемонстрировал, что введение иммуноглобулинов значительно снижает смертность у новорожденных с подозреваемой или доказанной инфекцией [66].

Независимо от этиологического фактора пневмонии или сепсиса, новорожденные нуждаются в проведении комплексного лечения в дополнение к антибактериальной терапии. Многие пациенты нуждаются не только в назначении

кислорода, но и в проведении неинвазивной вентиляции легких, в том числе с положительным давлением в конце выдоха (СРАР) через назальные канюли, или в искусственной вентиляции легких. Выбор ее режима и параметров основывается на клинической картине заболевания и тяжести гипоксии [67, 68]. Другие вспомогательные меры включают проведение инфузионной терапии, парентерального питания, вазопрессорной поддержки.

Хориоамнионит и фуникулит являются пусковыми факторами развития ВУИ у недоношенных новорожденных, однако при этом частота развития РДСН значительно снижается. Наличие воспаления в плаценте, сепсиса грибковой этиологии, оказывают протективный эффект для развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). Трудность выявления закономерности развития инфекций у новорожденных обусловлена множественностью факторов, определяющих антенатальную патологию, постнатальные действия и стратегию ухода за новорожденным. Все они вносят вклад в диагностику и лечение РДСН, пневмонии или сепсиса, а также влияют на развитие и течение БЛД [69, 70]. Одним из перспективных направлений профилактики БЛД, независимо от причины, вызвавшей ее развитие, является ингаляционная сурфактант-терапия сурфактантом-БЛ, способствующая сокра-

щению продолжительности искусственной вентиляции легких у новорожденных [71].

Нерешенные вопросы диагностики врожденных инфекций. Несмотря на актуальность проблемы врожденных инфекций у новорожденных, существует и гипердиагностика подобных состояний. Проведение клинического аудита ВУИ у новорожденных показало, что совпадение диагнозов не превышало 66% в группе новорожденных «Врожденная пневмония», в группе «Неонатальная пневмония» гипердиагностика заболевания составляла 70%, в группе новорожденных «Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная» гипердиагностика составляла 91,3%. Это обусловлено тем, что нарушение процесса постнатальной адаптации новорожденных расценивали как реализацию ВУИ. Во всех случаях были выявлены дефекты заполнения медицинской документации. Постановка диагноза инфекции требует назначения антибактериальной терапии, во всех подобных случаях отмечали ее неоправданное назначение [72].

Заключение

Неонатальный сепсис и пневмония остаются основной причиной летальности новорожденных, что требует от специалистов поиска новых методов диагностики, лечения и профилактики осложнений.

Литература

- Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E., Rudan I., Campbell H., Cibulskis R., Li M., Mathers C., Black R.E.; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2151–2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1. PMID: 22579125
- World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010: 177.
- Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (3): 32–37.
- Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388 (10063): 3027–3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8. PMID: 27839855
- Lawn J.E., Blencowe H., Oza S., You D., Lee A.C., Waiswa P., Lalli M., Bhutta Z., Barros A.J., Christian P., Mathers C., Cousens S.N.; Lancet Every Newborn Study Group. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 189–205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. PMID: 24853593
- Zaidi A.K., Ganatra H.A., Syed S., Cousens S., Lee A.C., Black R., Bhutta Z.A., Lawn J.E. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia. *BMC Public Health*. 2011; 11 (Suppl 3): S13. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S13. PMID: 21501430
- Wynn J.L. Defining neonatal sepsis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; 28 (2): 135–140. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000315. PMID: 26766602
- Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г., Милованов А.П., Глуховцев Н.Г., Глуховцев Б.И. Сепсис новорожденных. Приложение к журналу «Архив патологии». М.: Медицина; 2004: 48.
- Володин Н.Н. (ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 749.
- Hornik C.P., Fort P., Clark R.H., Watt K., Benjamin D.K., Smith P.B., Manzoni P., Jacqz-Aigrain E., Kagueidou F., Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 2012; 88 (Suppl 2): S69–S74. DOI: 10.1016/S0378-3782(12)70019-1. PMID: 22633519
- Edwards M.S., Gonik B. Preventing the broad spectrum of perinatal morbidity and mortality through group B streptococcal vaccination. *Vaccine*. 2013; 31 (Suppl 4): D66–D71. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.046. PMID: 23200934
- Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27 (1): 21–47. DOI: 10.1128/CMR.00031-13. PMID: 24396135

References

- Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E., Rudan I., Campbell H., Cibulskis R., Li M., Mathers C., Black R.E.; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2151–2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1. PMID: 22579125
- World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010: 177.
- Samsygina G.A. About predisposing factors and risk factors for the development of neonatal sepsis and modern approaches to its treatment. *Pediatrics. Zhurnal Imeni G.N. Speranskogo*. 2012; 91 (3): 32–37. [In Russ.]
- Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388 (10063): 3027–3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8. PMID: 27839855
- Lawn J.E., Blencowe H., Oza S., You D., Lee A.C., Waiswa P., Lalli M., Bhutta Z., Barros A.J., Christian P., Mathers C., Cousens S.N.; Lancet Every Newborn Study Group. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 189–205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. PMID: 24853593
- Zaidi A.K., Ganatra H.A., Syed S., Cousens S., Lee A.C., Black R., Bhutta Z.A., Lawn J.E. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia. *BMC Public Health*. 2011; 11 (Suppl 3): S13. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S13. PMID: 21501430
- Wynn J.L. Defining neonatal sepsis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; 28 (2): 135–140. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000315. PMID: 26766602
- Samsygina G.A., Shabalov N.P., Talalaev A.G., Milovanov A.P., Glukhovets N.G., Glukhovets B.I. Neonatal sepsis. In: *Arkhiv Patologii Suppl*. Moscow: Meditsina Publishers; 2004: 48. [In Russ.]
- Volodin N.N. (red.). Neonatology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 749. [In Russ.]
- Hornik C.P., Fort P., Clark R.H., Watt K., Benjamin D.K., Smith P.B., Manzoni P., Jacqz-Aigrain E., Kagueidou F., Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 2012; 88 (Suppl 2): S69–S74. DOI: 10.1016/S0378-3782(12)70019-1. PMID: 22633519
- Edwards M.S., Gonik B. Preventing the broad spectrum of perinatal morbidity and mortality through group B streptococcal vaccination. *Vaccine*. 2013; 31 (Suppl 4): D66–D71. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.046. PMID: 23200934
- Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27 (1): 21–47. DOI: 10.1128/CMR.00031-13. PMID: 24396135

13. Gebremedhin D., Berhe H., Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0154798. DOI: 10.1371/journal.pone.0154798. PMID: 27163290
14. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y, Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 8617076. DOI: 10.1155/2017/8617076. PMID: 28758124
15. Alam M.M., Saleem A.F., Shaikh A.S., Munir O., Qadir M. Neonatal sepsis following prolonged rupture of membrane in a tertiary hospital in Karachi Pakistan. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2014; 8 (1): 67–73. DOI: 10.3855/jidc.3136. PMID: 24423714
16. Wynn J.L., Guthrie S.O., Wong H.R., Lahmi P., Ungaro R., Lopez M.C., Baker H., Moldawer L.L. Postnatal age is a critical determinant of the neonatal host response to sepsis. *Mol. Med.* 2015; 21: 496–504. DOI: 10.2119/molmed.2015.00064. PMID: 26052715
17. Siakwa M., Kpikpitse Mupepi D., Mohamed S.S. Neonatal sepsis in rural Ghana: a case control study of risk factors in a birth cohort. *IJRMHS & K.A.J.* 2014; 4 (5): 77–88.
18. Милованов А.П., Савельева С.В. Внутриутробное развитие человека. М.: МДВ; 2006: 384.
19. Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Ломова Н.А., Беляева А.С., Сафронова В.Г., Кан Н.Е., Сухих Г.Т. Функциональная активность гранулоцитов у беременных с высоким инфекционным риском и их новорожденных. *Акуш. и гинекол.* 2012; 7: 14–20.
20. Ломова Н.А., Кан Н.Е., Ванько Л.В., Донников А.Е., Матвеева Н.К., Беляева А.С., Тютюньник Н.В., Сухих Г.Т. Диагностическая значимость факторов врожденного иммунитета при плацентарной недостаточности. *Акуш. и гинекол.* 2014; 1: 29–35.
21. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Мельниченко В.А. Воспалительные изменения в плаценте и бактериальная инфекция у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (3): 18–24. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-18
22. Бубнова Н.И., Тютюньник В.Л., Михайлова О.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией. *Акуш. и гинекол.* 2010; 4: 55–58.
23. Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Рудакова Е.Б., Долгих Т.И., Шакина И.А. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях. *Акуш. и гинекол.* 2011; 8: 42–47.
24. Перетятко Л.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. Иваново; 2005: 384.
25. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., Kim Y.M. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213 (4 Suppl): S29–S52. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.040. PMID: 26428501
26. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E., Kim Y.M., Gomez R., Yoon B.H., Ghezzi F., Berry S.M., Qureshi F., Jacques S.M., Kim J.C., Kadar N., Romero R. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 11 (1): 18–25. DOI: 10.1080/jmf.11.1.18.25. PMID: 12380603
27. Romero R., Miranda J., Chaemsathong P., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Dong Z., Ahmed A.I., Shaman M., Lannaman K., Yoon B.H., Hassan S.S., Kim C.J., Korzeniewski S.J., Yeo L., Kim Y.M. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28 (12): 1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463. PMID: 25190175
28. Kacerovsky M., Musilova I., Andrys C., Hornychova H., Pliskova L., Kostal M., Jacobsson B. Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (4): 325.e1–325.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.882. PMID: 24184182
29. Bujold E., Morency A.M., Rallu F., Ferland S., Tétu A., Duperron L., Audibert F., Laferrière C. Bacteriology of amniotic fluid in women with suspected cervical insufficiency. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2008; 30 (10): 882–887. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32967-X. PMID: 19038071
30. Madan I., Romero R., Kusanovic J.P., Mittal P., Chaiworapongsa T., Dong Z., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Alpay Savasan Z., Yeo L., Kim C.J., Hassan S.S. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation. *J. Perinat. Med.* 2010; 38 (3): 275–279. DOI: 10.1515/JPM.2010.001. PMID: 20146660
31. Romero R., Miranda J., Kusanovic J.P., Chaiworapongsa T., Chaemsathong P., Martinez A., Gotsch F., Dong Z., Ahmed A.I., Shaman M., Lannaman K., Yoon B.H., Hassan S.S., Kim C.J., Korzeniewski S.J., Yeo L., Kim Y.M. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J. Perinat. Med.* 2015; 43 (1): 19–36. DOI: 10.1515/jpm-2014-0249. PMID: 25720095
32. Gravett M.G., Hummel D., Eschenbach D.A., Holmes K.K. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67 (2): 229–237. DOI: 10.1097/00006250-198602000-00013. PMID: 3003634
33. Кан Н.Е., Тютюньник В.Л., Донников А.Е., Санникова М.В., Сухих Г.Т. Ассоциация полиморфизма гена ESR1 с преждевременным разрывом плодных оболочек. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2013; 156 (12): 811–814. DOI: 10.1007/s10517-014-2465-5. PMID: 24824712
34. Romero R., Garite T.J. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital Mycoplasmas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198 (1): 1–3. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.031. PMID: 18166295
35. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., Kim G., Romero R., Yoon B.H. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of pati-
36. Gebremedhin D., Berhe H., Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0154798. DOI: 10.1371/journal.pone.0154798. PMID: 27163290
37. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y, Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 8617076. DOI: 10.1155/2017/8617076. PMID: 28758124
38. Alam M.M., Saleem A.F., Shaikh A.S., Munir O., Qadir M. Neonatal sepsis following prolonged rupture of membrane in a tertiary hospital in Karachi Pakistan. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2014; 8 (1): 67–73. DOI: 10.3855/jidc.3136. PMID: 24423714
39. Wynn J.L., Guthrie S.O., Wong H.R., Lahmi P., Ungaro R., Lopez M.C., Baker H., Moldawer L.L. Postnatal age is a critical determinant of the neonatal host response to sepsis. *Mol. Med.* 2015; 21: 496–504. DOI: 10.2119/molmed.2015.00064. PMID: 26052715
40. Siakwa M., Kpikpitse Mupepi D., Mohamed S.S. Neonatal sepsis in rural Ghana: a case control study of risk factors in a birth cohort. *IJRMHS & K.A.J.* 2014; 4 (5): 77–88.
41. Милованов А.П., Савельева С.В. Внутриутробное развитие человека. М.: МДВ; 2006: 384. [In Russ.]
42. Vankov L.V., Matveyeva N.K., Lomova N.A., Belyaeva A.S., Safronova V.G., Kan N.E., Sukhikh G.T. Granulocyte functional activity in pregnant women at high risk for infection and in their newborn infants. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012; 7: 14–20. [In Russ.]
43. Lomova N.A., Kan N.E., Vankov L.V., Donnikov A.E., Matveyeva N.K., Belyaeva A.S., Tyutyunnik N.V., Sukhikh G.T. Diagnosis value of innate immunity in placental insufficiency. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2014; 1: 29–35. [In Russ.]
44. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseyeva S.V., Melnichenko V.A. Placental inflammatory changes and bacterial infection in premature neonates with respiratory failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2012; 8 (3): 18–24. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-18. [In Russ., In Engl.]
45. Bubnova N.I., Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I. Reproductive losses in decompensated placental insufficiency caused by infection. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2010; 4: 55–58. [In Russ.]
46. Tirskeya Yu.I., Belkova T.N., Rudakova E.B., Dolgikh T.I., Shakina I.A. Medical policy for intrauterine infections. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2011; 8: 42–47. [In Russ.]
47. Peretyatko L.P., Kulida L.V., Protsenko E.V. The morphology of fetuses and infants with extremely low birth weight. *Ivanovo;* 2005: 384. [In Russ.]
48. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., Kim Y.M. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213 (4 Suppl): S29–S52. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.040. PMID: 26428501
49. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E., Kim Y.M., Gomez R., Yoon B.H., Ghezzi F., Berry S.M., Qureshi F., Jacques S.M., Kim J.C., Kadar N., Romero R. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2002; 11 (1): 18–25. DOI: 10.1080/jmf.11.1.18.25. PMID: 12380603
50. Romero R., Miranda J., Chaemsathong P., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Dong Z., Ahmed A.I., Shaman M., Lannaman K., Yoon B.H., Hassan S.S., Kim C.J., Korzeniewski S.J., Yeo L., Kim Y.M. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28 (12): 1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463. PMID: 25190175
51. Kacerovsky M., Musilova I., Andrys C., Hornychova H., Pliskova L., Kostal M., Jacobsson B. Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (4): 325.e1–325.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.882. PMID: 24184182
52. Bujold E., Morency A.M., Rallu F., Ferland S., Tétu A., Duperron L., Audibert F., Laferrière C. Bacteriology of amniotic fluid in women with suspected cervical insufficiency. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2008; 30 (10): 882–887. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32967-X. PMID: 19038071
53. Madan I., Romero R., Kusanovic J.P., Mittal P., Chaiworapongsa T., Dong Z., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Alpay Savasan Z., Yeo L., Kim C.J., Hassan S.S. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation. *J. Perinat. Med.* 2010; 38 (3): 275–279. DOI: 10.1515/JPM.2010.001. PMID: 20146660
54. Romero R., Miranda J., Kusanovic J.P., Chaiworapongsa T., Chaemsathong P., Martinez A., Gotsch F., Dong Z., Ahmed A.I., Shaman M., Lannaman K., Yoon B.H., Hassan S.S., Kim C.J., Korzeniewski S.J., Yeo L., Kim Y.M. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J. Perinat. Med.* 2015; 43 (1): 19–36. DOI: 10.1515/jpm-2014-0249. PMID: 25720095
55. Gravett M.G., Hummel D., Eschenbach D.A., Holmes K.K. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67 (2): 229–237. DOI: 10.1097/00006250-198602000-00013. PMID: 3003634
56. Кан Н.Е., Тютюньник В.Л., Донников А.Е., Санникова М.В., Сухих Г.Т. Ассоциация ESR1 гена полиморфизма с преждевременным разрывом плодных оболочек. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины.* 2013; 156 (6): 841–844. DOI: 10.1007/s10517-014-2465-5. PMID: 24824712. [In Russ., In Engl.]
57. Romero R., Garite T.J. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital Mycoplasmas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198 (1): 1–3. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.031. PMID: 18166295
58. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., Kim G., Romero R., Yoon B.H. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of pati-

- ents with cervical insufficiency. *J. Perinat. Med.* 2010; 38 (3): 261-268. DOI: 10.1515/JPM.2010.040. PMID: 20192887
36. Pararas M.V., Skevaki C.L., Kafetzis D.A. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 25 (9): 562-569. DOI: 10.1007/s10096-006-0190-3. PMID: 16953371
 37. DiGiulio D.B., Romero R., Kusanovic J.P., Gómez R., Kim C.J., Seok K.S., Gotsch F., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Sanders K., Bik E.M., Chaiworapongsa T., Oyarzun E., Relman D.A. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 64 (1): 38-57. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x. PMID: 20331587
 38. DiGiulio D.B., Romero R., Amogan H.P., Kusanovic J.P., Bik E.M., Gotsch F., Kim C.J., Erez O., Edwin S., Relman D.A. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One.* 2008; 3 (8): e3056. DOI: 10.1371/journal.pone.0003056. PMID: 18725970
 39. Crawford J.T., Pereira L., Buckmaster J., Gravett M.G., Tolosa J.E. Amniocentesis results and novel proteomic analysis in a case of occult candidal chorioamnionitis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2006; 19 (10): 667-670. DOI: 10.1080/14767050600738289. PMID: 17118743
 40. Cao B., Stout M.J., Lee I., Mysorekar I.U. Placental microbiome and its role in preterm birth. *Neoreviews.* 2014; 15 (12): e537-e545. DOI: 10.1542/neo.15-12-e537. PMID: 25635174
 41. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Nueno-Palop C., Narbad A., Olivares M., Xaus J., Rodríguez J.M. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr. Microbiol.* 2005; 51 (4): 270-274. DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3. PMID: 16187156
 42. Tambe P., Sammons H.M., Choonara I. Why do young children die in the UK? A comparison with Sweden. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (10): 928-931. DOI: 10.1136/archdischild-2014-308059. PMID: 26272911
 43. Шеголева А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Врожденная пневмония как причина перинатальной смертности в Российской Федерации. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016; 2: 61-66.
 44. Nissen M.D. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr. Respir. Rev.* 2007; 8 (3): 195-203. DOI: 10.1016/j.prrv.2007.07.001. PMID: 17868917
 45. Карапетян Т.Э., Антонов А.Г. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование). *Акуш. и гинекол.* 2010; 4: 59-63.
 46. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal sepsis. An old problem with new insights. *Virulence.* 2014; 5 (1): 170-178. DOI: 10.4161/viru.26906. PMID: 24185532
 47. Перепелитса С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Особенности рентгенологических изменений в легких у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (1): 25-30. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-1-25
 48. Gallacher D.J., Hart K., Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe. (Sheff.).* 2016; 12 (1): 30-42. DOI: 10.1183/20734735.000716. PMID: 27064402
 49. Милая О.В., Ионов О.В., Дегтярева А.В., Левадная А.В., Дегтярев Д.Н. Клинико-лабораторные проявления врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. *Акуш. и гинекол.* 2014; 10: 66-71.
 50. Hofer N., Zacharias E., Müller W., Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012; 102 (1): 25-36. DOI: 10.1159/000336629. PMID: 22507868
 51. Makkar M., Gupta C., Pathak R., Garg S., Mahajan N.C. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Clin. Neonatol.* 2013; 2 (1): 25-29. DOI: 10.4103/2249-4847.109243. PMID: 24027741
 52. Zea-Vera A., Ochoa T.J. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J. Trop. Pediatr.* 2015; 61 (1): 1-13. DOI: 10.1093/tropj/fmu079. PMID: 25604489
 53. Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей. *Акуш. и гинекол.* 2012; 7: 68-73.
 54. Raymond S.L., Stortz J.A., Mira J.C., Larson S.D., Wynn J.L., Moldawer L.L. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 14. DOI: 10.3389/fped.2017.00014. PMID: 28224121
 55. Yoshio H., Lagercrantz H., Gudmundsson G.H., Ager Berth B. First line of defense in early human life. *Semin. Perinatol.* 2004; 28 (4): 304-311. DOI: 10.1053/j.semper.2004.08.008. PMID: 15565791
 56. Шилова Н.А., Чаша Т.В., Малышкина А.И., Родина М.А., Попова И.Г. Содержание антимикробного пептида кателицидина LL37 у глубоко недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2014; 93 (1): 7-10.
 57. Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В., Черневская Е.А. Биомаркеры прокальцитонин и белок S100β в клинико-лабораторном мониторинге при критических состояниях новорожденных. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 58-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-58
 58. Fattah M.A., Omer A.F., Asaif S., Manlulu R., Karar T., Ahmed A., Aljada A., Saleh A.M., Qureshi S., Nasr A. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8 (1): 32-39. DOI: 10.4103/0976-9668.198362. PMID: 28250672
 - ents with cervical insufficiency. *J. Perinat. Med.* 2010; 38 (3): 261-268. DOI: 10.1515/JPM.2010.040. PMID: 20192887
 36. Pararas M.V., Skevaki C.L., Kafetzis D.A. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 25 (9): 562-569. DOI: 10.1007/s10096-006-0190-3. PMID: 16953371
 37. DiGiulio D.B., Romero R., Kusanovic J.P., Gómez R., Kim C.J., Seok K.S., Gotsch F., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Sanders K., Bik E.M., Chaiworapongsa T., Oyarzun E., Relman D.A. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 64 (1): 38-57. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x. PMID: 20331587
 38. DiGiulio D.B., Romero R., Amogan H.P., Kusanovic J.P., Bik E.M., Gotsch F., Kim C.J., Erez O., Edwin S., Relman D.A. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One.* 2008; 3 (8): e3056. DOI: 10.1371/journal.pone.0003056. PMID: 18725970
 39. Crawford J.T., Pereira L., Buckmaster J., Gravett M.G., Tolosa J.E. Amniocentesis results and novel proteomic analysis in a case of occult candidal chorioamnionitis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2006; 19 (10): 667-670. DOI: 10.1080/14767050600738289. PMID: 17118743
 40. Cao B., Stout M.J., Lee I., Mysorekar I.U. Placental microbiome and its role in preterm birth. *Neoreviews.* 2014; 15 (12): e537-e545. DOI: 10.1542/neo.15-12-e537. PMID: 25635174
 41. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Nueno-Palop C., Narbad A., Olivares M., Xaus J., Rodríguez J.M. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr. Microbiol.* 2005; 51 (4): 270-274. DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3. PMID: 16187156
 42. Tambe P., Sammons H.M., Choonara I. Why do young children die in the UK? A comparison with Sweden. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (10): 928-931. DOI: 10.1136/archdischild-2014-308059. PMID: 26272911
 43. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.G. Congenital pneumonia as a cause of perinatal mortality in the Russian Federation. *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye.* 2016; 2: 61-66. [In Russ.]
 44. Nissen M.D. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr. Respir. Rev.* 2007; 8 (3): 195-203. DOI: 10.1016/j.prrv.2007.07.001. PMID: 17868917
 45. Karapetyan T.E., Antonov A.G. Significance of vaginal opportunistic infections in the development of fetal and neonatal infection (a retrospective study). *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2010; 4: 59-63. [In Russ.]
 46. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal sepsis. An old problem with new insights. *Virulence.* 2014; 5 (1): 170-178. DOI: 10.4161/viru.26906. PMID: 24185532
 47. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Lung X-ray changes in premature neonates with respiratory failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2011; 7 (1): 25-30. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-1-25. [In Russ., In Engl.]
 48. Gallacher D.J., Hart K., Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe. (Sheff.).* 2016; 12 (1): 30-42. DOI: 10.1183/20734735.000716. PMID: 27064402
 49. Milaya O.V., Ionov O.V., Degtyareva A.V., Levadnaya A.V., Degtyarev D.N. Clinical and laboratory manifestations of congenital infectious and inflammatory diseases in extremely low and very low birth weight infants. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2014; 10: 66-71. [In Russ.]
 50. Hofer N., Zacharias E., Müller W., Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012; 102 (1): 25-36. DOI: 10.1159/000336629. PMID: 22507868
 51. Makkar M., Gupta C., Pathak R., Garg S., Mahajan N.C. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Clin. Neonatol.* 2013; 2 (1): 25-29. DOI: 10.4103/2249-4847.109243. PMID: 24027741
 52. Zea-Vera A., Ochoa T.J. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J. Trop. Pediatr.* 2015; 61 (1): 1-13. DOI: 10.1093/tropj/fmu079. PMID: 25604489
 53. Zubkov V.V., Baibarina E.N., Ryumina I.I., Degtyarev D.N. Diagnostic value of the signs of neonatal pneumonia. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012; 7: 68-73. [In Russ.]
 54. Raymond S.L., Stortz J.A., Mira J.C., Larson S.D., Wynn J.L., Moldawer L.L. Immunological defects in neonatal sepsis and potential therapeutic approaches. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 14. DOI: 10.3389/fped.2017.00014. PMID: 28224121
 55. Yoshio H., Lagercrantz H., Gudmundsson G.H., Ager Berth B. First line of defense in early human life. *Semin. Perinatol.* 2004; 28 (4): 304-311. DOI: 10.1053/j.semper.2004.08.008. PMID: 15565791
 56. Shilova N.A., Chasha T.V., Malysheva A.I., Rodina M.A., Popova I.G. Contents of antimicrobial peptide cathelicidin LL37 in premature neonates with respiratory distress syndrome and congenital pneumonia. *Pediatr. Zhurnal. Imeni G.N. Speranskogo.* 2014; 93 (1): 7-10. [In Russ.]
 57. Dmitriyeva I.B., Beloborodova N.V., Chernetskaya E.A. The biomarkers procalcitonin and S100β protein in the clinical and laboratory monitoring of neonatal critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2013; 9 (3): 58-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-58. [In Russ., In Engl.]
 58. Fattah M.A., Omer A.F., Asaif S., Manlulu R., Karar T., Ahmed A., Aljada A., Saleh A.M., Qureshi S., Nasr A. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8 (1): 32-39. DOI: 10.4103/0976-9668.198362. PMID: 28250672

59. Machado J.R., Soave D.F., da Silva M.V., de Menezes L.B., Etchebehere R.M., Monteiro M., dos Reis A., Corrêa R., Celes M. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 269681. DOI: 10.1155/2014/269681. PMID: 25614712
60. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J.; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59 (RR-10): 1-36. PMID: 21088663
61. Randis T.M., Polin R.A. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2012; 97 (4): F291-F294. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300627. PMID: 22058178
62. Oh W. Early onset neonatal group B streptococcal sepsis. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30 (2): 143-147. DOI: 10.1055/s-0032-1332804. PMID: 23322392
63. Reuter S., Moser C., Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr. Rev.* 2014; 35 (10): 417-429. DOI: 10.1542/pir.35-10-417. PMID: 25274969
64. Stranieri I., Kanunfre K.A., Rodrigues J.C., Yamamoto L., Nadaf M., Palmeira P., Okay T. Usefulness of a 16S rDNA real-time PCR to monitor neonatal sepsis and to assist in medical decision to discontinue antibiotics. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29 (13): 2141-2144. DOI: 10.3109/14767058.2015.1077223. PMID: 26334172
65. Tarnow-Mordi W., Isaacs D., Dutta S. Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis. *Clin. Perinatol.* 2010; 37 (2): 481-499. DOI: 10.1016/j.clp.2009.12.002. PMID: 20569818
66. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 3: CD001239. DOI: 10.1002/14651858.CD001239.pub3. PMID: 20238315
67. Перепелица С.А. Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (3): 25-34. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34
68. Перепелица С.А., Алексеева С.В., Лучина А.А. Влияние перинатальных нарушений метаболизма на выбор режима искусственной вентиляции легких у новорожденных. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 4: 275-280. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-4-275-280
69. Lahra M.M., Beeby P.J., Jeffery H.E. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics.* 2009; 123 (5): 1314-1319. DOI: 10.1542/peds.2008-0656. PMID: 19403497
70. Jobe A. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (3): 441-457. DOI: 10.1016/j.clp.2012.06.010. PMID: 22954262
71. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть I). *Общая реаниматология.* 2014; 10 (4): 51-73. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-4-51-73
72. Зубков В.В., Рюмина И.И., Евтеева Н.В., Юденков Д.И. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. *Акуш. и гинекол.* 2012; 7: 74-79.

Поступила 24.09.17

Received 24.09.17

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2018

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

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.fnkcr.ru>

<http://www.niioramn.ru>

E-mail: niioramn@niioramn.ru

Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор)

А. М. Голубев¹, А. Н. Кузовлев¹, В. В. Антонова¹,
В. Е. Захарченко², М. В. Петрова^{2,3}, А. В. Гречко²

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

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

³ Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Molecular Biomarkers for Prediction of Neurological Outcome after Sudden Circulatory Arrest (Review)

Arkady M. Golubev¹, Artem N. Kuzovlev¹, Viktoriya V. Antonova¹, Vladislav E. Zakharchenko²,
Marina V. Petrova^{2,3}, Andrey V. Grechko²

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 Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

Цель обзора 81-й публикации является обсуждение современной отечественной и зарубежной доказательной базы по прогнозированию неврологических исходов после ВОК с использованием молекулярных биомаркеров. В обзоре рассмотрели современное состояние проблемы неврологических исходов после внезапной остановки кровообращения, принципиальные лечебные мероприятия, позволяющие улучшить данные исходы и существующие в настоящее время методы диагностики и прогнозирования неврологических исходов после внезапной остановки кровообращения: клинические, лабораторные и инструментальные. Подробно обсуждена доказательная база возможности использования молекулярных биомаркеров в постреанимационном периоде.

Ключевые слова: внезапная остановка кровообращения; реанимация; постреанимационный период; неврологический исход

The purpose of this review of the 81 publications is to discuss the current national and international data on the prediction of neurological outcomes after sudden circulatory arrest (SCA) using molecular biomarkers. The review discusses the current state of the problem of neurological outcomes after a sudden circulatory arrest, the principal therapeutic measures to improve these outcomes and currently available clinical, laboratory, and instrumental methods of diagnosis and prediction of neurological outcomes after a sudden circulatory arrest.

Keywords: sudden circulatory arrest; resuscitation; post-resuscitation period; neurological outcome

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-68-81

Введение

Выживаемость после внезапной остановки кровообращения (ВОК) составляет 10–20%. По данным 2011–2015 гг. в США выживаемость после всех видов ВОК составила в среднем 11,4%, а в 27 европейских странах (2014 г.) — в среднем 10,7%

Introduction

The survival rate after a sudden circulatory arrest (SCA) is 10–20%. According to data over the period 2011–2015, in the USA, the survival rate after all types of SCA was on average 11.4%, and in 27 European countries (2014), it was on average 10.7% [1–2]. About

Адресс для корреспонденции:

Артём Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Artem N. Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

[1–2]. Около 90% пациентов, оживленных после ВОК, имеют неврологический дефицит разной степени выраженности, который в течение года после ВОК становится причиной летального исхода у 68% пациентов после внебольничной ВОК и 23% пациентов после внутрибольничной ВОК [3–10].

При успешном оживлении человека после ВОК развивается постреанимационная болезнь, которая является следствием патологических процессов, развившихся как во время ВОК (глобальная ишемия), так и после оживления (реперфузия). Постреанимационная болезнь включает в себя повреждение головного мозга (кома, судороги, когнитивные нарушения, смерть мозга), миокарда (сократительная дисфункция), системный ответ организма на ишемию/реперфузию (активация иммунной и свертывающей систем, развитие полиорганной недостаточности), обострение сопутствующих хронических заболеваний. Тяжесть нарушений функций органов зависит от продолжительности ВОК и реанимационных мероприятий. Если ВОК была кратковременной, постреанимационная болезнь может и не развиваться [11–13].

Пациенты в послереанимационном периоде нуждаются в диагностике и лечении острого коронарного синдрома (если он был причиной ВОК), выполнении, при наличии показаний, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга, комплексном обследовании, расширенном гемодинамическом и респираторном мониторинге и протезировании жизненно-важных функций организма в отделении реаниматологии: коррекция всех видов гипоксии, медикаментозная седация, контроль температуры тела (поддержание температуры тела в диапазоне 32–36°C), контроль (но не профилактика!) судорог, искусственная вентиляция легких (поддержание нормоксии и нормокарбии, избегание гипероксии, SpO_2 — 94–98%), поддержание гемодинамики (вероятно, можно экстраполировать данные по целенаправленной терапии сепсиса, но конкретные целевые показатели гемодинамики в постреанимационном периоде не определены), использование кардиовертеров-дефибрилляторов, поддержание перфузии головного мозга, контроль гликемии (менее 10 ммоль/л, избегать гипогликемии). Нет доказательных данных в отношении рутинного профилактического использования антиаритмических препаратов в послереанимационном периоде [14–26].

Прогнозирование неврологических исходов после остановки кровообращения является актуальной проблемой реаниматологии. Патогенез повреждения нейронов при ВОК и в постреанимационном периоде представляет собой сложный каскад общепатологических процессов, триггером которых является ишемия-реперфузия. Клинически повреждение головного мозга в постреанимационном периоде проявляется угнетением уровня сознания вплоть до комы, судорогами, миокло-

90% of patients who were resuscitated after SCA had neurological deficit of different degrees of severity, which resulted in the lethal outcomes in 68% of patients after out-of-hospital SCA and 23% of patients after in-hospital SCA within a year after the SCA [3–10].

In the case of a successful resuscitation after the SCA, a post-resuscitation disease develops, which is a consequence of pathological processes that developed both during the SCA (global ischemia) and after the resuscitation (reperfusion). The post-resuscitation disease includes brain damage (coma, convulsions, cognitive impairment, brain death), myocardium (contractile dysfunction), body's systemic response to ischemia/reperfusion (activation of the immune and coagulation systems, development of the multiple organ failure), and exacerbation of chronic comorbidities. The severity of organ dysfunction depends on the duration of the SCA and resuscitation measures. If the SCA was a short-term one, the post-resuscitation disease may not develop [11–13].

Patients in the post-resuscitation period need the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome (if it was the cause of the SCA); computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain, if indicated; a comprehensive examination, enhanced hemodynamic and respiratory monitoring and substitution of vital body functions in the ICU: correction of all types of hypoxia, drug sedation, body temperature control (maintaining body temperature within the range of 32–36°C), control (but not prevention!) of seizures, mechanical ventilation (maintenance of normoxia and normocarbia, avoidance of hyperoxia, SpO_2 — 94–98%), maintenance of hemodynamics (it is probably possible to extrapolate data on targeted therapy of sepsis, but specific targets of hemodynamics in the post-resuscitation period are not defined), the use of cardioverter defibrillators, maintenance of brain perfusion, and control of glycemia (less than 10 mmol/l, avoid hypoglycemia). There is no evidence for routine prophylactic use of antiarrhythmic drugs in the post-resuscitation period [14–26].

Prediction of neurological outcomes after the circulatory arrest is an urgent problem of the intensive care medicine. The pathogenesis of neuronal damage in the SCA and in the post-resuscitation period is a complex cascade of general pathological processes, which are triggered by ischemia-reperfusion. Clinically, a brain damage in the post-resuscitation period is manifested by suppression of consciousness up to coma, convulsions, myoclonus, and neurocognitive disorders. A clinical evaluation of the neurological status in this category of patients is usually difficult due to the use of sedatives, anticonvulsants and muscle relaxants [16–19].

The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 [16] provide an algorithm for predicting neurological outcomes after the SCA. In patients who did not undergo targeted temperature management (hypothermia), it is not recommended to predict neurological outcome using a comprehensive clinical approach earlier than 72 hours after the SCA.

сом, нейрокогнитивным дефицитом. Клиническая оценка неврологического статуса в данной категории пациентов обычно затруднена вследствие применения седативных, противосудорожных препаратов и миорелаксантов [16–19].

В рекомендациях Европейского совета по реанимации 2015 г. [16] сформулирован алгоритм прогнозирования неврологических исходов после ВОК. У пациентов, которым не проводилось целевое управление температурой тела (гипотермия), не целесообразно выполнять прогнозирование неврологического исхода с использованием комплексного клинического подхода ранее 72 часов после ВОК. В случае с миорелаксацией или остаточной седацией этот период времени может быть больше. При проведении искусственной гипотермии или целевого управления температурой тела необходимо выждать 72 часа после восстановления нормотермии перед прогнозированием неврологического исхода. При использовании седативных препаратов и миорелаксантов оценку данных клинических признаков следует проводить и в более поздние сроки во избежание получения ложноотрицательных результатов [16].

Для комплексного прогнозирования неврологического исхода у пациентов, находящихся в коме, следует использовать физикальные, лабораторные (молекулярные биомаркеры) и инструментальные (электрофизиологические, лучевые) методы диагностики. Следует помнить, что результаты всех методов исследования могут быть искажены влиянием остаточной седации и/или миорелаксации. Кома, состояние после ВОК и гипотермия могут оказывать существенное влияние на метаболизм препаратов, значительно удляняя их действие. Ни один из приведенных тестов не может со 100% точностью предсказать вероятность восстановления функций ЦНС, в связи с чем для повышения точности прогноза следует опираться на комплексное обследование [16, 27–29].

С неблагоприятным неврологическим исходом ассоциированы следующие важные симптомы и признаки: клинические и электрофизиологические критерии (билатеральное отсутствие N20 соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга [30]), отсутствие электрической активности по электроэнцефалограмме [31], эпилептический статус [32], паттерн «вспышка-подавление» [16, 33]), динамика содержания в крови молекулярных биомаркеров; данные инструментальных методов исследования (соотношение серого/белого вещества головного мозга по данным компьютерной томографии [34], измеряемый коэффициент диффузии по данным магнитно-резонансной томографии [35]). К информативным клиническим прогностическим критериям после ВОК (как при использовании контроля температуры тела в постреанимационном периоде, так и без него) относятся отсутствие зрачкового рефлекса к 72-у

В случае мышечной релаксации или остаточной седации, этот период времени может быть longer. При проведении искусственной гипотермии или целевого управления температурой тела, необходимо выждать 72 часа после восстановления нормотермии перед прогнозированием неврологического исхода. При использовании седативных препаратов и миорелаксантов, оценка этих клинических признаков должна также проводиться на более поздней дате, чтобы избежать ложноотрицательных результатов [16].

Для комплексного прогнозирования неврологического исхода у пациентов в коме, необходимо использовать физические, лабораторные (молекулярные биомаркеры) и инструментальные (электрофизиологические, лучевые) диагностические методы. Следует помнить, что результаты всех методов исследования могут быть искажены влиянием остаточной седации и/или мышечной релаксации. Кома, состояние после ВОК и гипотермия могут оказывать существенное влияние на метаболизм препаратов, значительно удляняя их действие. Ни один из приведенных тестов не может со 100% точностью предсказать вероятность восстановления функций ЦНС, в связи с чем для повышения точности прогноза следует опираться на комплексное обследование [16, 27–29].

Следующие важные симптомы и признаки ассоциированы с неблагоприятным неврологическим исходом: клинические и электрофизиологические критерии (билатеральное отсутствие N20 соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга [30]), отсутствие любой электрической активности на электроэнцефалограмме [31], эпилептический статус [32], «flash-suppression» паттерн [16, 33]), динамика содержания в крови молекулярных биомаркеров; данные инструментальных исследований (соотношение серого/белого вещества головного мозга по данным компьютерной томографии [34], измеряемый коэффициент диффузии по данным магнитно-резонансной томографии [35]). Информативными клиническими прогностическими критериями после ВОК (как при использовании контроля температуры тела в постреанимационном периоде, так и без него) являются отсутствие зрачкового рефлекса к 72-му

В то время как мышечная релаксация или остаточная седация могут продлить этот период времени, при искусственной гипотермии или целевом управлении температурой тела необходимо выждать 72 часа после восстановления нормотермии перед прогнозированием неврологического исхода. При использовании седативных препаратов и миорелаксантов, оценка этих клинических признаков должна проводиться на более поздней дате, чтобы избежать ложноотрицательных результатов [16].

Для комплексного прогнозирования неврологического исхода у пациентов в коме, необходимо использовать физические, лабораторные (молекулярные биомаркеры) и инструментальные (электрофизиологические, лучевые) диагностические методы. Следует помнить, что результаты всех методов исследования могут быть искажены влиянием остаточной седации и/или мышечной релаксации. Кома, состояние после ВОК и гипотермия могут оказывать существенное влияние на метаболизм препаратов, значительно удляняя их действие. Ни один из приведенных тестов не может со 100% точностью предсказать вероятность восстановления функций ЦНС, в связи с чем для повышения точности прогноза следует опираться на комплексное обследование [16, 27–29].

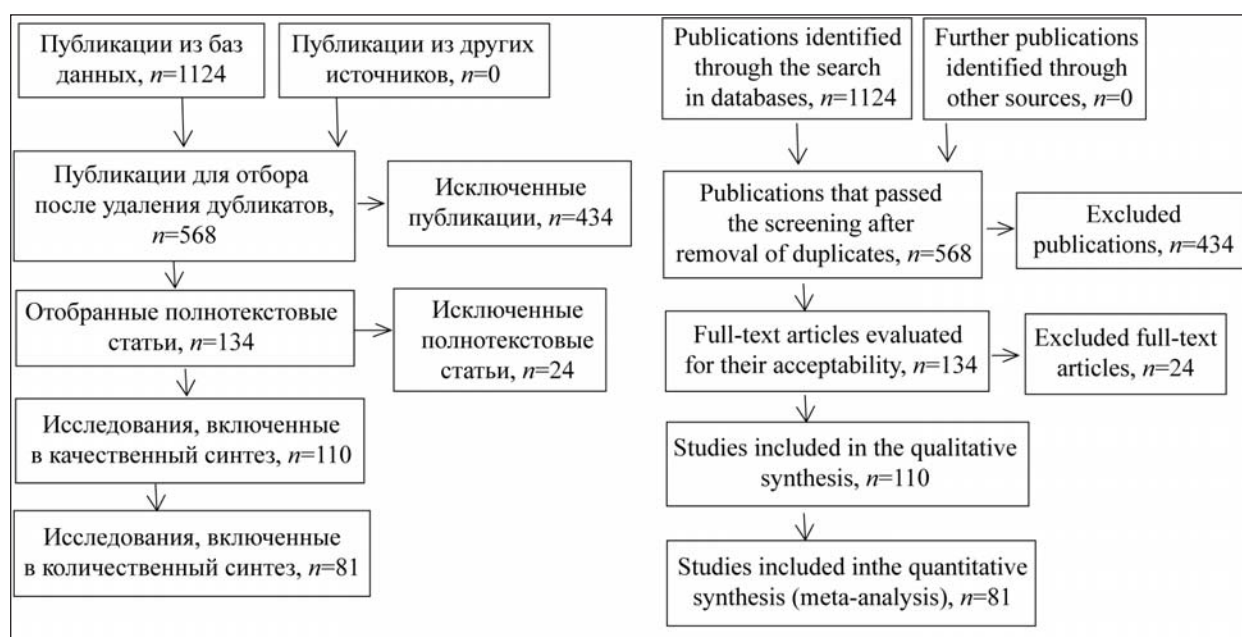


Рис. 1. Блок-схема включения публикаций в анализ.
Fig. 1. The flowchart of publications inclusion in the review.

часу после оживления (чувствительность 19%, специфичность 18%) и корнеального рефлекса [36–37]; отсутствие разгибательного моторного ответа на боль к 72-у часу после оживления (специфичность 74%) [16, 36–37]; миоклонический статус (чувствительность 8%) [30, 38].

При прогнозировании неврологического исхода недопустима изолированная интерпретация тетраплегии, децеребрационной ригидности или миоклонии. Следует обратить особое внимание на признаки шока, центральную температуру тела, метаболические нарушения, применения седативных препаратов и миорелаксантов, а также прочие факторы, влияющие на интерпретацию результатов обследования [16, 36–37].

Молекулярные биомаркеры наиболее перспективны в данном отношении, поскольку позволяют выполнить количественную оценку, а динамика их содержания в крови не зависит от применения седативных препаратов. Основными ограничениями клинического применения молекулярных биомаркеров является их умеренно-низкая чувствительность и специфичность, а также сложность определения прогностически значимых пороговых значений [1, 11, 16, 39].

Цель обзора литературы — обсуждение современной отечественной и зарубежной доказательной базы по прогнозированию неврологических исходов после ВОК с использованием молекулярных биомаркеров.

Поиск отечественных публикаций проводили в базе данных eLibrary.ru, зарубежных — в базе данных PubMed и Scopus. Блок-схему включения в обзор литературы публикаций представили на рис. 1. В поиск включили следующие форматы

specificity, as well as the complexity of determining prognostically significant thresholds [1, 11, 16, 39].

The purpose of this literature review is to discuss the current national and international data on the prediction of neurological outcomes after SCA using molecular biomarkers.

The search for national publications was carried out in the eLibrary.ru database, and for international ones in the PubMed and Scopus databases. The flowchart of inclusion of publications in the literature review is presented in fig. 1. The search included the following publication types over the period 1994–2018: literature reviews, observational studies, double-blind randomized studies. The following search requests were used: «sudden circulatory arrest», «cardiac arrest», «sudden cardiac death», «prediction of outcomes», «CPR», «biomarker», «post-resuscitation period», «prognostification». 81 publications were included in the analysis.

Mechanisms of emergence of molecular biomarkers in the blood in the post-resuscitation period

The ways of penetration of such substances as S100 protein and neuron-specific enolase into the circulation after a brain damage in the post-resuscitation period have not been fully studied to date. The first mechanism: damage of the blood-brain barrier structures (a so-called neurovascular unit), consisting of neurons, astrocytes, endothelial cells, and pericytes. Damage of cells of the neurovascular unit develops both in the primary ischemia / reperfusion (damage of tight contacts between endothelial cells, impairment of the architectonics of the cell cytoskeleton) and in the delayed period (astrogliosis, increased in-

публикаций за период 1994–2018 гг.: обзоры литературы, наблюдательные исследования, двойные слепые рандомизированные исследования. Использовали следующие поисковые запросы: «внезапная остановка кровообращения», «остановка сердца», «внезапная сердечная смерть», «прогнозирование исходов», «сердечно-легочная реанимация», «биомаркер», «biomarker», «cardiac arrest», «postresuscitation period», «prognostification». В анализ включили 81 публикацию.

Механизмы появления молекулярных биомаркеров в крови в постреанимационном периоде

Пути проникновения в кровь при повреждении головного мозга в постреанимационном периоде таких веществ, как белок S100 и нейрон-специфическая енолаза, до конца не изучены. Первый механизм: повреждение структур гематоэнцефалического барьера (т.н. нейроваскулярная единица), состоящего из нейронов, астроцитов, эндотелиоцитов и перицитов. Повреждение клеток нейроваскулярной единицы развивается как при первичном ишемическом/реперфузионном воздействии (повреждение плотных контактов между эндотелиоцитами, нарушение архитектоники цитоскелета клеток), так и в отсроченном периоде (астроглиоз, повышение внутричерепного давления, активация клеток иммунной системы и др.). Второй механизм: через глиальную лимфатическую систему. Известно, что цереброспинальная жидкость может проникать в интерстициальное пространство, окружающее клетки головного мозга через узкие промежутки между эндотелием артериол и базальной пластиной. По мере того как цереброспинальная жидкость протекает по данному пространству, она смешивается с интерстициальной жидкостью. Соответственно, выделяющиеся при повреждении нейронов и глиальных клеток в интерстициальную жидкость молекулы транспортируются в параартериальные пространства с помощью аквапоринов 4 типа и по механизму диффузии. Далее эти молекулы реабсорбируются в цереброспинальную жидкость или попадают в кровь через арахноидальные ворсинки [40–45].

В отношении прогнозирования неврологического исхода после ВОК изучали различные вещества (мозговая креатинкиназа, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, лактат, пируват), как в крови, так и в ликворе. Было доказано, что эти вещества низкоинформативны как прогностические биомаркеры, поэтому работы последних лет сосредоточены на изучении нейрон-специфической енолазы (NSE) и белка S100 [46–47].

Нейрон-специфическая енолаза (NSE) — внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (нейронах головного

tracranial pressure, activation of the immune system cells, etc.). The second mechanism: through the glial lymphatic system. It is known that the cerebrospinal fluid can penetrate into the interstitial space surrounding brain cells through the narrow intervals between the endothelium of arterioles and the basal plate. As the cerebrospinal fluid flows through this space, it mixes with the interstitial fluid. Therefore, molecules released at the damage neurons and glial cells into the interstitial fluid are transported to the periarterial space with by aquaporin-4 in accordance with the diffusion mechanism. Then these molecules are reabsorbed into the cerebrospinal fluid or enter the blood through arachnoid villi [40–45].

Various substances (brain creatine kinase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, lactate, pyruvate) both in blood and in liquor were studied for the prediction of neurological outcome after the SCA. It has been confirmed that these substances are low-informative as prognostic biomarkers, so recent studies have focused on the assessment of the neuron-specific enolase (NSE) and S100 protein [46–47].

The neuron-specific enolase (NSE) is an intracellular enzyme of the central nervous system present in cells of neuroectodermal origin (brain neurons and peripheral nervous tissue). It is a glycolytic enzyme, one of the most frequently measured molecular biomarkers in the post-resuscitation period. The neuron-specific enolase is the only currently known common marker of all differentiated neurons [47–48].

The neuron-specific enolase is present in all cells of neuroectodermal origin and is released into the blood when they are damaged. The NSE is present in erythrocytes, platelets (therefore hemolysis also leads to an increase in the NSE level), cells of small cell lung carcinoma and neuroendocrine tumors (this marker is widely used in the clinical practice for the diagnosis of tumors of lungs and brain). The NSE half-life time in the blood is 30 hours, the reference values of the NSE are 0–16.3 ng / ml. The NSE informative value has been proved in ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage, and diffuse axonal damage [46–48]. In diseases accompanied by the involvement of nervous tissue in the pathological process, qualitative and quantitative evaluation of the NSE in the cerebrospinal fluid or blood provide valuable information about the severity of neuronal damage and the integrity of the blood-brain barrier [11, 16, 47–48].

The threshold values of the NSE blood concentrations for predicting a neurological outcome after the SCA range from 33 ng/ml to 90.9 ng/ml over 24–72 hours after resuscitation, according to various studies (the spread of data on the concentrations is associated with various measurement methods, as well as with the lack of a full understanding of the kinetics of this substance in the post-resuscitation period) [48–50]. In the group of patients who were exposed to the temperature management in the post-resuscitation period after the out-of-hospital SCA, the inform-

мозга и периферической нервной ткани). Это гликолитический фермент, один из наиболее часто измеряемых молекулярных биомаркеров в постреанимационном периоде. Нейрон-специфическая енолаза — единственный известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов [47–48].

Нейрон-специфическая енолаза присутствует во всех клетках нейроэктодермального происхождения и высвобождается в кровь при их повреждении. Также НСЕ присутствует в эритроцитах, тромбоцитах (поэтому гемолиз также приводит к повышению уровня НСЕ), клетках мелкоклеточной карциномы легкого и нейроэндокринных опухолей (данный маркер широко используется в клинике для диагностики опухолей легких и головного мозга). Время полужизни НСЕ в крови составляет 30 ч., референсные значения НСЕ 0–16,3 нг/мл. Информативность НСЕ доказана при ишемическом инсульте, субарахноидальном кровоизлиянии, диффузном аксональном повреждении [46–48]. При заболеваниях, сопровождающихся вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения НСЕ в цереброспинальной жидкости или крови дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и целостности гематоэнцефалического барьера [11, 16, 47–48].

Пороговые значения содержания НСЕ в крови для прогнозирования неврологического исхода после ВОК по данным различных исследований составляют от 33 нг/мл до 90,9 нг/мл в период 24–72 ч. после оживления (разброс данных по концентрации связан с различными методиками измерения, а также с отсутствием полноценного понимания кинетики данного вещества в постреанимационном периоде) [48–50]. В группе пациентов, у которых использовали контроль температуры тела в постреанимационном периоде после внебольничной ВОК, была доказана информативность содержания НСЕ на 48 ч после оживления и прироста содержания НСЕ с 24 к 48 ч [50]. Нейрон-специфическая енолаза информативна для прогнозирования исхода как у пациентов после ВОК, умирающих в течение 72 ч от оживления (площадь под ROC-кривой 0,87), так и у пациентов, у которых восстанавливается сознание после 72 ч от оживления (площадь под ROC-кривой 0,62), а также у тех, у кого сознание не восстанавливается в этот период (площадь под ROC-кривой 0,92). Наиболее информативно трехкратное измерение НСЕ в постреанимационном периоде (24–48–72 ч) [51]. Использование комбинированной оценки НСЕ (более 38 нг/мл) и генерализованного отека головного мозга по данным компьютерной томографии является предиктором плохого исхода после ВОК (чувствительность 46%) [52].

Белок S100 относится к семейству кальций-связывающих белков, которые принимают участие

в активации NSE концентрации 48 h after resuscitation and an increase in the NSE concentration from 24 to 48 h was confirmed [50]. The neuron-specific enolase is informative for predicting the outcome of both patients after SCA dying within 72 hours after resuscitation (the area under the ROC curve is 0.87) and patients who recover consciousness 72 hours after resuscitation (the area under the ROC curve is 0.62), as well as those who do not recover consciousness during this period (the area under the ROC curve is 0.92). Three measurements of the NSE in the post-resuscitation period have the most informative value (24–48–72 h) [51]. The use of a combined assessment of the NSE (more than 38 ng/ml) and generalized brain edema according to computed tomography is a predictor of a poor outcome after the SCA (the sensitivity is 46%) [52].

S100 protein belongs to a family of calcium-binding proteins that are involved in the regulation of cell growth and differentiation, transcription, phosphorylation of proteins, secretion, and muscle fiber contraction. They regulate the cell cycle and apoptosis and can participate in the process of carcinogenesis. The family of these proteins (more than 20 proteins) was discovered in 1965. The name «S100» is associated with the ability of the protein to dissolve in 100% ammonium sulfate solution at pH 7.2. The cerebrospinal fluid contains proteins S100A1 (S100 α) and S100B (S100 β). Intracellular protein S100 exists as a homodimer. About 85–90% of the total S100 protein is contained in astrocytes, 10–15% is found in neurons, and the minimum amount is in oligodendrocytes. S100 protein synthesis takes place in glial cells [53].

The S100 protein concentration is used to diagnose many malignant tumors; it is a standard diagnostic test for melanoma. S100 protein is involved in differentiation, proliferation, and apoptosis of neurons; and, unlike NSE, it is a marker of activated astroglia in response to neuronal damage during hypoxia and hypocycemia. The half-life time of this substance is 2 h, which causes its early peak concentration after the SCA (within 24 h).

According to the most large-scale study carried out on the basis of the TTM-trial database in 2017 [53], the S100 protein concentration is significantly higher by 24 h (cut-off point: 0.12 $\mu\text{g} / \text{ml}$, sensitivity: 68%, specificity: 77%, the area under the ROC curve for the 36°C group: 0.82, for the 33°C group: 0.78), 48 h (cut-off point: 0.13 $\mu\text{g} / \text{ml}$, sensitivity: 63%, specificity: 82%, the area under the ROC curve for the 36°C group: 0.81, for the 33°C group: 0.77) (cut-off point: 0.10 $\mu\text{g} / \text{ml}$, sensitivity: 65%, specificity: 80%, area under ROC curve for the 36°C group: 0.80, for the 33°C group: 0.74) after resuscitation after out-of-hospital SCA. The S100 protein concentration has the highest prognostic value at 24 h. The use of artificial hypothermia makes significant changes in the dynamics of the S100 protein blood concentration: at 24 h and 72 h, the S100 protein concentration was signifi-

в регулировании роста и дифференцировки клеток, транскрипции, фосфорилирования белков, секреции, сокращения мышечных волокон. Они регулируют клеточный цикл и апоптоз и могут участвовать в процессе онкогенеза. Семейство данных белков (более 20 белков) было открыто в 1965 г. Название «S100» связано со способностью белка растворяться в 100% растворе сульфата аммония при pH 7,2. В цереброспинальной жидкости присутствуют белки S100A1 (S100 α) и S100B (S100 β). Внутриклеточно белок S100 существует как гомодимер. Около 85–90% общего содержания белка S100 приходится на астроциты, 10–15% расположены в нейронах, а минимальное количество — в олигодендроцитах. Синтез белка S100 происходит в глиальных клетках [53].

Содержание белка S100 используется для диагностики многих злокачественных новообразований, это стандартный диагностический тест при меланоме. Белок S100 принимает участие в дифференцировке, пролиферации и апоптозе нейронов, а также, в отличие от НСЕ, является маркером активации астроглии в ответ на повреждение нейронов при гипоксии и гипокликемии. Время полужизни данного вещества составляет 2 ч, что обуславливает раннюю пиковую концентрацию после ВОК (в течение 24 ч).

По данным наиболее масштабного исследования 2017 г. [53], проведенным на базе данных TTM-trial, содержание белка S100 значительно выше на 24 ч (точка отсечения 0,12 мкг/мл, чувствительность 68%, специфичность 77%, площадь под ROC-кривой для группы 36°C 0,82, для группы 33°C 0,78), 48 ч (точка отсечения 0,13 мкг/мл, чувствительность 63%, специфичность 82%, площадь под ROC-кривой для группы 36°C 0,81, для группы 33°C 0,77) 72 ч. (точка отсечения 0,10 мкг/мл, чувствительность 65%, специфичность 80%, площадь под ROC-кривой для группы 36°C 0,80, для группы 33°C 0,74) после оживления после внебольничной ВОК. Содержание белка S100 имеет наиболее высокую прогностическую силу на 24 ч. Использование искусственной гипотермии вносит значительные коррективы в динамику содержания белка S100 в крови: в сроки 24 ч и 72 ч содержание белка S100 значительно выше у пациентов, которых охлаждали до 33°C по сравнению с группой 36°C. Прогностическая значимость белка S100 как раннего биомаркера крайне важна для принятия решения о тактике ведения пациентов в постреанимационном периоде. Совместный анализ белка S100 и НСЕ не улучшает предсказательную способность модели. Белок S100 наиболее информативен в первые сутки после ВОК (24–48 ч), а НСЕ — к 72 ч [53–56].

Молекулярный биомаркер повреждения почек у пациентов сепсисом NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) [57–60]

значительно выше в пациентах, которые были охлаждены до 33°C, по сравнению с группой 36°C. Прогностическая ценность S100 белка как раннего биомаркера чрезвычайно важна для принятия решения о ведении пациентов в пост-реанимационный период. Совместный анализ S100 белка и НСЕ не улучшает предсказательную способность модели. S100 белок имеет наибольшую информативную ценность на первый день после ВОК (24–48 ч), а НСЕ — к 72 ч [53–56].

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), молекулярный биомаркер почечного повреждения у пациентов с сепсисом [57–60], может также выступать в качестве молекулярного прогностического биомаркера после ВОК, чья информативная ценность не уступает НСЕ. Согласно Канеко Т. и др. [60], NGAL уровни были значительно выше у пациентов с неблагоприятным неврологическим исходом (3–5 баллов по шкале Глазго–Питтсбургской церебральной производительности (CPC) (шкала)). Чувствительность и специфичность NGAL на второй день после реанимации составили 83% и 85%, соответственно, с порогом отсечения 304 нг/мл и площадью под ROC-кривой 0,830 (для сравнения, чувствительность и специфичность НСЕ в этом исследовании составили 84% и 100%, соответственно, с порогом отсечения 28,8 нг/мл, а площадь под ROC-кривой составила 0,918). Следует отметить, что в исследовании группы в этом исследовании не различались в скорости клубочковой фильтрации, поэтому не было возможно оценить информативную ценность этого биомаркера у пациентов с острым повреждением почек [59–60].

Согласно Спаич С. и др. [61], фибробластный фактор роста 23 может иметь прогностическую ценность в пост-реанимационный период: площадь под ROC-кривой в отношении предсказания выживания через 6 месяцев после ВОК для этого биомаркера составила 0,759 на 24 ч и 0,726 на 72 ч после реанимации. Прогностическая ценность этого молекулярного биомаркера для краткосрочных неврологических исходов умеренная.

Согласно Пеккаринен П. и др. [62] прокальцитонин уровни на 96 ч после реанимации имеют прогностическую ценность для неблагоприятного неврологического исхода в течение 12 месяцев после выписки из больницы ВОК (0,238 нг/мл у выживших vs. 0,988 нг/мл у умерших; площадь под ROC-кривой: 0,76, 95% доверительный интервал: 0,68–0,83). Увеличение прокальцитонина в крови к 24 ч после поступления также прогностически информативно в отношении неблагоприятного неврологического исхода. Уровень прокальцитонина при поступлении был информативен в отношении предсказания гемодинамической нестабильности в течение 48 часов после реанимационного периода.

Использование искусственной гипотермии (тепловое управление в настоящее время рекомендуется [16]) в пост-реанимационный период значительно изменяет динамику концентрации и информативную ценность молекулярных биомаркеров. В искусственной гипотермии, плазма крови гликопротеины информативны: церулоплазмин и гаптоглобин ассоциированы с хорошим неврологическим исходом, что может быть связано с их не-

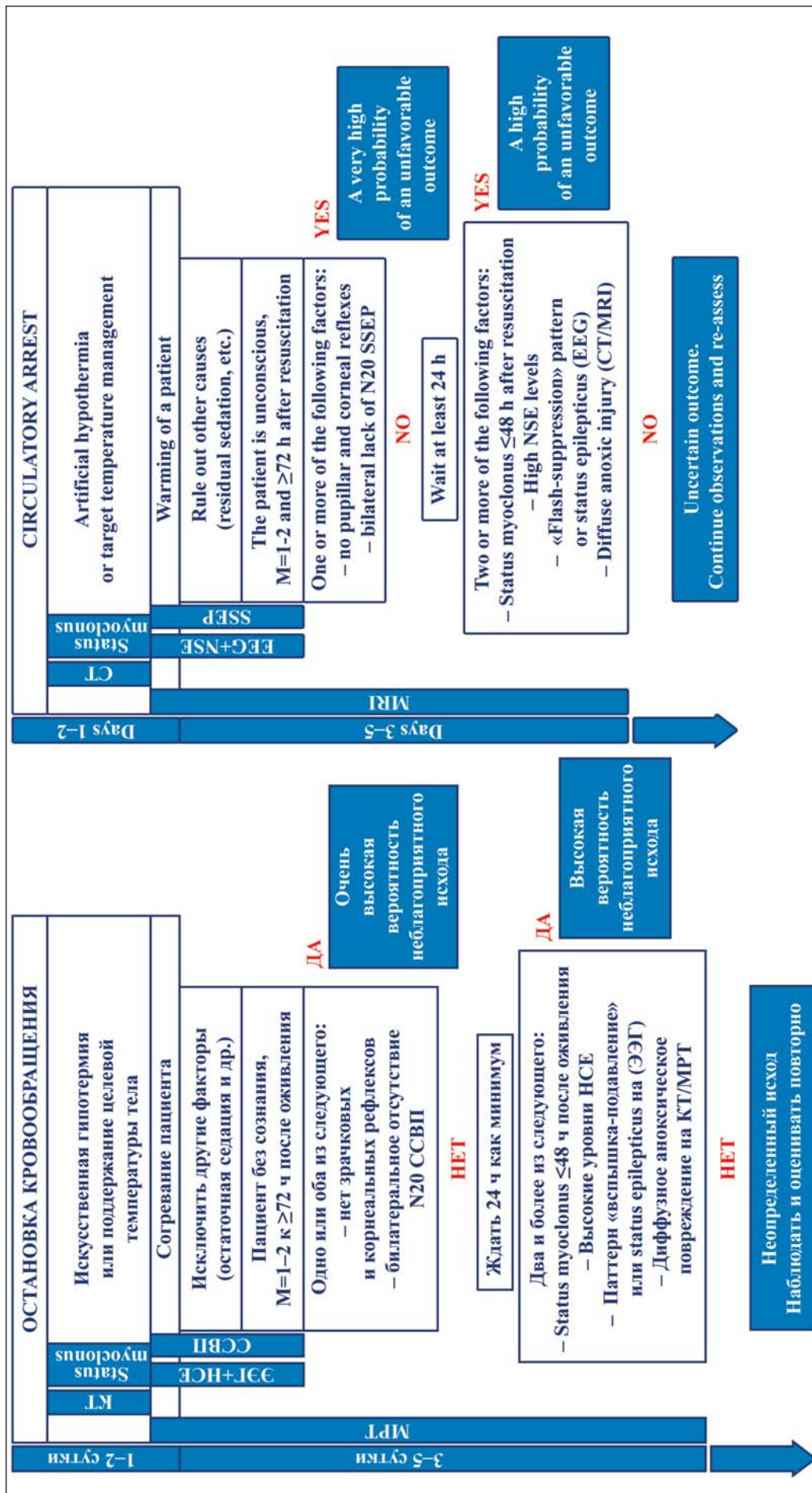


Рис. 2. Прогнозирование неврологических исходов в постреанимационном периоде – рекомендованная стратегия.

Fig. 2. Prediction of neurological outcomes in the post-resuscitation period. A recommended strategy.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; CT – computed tomography; EEG – electroencephalography; NSE – neuron-specific enolase; SSEP – somatosensory evoked potentials.

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; ЭЭГ – электроэнцефалография; НСЕ – нейрон-специфическая енолаза; ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы.

может также выступать молекулярным прогностическим биомаркером после ВОК, не уступающим по информативности НСЕ. По данным Kaneko T. и соавт. [60] уровень NGAL был значительно выше у пациентов с неблагоприятным неврологическим исходом (3–5 баллов по шкале Glasgow–Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC). Чувствительность и специфичность NGAL на второй день после оживления составили соответственно 83% и 85%, с точкой отсечения 304 нг/мл и площадью под ROC-кривой 0,830 (для сравнения — чувствительность и специфичность НСЕ в данном исследовании составили 84% и 100% соответственно, точка отсечения 28,8 нг/мл, площадью под ROC-кривой 0,918). Необходимо отметить, что исследуемые группы в данной работе не различались по скорости клубочковой фильтрации, поэтому не представлялось возможным оценить информативность данного биомаркера у пациентов с острым повреждением почек [59–60].

По данным Sprach S. и соавт. [61] фактор роста фибробластов 23 может иметь прогностическую ценность в постреанимационном периоде: площадь под ROC-кривой в отношении прогнозирования выживаемости через 6 месяцев после ВОК для данного биомаркера составила 0,759 на 24 ч и 0,726 на 72 ч после оживления. Прогностическая ценность данного молекулярного биомаркера в отношении краткосрочных неврологических исходов умеренна.

По данным Pekkarinen P. и соавт. [62] уровень прокальцитонина на 96 ч после оживления прогностически информативен в отношении плохого неврологического исхода в течение 12 месяцев после внебольничной ВОК (0,238 нг/мл у выживших vs. 0,988 нг/мл у умерших; площадь под ROC-кривой 0,76, 95% доверительный интервал 0,68–0,83). Прирост содержания прокальцитонина в крови к 24 ч от времени поступления также прогностически информативен в отношении неблагоприятного неврологического исхода. Содержание прокальцитонина при поступлении с стационар закономерно было информативным в отношении прогнозирования гемодинамической нестабильности в течение ближайших 48 ч постреанимационного периода.

Использование искусственной гипотермии (в настоящее время рекомендован контроль температуры тела [16]) в постреанимационном периоде в значительной степени изменяет динамику концентрации и информативность молекулярных биомаркеров. В условиях искусственной гипотермии информативными являются гликопротеины плазмы крови: церулоплазмин и гаптоглобин ассоциированы с хорошим неврологическим исходом, что может быть связано с их нейропротективной ролью в патогенезе постреанимационного периода [63].

Молекулярные биомаркеры следует использовать исключительно в комплексе с клиническими и инструментальными признаками, а не изоли-

роprotective role in the pathogenesis of the post-resuscitation period [63].

Molecular biomarkers should be used only in a combination with clinical and instrumental findings, and not as isolated data due to the high risk of false positive reactions [1–10]. Measurement methods and reference values of molecular biomarkers differ significantly between individual clinical centers. Each clinical laboratory should validate the measurement method and reference values of a specific molecular biomarker. The kinetics of these biomarkers, especially during temperature management, has been insufficiently studied [11, 16]. When assessing the NSE blood concentration in a combination with other tests (scores of the Glasgow coma scale, somatosensory evoked potentials, etc.) at 48 and 72 h after resuscitation, its prognostic informative value for a poor neurological outcome increases, especially if the NSE levels increase in time or remain steadily high [1–5, 11, 16, 46–48].

It is recommended to predict outcomes after SCA according to the following algorithm (fig. 2) [11, 16]. The evaluation should begin with a thorough clinical examination. This should be done after the completion of artificial hypothermia or temperature management, withdrawal of sedatives and muscle relaxants, usually not earlier than 72 hours from the moment of resuscitation after the SCA. If the findings of prognostic tests lead to conflicting results, further clinical observation and re-evaluation is recommended. In most patients after the SCA, the recovery of consciousness is noted within 7 days after resuscitation, and in 32% within 72 hours after resuscitation. However, the recovery of consciousness 25 days after the SCA is described, i.e. even those patients who came back to consciousness late still have a chance for a good neurological outcome [11, 16, 46].

Therefore, molecular biomarkers are an important element of the algorithm for predicting neurological outcomes after a sudden circulatory arrest. They should be evaluated only in combination with clinical and instrumental findings. The neuron-specific enolase (blood tests at 24, 48 and 72 h) and S100 protein (blood test at 24 h) are the most informative molecular biomarkers.

рованно вследствие высокого риска ложноположительных реакций [1–10]. Методы измерения и референсные значения молекулярных биомаркеров значительно отличаются между отдельными клиническими центрами. В каждой клинической лаборатории должен быть валидирован метод измерения и референсные значения конкретного молекулярного биомаркера. Кинетика данных биомаркеров, особенно при использовании контроля температуры тела, мало изучена [11, 16]. При оценке содержания в крови НСЕ в комплексе с другими тестами (баллы по шкале комы Глазго, соматосенсорные вызванные потенциалы и др.) на 48 и 72 ч

после оживления ее прогностическая информативность в отношении плохого неврологического исхода повышается, особенно если уровни НСЕ нарастают в динамике или остаются стойко повышенными [1–5, 11, 16, 46–48].

Рекомендовано выполнять прогнозирование исходов после ВОК по следующему алгоритму (рис. 2) [11, 16]. Оценка должна начинаться с тщательного клинического обследования. Это должно быть сделано после завершения искусственной гипотермии или контроля температуры тела, прекращения введения седативных препаратов и миорелаксантов — как правило, не ранее 72 ч. от момента оживления после ВОК. Если результаты прогностических тестов приводят к противоречивым результатам, рекомендуется дальнейшее клиническое наблюдение и повторная оценка. У большинства пациентов

после ВОК восстановление сознания отмечается в течение 7 сут. после оживления, у 32% — в течение 72 ч. после оживления. Тем не менее, описано восстановление уровня сознания через 25 дней после ВОК, то есть даже те пациенты, которые пришли в сознание поздно, все еще имеют шанс на хороший неврологический исход [11, 16, 46].

Таким образом, важным элементом алгоритма прогнозирования неврологических исходов после внезапной остановки кровообращения являются молекулярные биомаркеры. Их необходимо оценивать исключительно в комплексе с клиническими и инструментальными признаками. Наиболее информативны среди молекулярных биомаркеров нейрон-специфическая енолаза (измерение в крови на 24, 48 и 72 ч) и белок S100 (измерение в крови на 24 ч).

Литература

1. 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., Škulec R., Wissenberg M., Salo A., Hubert H., Nikolaou N.I., Lóczi G., Svavarsdóttir H., Semeraro F., Wright P.J., Clarens C., Pijls 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
2. van Diepen S., Girotra S., Abella B.S., Becker L.B., Bobrow B.J., Chan P.S., Fahrenbruch 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): e005716. DOI: 10.1161/JAHA.117.005716. PMID: 28939711
3. Кузовлев А.Н. Расширенные реанимационные мероприятия при остановке кровообращения: современные рекомендации и перспективные исследования. *Вестн. интенс. терапии*. 2017; 3: 53–57.
4. 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
5. Laver S., Farrow C., Turner D., Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (11): 2126–2128. DOI: 10.1007/s00134-004-2425-z. PMID: 15365608
6. Ringh M., Herlitz J., Hollenberg J., Rosenqvist M., Svensson L. Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in characteristics, outcome and availability for public access defibrillation. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 18. DOI: 10.1186/1757-7241-17-18. PMID: 19374752
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. 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
9. 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
10. Berdowski J., Blom M.T., Bardai A., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2011; 124 (20): 2225–2232. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545. PMID: 22007075
11. Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Pe-

References

1. 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., Škulec R., Wissenberg M., Salo A., Hubert H., Nikolaou N.I., Lóczi G., Svavarsdóttir H., Semeraro F., Wright P.J., Clarens C., Pijls 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
2. van Diepen S., Girotra S., Abella B.S., Becker L.B., Bobrow B.J., Chan P.S., Fahrenbruch 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): e005716. DOI: 10.1161/JAHA.117.005716. PMID: 28939711
3. Kuzovlev A.N. Advanced life support: current guidelines and future studies. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2017; 3: 53–57. [In Russ.]
4. 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.]
5. Laver S., Farrow C., Turner D., Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (11): 2126–2128. DOI: 10.1007/s00134-004-2425-z. PMID: 15365608
6. Ringh M., Herlitz J., Hollenberg J., Rosenqvist M., Svensson L. Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in characteristics, outcome and availability for public access defibrillation. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 18. DOI: 10.1186/1757-7241-17-18. PMID: 19374752
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. 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
9. 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
10. Berdowski J., Blom M.T., Bardai A., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2011; 124 (20): 2225–2232. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545. PMID: 22007075
11. Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Pe-

- berdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., Hoek T.V. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008; 79 (3): 350-379. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.017. PMID: 18963350
12. Tømte O., Andersen G.Ø., Jacobsen D., Drægni T., Auestad B., Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol – a five-year observational study. *Resuscitation*. 2011; 82 (9): 1186-1193. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.05.003. PMID: 21636202
 13. Mongardon N., Dumas F., Ricome S., Grimaldi D., Hissem T., Pène F., Cariou A. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann. Intensive Care*. 2011; 1 (1): 45. DOI: 10.1186/2110-5820-1-45. PMID: 22053891
 14. Nakashima R., Hifumi T., Kawakita K., Okazaki T., Egawa S., Inoue A., Seo R., Inagaki N., Kuroda Y. Critical care management focused on optimizing brain function after cardiac arrest. *Circ. J.* 2017; 81 (4): 427-439. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1006. PMID: 28239054
 15. Friberg H., Cronberg T. Critical care management after cardiac arrest. *Semin. Neurol.* 2016; 36 (6): 542-549. DOI: 10.1055/s-0036-1592168. PMID: 27907958
 16. Мороз В.В. (ред.). Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (пересмотр 2015 г.). 3-е изд. М.: НИИОП, НСР; 2016: 192.
 17. Sunde K., Pytte M., Jacobsen D., Mangschau A., Jensen L.P., Smedsrud C., Drægni T., Steen P.A. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007; 73 (1): 29-39. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.08.016. PMID: 17258378
 18. Dumas F., White L., Stubbs B.A., Cariou A., Rea T.D. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (1): 21-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.036. PMID: 22742398
 19. Kilgannon J.H., Roberts B.W., Jones A.E., Mittal N., Cohen E., Mitchell J., Chansky M.E., Trzeciak S. Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (9): 2083-2091. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000406. PMID: 24901606
 20. Walters E.L., Morawski K., Dorotta I., Ramsingh D., Lumen K., Bland D., Clem K., Nguyen H.B. Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock*. 2011; 35 (4): 360-366. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318204c106. PMID: 21068697
 21. Torgersen C., Meichtry J., Schmittinger C.A., Bloechlinger S., Jakob S.M., Takala J., Dünser M.W. Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013; 84 (6): 798-804. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.10.012. PMID: 23092896
 22. Thomsen J.H., Hassager C., Bro-Jeppesen J., Soholm H., Nielsen N., Wanscher M., Køber L., Pehrson S., Kjærgaard J. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest – a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation*. 2015; 89: 36-42. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.12.031. PMID: 25619443
 23. Mentzelopoulos S.D., Malachias S., Chamos C., Konstantopoulos D., Ntaidou T., Papastylianou A., Kolliantzaki I., Theodoridi M., Ischaki H., Makris D., Zakyntinos E., Zintzaras E., Sourlas S., Aloizos S., Zakyntinos S.G. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (3): 270-279. DOI: 10.1001/jama.2013.7832. PMID: 23860985
 24. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömlstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (20): 2569-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215. PMID: 22922416
 25. John R.M., Tedrow U.B., Koplan B.A., Albert C.M., Epstein L.M., Sweeney M.O., Miller A.L., Michaud G.F., Stevenson W.G. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*. 2012; 380 (9852): 1520-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61413-5. PMID: 23101719
 26. Soar J., Callaway C.W., Aibiki M., Böttiger B.W., Brooks S.C., Deakin C.D., Donnino M.W., Drajer S., Kloeck W., Morley P.T., Morrison L.J., Neumar R.W., Nicholson T.C., Nolan J.P., Okada K., O'Neil B.J., Paiva E.F., Parr M.J., Wang T.L., Witt J.; Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2015; 95: e71-e120. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.042. PMID: 26477429
 - berdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., Hoek T.V. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008; 79 (3): 350-379. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.017. PMID: 18963350
 12. Tømte O., Andersen G.Ø., Jacobsen D., Drægni T., Auestad B., Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol – a five-year observational study. *Resuscitation*. 2011; 82 (9): 1186-1193. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.05.003. PMID: 21636202
 13. Mongardon N., Dumas F., Ricome S., Grimaldi D., Hissem T., Pène F., Cariou A. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann. Intensive Care*. 2011; 1 (1): 45. DOI: 10.1186/2110-5820-1-45. PMID: 22053891
 14. Nakashima R., Hifumi T., Kawakita K., Okazaki T., Egawa S., Inoue A., Seo R., Inagaki N., Kuroda Y. Critical care management focused on optimizing brain function after cardiac arrest. *Circ. J.* 2017; 81 (4): 427-439. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1006. PMID: 28239054
 15. Friberg H., Cronberg T. Critical care management after cardiac arrest. *Semin. Neurol.* 2016; 36 (6): 542-549. DOI: 10.1055/s-0036-1592168. PMID: 27907958
 16. Moroz V.V. (ed.). The 2015 Guidelines for European Resuscitation Council resuscitation measures. 3rd ed. Moscow: NIIO, NSR; 2016: 192.
 17. Sunde K., Pytte M., Jacobsen D., Mangschau A., Jensen L.P., Smedsrud C., Drægni T., Steen P.A. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007; 73 (1): 29-39. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.08.016. PMID: 17258378
 18. Dumas F., White L., Stubbs B.A., Cariou A., Rea T.D. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (1): 21-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.036. PMID: 22742398
 19. Kilgannon J.H., Roberts B.W., Jones A.E., Mittal N., Cohen E., Mitchell J., Chansky M.E., Trzeciak S. Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (9): 2083-2091. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000406. PMID: 24901606
 20. Walters E.L., Morawski K., Dorotta I., Ramsingh D., Lumen K., Bland D., Clem K., Nguyen H.B. Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock*. 2011; 35 (4): 360-366. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318204c106. PMID: 21068697
 21. Torgersen C., Meichtry J., Schmittinger C.A., Bloechlinger S., Jakob S.M., Takala J., Dünser M.W. Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013; 84 (6): 798-804. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.10.012. PMID: 23092896
 22. Thomsen J.H., Hassager C., Bro-Jeppesen J., Soholm H., Nielsen N., Wanscher M., Køber L., Pehrson S., Kjærgaard J. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest – a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation*. 2015; 89: 36-42. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.12.031. PMID: 25619443
 23. Mentzelopoulos S.D., Malachias S., Chamos C., Konstantopoulos D., Ntaidou T., Papastylianou A., Kolliantzaki I., Theodoridi M., Ischaki H., Makris D., Zakyntinos E., Zintzaras E., Sourlas S., Aloizos S., Zakyntinos S.G. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (3): 270-279. DOI: 10.1001/jama.2013.7832. PMID: 23860985
 24. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömlstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (20): 2569-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215. PMID: 22922416
 25. John R.M., Tedrow U.B., Koplan B.A., Albert C.M., Epstein L.M., Sweeney M.O., Miller A.L., Michaud G.F., Stevenson W.G. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*. 2012; 380 (9852): 1520-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61413-5. PMID: 23101719
 26. Soar J., Callaway C.W., Aibiki M., Böttiger B.W., Brooks S.C., Deakin C.D., Donnino M.W., Drajer S., Kloeck W., Morley P.T., Morrison L.J., Neumar R.W., Nicholson T.C., Nolan J.P., Okada K., O'Neil B.J., Paiva E.F., Parr M.J., Wang T.L., Witt J.; Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2015; 95: e71-e120. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.042. PMID: 26477429

27. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J.D., Carli P, Mira J.P., Nolan J., Cariou A. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (11): 1972-1980. DOI: 10.1007/s00134-013-3043-4. PMID: 23942856
28. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013; 84 (3): 337-342. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.09.015. PMID: 23000363
29. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, Pettilä V, Taccone F.S., Arus U., Storm C., Hassager C., Nielsen J.F., Sørensen C.A., Ilkjær S., Jeppesen A.N., Grejs A.M., Duez C.H.V., Hjort J., Larsen A.I., Toome V., Tiainen M., Hästbacka J., Laitio T., Skrifvars M.B. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318 (4): 341-350. DOI: 10.1001/jama.2017.8978. PMID: 28742911
30. Tiainen M, Kovala T.T., Takkunen O.S., Roine R.O. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (8): 1736-1740. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171536.63641.D9. PMID: 16096450
31. Crepeau A.Z., Rabinstein A.A., Fugate J.E., Mandrekar J., Wijicks E.F., White R.D., Britton J.W. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology.* 2013; 80 (4): 339-344. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f089d. PMID: 23284064
32. Legriel S., Hilly-Ginoux J., Resche-Rigon M., Merceron S., Pinoteau J., Henry-Lagarrigue M., Bruneel F., Nguyen A., Guezennec P., Troché G., Richard O., Pico F., Bédos J.P. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation.* 2013; 84 (3): 343-350. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.11.001. PMID: 23146879
33. Kawai M., Thapalia U., Verma A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 2011; 28 (5): 483-488. DOI: 10.1097/WNP.0b013e318231bfef. PMID: 21946362
34. Lee B.K., Jeung K.W., Lee H.Y., Jung Y.H., Lee D.H. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1387-1392. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.026. PMID: 23792112
35. Choi S.P., Park K.N., Park H.K., Kim J.Y., Youn C.S., Ahn K.J., Yim H.W. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit. Care.* 2010; 14 (1): R17. DOI: 10.1186/cc8874. PMID: 20152021
36. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W., D'Arrigo S., Sanna T., Kuiper M.A., Biancone M., Della Marca G., Farcomeni A., Nolan J.P. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1324-1338. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.06.020. PMID: 23831242
37. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W., Sanna T., D'Arrigo S., Kuiper M., Della Marca G., Nolan J.P. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1310-1323. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.013. PMID: 23811182
38. Wijicks E.F., Young G.B. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet.* 1994; 343 (8913): 1642-1643. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)93100-3. PMID: 7911951
39. Gul S.S., Huesgen K.W., Wang K.K., Mark K., Tyndall J.A. Prognostic utility of neuroinjury biomarkers in post out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient management. *Med. Hypotheses.* 2017; 105: 34-47. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.06.016. PMID: 28735650
40. Iliff J.J., Lee H., Yu M., Feng T., Logan J., Nedergaard M., Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (3): 1299-1309. DOI: 10.1172/JCI67677. PMID: 23434588
41. Rodríguez-Baeza A., Reina-de la Torre F., Poca A., Martí M., Garnacho A. Morphological features in human cortical brain microvessels after head injury: a three-dimensional and immunocytochemical study. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003; 273 (1): 583-593. DOI: 10.1002/ar.a.10069. PMID: 12808643
42. Vajtr D., Benada O., Kukacka J., Prusa R., Houstava L., Toupalik P., Kizek R. Correlation of ultrastructural changes of endothelial cells and astrocytes occurring during blood brain barrier damage after traumatic brain injury with biochemical markers of BBB leakage and inflammatory response. *Physiol. Res.* 2009; 58 (2): 263-268. PMID: 18380546
43. Chodobski A., Zink B.J., Szymdynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl. Stroke Res.* 2011; 2 (4): 492-516. DOI: 10.1007/s12975-011-0125-x. PMID: 22299022
44. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A., Zeppenfeld D.M., Soltero M., Yang L., Singh I., Deane R., Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J. Neurosci.* 2014; 34 (49): 16180-16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014. PMID: 25471560
27. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J.D., Carli P, Mira J.P., Nolan J., Cariou A. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (11): 1972-1980. DOI: 10.1007/s00134-013-3043-4. PMID: 23942856
28. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013; 84 (3): 337-342. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.09.015. PMID: 23000363
29. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, Pettilä V, Taccone F.S., Arus U., Storm C., Hassager C., Nielsen J.F., Sørensen C.A., Ilkjær S., Jeppesen A.N., Grejs A.M., Duez C.H.V., Hjort J., Larsen A.I., Toome V., Tiainen M., Hästbacka J., Laitio T., Skrifvars M.B. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318 (4): 341-350. DOI: 10.1001/jama.2017.8978. PMID: 28742911
30. Tiainen M, Kovala T.T., Takkunen O.S., Roine R.O. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (8): 1736-1740. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171536.63641.D9. PMID: 16096450
31. Crepeau A.Z., Rabinstein A.A., Fugate J.E., Mandrekar J., Wijicks E.F., White R.D., Britton J.W. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology.* 2013; 80 (4): 339-344. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f089d. PMID: 23284064
32. Legriel S., Hilly-Ginoux J., Resche-Rigon M., Merceron S., Pinoteau J., Henry-Lagarrigue M., Bruneel F., Nguyen A., Guezennec P., Troché G., Richard O., Pico F., Bédos J.P. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation.* 2013; 84 (3): 343-350. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.11.001. PMID: 23146879
33. Kawai M., Thapalia U., Verma A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 2011; 28 (5): 483-488. DOI: 10.1097/WNP.0b013e318231bfef. PMID: 21946362
34. Lee B.K., Jeung K.W., Lee H.Y., Jung Y.H., Lee D.H. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1387-1392. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.026. PMID: 23792112
35. Choi S.P., Park K.N., Park H.K., Kim J.Y., Youn C.S., Ahn K.J., Yim H.W. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit. Care.* 2010; 14 (1): R17. DOI: 10.1186/cc8874. PMID: 20152021
36. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W., D'Arrigo S., Sanna T., Kuiper M.A., Biancone M., Della Marca G., Farcomeni A., Nolan J.P. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1324-1338. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.06.020. PMID: 23831242
37. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W., Sanna T., D'Arrigo S., Kuiper M., Della Marca G., Nolan J.P. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1310-1323. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.013. PMID: 23811182
38. Wijicks E.F., Young G.B. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet.* 1994; 343 (8913): 1642-1643. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)93100-3. PMID: 7911951
39. Gul S.S., Huesgen K.W., Wang K.K., Mark K., Tyndall J.A. Prognostic utility of neuroinjury biomarkers in post out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient management. *Med. Hypotheses.* 2017; 105: 34-47. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.06.016. PMID: 28735650
40. Iliff J.J., Lee H., Yu M., Feng T., Logan J., Nedergaard M., Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (3): 1299-1309. DOI: 10.1172/JCI67677. PMID: 23434588
41. Rodríguez-Baeza A., Reina-de la Torre F., Poca A., Martí M., Garnacho A. Morphological features in human cortical brain microvessels after head injury: a three-dimensional and immunocytochemical study. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003; 273 (1): 583-593. DOI: 10.1002/ar.a.10069. PMID: 12808643
42. Vajtr D., Benada O., Kukacka J., Prusa R., Houstava L., Toupalik P., Kizek R. Correlation of ultrastructural changes of endothelial cells and astrocytes occurring during blood brain barrier damage after traumatic brain injury with biochemical markers of BBB leakage and inflammatory response. *Physiol. Res.* 2009; 58 (2): 263-268. PMID: 18380546
43. Chodobski A., Zink B.J., Szymdynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl. Stroke Res.* 2011; 2 (4): 492-516. DOI: 10.1007/s12975-011-0125-x. PMID: 22299022
44. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A., Zeppenfeld D.M., Soltero M., Yang L., Singh I., Deane R., Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J. Neurosci.* 2014; 34 (49): 16180-16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014. PMID: 25471560

45. Ekmektzoglu K.A., Xanthos T., Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. 2007; 75 (2): 219-228. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.03.016. PMID: 17482335
46. Johnsson P., Blomquist S., Lührs C., Malmkvist G., Alling C., Solem J.O., Ståhl E. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (3): 750-754. DOI: 10.1016/S0003-4975(99)01393-4. PMID: 10750755
47. Schaarschmidt H., Prange H.W., Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1994; 25 (3): 558-565. DOI: 10.1161/01.STR.25.3.558. PMID: 8128507
48. Zingler V.C., Krumm B., Bertsch T., Fassbender K., Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur. Neurol.* 2003; 49 (2): 79-84. DOI: 10.1159/000068503. PMID: 12584414
49. Stammet P., Collignon O., Hassager C., Wise M.P., Hovdenes J., Åneman A., Horn J., Devaux Y., Erlinge D., Kjaergaard J., Gasche Y., Wanscher M., Cronberg T., Friberg H., Wetterslev J., Pellis T., Kuiper M., Gilson G., Nielsen N.; TTM-Trial Investigators. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (19): 2104-2114. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.538. PMID: 25975474
50. Wiberg S., Hassager C., Stammet P., Winther-Jensen M., Thomsen J., Erlinge D., Wanscher M., Nielsen N., Pellis T., Åneman A., Friberg H., Hovdenes J., Horn J., Wetterslev J., Bro-Jeppesen J., Wise M.P., Kuiper M., Cronberg T., Gasche Y., Devaux Y., Kjaergaard J. Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest - A TTM-Trial Substudy. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0168894. DOI: 10.1371/journal.pone.0168894. PMID: 28099439
51. Moseby-Knappe M., Pellis T., Draganca I., Friberg H., Nielsen N., Horn J., Kuiper M., Roncarati A., Siemund R., Undén J., Cronberg T.; TTM-trial investigators. Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management *Resuscitation*. 2017; 119: 89-94. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.06.027. PMID: 28687281
52. Stammet P., Dankiewicz J., Nielsen N., Fays F., Collignon O., Hassager C., Wanscher M., Undén J., Wetterslev J., Pellis T., Åneman A., Hovdenes J., Wise M.P., Gilson G., Erlinge D., Horn J., Cronberg T., Kuiper M., Kjaergaard J., Gasche Y., Devaux Y., Friberg H.; Target Temperature Management after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM) trial investigators. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *Crit. Care*. 2017; 21 (1): 153. DOI: 10.1186/s13054-017-1729-7. PMID: 28629472
53. Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., Erlinge D., Gasche Y., Hassager C., Horn J., Hovdenes J., Kjaergaard J., Kuiper M., Pellis T., Stammet P., Wanscher M., Wise M.P., Åneman A., Al-Subaie N., Boesgaard S., Bro-Jeppesen J., Brunetti I., Bugge J.F., Hingston C.D., Juffermans N.P., Koopmans M., Køber L., Langorgren J., Lilja G., Møller J.E., Rundgren M., Rylander C., Smid O., Werer C., Winkel P., Friberg H.; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (23): 2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519. PMID: 24237006
54. Larsson I.M., Wallin E., Kristofferzon M.L., Niessner M., Zetterberg H., Rubertsson S. Post-cardiac arrest serum levels of glial fibrillary acidic protein for predicting neurological outcome. *Resuscitation*. 2014; 85 (12): 1654-1661. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.09.007. PMID: 25260722
55. Einav S., Kaufman N., Algur N., Kark J.D. Modeling serum biomarkers S100 and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (4): 304-311. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.020. PMID: 22813607
56. Duez C.H.V., Grejs A.M., Jeppesen A.N., Schröder A.D., Søreide E., Nielsen J.F., Kirkegaard H. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: a randomised study. *Resuscitation*. 2018; 122: 79-86. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.11.052. PMID: 29175384
57. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S., Song J.Y., Um T.H., Cho C.R., Jung H., Koo H.K., Park J.H., Lee S.S., Park H.K. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care*. 2016; 33: 213-223. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.02.014. PMID: 27017333
58. Zhang A., Cai Y., Wang P.F., Qu J.N., Luo Z.C., Chen X.D., Huang B., Liu Y., Huang W.Q., Wu J., Yin Y.H. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2016; 20: 41. DOI: 10.1186/s13054-016-1212-x. PMID: 26880194
45. Ekmektzoglu K.A., Xanthos T., Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. 2007; 75 (2): 219-228. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.03.016. PMID: 17482335
46. Johnsson P., Blomquist S., Lührs C., Malmkvist G., Alling C., Solem J.O., Ståhl E. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (3): 750-754. DOI: 10.1016/S0003-4975(99)01393-4. PMID: 10750755
47. Schaarschmidt H., Prange H.W., Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1994; 25 (3): 558-565. DOI: 10.1161/01.STR.25.3.558. PMID: 8128507
48. Zingler V.C., Krumm B., Bertsch T., Fassbender K., Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur. Neurol.* 2003; 49 (2): 79-84. DOI: 10.1159/000068503. PMID: 12584414
49. Stammet P., Collignon O., Hassager C., Wise M.P., Hovdenes J., Åneman A., Horn J., Devaux Y., Erlinge D., Kjaergaard J., Gasche Y., Wanscher M., Cronberg T., Friberg H., Wetterslev J., Pellis T., Kuiper M., Gilson G., Nielsen N.; TTM-Trial Investigators. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (19): 2104-2114. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.538. PMID: 25975474
50. Wiberg S., Hassager C., Stammet P., Winther-Jensen M., Thomsen J., Erlinge D., Wanscher M., Nielsen N., Pellis T., Åneman A., Friberg H., Hovdenes J., Horn J., Wetterslev J., Bro-Jeppesen J., Wise M.P., Kuiper M., Cronberg T., Gasche Y., Devaux Y., Kjaergaard J. Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest - A TTM-Trial Substudy. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0168894. DOI: 10.1371/journal.pone.0168894. PMID: 28099439
51. Moseby-Knappe M., Pellis T., Draganca I., Friberg H., Nielsen N., Horn J., Kuiper M., Roncarati A., Siemund R., Undén J., Cronberg T.; TTM-trial investigators. Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management *Resuscitation*. 2017; 119: 89-94. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.06.027. PMID: 28687281
52. Stammet P., Dankiewicz J., Nielsen N., Fays F., Collignon O., Hassager C., Wanscher M., Undén J., Wetterslev J., Pellis T., Åneman A., Hovdenes J., Wise M.P., Gilson G., Erlinge D., Horn J., Cronberg T., Kuiper M., Kjaergaard J., Gasche Y., Devaux Y., Friberg H.; Target Temperature Management after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM) trial investigators. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *Crit. Care*. 2017; 21 (1): 153. DOI: 10.1186/s13054-017-1729-7. PMID: 28629472
53. Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., Erlinge D., Gasche Y., Hassager C., Horn J., Hovdenes J., Kjaergaard J., Kuiper M., Pellis T., Stammet P., Wanscher M., Wise M.P., Åneman A., Al-Subaie N., Boesgaard S., Bro-Jeppesen J., Brunetti I., Bugge J.F., Hingston C.D., Juffermans N.P., Koopmans M., Køber L., Langorgren J., Lilja G., Møller J.E., Rundgren M., Rylander C., Smid O., Werer C., Winkel P., Friberg H.; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (23): 2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519. PMID: 24237006
54. Larsson I.M., Wallin E., Kristofferzon M.L., Niessner M., Zetterberg H., Rubertsson S. Post-cardiac arrest serum levels of glial fibrillary acidic protein for predicting neurological outcome. *Resuscitation*. 2014; 85 (12): 1654-1661. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.09.007. PMID: 25260722
55. Einav S., Kaufman N., Algur N., Kark J.D. Modeling serum biomarkers S100 and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (4): 304-311. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.020. PMID: 22813607
56. Duez C.H.V., Grejs A.M., Jeppesen A.N., Schröder A.D., Søreide E., Nielsen J.F., Kirkegaard H. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: a randomised study. *Resuscitation*. 2018; 122: 79-86. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.11.052. PMID: 29175384
57. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S., Song J.Y., Um T.H., Cho C.R., Jung H., Koo H.K., Park J.H., Lee S.S., Park H.K. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care*. 2016; 33: 213-223. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.02.014. PMID: 27017333
58. Zhang A., Cai Y., Wang P.F., Qu J.N., Luo Z.C., Chen X.D., Huang B., Liu Y., Huang W.Q., Wu J., Yin Y.H. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2016; 20: 41. DOI: 10.1186/s13054-016-1212-x. PMID: 26880194

59. Elmer J., Jeong K., Abebe K.Z., Guyette F.X., Murugan R., Callaway C.W., Rittenberger J.C.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts survival after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (1): 111–119. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001357. PMID: 26457752
60. Kaneko T., Fujita M., Ogino Y., Yamamoto T., Tsuruta R., Kasaoka S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict the neurological outcomes of out-of-hospital cardiac arrest victims. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 111. DOI: 10.1186/s12872-017-0545-y. PMID: 28482803
61. Spaich S., Zelniker T., Endres P., Stiepak J., Uhlmann L., Bekerredjian R., Chorianopoulos E., Giannitsis E., Backs J., Katus H.A., Preusch M.R. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is an early predictor of mortality in patients with cardiac arrest. *Resuscitation.* 2016; 98: 91-96. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.11.012. PMID: 26655587
62. Pekkarinen P.T., Ristagno G., Wilkman E., Masson S., Latini R., Laurikkala J., Bendel S., Ala-Kokko T., Varpula T., Vaahersalo J., Karlsson S., Tiaenen M., Mion M.M., Plebani M., Pettilä V., Skrifvars M.B.; FINNRESUSCI Study Group. Procalcitonin and presepsin as prognostic markers after out-of-hospital cardiac arrest. *Shock.* 2017 Dec 14. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001087. PMID: 29251667
63. Deng W., Cao J., Chen L., McMullin D., Januzzi J.L.Jr., Buonananno F.S., Lo E.H., Ning M. Plasma glycoproteomic study of therapeutic hypothermia reveals novel markers predicting neurologic outcome post-cardiac arrest. *Transl. Stroke Res.* 2018; 9 (1): 64-73. DOI: 10.1007/s12975-017-0558-y. PMID: 28812241
59. Elmer J., Jeong K., Abebe K.Z., Guyette F.X., Murugan R., Callaway C.W., Rittenberger J.C.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts survival after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (1): 111–119. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001357. PMID: 26457752
60. Kaneko T., Fujita M., Ogino Y., Yamamoto T., Tsuruta R., Kasaoka S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict the neurological outcomes of out-of-hospital cardiac arrest victims. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 111. DOI: 10.1186/s12872-017-0545-y. PMID: 28482803
61. Spaich S., Zelniker T., Endres P., Stiepak J., Uhlmann L., Bekerredjian R., Chorianopoulos E., Giannitsis E., Backs J., Katus H.A., Preusch M.R. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is an early predictor of mortality in patients with cardiac arrest. *Resuscitation.* 2016; 98: 91-96. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.11.012. PMID: 26655587
62. Pekkarinen P.T., Ristagno G., Wilkman E., Masson S., Latini R., Laurikkala J., Bendel S., Ala-Kokko T., Varpula T., Vaahersalo J., Karlsson S., Tiaenen M., Mion M.M., Plebani M., Pettilä V., Skrifvars M.B.; FINNRESUSCI Study Group. Procalcitonin and presepsin as prognostic markers after out-of-hospital cardiac arrest. *Shock.* 2017 Dec 14. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001087. PMID: 29251667
63. Deng W., Cao J., Chen L., McMullin D., Januzzi J.L.Jr., Buonananno F.S., Lo E.H., Ning M. Plasma glycoproteomic study of therapeutic hypothermia reveals novel markers predicting neurologic outcome post-cardiac arrest. *Transl. Stroke Res.* 2018; 9 (1): 64-73. DOI: 10.1007/s12975-017-0558-y. PMID: 28812241

Поступила 15.03.18

Received 15.03.18

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2018

28–30 сентября

XVII съезд Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Новосибирск • <https://con-med.ru/activity/239963/239963/>

28–29 сентября

VI Международная конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травм мозга: междисциплинарный подход» • <https://www.science-community.org/ru/node/190655>

5–6 октября

XI Международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» • <https://www.science-community.org/ru/node/190659>

5–6 октября

III Межрегиональная научно-практическая конференция «Болдинская осень: актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии»

20–24 октября

31 Конгресс европейского общества врачей реаниматологов LIVES 2018
31ESICM Annual Congress LIVES 2018 • <https://www.esicm.org/events/31st-esicm-annual-congress-paris/>

3–5 ноября

1-й Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов • <https://www.childanesthesia.com/>

6–7 ноября

VI Международный конгресс «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход», Москва
• <http://expodata.info/2018/11/06/vi-mezhdunarodnyy-kongress-profilakti/>

22–23 ноября

III Конгресс военных анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург • <http://marcongress.ru>

13–14 декабря

Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина», Москва • <http://frm-congress.ru/ru/main>

14–16 декабря

Нейрошкола профессора А. Н. Кондратьева,
Санкт-Петербург • http://www.anesth.ru/meropriyatiya_2018.htm

ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы (обзор)М. А. Бабаев^{1,2}, Д. Б. Быков¹, Т. М. Бирг³, М. А. Выжигина^{1,2}, А. А. Еременко¹¹ Российский Научный Центр Хирургии им. Б. В. Петровского
Россия, 119881, Москва, Абрикосовский пер. 2² Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2³ Национальный Медицинский Исследовательский Центр нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко,
Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д.16**Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction (Review)**Maxim A. Babaev^{1,2}, Dmitry B. Bykov¹, Tatiana M. Birg³,
Margarita A. Vyzhigina^{1,2}, Alexander A. Eremenko¹¹ B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery
2 Abrikosov lane, 119881 Moscow, Russia² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia
8 Trubetskaya Str., Build. 2, 119991 Moscow, Russia³ N. N. Burdenko Medical Research Center of Neurosurgery
16 Tverskaya-Yamskaya 4th, 125047 Moscow, Russia

Искусственная вентиляция легких связана с развитием ряда осложнений, увеличивающих затраты на лечение и госпитальную летальность. В 2004 году был предложен термин ИВЛ-индуцированной (вентилятор-индуцированной) дисфункции диафрагмы (ИИДД) в качестве одной из причин неудачного прекращения респираторной поддержки. В настоящее время под этим термином понимают сочетание атрофии и слабости сократительной функции диафрагмы, вызываемые непосредственно длительной искусственной вентиляцией легких. В патогенезе ИИДД важную роль играют оксидативный стресс, протеолиз, митохондриальная дисфункция, а также пассивное перерастяжение волокон диафрагмы. Учитывая, что необходимость в механической респираторной поддержке испытывают 30–80% больных в ОРИТ, а даже 6–8-и часовая искусственная вентиляция легких может способствовать развитию значительной слабости диафрагмы, можно сделать вывод, что ИИДД является крайне актуальной проблемой у большинства пациентов. Ее типичная клиническая картина характеризуется нарушениями механики дыхания и неудачными попытками перевода пациента на самостоятельное дыхание при отсутствии других веских причин респираторных нарушений. Наиболее информативным и доступным методом диагностики является УЗИ, а перспективным подходом к профилактике и коррекции считается сохранение активности спонтанного дыхания и использование новейших вспомогательных режимов вентиляции. Поиск оптимальной стратегии вентиляции легких, развитие диагностических и физиотерапевтических методов, а также консолидация работы многопрофильной команды специалистов (анестезиологов и реаниматологов, неврологов, пульмонологов, хирургов и др.) могут помочь в решении этой серьезной проблемы. В обзоре 122-х источников об ИИДД представили данные по истории вопроса, определению проблемы, этиологии и патогенезу, клиническим проявлениям, методам диагностики, влиянию лекарственных средств, путям профилактики и терапии.

Ключевые слова: искусственная вентиляция легких; ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы; оксидативный стресс; митохондриальная дисфункция; режимы вентиляции легких.

Mechanical ventilation is associated with a number of complications that increase the cost of treatment and the hospital mortality rate. In 2004, the term «ventilator-induced diaphragm dysfunction» (VIDD) was proposed to explain one of the reasons for the failure of respiratory support. At present, this term is understood as a combination of atrophy and weakness of the contractile function of the diaphragm caused directly by a long-term mechanical lung ventilation. Oxidative stress, proteolysis, mitochondrial dysfunction, as well as passive overdistension of the diaphragm fibers contribute greatly to the pathogenesis of VIDD. Since 30–80% of patients in the ICU require mechanical respiratory support and even 6–8 hours of mechanical lung ventilation can contribute to the development of a significant weakness of the diaphragm, it can be concluded that the VIDD is an extremely urgent problem in most patients. Its typical clinical presentation is characterized by impaired breathing mechanics and unsuccessful attempts to switch the patient to the spontaneous breathing in the absence of other valid reasons for respiratory disorders. The sonography is the most informative and accessible diagnostic method, and preservation of spontaneous breathing activity and the use of the latest mechanical ventilation modes are considered a promising approach to

Адресс для корреспонденции:

Максим Бабаев
E-mail: maxbabaev@mail.ru

Correspondence to:

Maxim A. Babaev
E-mail: maxbabaev@mail.ru

prevention and correction of the disorders. The search for an optimal strategy for lung ventilation, development of diagnostic and physiotherapeutic methods, as well as the consolidation of the work of a multidisciplinary team of specialists (anesthesiologists and intensive care specialists, neurologists, pulmonologists, surgeons, etc.) can help in solving this serious problem. A review of 122 sources about the VIDD presented data on the background of the issue, the definition of the problem, etiology and pathogenesis, clinical manifestations, methods of diagnosis, the effect of drugs, prevention and therapy.

Keywords: *mechanical ventilation; ventilator-induced diaphragm dysfunction; oxidative stress; mitochondrial dysfunction; ventilation modes*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-82-103

Введение

С момента появления в начале 1950-х годов, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) стала самым частым методом жизнеобеспечения, применяемым в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. По данным литературы, ИВЛ используют у 33–82% пациентов ОРИТ [2].

Помимо осуществления газообменной функции, ИВЛ предотвращает переутомление дыхательной мускулатуры, противодействуя, таким образом, развитию феномена «респираторного обкрадывания», вызываемого интенсивной работой дыхательных мышц [3]. С точки зрения респираторной механики, ИВЛ представляет собой особую форму мышечного бездействия, при которой отсутствует электрофизиологическая активность диафрагмы, что способствует ее разгрузке, однако, одновременно, в результате циклического раздувания легких, отмечается пассивное изменение длины миофибрилл [4]. Несмотря на возможности современных дыхательных аппаратов и соблюдение принципов проведения щадящей или «протективной» ИВЛ, проблема связанных с ней осложнений не теряет своей актуальности, поскольку сопряжена с увеличением затрат на лечение и госпитальной летальности [2, 5].

История вопроса

Уже в 1980-х годах прошлого столетия, врачи ОРИТ стали замечать, что у многих пациентов с дыхательной недостаточностью при увеличении работы дыхания и нагрузки на дыхательную мускулатуру развивалось состояние усталости диафрагмы. Эти наблюдения привели к возникновению гипотезы, что для предотвращения подобных последствий требуется период «диафрагмального отдыха», сопровождающийся полным подавлением активности диафрагмы, которого можно достигнуть с помощью принудительной механической вентиляции.

Начиная с конца 1980-х начала 90-х годов в литературе стали появляться сведения, что принудительная ИВЛ сама по себе способна вызывать структурные и функциональные изменения в диафрагме и других дыхательных мышцах. Впервые это было описано A. S. Kinsely et al., когда при микроскопическом исследовании диафрагмы у 13 умер-

Introduction

After its invention in early 1950s, a mechanical lung ventilation (MV) has been the most frequently applied method of life support used in the intensive care units (ICUs) [1]. According to the literature data, the MV is used in 33–82% of ICU patients [2].

In addition to its gas exchange functions, MV prevents overstrain of the respiratory muscles, thus counteracting the development of the «respiratory steal» phenomenon caused by an intensive work of the respiratory muscles [3]. From the point of view of respiratory mechanics, the MV is a special form of muscle inactivity without any electrophysiological activity of the diaphragm which contributes to its unload, however, at the same time, as a result of cyclic lung bloat, there is a passive change in the length of myofibrils [4]. Despite the potential of modern ventilator apparatus and adherence to the principles of sparing or «protective» ventilation, the problem of associated complications is still urgent, since it is associated with an increase in the cost of treatment and the hospital mortality rate [2, 5].

Background

As early as in 1980s, ICU doctors began to notice that many patients with respiratory failure developed weakness of the diaphragm with an increase in the respiratory activity and the load on the respiratory muscles. These observations led to a hypothesis that a period of «diaphragm rest», accompanied by a complete suppression of the diaphragm activity, which can be achieved by mechanical ventilation is required to prevent such effects.

Since late 1980s and early 1990s, papers have been published demonstrating that forced ventilation alone can cause structural and functional changes in the diaphragm and other respiratory muscles. For the first time, this phenomenon was described by A. S. Kinsely et al., when microscopic examination of the diaphragm in 13 deceased infants who were on ventilator for 12 or more days before death demonstrated muscle fiber atrophy, fatty myocyte dystrophy, swelling of the extracellular space, and leukocyte infiltration. In the reference group, 26 patients who were on ventilator for less than 7 days, the authors did not find such changes [6]. Other researchers found atro-

ших новорожденных, находившихся на ИВЛ в течение 12 и более дней до смерти, была выявлена атрофия мышечных волокон, жировая дистрофия миоцитов, отек внеклеточного пространства и лейкоцитарная инфильтрация. В контрольной группе из 26 пациентов, находившихся на ИВЛ менее 7 суток, авторы не обнаружили подобных изменений [6]. Другими исследователями при гистологическом и биохимическом исследовании биоптатов диафрагм различных видов животных была обнаружена атрофия и ремоделирование мышечных волокон при длительной ИВЛ, что приводило к снижению сократительной способности диафрагмы [7–11].

В 2004 году T. Vassilakopoulos и B.J. Petrof предложили термин «вентилятор-индуцированная дисфункция диафрагмы» — (VIDD — Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction), описывающий одну из причин неудачного прекращения респираторной поддержки с формулировкой «loss of diaphragmatic force-generating capacity that is specifically related to the use of mechanical ventilation» («снижение сократительной способности диафрагмы, непосредственно связанное с использованием ИВЛ») [12].

Исследования на изолированных образцах ткани диафрагмы позволили предположить, что основные патофизиологические изменения при этом синдроме происходят на клеточном уровне. Это согласуется и с тем фактом, что у большинства пациентов, у которых не удавалось прекратить проведение ИВЛ, нервная импульсация к диафрагме в действительности была усилена, но при этом сократимость мышцы оставалась низкой [4].

Хотя свидетельства в пользу ИВЛ-индуцированного повреждения диафрагмы у животных были вполне убедительны, намного более сложной задачей представлялось подтверждение данного феномена у людей. Сложности в первую очередь были связаны с огромным количеством сопутствующих факторов, влияющих на диафрагмальную функцию (возраст, характер основного заболевания, лекарственная терапия, различные режимы ИВЛ), а также с техническими сложностями оценки диафрагмальной функции у больных в критических состояниях. Потребовалось несколько лет с момента первого упоминания об этом феномене в литературе до появления работ, результаты которых окончательно и однозначно подтвердили его развитие у пациентов ОРИТ.

Лишь в 2008 году эти данные были опубликованы рабочей группой под руководством S. Levine. Авторы изучали биоптаты ткани диафрагмы, полученные от пациентов — доноров органов со смертью головного мозга, которые находились на ИВЛ в течение различного периода времени (от 18 до 69 часов) до момента забора органов. В контрольную группу были отобраны пациенты, которым проводились торакальные операции по поводу доброкачественных образований или рака легкого, при которых ИВЛ использовалась в течение

и ремоделирование мышечных волокон после prolonged mechanical ventilation using histological and biochemical tests of biopsies of diaphragms of different species of animals, which led to decreased contractility of the diaphragm [7–11].

In 2004, T. Vassilakopoulos and B.J. Petrof proposed a term VIDD (Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction), which described one of causes of the failure of the respiratory support as follows: «loss of diaphragmatic force-generating capacity that is specifically related to the use of mechanical ventilation» [12].

Tests of isolated samples of diaphragm tissue suggested that the main pathophysiological changes in this syndrome occurred at the cellular level. This is consistent with the fact that in most patients who have not been able to stop MV, nerve impulses to the diaphragm were actually increased, but the muscle contractility remained low [4].

Although the evidence for ventilator-induced diaphragm damage in animals was quite convincing, it was much more difficult to confirm this phenomenon in humans. The difficulties were mainly associated with a huge number of related factors affecting the diaphragmatic function (age, the nature of the underlying disease, drug therapy, various modes of MV), as well as with the technical difficulties in assessing the diaphragmatic function in critical-state patients. It took several years from the first mentioning of this phenomenon in the literature to publication of studies whose results finally and unambiguously confirmed its development in ICU patients.

Only in 2008 were these data published by the task force under the leadership of S. Levine. The authors studied the diaphragm tissue biopsies obtained from organ donors with brain death who were on ventilator for different periods of time (18 to 69 hours) prior to organ collection. The reference group included patients who underwent thoracic surgery for benign tumors or lung cancer during which the ventilator was used for 2-3 hours. As a result, in the tissues of the first group of patients, obvious signs of dystrophy and atrophy of muscle fibers, a decrease in the level of glutathione, and increased expression of enzymes involved in proteolysis of muscle tissue were found. In the second group, the changes were related to the increase in the concentration of oxidative stress markers alone, without any structural damage [13]. Later, data confirming the possibility of development of the ventilator-induced diaphragm damage in humans were published by other authors [14, 15].

In 2011, a group of authors from the Netherlands published a paper demonstrating that even a short-term MV was sufficient for the development of the changes described by S. Levine. Samples of muscle tissue were taken for examination immediately after diaphragm exposure (reference group), and then after 2 hours of ventilation [16]. As a result, it turned out that despite the absence of visible morphological changes in the diaphragm fibers, the force of their reductions

ние 2–3 часов. В итоге, в тканях первой группы пациентов были обнаружены явные признаки дистрофии и атрофии мышечной волокон, снижение уровня глутатиона, увеличение экспрессии ферментов, вовлеченных в протеолиз мышечной ткани. Во второй группе изменения касались только увеличения концентрации маркеров окислительного стресса без структурных повреждений [13]. В дальнейшем, данные, подтверждающие возможность развития ИВЛ-индуцированного повреждения диафрагмы у человека были опубликованы и другими авторами [14, 15].

В 2011 году группа авторов из Нидерландов опубликовала работу, продемонстрировавшую, что даже непродолжительная ИВЛ достаточна для развития изменений, описанных S. Levine. Забор образцов мышечной ткани для изучения производился сразу после обнажения диафрагмы (контроль), а затем спустя 2 часа ИВЛ [16]. В результате оказалось, что, несмотря на отсутствие видимых морфологических изменений волокон диафрагмы, сила их сокращений снизилась примерно на 35% по сравнению с контролем. При этом, никаких изменений других скелетных мышц также не было обнаружено. На основании этих данных авторы делают вывод, что уже 2-х часовая принудительная ИВЛ приводит к развитию сократительной слабости диафрагмы [16]. Принимая во внимание тот факт, что функция диафрагмального нерва и нейромышечная передача не подвергалась каким-либо изменениям, возникновение сократительной слабости происходит именно на уровне мышечных волокон [2].

По данным B. Jung et al. диафрагмальная дисфункция встречается у 60–80% пациентов ОРИТ [17]. E. C. Goligher et al зафиксировали уменьшение толщины диафрагмы более чем на 10% при длительности ИВЛ более 4 суток у 50% пациентов [18]. Другие авторы указывают, что признаки диафрагмальной дисфункции обнаруживаются у 49% пациентов, скончавшихся в ОРИТ [19].

Определение проблемы

В настоящее время под термином ИВЛ-индуцированное повреждение диафрагмы (ИИДД) понимают сочетание атрофии и слабости сократительной функции диафрагмы, в основе которых лежат механизмы, вызываемые длительной ИВЛ [4].

Таким образом, представление об этом феномене значительно эволюционировало за последние 25 лет и продвинулось от описательного этапа к расшифровке механизмов, ответственных за его развитие, что стало возможным благодаря активному росту числа экспериментальных и клинических исследований.

Этиология и патогенез

Подтверждение того, что ИВЛ может быть причиной возникновения дисфункции диафрагмы

decreased by about 35% as compared to the reference group. At the same time, no changes in other skeletal muscles were also found. Based on these data, the authors conclude that a 2-hour mechanical ventilation leads to the contractile weakness of the diaphragm [16]. Taking into account the fact that the function of the phrenic nerve and neuromuscular transmission has not been subjected to any changes, the contractile weakness occurs at the level of muscle fibers [2].

According to B. Jung et al., diaphragm dysfunction occurs in 60–80% of ICU patients [17]. E. C. Goligher et al. registered a reduction in the diaphragm thickness by more than 10% in 50% of patients during the MV lasting more than 4 days [18]. Other authors demonstrate that signs of the diaphragm dysfunction are found in 49% of patients who died in the ICU [19].

Problem Definition

At present, the term «ventilator-induced damage to the diaphragm» (VIDD) is defined as a combination of atrophy and weakness of the contractile function of the diaphragm, which are based on the mechanisms caused by prolonged ventilation [4].

Therefore, the concept of this phenomenon has evolved significantly over the past 25 years and has moved from the descriptive stage to the decoding of the mechanisms responsible for its development, which was made possible by a great increase in the number of experimental and clinical studies.

Etiology and Pathogenesis

The evidence that the MV may cause the diaphragm dysfunction in humans has led to an active search for the mechanisms responsible for the development of this phenomenon in the hope that it will create the ground for its prevention and therapy.

The triggering mechanisms of activation of intracellular cascades of diaphragm damage and its dysfunction during a long-term ventilation are explained in different ways. For example, R. T. Davis et al. in the experiment demonstrated that a 6-hour MV led to a decrease in blood flow in the diaphragm by 75%, increased the extraction of oxygen, as well as impaired the normal response of the microcirculatory bed to an increased load, thus possibly inducing the oxidative stress, according to the authors [20]. Other researchers focus on the special functioning of the diaphragm muscle fibers during mechanical ventilation, i.e. passive stretching of fibers in the electrical rest. But, despite the described hypotheses, the relationship between the MV and cellular mechanisms remains unclear [4].

In 2003, it was shown that the MV induced oxidative stress, which in turn induced morphofunctional changes in respiratory muscles [21]. Later, the fact that oxidative damage is an important condition for formation of the diaphragm damage has been confirmed by a variety of clinical and experimental studies.

у людей, способствовало активным поискам механизмов, ответственных за развитие этого феномена в надежде на то, что это создаст почву для его профилактики и терапии.

Пусковые механизмы активации внутриклеточных каскадов повреждения диафрагмы и нарушения ее функции при длительной ИВЛ объясняют по-разному. Например, R. T. Davis et al. показали, что 6-и часовая ИВЛ, в эксперименте, приводит к уменьшению кровотока в диафрагме на 75%, увеличивает экстракцию кислорода, а также нарушает нормальный ответ микроциркуляторного русла на увеличение нагрузки, что, по мнению авторов, может индуцировать окислительный стресс [20]. Другими исследователями делается акцент на особое функционирование мышечных волокон диафрагмы в процессе ИВЛ — пассивное растяжение волокон, находящихся в электрическом покое. Но, несмотря на описанные гипотезы, связь между процедурой ИВЛ и клеточными механизмами остается не до конца ясной [4].

В 2003 году было показано, что ИВЛ индуцирует развитие окислительного стресса, а он, в свою очередь — морфофункциональных изменений дыхательных мышц [21]. В дальнейшем, тот факт, что окислительное повреждение является одним из важных условий формирования повреждения диафрагмы, был подтвержден множеством клинических и экспериментальных исследований.

Окислительный стресс

Одним из первых доказательств в пользу активации процессов окисления стали данные об увеличении активности фермента супероксиддисмутазы в диафрагме при ИВЛ, что было расценено авторами, как защитная реакция на развитие окислительного стресса [22]. Данные, обозначившие роль окислительного стресса в развитии атрофии иммобилизованных скелетных мышц были опубликованы ранее [23].

Как показали исследования, развитие окислительного стресса, в широком смысле, обусловлено снижением антиоксидантных резервов волокон диафрагмы [24] в сочетании с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) и продуктов перекисного окисления, вследствие активации ряда прооксидантных ферментов (NADPH-оксидазы, ксантин-оксидазы, гем-оксигеназы) [25–27], а также митохондриальной дисфункции [28, 29]. Тот факт, что митохондрии являются основным источником АФК, впервые был установлен в исследованиях на животных, однако, в дальнейшем, подобные результаты были получены и подтверждены в клинических исследованиях [30–33]. По данным M. Picard et al. длительная ИВЛ приводит к снижению утилизации и накоплению в митохондриях мышечных волокон диафрагмы основных энергетических субстратов (жирные

Oxidative Stress

Data on the increased activity of the superoxide dismutase enzyme in the diaphragm during the mechanical ventilation considered by the authors as a protective reaction to the oxidative stress is one of the first evidence in favor of activation of oxidation processes [22]. Data demonstrating the contribution of the oxidative stress to the development of immobilized skeletal muscle atrophy has been published previously [23].

As studies have shown, the development of oxidative stress, in a broad sense, is due to a decrease in antioxidant reserves of the diaphragm fibers [24] in combination with overproduction of reactive oxygen species (ROS) and peroxidation products, due to the activation of a number of prooxidant enzymes (NADPH oxidase, xanthine oxidase, heme oxygenase) [25–27], as well as mitochondrial dysfunction [28, 29]. The fact that mitochondria are the main source of ROS have been established in animal studies for the first time; however, later, similar results have been obtained and confirmed in clinical studies [30–33]. According to M. Picard et al., a long-term ventilation leads to reduction of utilization and accumulation of the main energy substrates (fatty acids, glucose) in the mitochondria of the muscle fibers of the diaphragm with subsequent impairment of the function of the respiratory chain [28], disjunction of tissue respiration and overproduction of ROS [34]. The use of mitochondrial antioxidants in animals prevents the activation of certain proteolytic systems and reduces the severity of morphological changes in the diaphragmatic fibers in a long-term ventilation confirms this fact greatly [35]. Therefore, at present, it is the mitochondrial dysfunction that is considered to make the leading contribution to the development of oxidative stress [4, 36, 37]. Taking into account the fact that biomarkers of oxidative damage of diaphragm fibers in rats were detected after 6 hours of ventilator, it can be concluded that the oxidative stress develops very quickly [32].

The development of oxidative stress leads to the formation of typical morphofunctional changes due to inhibition of the activity of the main protein synthesis cascades [38, 39], as well as activation of the main intracellular proteolytic systems (calpain [40], caspase [41, 42], ubiquitin-proteasomal [43], autophagolysosomal [44–46]) as early as after 12 hours of the MV. The relevance of contribution of each of the proteolytic systems remains a subject of debate, but their activation, including the mutual one, leads to a decrease in the muscle mass of the diaphragm and the development of its contractile dysfunction [4]. The contribution of autophagy is the most ambiguous one. Some authors believe that in the early stages of the development of VIDD, autophagy may be a protective mechanism through which damaged mitochondria are utilized [46]. Some studies demonstrated that in addition to

кислоты, глюкоза) с последующим нарушением функции дыхательной цепи [28], разобщению тканевого дыхания и гиперпродукции АФК [34]. Весомым доказательством в пользу этого факта, является то, что использование митохондриальных антиоксидантов у животных предотвращает активацию некоторых протеолитических систем и уменьшает выраженность морфологических изменений диафрагмальных волокон при длительной ИВЛ [35]. В связи с этим, на сегодняшний момент, ведущая роль в развитии окислительного стресса отводится именно митохондриальной дисфункции [4, 36, 37]. Принимая во внимание то, что биомаркеры окислительного повреждения волокон диафрагмы у крыс обнаруживались уже через 6 часов проведения ИВЛ, можно сделать вывод, что окислительный стресс развивается крайне быстро [32].

Развитие окислительного стресса приводит к формированию характерных морфофункциональных изменений, вследствие угнетения активности основных каскадов синтеза белка [38, 39], а также активации основных внутриклеточных протеолитических систем — кальпаиновой [40], каспазной [41, 42], убиквитин-протеасомной [43], аутофагально-лизосомальной [44–46] уже после 12 часов ИВЛ. Значение вклада каждой из протеолитических систем остается предметом для споров, однако их активация, в том числе и взаимная, приводит к снижению мышечной массы диафрагмы и развитием ее сократительной дисфункции [4]. Наиболее неоднозначна роль аутофагии. Некоторые авторы полагают, что на ранних этапах развития ИИДЛ, аутофагия может являться защитным механизмом, утилизирующим поврежденные митохондрии [46]. В некоторых работах было показано, что помимо активации протеолитических систем, АФК снижают чувствительность сократительных белков к ионам кальция [4].

Угнетение синтеза белка может усугублять морфологические изменения в течение нескольких дней или недель ИВЛ, но в связи с тем, что клинические проявления дисфункции диафрагмы, по разным данным, возникают уже после 12–24 часов от начала ИВЛ, активация протеолиза, по-видимому, играет в ее патогенезе значимую роль [2], а морфофункциональные проявления развиваются, главным образом, вследствие увеличения активности протеолиза.

Точкой приложения активированных протеолитических систем являются структурные и сократительные компоненты саркомера: актин, миозин, титин, небулин [48, 49]. В экспериментальных работах была показана последовательность действия протеолитических систем — вначале происходит разрушение актин-миозиновых комплексов (сократительный аппарат) под действием активных каспаз в сочетании с повреждением титина и небулина (структурных белков) активированными кальпаинами [40, 41]. Поврежденные

активации протеолитических систем, ROS reduced the sensitivity of contractile proteins to calcium ions [4].

The inhibition of protein synthesis may exacerbate morphological changes within a few days or weeks of ventilation, but due to the fact that clinical manifestations of diaphragm dysfunction, according to various data, occur 12–24 hours after the beginning of ventilation, the activation of proteolysis, apparently, significantly contributes to its pathogenesis [2], and morphofunctional manifestations develop mainly due to the increased activity of proteolysis.

The structural and contractile components of the sarcomere are the point of application of activated proteolytic systems: actin, myosin, titin, and nebulin [48, 49]. Experimental works demonstrated the sequence of action of the proteolytic systems: at first, the destruction of actin-myosin complexes (contractile apparatus) under the action of active caspases in combination with damage of titin and nebulin (structural proteins) by activated calpains takes place [40, 41]. Damaged sarcomere proteins (including those damaged by ROS) are utilized by the ubiquitin-proteasomal and autophagal-lysosomal systems [45, 46].

According to some data, the sudden resumption of load on the muscle tissue after a long period of inactivity (so-called «breakthrough diaphragmatic activity») may be accompanied by damage of muscle fibers and may increase the severity of changes in the respiratory muscles after a fast switching of a patient to spontaneous breathing after a long period of ventilation [50].

Ultrastructural damage of the contractile apparatus of sarcomeres leads to impairment of contraction of the diaphragm muscle fibers, i.e. the development of contractile dysfunction [51].

Effect of Proinflammatory Cytokines and Signaling Systems

Several authors demonstrated that the oxidative stress leads to activation of the NF- κ B [52] and JAK/STAT [53] signal pathways, but their contribution to the development of diaphragm damage has not been studied well to date. A group of researchers under the leadership of W. J. M. Schellekens described an increase in the concentrations of interleukin-6 and -1 β , tumor necrosis factor alpha, and the activation of type 4 Toll-like receptors (TLR-4) in myocytes of diaphragm after a long-term ventilator. The authors believe that activation of TLR-4 may be a common mechanism for ventilator-induced and sepsis-induced diaphragm dysfunction [54]. According to other data, the NF- κ B signal pathway can also be a connecting link. [55]. In addition, changes in the expression of VEGF (vascular endothelial growth factor) and HIF-1a (hypoxia-inducible factor 1a) were detected in the diaphragm fibers, but their impact on the pathogenesis of VIDD has not been determined to date [56].

Summing up the discussion of the pathogenesis of the VIDD, it should be noted that despite the over-

(в том числе под действием АФК) белки саркомера утилизируются убиквитин-протеасомной и аутофагально-лизосомальной системами [45, 46].

По некоторым данным, внезапное возобновление нагрузки на мышечную ткань после длительного периода бездействия (так называемая — «break-through diaphragmatic activity» — «прорывная» активность диафрагмы) может сопровождаться повреждением мышечных волокон и усиливать выраженность изменений дыхательных мышц при поспешном переводе пациента на самостоятельное дыхание после длительного периода ИВЛ [50].

Ультроструктурное повреждение сократительного аппарата саркомеров приводит к нарушению процесса сокращения мышечных волокон диафрагмы — развитию сократительной дисфункции [51].

Влияние провоспалительных цитокинов и сигнальных систем

В работах некоторых авторов продемонстрировано, что окислительный стресс приводит к активации сигнальных путей Nf-kB [52] и JAK/STAT [53], однако их роль в развитии диафрагмального повреждения остается изученной не до конца. Группой исследователей под руководством W. J. M. Schellekens было описано увеличение концентраций интерлейкина-6 и -1 β , фактора некроза опухоли альфа и активация Toll-like рецепторов 4-го типа (TLR-4) в миоцитах диафрагмы при длительной ИВЛ. Авторы полагают, что активация TLR-4 может являться общим механизмом для ИВЛ-индуцированной и сепсис-индуцированной диафрагмальной дисфункции [54]. По другим данным, связующим звеном может также являться Nf-kB-сигнальный путь. [55]. Также в волокнах диафрагмы были выявлены изменения в экспрессии VEGF (vascular endothelial growth factor) и HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α), однако их влияние на патогенез VIDD на сегодняшний момент не определено [56].

Подводя итог обсуждению патогенеза ИИД, стоит отметить, что, несмотря на преобладающее количество данных, описавших влияние окислительного стресса и протеолиза в волокнах диафрагмы, нельзя исключить и другие механизмы развития дисфункции диафрагмы [57, 58].

Клинические проявления ИИД

С физиологической точки зрения, диафрагмальная дисфункция есть не что иное, как невозможность создания диафрагмой, вследствие различных причин, необходимого инспираторного давления для адекватного осуществления спонтанной вентиляции [59]. Клинически слабость дыхательной мускулатуры может проявляться как уменьшением дыхательного объема, так и увеличением частоты дыхания и времени вдоха, при этом может отмечаться дискоординация работы дыха-

тельной мускулатуры. Несмотря на огромное количество данных, описывающих влияние окислительного стресса и протеолиза в волокнах диафрагмы, мы не можем исключить другие механизмы для развития дисфункции диафрагмы [57, 58].

Clinical Manifestations of VIDD

From the physiological point of view, diaphragmatic dysfunction is nothing but the inability of the diaphragm to create a necessary inspiratory pressure for adequate spontaneous ventilation due to various reasons [59]. Clinically, the weakness of respiratory muscles can be manifested by both a reduction of the respiratory volume and an increase in respiratory rate and inhalation time, with discoordination of respiratory muscles and/or participation of additional respiratory muscles in the act of breathing [60].

The primary diagnosis of diaphragm dysfunction is based on the inability to switch the patient to spontaneous breathing, provided there is no other reason explaining the need to prolong the MV. Therefore, only after the most likely causes of diaphragm dysfunction have been ruled out, it is necessary to consider whether it is a consequence of mechanical ventilation.

Differential Diagnosis

From the standpoint of differential diagnosis, the ventilator-induced diaphragm dysfunction is a diagnosis of exclusion. The development of this phenomenon may be suspected, if after a period of mechanical ventilation, the patient presents weakness of the respiratory muscles, while other possible causes of contractile weakness are excluded. At the same time, it is necessary to take into account that the VIDD can worsen the existing diaphragm damage of another etiology.

For example, cardiosurgical interventions are the most common cause of postoperative paralysis of the diaphragm due to direct mechanical (with isolation of the internal thoracic artery) or thermal (cold cardioplegia) damage to the phrenic nerve. In most cases, paresis of the diaphragm after cardiac surgery is unilateral, but bilateral damage is also possible [61].

Any long-term surgical interventions associated with a long-term mechanical ventilation can lead to the development of the VIDD in the postoperative period [62]. Differential diagnosis between the damage to the phrenic nerve and VIDD can be carried out using electroneuromyography (ENG): in the first case, disorders occur in the muscle fibers, and the conductivity of the impulse along the phrenic nerve remains normal [62].

According to the literature, sepsis, including that at the early stages of development [63], is an independent factor that has a negative impact on the structural and functional state of the diaphragm. B. Jung et al. described that the development of sepsis in patients on MV led to a twofold increase in atrophy and contractile weakness of the diaphragm [64]. Taking into account the fact that the contractile weakness of the diaphragm can

тельных мышц и/или участие в акте дыхания дополнительной дыхательной мускулатуры [60].

Первичная диагностика диафрагмальной дисфункции основывается на невозможности перевести пациента на самостоятельное дыхание при условии отсутствия какой-либо другой причины, объясняющей необходимость продления ИВЛ. В связи с этим, только после того, как самые вероятные причины диафрагмальной дисфункции будут исключены, необходимо задуматься, не является ли она следствием механической вентиляции.

Дифференциальная диагностика

С позиций дифференциальной диагностики, ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы является диагнозом исключения. Заподозрить развитие этого явления можно в случае, если после периода принудительной ИВЛ у пациента возникает слабость дыхательной мускулатуры, при этом другие возможные причины сократительной слабости исключены. В то же время, необходимо учитывать, что ИИДД может утяжелять уже имеющееся повреждение диафрагмы иной этиологии.

Так, например, кардиохирургические вмешательства являются наиболее частой причиной послеоперационного паралича диафрагмы в связи с прямым механическим (при выделении внутренней грудной артерии) или термическим (холодовая кардиоплегия) повреждением диафрагмального нерва. В большинстве случаев парез диафрагмы после кардиохирургического вмешательства является односторонним, но также возможно и двустороннее повреждение [61].

Продолжительные хирургические вмешательства любого профиля, связанные с проведением длительной принудительной ИВЛ, могут быть чреватые развитием ИИДД в послеоперационном периоде. Дифференциальную диагностику повреждения диафрагмального нерва и ИИДД можно провести с использованием электронейромиографии (ЭНМГ): в первом случае нарушения возникают в мышечных волокнах, а проводимость импульса по диафрагмальному нерву остается в норме [62].

По данным литературы, сепсис, в том числе и на начальных этапах развития [63], является независимым фактором, оказывающим негативное влияние на структурно-функциональное состояние диафрагмы. В. Jung et al. описали, что развитие сепсиса у пациентов на ИВЛ приводит к двухкратному усилению атрофии и сократительной слабости диафрагмы [64]. Учитывая и тот факт, что сократительная слабость диафрагмы может развиваться вследствие кардиогенного шока [65], некоторыми исследователями предлагается расценивать ее как проявление синдрома полиорганной недостаточности после критических состояний [63].

У больных, находящихся на лечении в ОРИТ, наблюдается высокий риск развития полинейропа-

develop due to cardiogenic shock [65], some researchers suggest to consider it a manifestation of multi-organ failure syndrome after critical conditions [63].

Patients the ICU are at a high risk of developing critical illness polyneuropathy and myopathy, which are united in a concept of ICUAW (Intensive Care Unit Acquired Weakness) in the Western literature [66, 67]. Muscular dysfunction developed at the same time affects not only peripheral skeletal muscles but also the diaphragm, increasing its contractile weakness [67].

The above factors may affect the duration of the MV and reduce the likelihood of a successful weaning of the patient from respiratory support.

Effect of Drugs

Some of the drugs widely used in the ICU can have a negative impact on the structural and functional state of the diaphragm.

Inhalation Anesthetics/Hypnotics

Sevoflurane is widely used in anesthesiology as an inhalation anesthetic with an organ protective effect, which is achieved during pre-ischemic and post-ischemic preconditioning [68]. However, its effect on the structure and function of the diaphragm remained unclear. Results of a study carried out by T. Breuer et al. demonstrated that the use of sevoflurane (at a dose of 1 MAC) led to the development of contractile weakness of the diaphragm in rats, as well as the activation of signal pathways of atrophy in the absence of signs of oxidative stress during both MV and spontaneous ventilation [69]. Similar data were obtained by X. J. Zhang et al. when using propofol in patients during the anesthetic support [70]. T. Breuer et al. demonstrated that dexmedetomidine does not affect the severity of oxidative stress, proteolysis and diaphragm atrophy, but significantly reduces its contractile strength [71]. For a deeper understanding of the effect of the described drugs on the function of the diaphragm, as well as the development of protocols for their use in the ICU, further research is necessary, but the available results can already have a practical application.

Muscle Relaxants

An experimental study carried out by D. Testelmans et al. demonstrated that the use of rocuronium increased the severity of the VIDD after a 24-hour ventilation, while cisatracurium had no significant effect on the function of the diaphragm [72, 73].

Glucocorticosteroids (GCS)

According to some data, GCS (regardless of the dose) can worsen the function of the diaphragm in animals with prolonged ventilation in various modes [74, 75]. However, a group led by K. Maes described that the use of im methylprednisolone (30 and 80 mg/kg/day) in rats prevented the development of the

тии и миопатии критических состояний, объединяемых в западной литературе в понятие ICUAW (Intensive Care Unit Acquired Weakness – слабость, приобретенная в отделении интенсивной терапии) [66, 67]. Развивающаяся при этом мышечная дисфункция помимо периферической скелетной мускулатуры затрагивает и диафрагму, усиливая ее сократительную слабость [67].

Описанные выше факторы могут оказывать влияние на длительность ИВЛ, а также снижать вероятность успешного отлучения пациента от респираторной поддержки.

Влияние лекарственных препаратов

Некоторые из широко используемых в ОРИТ препаратов способны оказывать негативное воздействие на структурно-функциональное состояние диафрагмы.

Ингаляционные анестетики/гипнотики

Севофлюран является широко применяемым в анестезиологии ингаляционным анестетиком с органопротективным эффектом, который достигается во время пре- и пост-ишемического preconditionирования [68]. Однако его влияние на структуру и функцию диафрагмы оставалось ясным не до конца. Результаты исследования T. Breuer et al. показали, что применение севофлурана (в дозе 1 МАК) приводит к развитию сократительной слабости диафрагмы у крыс, а также активации сигнальных путей атрофии на фоне отсутствия признаков окислительного стресса как при ИВЛ, так и при спонтанной вентиляции [69]. Подобные данные были получены X. J. Zhang et al. при использовании пропофола у пациентов во время анестезиологического пособия [70]. T. Breuer et al. продемонстрировали, что дексмететомидин не влияет на выраженность окислительного стресса, протеолиза и атрофии диафрагмы, но при этом значительно снижает ее сократительную силу [71]. Для более глубокого понимания влияния описанных препаратов на функцию диафрагмы, а также разработки протоколов их применения в ОРИТ необходимы дальнейшие исследования, однако имеющиеся результаты уже сейчас могут иметь практический смысл.

Миорелаксанты

В экспериментальном исследовании D. Testelmans et al. было показано, что применение рокурония усиливает выраженность ИИДД при 24-часовой ИВЛ, в то время как цисатракурий не оказывает значимого влияния на функцию диафрагмы [72, 73].

Глюкокортикостероиды (ГКС)

По одним данным, ГКС (независимо от дозы) способны ухудшать функцию диафрагмы у живот-

ВИДД after a long-term ventilation [76]. It is interesting that the use of low doses (5 mg/kg) only worsened the structural and functional state of the diaphragm, even more than mechanical ventilation alone [77]. The published data do not allow to make an unambiguous conclusion about the influence of GCS on the structural and functional state of the diaphragm, which requires further scientific research.

Diagnostic Methods

To assess the state of the respiratory muscles during patient's spontaneous breathing through the endotracheal or tracheostomy tube, one can use the RSBI index (Rapid Shallow Breathing Index), calculated as a ratio of the respiratory rate to the respiratory volume in liters. According to the literature, values of RSBI <100 indicate the patient's readiness to stop the respiratory support [78].

In some modern respirators, there are built-in instruments for assessing the status of respiratory muscles during the mechanical ventilation using MIP indicators (Maximal Inspiratory Pressure) and P0.1 (occlusion pressure at 0.1 second) [78]. It should be understood that these parameters allow to evaluate the function of all respiratory muscles, but not the diaphragm alone.

At the same time, the possibility of monitoring of the transdiaphragmatic pressure both during spontaneous breathing (Pdi) and during electric or magnetostimulation of n.phrenicus (TwPdi) is described [78, 79]. At present, according to the recommendations of the American Thoracic Society, the diaphragm dysfunction is determined at aTwPdi drop of <11 mm Hg [62]. However, the measurement of these parameters requires specialized balloon probes, which are not always available in routine practice. According to A. C. Watson et al., pressure measured at stimulation of n.phrenicus directly in tracheostomy or endotracheal tube (TwPtr – twitch tracheal airway pressure) in the absence of expressed restrictive disorders may be used for an indirect assessment of the diaphragm function [80].

In addition, the diaphragm excursion can be evaluated using such techniques as radioscopy, radiography, and MR imaging [78, 81]. It should be added that radiation imaging techniques have significant technical limitations for routine use in clinical practice, as well as low specificity [79], for example, in cases when a high position of the cupula of diaphragm is due to pneumonia and/or lung atelectasis [78].

Special attention in the literature is paid to the monitoring of the electric activity of the diaphragm (EAdi) using intraesophageal sensors in accordance with a «NAVA» technique (neurally-adjusted ventilatory assist) («MAQUET Holding B. V. & Co. KG», Germany). Among the effects of this mode, the literature described the improvement of patient's synchronization with the respirator [82], the possibility of evaluating the contractile function of the diaphragm at the level of the EAdi, which according to researchers

ных при длительной ИВЛ в различных режимах [74, 75]. Однако, группой под руководством К. Маес было описано, что применение метилпреднизолона (30 и 80 мг/кг/день в/м) у крыс предупреждает развитие ИИДД при длительной ИВЛ [76]. Интересно, что применение низких доз (5 мг/кг) только ухудшало структурно-функциональное состояние диафрагмы, даже в большей степени, чем просто принудительная вентиляция [77]. Опубликованные данные не позволяют сделать однозначный вывод касательно влияния ГКС на структурно-функциональное состояние диафрагмы, что требует дальнейшего научного поиска.

Методы диагностики

Для оценки состояния дыхательных мышц в процессе самостоятельного дыхания пациента через эндотрахеальную или трахеостомическую трубку можно использовать индекс RSBI (Rapid Shallow Breathing Index — индекс частого поверхностного дыхания), рассчитываемый как отношение частоты дыхания к дыхательному объему в литрах. Значения RSBI <100, по данным литературы, говорят о готовности пациента к прекращению респираторной поддержки [78].

В некоторых современных респираторах встроены инструменты оценки состояния дыхательных мышц в процессе вспомогательной вентиляции легких с помощью показателей MIP (Maximal Inspiratory Pressure — максимальное давление вдоха) и P0.1 (оклюзионное давление 0,1 секунды вдоха) [78]. Необходимо понимать, что данные показатели позволяют оценивать функцию всех дыхательных мышц, но не изолированно диафрагмы.

Вместе с тем, описывается возможность мониторинга трансдиафрагмального давления как при спонтанном дыхании (Pdi) [78], так и во время электро- или магнитостимуляции п. phrenicus (TwPdi) [78, 79]. В настоящий момент, по рекомендациям Американского Торакального общества, диафрагмальная дисфункция определяется при снижении TwPdi <11 мм рт. ст. [62]. Однако, для измерения данных показателей требуется наличие специализированных балонных зондов, что не всегда доступно в рутинной практике. По данным А. С. Watson et al. для косвенной оценки функции диафрагмы можно использовать давление, измеренное при стимуляции п. phrenicus напрямую в трахеостомической или эндотрахеальной трубке (TwPtr — twitch tracheal airway pressure), при отсутствии у пациента выраженных рестриктивных нарушений [80].

Кроме того, экскурсия диафрагмы может быть оценена с помощью таких методик как рентгеноскопия, рентгенография, МР-визуализация [78, 81]. Нельзя не добавить, что лучевые методики визуализации имеют значительные технические ограничения для рутинного использования в клинической практике, а также низкую специфич-

allows to increase the success of patient's weaning from the respirator [83, 84]. M. Dres and A. Demoule describe the possibility of calculating the V_t / E_{Adi} index to assess the ability of the diaphragm to «convert» the respiratory drive into the respiratory volume. Its high values indicate that the patient achieved the target V_t at a relatively low E_{Adi} , while its low values indicate the impossibility of providing adequate alveolar ventilation due to the diaphragm dysfunction [59].

According to R. Di Mussi et al., application of NAVA after a long-term MV is able to improve the function of the diaphragm in comparison with PSV (pressure support ventilation) [85].

Ultrasound Diagnosis of VIDD

At present, only sonography combining the usability, low cost and the possibility of a daily bedside use is the method of choice for evaluating the function of the diaphragm in the ICU.

For the first time, data showing the potential of sonography in diagnosis of the VIDD were published by H. B. Grosso et al. [86]. The authors described a 6% reduction in the thickness of the diaphragm muscle layer for each day on ventilator. T. Schepens et al. demonstrated that the diaphragm thickness begins to decrease after 24 hours of ventilation, reaching a maximum on the 3rd day [87]. The linear relationship between the duration of respiratory support and the decrease in the thickness of the diaphragm was demonstrated by M. Zamboon et al. [88].

The diaphragm can be assessed the respiratory excursion can be evaluated using the standard M-mode through the acoustic windows of the lower intercostal spaces and under the xiphoid process. At the same time, it is proposed to consider the reduction of the diaphragm excursion by less than 25 mm a manifestation of the contractile weakness [89]; but according to M. Umbrella et al. this parameter should be considered in patients during attempts of spontaneous breathing only and not during mechanical ventilation [90]. S. Spadaro et al. s proposed to use the D-RSBI index (diaphragmatic-RSBI), calculated as a ratio of the respiration rate to the absolute value of the diaphragm excursion measured by sonography. According to the authors, the value of D-RSBI <1.3 may be a predictor of a successful weaning from the respirator [91].

A group of researchers under the leadership of G. Ferrari developed the DTF index (Diaphragm thickness fraction) to assess its functional state and readiness of the patient for weaning from the ventilator [93]. The index is calculated using the following formula:

$$\text{DTF} = ((\text{Thickness at the end of inhalation} - \text{Thickness at the end of exhalation})) / (\text{Thickness at the end of exhalation}) \times 100\%$$

The data obtained by the authors demonstrated that in patients successfully weaned from the respira-

ность. Например, в случаях, когда высокое стояние купола диафрагмы обусловлено пневмонией и/или ателектазом легкого [78].

Отдельное внимание в литературе уделяется мониторингу электрической активности диафрагмы (EAdi) с использованием внутрипищеводных датчиков по методике «NAVA» (neurally-ajusted ventilatory assist) («MAQUET Holding B.V. & Co. KG», Германия). Среди эффектов данного режима в литературе описываются улучшение синхронизации пациента с респиратором [82], возможность оценки сократительной функции диафрагмы по уровню EAdi, что по мнению исследователей позволяет увеличить успешность отлучения пациента от респиратора [83, 84]. В работе М. Dres и А. Demoule описывается возможность расчета индекса $V_t / EAdi$ для оценки способности диафрагмы «конвертировать» респираторный драйв в дыхательный объем. Высокие значения показателя говорят о достижении пациентом целевого V_t при относительно низкой EAdi, в то время как его низкие значения указывают на невозможность обеспечения адекватной альвеолярной вентиляции вследствие диафрагмальной дисфункции [59].

По данным R. Di Mussi et al., применение NAVA после длительной принудительной ИВЛ, способно улучшать функцию диафрагмы в сравнении с PSV (pressure support ventilation – вентиляция с поддержкой давлением) [85].

Ультразвуковая диагностика ИИДД

В настоящий момент, лишь УЗИ, сочетающее в себе простоту использования, невысокую стоимость и возможность ежедневного прикроватного использования, является методом выбора для оценки функции диафрагмы в ОРИТ.

Впервые данные, показавшие возможности УЗИ в диагностике ИИДД были опубликованы в исследовании Н. В. Grosu et al. [86]. Авторы описали уменьшение толщины мышечного слоя диафрагмы на 6% за каждые сутки проведенные пациентом на ИВЛ. T.Schepens et al. показали, что толщина диафрагмы начинает уменьшаться уже после 24 часов ИВЛ, достигая максимума на 3-и сутки [87]. Линейную зависимость между длительностью респираторной поддержки и уменьшением толщины диафрагмы показали М. Zamboon et al. [88].

Используя стандартный М-режим УЗИ, можно обследовать диафрагму и оценить дыхательную экскурсию через акустические окна нижних межреберных промежутков и под мечевидным отростком. При этом, уменьшение величины экскурсии диафрагмы менее 25 мм предлагается расценивать как проявление сократительной слабости [89], однако по данным М. Umbrello et al. данный показатель следует рассматривать у пациентов исключительно во время попыток самостоятельного дыхания, а не при вспомогательной вентиляции [90]. S. Spadaro et al. предложили использовать индекс D-RSBI

tor DTF values were significantly higher than those in patients requiring the prolongation of ventilation. The authors believe that $DTF > 36\%$ may be a critical point that determines the success of withdrawal of the respiratory support [92]. In a study of E. Di Nina et al., 88% of 49 patients successfully weaned from the respirator had $DTF \geq 30\%$ [93].

A widespread introduction of sonography in the ICU allowed to develop not only new parameters for assessing the function of the diaphragm, but also to modify the existing ones. For example, in the work published by P. Pirompanich and S. Romsaiyut, a combined use of RSBI and DTF indices has greatly increased the sensitivity of these parameters to predict successful weaning of patients from the respirator [94].

The possibility of a daily bedside ultrasound monitoring of the structural and functional state of the diaphragm was described by E. C. Goligher et al. [95]. The authors showed that both the decrease and increase in the thickness of the diaphragm was associated with low DTF values, i.e. with the development of contractile dysfunction. Among the potential causes of the increased thickness of the diaphragm, the authors describe its inflammatory or hydrostatic edema. At that, the reduction of the diaphragm contractile activity while using forced modes of ventilation or pressure support ventilation in the PSV mode have been described [96]. To answer the question how the increase in the thickness of the diaphragm is related to its contractile dysfunction, sonography should be combined with a morphological examination of the diaphragm, according to T. Vassilakopoulos [97].

Therefore, sonography capable of assessing the mobility of the diaphragm is the most accessible and informative method of diagnosis of the VIDDD for clinicians, which allows to obtain indirect, but available parameter, which in the absence of other possible causes of the diaphragm weakness confirms the VIDDD. The cause for its development should be determined based on the data from patient's medical history, clinical presentation, and findings of additional tests.

Unsuccessful attempts of weaning from the ventilator are observed in 20% of patients, and the time spent on weaning procedure may take up to 40% of the total time spent by the patient on ventilator [98, 99]. In this regard, the issue of prevention and correction of the VIDDD is extremely urgent.

Possible Ways of Prevention and Treatment

Although over recent years our knowledge about the pathogenesis of the VIDDD has been significantly expanded, there is still no single approach to prevention and treatment of patients with this syndrome. Therefore, methods which although are not a generally accepted standard but have a reasonable pathophysiological base confirmed by experimental studies will be discussed below.

(diaphragmatic-RSBI), рассчитываемый как отношение частоты дыхания к абсолютному значению экскурсии диафрагмы, измеренной с помощью УЗИ. По мнению авторов, значение D-RSBI < 1,3 может являться предиктором успешного отлучения от респиратора [91].

Группа исследователей под руководством G. Ferrari разработала индекс DTF (Diaphragm thickness fraction — фракция уменьшения толщины диафрагмы) для оценки ее функционального состояния и готовности пациента к отлучению от аппарата ИВЛ [93]. Расчет индекса производится по формуле:

$$\text{DTF} = ((\text{Толщина в конце вдоха} - \text{Толщина в конце выдоха})) / (\text{Толщина в конце выдоха}) \times 100\%.$$

Полученные авторами данные продемонстрировали, что, у пациентов, успешно отлученных от респиратора значения DTF были достоверно выше, нежели у пациентов, потребовавших продолжения ИВЛ. Авторы полагают, что значение DTF > 36% может являться критической точкой, определяющей успешность прекращения респираторной поддержки [92]. В исследовании E. DiNino et al. из 49 успешно отлученных пациентов 88% пациентов имели DTF ≥ 30% [93].

Широкое внедрение УЗИ в ОРИТ, позволило разработать не только новые показатели оценки функции диафрагмы, но и модифицировать имеющиеся. Так, в работе, опубликованной P. Pirompanich и S. Romsaiyut, совместное использование индексов RSBI и DTF значительно увеличивало чувствительность этих показателей прогноза успешного отлучения пациентов от респиратора [94].

Возможность ежедневного прикроватного УЗИ мониторинга структурно-функционального состояния диафрагмы была описана E. C. Goligher et al. [95]. Авторы показали, что как уменьшение, так и увеличение толщины диафрагмы ассоциировано с низкими значениями DTF, т. е. с развитием сократительной дисфункции. Среди потенциальных причин увеличения толщины диафрагмы авторами описываются ее воспалительный или гидростатический отек. При этом было описано уменьшение сократительной активности диафрагмы при использовании принудительных режимов вентиляции или увеличении давления поддержки в режиме PSV [96]. Для ответа на вопрос, каким образом может быть связано увеличение толщины диафрагмы и ее сократительная дисфункция необходимо сочетать УЗИ с морфологическим исследованием диафрагмы, считает T. Vassilakopoulos [97].

Таким образом, для клиницистов наиболее доступной и информативной методикой диагностики ИИДД является возможность оценки подвижности диафрагмы с помощью простого ультразвукового исследования, благодаря чему

Ventilation Modes and Training of the Respiratory Muscles

According to modern concepts, the use of ventilation modes that allow own contractile activity of the diaphragm can reduce the severity of the VIDD. C. S. Sassoon et al. demonstrated the advantages of such modes for maintaining the contractile strength of the diaphragm in comparison with forced ventilation [100]; at that, it was noted that the use of PEEP did not affect the development of VIDD regardless of the selected mode of ventilation [101].

A number authors described the advantages of the PSV mode (pressure support) in the impact on the diaphragm during a prolonged mechanical ventilation [102, 103], but it should be kept in mind that a high inhalation pressure can have a negative impact on the respiratory muscles [96].

When comparing the effectiveness of PSV and NAVA modes after a period of controlled ventilation, it was demonstrated that the latter contributed to the improvement of the parameters of the diaphragm function, while in a group of patients with PSV these parameters did not changed [85]. The use of the NAVA mode increases the chances of successful weaning from the MV, but its ability to inhibit oxidative stress, remodeling and muscle fiber atrophy requires further study.

In 2010, a study was conducted to assess the effect of the adaptive support ventilation (ASV) on the development of VIDD in piglets [104]. After 72 hours of forced ventilation, transdiaphragmal pressure decreased by 30%, and atrophy was observed in the diaphragm tissue, while ventilation in the ASV mode did not lead to such changes. However, no clinical studies describing the effect of this regimen on the function of the diaphragm have been conducted.

According to B. Jung et al., MV in a mode of moderate hypercapnia and respiratory acidosis may prevent the development of VIDD in animals, in comparison with MV maintaining normal values of PaCO₂ and pH. [105]. Similar results were also published by W. J. M. Schellekens et al. [106]. However, the applied value of these data should be evaluated in further clinical studies.

The understanding of the fact that MV can cause the diaphragm dysfunction has led to a concept of diaphragm-protective ventilation. The key point of this technique formulated by L. M. Heunks and C. Ottenhejm, is the fact that both insufficient and excessive inspiratory load on the respiratory muscles can have a negative impact on their function increasing patient's stay in the ICU due to irrational respiratory support [107].

According to some researchers, high-frequency oscillation of the chest with a special waistcoat may be a promising method of the respiratory therapy that has a positive effect on the function of the diaphragm in the case of a long-term ventilation which previously showed its effectiveness in the treatment of various

можно получить хотя и косвенный, но доступный параметр, который при отсутствии других возможных причин развития слабости диафрагмы свидетельствует в пользу ИИДД. Причина ее развития должна определяться исходя из данных анамнеза, клинической картины и результатов дополнительных исследований.

Неудачные попытки отлучения от ИВЛ наблюдаются у 20% пациентов, а время, затрачиваемое на процедуру отлучения, может занимать до 40% от общего времени, проведенного пациентом на ИВЛ [98, 99]. В связи с этим крайне остро стоит вопрос о профилактике и коррекции ИИДД.

Возможные пути профилактики и терапии

Несмотря на то, что в последние годы сведения о патогенезе ИИДД существенно расширились, до сих пор не существует единого подхода к профилактике и рекомендаций по лечению пациентов с развитием данного синдрома. В связи с этим ниже будут обсуждаться методы, которые, хотя, не являются общепринятым стандартом, но имеют обоснованную патофизиологическую базу, подтвержденную экспериментальными исследованиями.

Режимы вентиляции и тренировка дыхательных мышц

Согласно современным представлениям, применение режимов вентиляции, допускающих собственную сократительную активность диафрагмы способно уменьшать выраженность ИИДД. C.S. Sassoon et al. показали преимущества подобных режимов для сохранения сократительной силы диафрагмы в сравнении с принудительной вентиляцией [100], при этом было отмечено, что использование РЕЕР не влияет на развитие ИИДД независимо от выбранного режима ИВЛ [101].

Рядом авторов описаны преимущества режима PSV (поддержки давлением) в контексте воздействия на диафрагму при длительной ИВЛ [102, 103], однако необходимо иметь в виду, что высокие значения давления вдоха могут оказывать негативное влияние на дыхательную мускулатуру [96].

При сравнении эффективности режимов PSV и NAVA после периода контролируемой ИВЛ было показано, что последний способствовал улучшению параметров функции диафрагмы, в то время, как в группе пациентов с PSV эти показатели не изменились [85]. Использование режима NAVA увеличивает шансы на успешное отлучение от ИВЛ, но его способность тормозить развитие окислительного стресса, ремоделирования и атрофии мышечных волокон требует дальнейшего изучения.

В 2010 году было проведено исследование по изучению адаптивной поддерживающей вентиляции (ASV) на развитие ИИДД у поросят [104]. После 72 часовой принудительной ИВЛ трансна-

lung diseases. To confirm this hypothesis, further research is needed [108].

Non-Ventilation Therapy. Drug Therapy: Antioxidants and Proteolysis Inhibitors, «Inotropic» Support

Taking into account the fact that oxidative stress is an extremely important and initial link in the pathogenesis of the VIDD and the activation of proteolysis supports the process of impairment of the diaphragm function, the use of antioxidants and proteolytic system inhibitors as a drug therapy seems justified [109]. At the same time, there are data from a study carried out by the group of K. P. Howe et al. that show the effectiveness of the clinical use of antioxidants to reduce the duration of MV [110]. It should be remembered that at present there is no reliable evidence confirming the fact that the positive effects achieved by such therapy are the results of a specific action of these drugs groups.

A direct influence on the contractility of the respiratory muscles may be another possible strategy to increase the muscular strength of the diaphragm. W-Y. Kim et al. described improvement of diaphragm contractile activity in patients with diagnosed VIDD using theophylline; but data from large studies confirming the clinical efficacy of theophylline have not been published to date [111].

In order to influence the contractile function of the respiratory muscles, calcium sensitizers can be used, in particular, levosimendan, capable of having a positive inotropic effect on the diaphragm in animals [112, 113]. In 2012, J. Doorduyn et al. published a clinical study assessing the effect of levosimendan on the diaphragm contractility [114]. At that, it was found that the contractile function of the diaphragm in patients who underwent the drug infusion was higher than that in the reference group. Therefore, the use of levosimendan is a promising approach in the fight against contractile dysfunction of the diaphragm, but further clinical trials are needed, in particular, a study of its effects during weaning from MV.

Non-Drug Therapy: Electrical Stimulation of the Diaphragm

Information about the positive effect of electrical stimulation on the structure and function of the diaphragm during a long-term ventilation appeared as early as in 1999. The authors described the use of an implanted bilateral stimulator of the phrenic nerve in a 49-year-old man with a spinal cord injury at the C2 level. It was concluded that the lack of contractile activity of the diaphragm led to its atrophy, which could be corrected by half-hour sessions of daily electrical stimulation of the phrenic nerve [115].

A number of experimental studies have shown a positive effect of stimulation of the phrenic nerve on the structural and functional state of the diaphragm of an-

фрагмальное давление снижалось на 30%, а в ткани диафрагмы наблюдались явления атрофии, в то время как вентиляция в режиме ASV не приводила к подобным изменениям. Однако, клинических исследований, описывающих влияние данного режима на функцию диафрагмы, не проводилось.

По данным В. Jung et al., проведение ИВЛ в режиме умеренной гиперкапнии и респираторного ацидоза, вероятно, способно предупреждать развитие ИИДД у животных, в сравнении с ИВЛ, поддерживающей нормальные значения PaCO_2 и pH. [105]. Подобные результаты опубликовали также W. J. M. Schellekens et al. [106]. Однако, прикладная ценность этих данных должна оцениваться в дальнейших клинических исследованиях.

Понимание того факта, что ИВЛ может являться причиной развития диафрагмальной дисфункции, привело к формированию концепции диафрагма-протективной вентиляции легких. Ключевым моментом данной методики, сформулированной L. M. Neunke и C. Ottenheim, является тот факт, что как недостаточная, так и чрезмерная инспираторная нагрузка на дыхательные мышцы, вследствие нерациональной респираторной поддержки, может оказывать негативное влияние на их функцию, увеличивая время пребывания пациентов в ОРИТ [107].

По мнению некоторых исследователей, перспективным методом респираторной терапии, положительно влияющим на функцию диафрагмы при длительной ИВЛ может явиться высокочастотная осцилляция грудной клетки с помощью специального жилета, ранее показавшая свою эффективность при лечении различных заболеваний легких. Для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования [108].

Невентиляционная терапия. Медикаментозное воздействие: антиоксиданты и ингибиторы протеолиза, «инотропная» поддержка

Принимая во внимание тот факт, что оксидативный стресс является крайне значимым и инициальным звеном патогенеза ИИДД, а активация протеолиза поддерживает процесс нарушения функции диафрагмы, использование антиоксидантов и ингибиторов протеолитических систем в качестве медикаментозной терапии кажется оправданным [109]. При этом имеются данные исследования группы К. Р. Howe et al., показавшие эффективность клинического применения антиоксидантов для сокращения длительности ИВЛ [110]. Необходимо помнить, что на данный момент нет достоверных аргументов в пользу того, что положительные эффекты, достигаемые подобной терапией, являются результатом специфического действия препаратов данных групп.

Другой возможной стратегией, направленной на увеличение мышечной силы диафрагмы, может

быть стимуляция диафрагмы. В частности, исследование, проведенное T. Breuer et al. продемонстрировало, что стимуляция диафрагмы во время глубокой седации позволило достичь адекватной вентиляции в режиме PSV, улучшив метаболические параметры диафрагмы [118].

В 2014, B. Ahn et al. опубликовали результаты исследования, демонстрирующие, что интраоперативная электрическая стимуляция диафрагмы может увеличить сократительную способность диафрагмы у пациентов в послеоперационном периоде [119]. Другие авторы описали положительные эффекты интраоперативной стимуляции диафрагмы (включая использование регулярного стимулятора [120]) на развитие оксидативного стресса и сократительной способности диафрагмы [121].

Возможность интраоперативного размещения временных электродов для стимуляции диафрагмы и электромиографии у послеоперационных пациентов во время абдоминальных или торакальных вмешательств была описана в исследовании R. P. Onders et al. Авторы считают, что установка временных электродов у пациентов с высоким риском длительной вентиляции может быть ценным инструментом для предотвращения послеоперационной дисфункции диафрагмы, а также для снижения стоимости лечения «трудно-отлучаемых» пациентов [122].

Согласно мнению экспертов, ведущими направлениями будущей работы являются определение показаний и противопоказаний к данной процедуре.

Conclusion

The VIDD is a specific complication of MV which has been confirmed in both clinical and experimental studies.

Since 30–80% of patients in the ICU require mechanical respiratory support and even 6–8 hours of mechanical lung ventilation can contribute to the development of a significant weakness of the diaphragm, it can be concluded that the VIDD is an extremely urgent problem in most patients.

Oxidative stress, proteolysis, mitochondrial dysfunction, as well as passive overdistension of the diaphragm fibers contribute greatly to the pathogenesis of VIDD.

A typical clinical presentation allowing to suspect the development of the VIDD is a situation when an attempt to switch a patient to spontaneous breathing has failed and other possible causes are ruled out.

Sonography is the most informative and accessible method of diagnosis of the VIDD, which allows a bedside, non-invasive and repeated examination of the structural and functional state of the diaphragm (contractility and thickness).

Although there have been no standards for the management of patients with confirmed VIDD developed to date, an attempt to preserve spontaneous breathing or the use of the latest auxiliary ventilation modes seems to be the most promising approach. However, these approaches do not fully solve the problem and require further clinical trials.

быть воздействие непосредственно на сократимость дыхательной мускулатуры. W.-Y. Kim et al. описали улучшение сократительной активности диафрагмы у пациентов с диагностированной ИИДД при применении теофиллина, однако данных крупных исследований, подтвердивших клиническую эффективность теофиллина на данный момент не опубликовано [111].

С целью влияния на сократительную функцию дыхательной мускулатуры можно использовать и кальциевые сенситайзеры, в частности, левосимендан, способный, оказывать положительный инотропный эффект на диафрагму у животных [112, 113]. В 2012 году J. Doorduyn et al. опубликовали клиническое исследование по оценке эффекта левосимендана на сократимость диафрагмы [114]. При этом было установлено, что сократительная функция диафрагмы у пациентов, которым проводились инфузии препарата, была выше, чем в контрольной группе. Таким образом, использование левосимендана является многообещающим подходом в борьбе с сократительной дисфункцией диафрагмы, однако необходимы дальнейшие клинические испытания, в частности изучение его эффектов во время процедуры перевода с ИВЛ.

Немедикаментозное воздействие: электростимуляция диафрагмы

Сведения о положительном эффекте электростимуляции на структуру и функцию диафрагмы при проведении длительной ИВЛ появились еще в 1999 г. Авторами описано применение имплантированного двустороннего стимулятора диафрагмального нерва у 49-летнего мужчины с травмой спинного мозга на уровне С2. Был сделан вывод, что отсутствие сократительной активности диафрагмы приводит к ее атрофии, которая может быть нивелирована получасовыми периодами ежедневной электростимуляции диафрагмального нерва [115].

Ряд экспериментальных исследований показал положительное влияние стимуляции диафрагмального нерва на структурно-функциональное состояние диафрагмы животных [116, 117]. В частности, в исследовании T. Breuer et al. двусторонняя стимуляция диафрагмальных нервов, имитирующая спонтанное дыхание во время глубокой седации, позволила добиться адекватной вентиляции в режиме PSV, улучшив при этом метаболические показатели волокон диафрагмы [118].

В 2014 г B. Ahn et al. опубликовали результаты исследования, показавшего что интраоперационная электростимуляция способна увеличивать сократительную силу диафрагмы у пациентов в послеоперационном периоде [119]. Другими авторами описывалось положительное воздействие интраоперационной стимуляции диафрагмы (в том числе и с помощью

No convincing data on the clinical efficacy of a drug therapy of the VIDD have been obtained to date. The most promising methods of drug therapy described at present may include the use of calcium sensitizers and antioxidants.

Several publications demonstrated a positive effect of electric stimulation on the state of the diaphragm, and therefore it is necessary to develop clinical protocols of application of various variants of this technique.

Further search and substantiation of risk factors associated with the development of the VIDD, the development of optimal ventilation strategies, the development of physiotherapeutic and diagnostic methods, as well as the consolidation of the work of a multi-field team (neurologists, pulmonologists, anesthesiologists, resuscitation specialists, surgeons and others) can help in solving this problem.

штатного электрокардиостимулятора [120]) на развитие окислительного стресса и сократительной силы диафрагмы [121].

Возможность интраоперационной установки временных электродов для стимуляции диафрагмы и проведения электромиографии в послеоперационном периоде у пациентов во время абдоминальных или торакальных вмешательств было описано в исследовании R.P. Onders et al. Авторы полагают, что установка временных электродов, у пациентов высокого риска длительной вентиляции может оказаться ценным инструментом для предотвращения развития послеоперационной диафрагмальной дисфункции, а также снижать стоимость лечения «трудно отлучаемых» пациентов [122].

Ведущими направлениями будущих исследований, по мнению ряда специалистов, является определение показаний и противопоказаний для проведения подобной процедуры.

Заключение

ИИДД является специфическим осложнением ИВЛ, доказательства существования которой были получены как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях.

Учитывая, что необходимость в механической поддержке испытывают 30–80% больных в ОРИТ, а даже 6–8-и часовая искусственная вентиляция может способствовать развитию значительной слабости диафрагмы, можно сделать вывод, что ИИДД является крайне актуальной проблемой у большинства пациентов.

В патогенезе ИИДД важную роль играют окислительный стресс, протеолиз, митохондриальная дисфункция, а также пассивное перерастяжение волокон диафрагмы.

Типичная клиническая картина, при которой следует заподозрить развитие ИИДД — это ситуа-

ция, при которой попытка перевести пациента на самостоятельное дыхание закончилась неудачей, при исключении других возможных причин.

Наиболее информативным и доступным методом диагностики ИИДД является УЗИ, позволяющее прикроватно, неинвазивно и многократно оценивать структурно-функциональное состояние диафрагмы (сократимость и толщину).

Несмотря на то, что на данный момент, не разработаны стандарты по ведению пациентов с установленной ИИДД, наиболее перспективным подходом, по-видимому, является попытка сохранения спонтанного дыхания или использование новейших вспомогательных режимов вентиляции. Тем не менее, и эти подходы до конца не решают проблему и требуют дальнейших клинических испытаний.

Убедительных данных о клинической эффективности медикаментозной терапии ИИДД на

сегодняшний момент не получено. Наиболее перспективными методами медикаментозной терапии, описываемым на данный момент, может быть использование кальциевых сенситайзеров и антиоксидантов.

В ряде публикаций было отмечено положительное влияние электростимуляции на состояние диафрагмы, в связи с чем требуется разработка клинических протоколов использования различных вариантов данной методики.

Дальнейший поиск и обоснование факторов риска, связанных с развитием ИИДД, разработка оптимальных стратегий вентиляции, развитие физиотерапевтических и диагностических методов, а также консолидация работы разнопрофильных специалистов (неврологов, пульмонологов, анестезиологов, реаниматологов, хирургов и других) могут помочь в решении этой проблемы.

Литература

1. Tan S.S., Bakker J., Hoogendoorn M.E., Kapila A., Martin J., Pezzi A., Pittoni G., Spronk P.E., Welte R., Hakkaart-van Roijen L. Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology. *Value Health*. 2012; 15 (1): 81-86. DOI: 10.1016/j.jval.2011.09.007. PMID: 22264975
2. Eskandar N., Apostolakis M.J. Weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 2007; 23 (2): 263-274. DOI: 10.1016/j.ccc.2006.12.002. PMID: 17368170
3. Tobin M.J. Physiologic basis of mechanical ventilation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (Suppl 1): S49-S52. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201705-417KV. PMID: 29461885
4. Powers S.K., Wiggs M.P., Sollanek K.J., Smuder A.J. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013; 305 (5): R464-R477. DOI: 10.1152/ajpregu.00231.2013. PMID: 23842681
5. Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., Frutos-Vivar F., Apezteguia C., Brochard L., Raymonds K., Nin N., Hurtado J., Tomicic V., González M., Elizalde J., Nightingale P., Abroug F., Pelosi P., Arabi Y., Moreno R., Jibaja M., D'Empaire G., Sandi F., Matamis D., Montañez A.M., Anzueto A.; VEN-TILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 170-177. DOI: 10.1164/rccm.200706-893OC. PMID: 17962636
6. Knisely A.S., Leal S.M., Singer D.B. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J. Pediatr.* 1988; 113 (6): 1074-1077. DOI: 10.1016/S0022-3476(88)80585-7. PMID: 3142983
7. Anzueto A., Peters J.I., Tobin M.J., de los Santos R., Seidenfeld J.J., Moore G., Cox W.J., Coalson J.J. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (7): 1187-1190. DOI: 10.1097/00003246-199707000-00021. PMID: 9233746
8. Radell P.J., Remahl S., Nichols D.G., Eriksson L.I. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (3): 358-364. DOI: 10.1007/s00134-002-1207-8. PMID: 11904668
9. Yang L., Luo J., Bourdon J., Lin M.C., Gottfried S.B., Petrof B.J. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1135-1140. DOI: 10.1164/rccm.2202020. PMID: 12379560
10. Bernard N., Matecki S., Py G., Lopez S., Mercier J., Capdevila X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (1): 111-118. DOI: 10.1007/s00134-002-1547-4. PMID: 12528031
11. Le Bourdelles G., Viures N., Boczkowski J., Seta N., Pavlovic D., Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (6): 1539-1544. DOI: 10.1164/ajrcm.149.6.8004310. PMID: 8004310
12. Vassilakopoulos T., Petrof B.J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (3): 336-341. DOI: 10.1164/rccm.200304-489CP. PMID: 14739134
13. Levine S., Nguyen T., Taylor N., Friscia M.E., Budak M.T., Rothenberg P., Zhu J., Sachdeva R., Somnad S., Kaiser L.R., Rubinstein N.A., Powers S.K., Shrager J.B. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (13): 1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa070447. PMID: 18367735

References

1. Tan S.S., Bakker J., Hoogendoorn M.E., Kapila A., Martin J., Pezzi A., Pittoni G., Spronk P.E., Welte R., Hakkaart-van Roijen L. Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology. *Value Health*. 2012; 15 (1): 81-86. DOI: 10.1016/j.jval.2011.09.007. PMID: 22264975
2. Eskandar N., Apostolakis M.J. Weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 2007; 23 (2): 263-274. DOI: 10.1016/j.ccc.2006.12.002. PMID: 17368170
3. Tobin M.J. Physiologic basis of mechanical ventilation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (Suppl 1): S49-S52. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201705-417KV. PMID: 29461885
4. Powers S.K., Wiggs M.P., Sollanek K.J., Smuder A.J. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013; 305 (5): R464-R477. DOI: 10.1152/ajpregu.00231.2013. PMID: 23842681
5. Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., Frutos-Vivar F., Apezteguia C., Brochard L., Raymonds K., Nin N., Hurtado J., Tomicic V., González M., Elizalde J., Nightingale P., Abroug F., Pelosi P., Arabi Y., Moreno R., Jibaja M., D'Empaire G., Sandi F., Matamis D., Montañez A.M., Anzueto A.; VEN-TILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 170-177. DOI: 10.1164/rccm.200706-893OC. PMID: 17962636
6. Knisely A.S., Leal S.M., Singer D.B. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J. Pediatr.* 1988; 113 (6): 1074-1077. DOI: 10.1016/S0022-3476(88)80585-7. PMID: 3142983
7. Anzueto A., Peters J.I., Tobin M.J., de los Santos R., Seidenfeld J.J., Moore G., Cox W.J., Coalson J.J. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (7): 1187-1190. DOI: 10.1097/00003246-199707000-00021. PMID: 9233746
8. Radell P.J., Remahl S., Nichols D.G., Eriksson L.I. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (3): 358-364. DOI: 10.1007/s00134-002-1207-8. PMID: 11904668
9. Yang L., Luo J., Bourdon J., Lin M.C., Gottfried S.B., Petrof B.J. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1135-1140. DOI: 10.1164/rccm.2202020. PMID: 12379560
10. Bernard N., Matecki S., Py G., Lopez S., Mercier J., Capdevila X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (1): 111-118. DOI: 10.1007/s00134-002-1547-4. PMID: 12528031
11. Le Bourdelles G., Viures N., Boczkowski J., Seta N., Pavlovic D., Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (6): 1539-1544. DOI: 10.1164/ajrcm.149.6.8004310. PMID: 8004310
12. Vassilakopoulos T., Petrof B.J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (3): 336-341. DOI: 10.1164/rccm.200304-489CP. PMID: 14739134
13. Levine S., Nguyen T., Taylor N., Friscia M.E., Budak M.T., Rothenberg P., Zhu J., Sachdeva R., Somnad S., Kaiser L.R., Rubinstein N.A., Powers S.K., Shrager J.B. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (13): 1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa070447. PMID: 18367735

14. Jaber S, Petrof B.J., Jung B., Chanques G., Berthet J.P., Rabuel C., Bouyabrine H., Courouble P., Koechlin-Ramonatxo C., Sebbane M., Similowski T., Scheuermann V., Mebazaa A., Capdevila X., Mornet D., Mercier J., Lacampagne A., Philips A., Matecki S. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 364-371. DOI: 10.1164/rccm.201004-0670OC. PMID: 20813887
15. Hussain S.N., Cornachione A.S., Guichon C., Al Khunaizi A., Leite Fde S., Petrof B.J., Mofarrah M., Moroz N., de Varennes B., Goldberg P., Rassier D.E. Prolonged controlled mechanical ventilation in humans triggers myofibrillar contractile dysfunction and myofilament protein loss in the diaphragm. *Thorax.* 2016; 71 (5): 436-445. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207559. PMID: 27033022
16. Welvaart W.N., Paul M.A., Stienen G.J., van Hees H.W., Loer S.A., Bo-ueman R., Niessen H., de Man F.S., Witt C.C., Granzier H., Vonk-Noordgraaf A., Ottenheim C.A. Selective diaphragm muscle weakness after contractile inactivity during thoracic surgery. *Ann. Surg.* 2011; 254 (6): 1044-1049. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318232e75b. PMID: 21975323
17. Jung B., Moury P.H., Mahul M., de Jong A., Galia F., Prades A., Albaladejo P., Chanques G., Molinari N., Jaber S. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 853-861. DOI: 10.1007/s00134-015-4125-2. PMID: 26572511
18. Goligher E.C., Fan E., Herridge M.S., Murray A., Vorona S., Brace D., Rit-tayamai N., Lanys A., Tomlinson G., Singh J.M., Bolz S.S., Rubenfeld G.D., Kavanagh B.P., Brochard L.J., Ferguson N.D. Evolution of diaphragm thick-ness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1080-1088. DOI: 10.1164/rccm.201503-0620OC. PMID: 26167730
19. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ven-tilated critically ill patients. *Crit. Care.* 2013; 17 (3): R120. DOI: 10.1186/cc12792. PMID: 23786764
20. Davis R.T.3rd, Bruells C.S., Stabley J.N., McCullough D.J., Powers S.K., Behnke B.J. Mechanical ventilation reduces rat diaphragm blood flow and impairs O₂ delivery and uptake. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (10): 2858-2866. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b933a. PMID: 22846782
21. Zergeroglu M.A., McKenzie M.J., Shanely R.A., Van Gammeren D., DeRuis-seau K.C., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2003; 95 (3): 1116-1124. DOI: 10.1152/japplphysiol.00824.2002. PMID: 12777408
22. Jaber S., Sebbane M., Koechlin C., Hayot M., Capdevila X., Eledjam J.J., Prefaut C., Ramonatxo M., Matecki S. Effects of short vs. prolonged me-chanical ventilation on antioxidant systems in piglet diaphragm. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (10): 1427-1433. DOI: 0.1007/s00134-005-2694-1. PMID: 16041522
23. Kondo H., Kodama J., Kishibe T., Itokawa Y. Oxidative stress during re-covery from muscle atrophy. *FEBS Lett.* 1993; 326 (1-3): 189-191. DOI: 10.1016/0014-5793(93)81788-2. PMID: 8325368
24. Powers S.K., Smuder A.J., Criswell D.S. Mechanistic links between oxida-tive stress and disuse muscle atrophy. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15 (9): 2519-2528. DOI: 10.1089/ars.2011.3973. PMID: 21457104
25. Whidden M.A., McClung J.M., Falk D.J., Hudson M.B., Smuder A.J., Nelson W.B., Powers S.K. Xanthine oxidase contributes to mechanical ventila-tion-induced diaphragmatic oxidative stress and contractile dysfunction. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009; 106 (2): 385-394. DOI: 10.1152/japplphy-siol.91106.2008. PMID: 18974366
26. Javeshghani D., Magder S.A., Barreiro E., Quinn MT., Hussain S.N. Mole-cular characterization of a superoxide-generating NAD(P)H oxidase in the ventilatory muscles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (3): 412-418. DOI: 10.1164/ajrcm.165.3.2103028. PMID: 11818330
27. Falk D.J., Kavazis A.N., Whidden M.A., Smuder A.J., McClung J.M., Hudson M.B., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm: role of heme oxygenase-1. *Chest.* 2011; 139 (4): 816-824. DOI: 10.1378/chest.09-2787. PMID: 21106654
28. Fredriksson K., Radell P., Eriksson L.I., Hultenby K., Rooyackers O. Effect of prolonged mechanical ventilation on diaphragm muscle mitochondria in piglets. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2005; 49 (8): 1101-1107. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00718.x. PMID: 16095451
29. Whidden M.A., Smuder A.J., Wu M., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced pro-tease activation in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108 (5): 1376-1382. DOI: 10.1152/japplphysiol.00098.2010. PMID: 20203072
30. Shanely R.A., Zergeroglu M.A., Lennon S.L., Sugiura T., Yimlamai T., Enns D., Belcastro A., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced diaphrag-matic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteo-lytic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1369-1374. DOI: 10.1164/rccm.200202-088OC. PMID: 12421745
31. Powers S.K., Kavazis A.N., DeRuisseau K.C. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Phy-siol.* 2005; 288 (2): R337-R344. DOI: 10.1152/ajpregu.00469.2004. PMID: 15637170
32. Picard M., Azuelos I., Jung B., Giordano C., Matecki S., Hussain S., White K., Li T., Liang F., Benedetti A., Gentil B.J., Burelle Y., Petrof B.J. Mecha-
14. Jaber S, Petrof B.J., Jung B., Chanques G., Berthet J.P., Rabuel C., Bo-uayabrine H., Courouble P., Koechlin-Ramonatxo C., Sebbane M., Similow-ski T., Scheuermann V., Mebazaa A., Capdevila X., Mornet D., Mercier J., Lacampagne A., Philips A., Matecki S. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 364-371. DOI: 10.1164/rccm.201004-0670OC. PMID: 20813887
15. Hussain S.N., Cornachione A.S., Guichon C., Al Khunaizi A., Leite Fde S., Petrof B.J., Mofarrah M., Moroz N., de Varennes B., Goldberg P., Rassier D.E. Prolonged controlled mechanical ventilation in humans triggers myofibrillar contractile dysfunction and myofilament protein loss in the diaphragm. *Thorax.* 2016; 71 (5): 436-445. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207559. PMID: 27033022
16. Welvaart W.N., Paul M.A., Stienen G.J., van Hees H.W., Loer S.A., Bo-ueman R., Niessen H., de Man F.S., Witt C.C., Granzier H., Vonk-Noorddeg-raaf A., Ottenheim C.A. Selective diaphragm muscle weakness after contractile inactivity during thoracic surgery. *Ann. Surg.* 2011; 254 (6): 1044-1049. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318232e75b. PMID: 21975323
17. Jung B., Moury P.H., Mahul M., de Jong A., Galia F., Prades A., Albaladejo P., Chanques G., Molinari N., Jaber S. Diaphragmatic dysfunction in pa-tients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 853-861. DOI: 10.1007/s00134-015-4125-2. PMID: 26572511
18. Goligher E.C., Fan E., Herridge M.S., Murray A., Vorona S., Brace D., Rit-tayamai N., Lanys A., Tomlinson G., Singh J.M., Bolz S.S., Rubenfeld G.D., Kavanagh B.P., Brochard L.J., Ferguson N.D. Evolution of diaphragm thick-ness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1080-1088. DOI: 10.1164/rccm.201503-0620OC. PMID: 26167730
19. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ven-tilated critically ill patients. *Crit. Care.* 2013; 17 (3): R120. DOI: 10.1186/cc12792. PMID: 23786764
20. Davis R.T.3rd, Bruells C.S., Stabley J.N., McCullough D.J., Powers S.K., Behnke B.J. Mechanical ventilation reduces rat diaphragm blood flow and impairs O₂ delivery and uptake. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (10): 2858-2866. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b933a. PMID: 22846782
21. Zergeroglu M.A., McKenzie M.J., Shanely R.A., Van Gammeren D., DeRuis-seau K.C., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2003; 95 (3): 1116-1124. DOI: 10.1152/japplphysiol.00824.2002. PMID: 12777408
22. Jaber S., Sebbane M., Koechlin C., Hayot M., Capdevila X., Eledjam J.J., Prefaut C., Ramonatxo M., Matecki S. Effects of short vs. prolonged me-chanical ventilation on antioxidant systems in piglet diaphragm. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (10): 1427-1433. DOI: 0.1007/s00134-005-2694-1. PMID: 16041522
23. Kondo H., Kodama J., Kishibe T., Itokawa Y. Oxidative stress during re-covery from muscle atrophy. *FEBS Lett.* 1993; 326 (1-3): 189-191. DOI: 10.1016/0014-5793(93)81788-2. PMID: 8325368
24. Powers S.K., Smuder A.J., Criswell D.S. Mechanistic links between oxida-tive stress and disuse muscle atrophy. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15 (9): 2519-2528. DOI: 10.1089/ars.2011.3973. PMID: 21457104
25. Whidden M.A., McClung J.M., Falk D.J., Hudson M.B., Smuder A.J., Nelson W.B., Powers S.K. Xanthine oxidase contributes to mechanical ventila-tion-induced diaphragmatic oxidative stress and contractile dysfunction. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009; 106 (2): 385-394. DOI: 10.1152/japplphy-siol.91106.2008. PMID: 18974366
26. Javeshghani D., Magder S.A., Barreiro E., Quinn MT., Hussain S.N. Mole-cular characterization of a superoxide-generating NAD(P)H oxidase in the ventilatory muscles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (3): 412-418. DOI: 10.1164/ajrcm.165.3.2103028. PMID: 11818330
27. Falk D.J., Kavazis A.N., Whidden M.A., Smuder A.J., McClung J.M., Hudson M.B., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm: role of heme oxygenase-1. *Chest.* 2011; 139 (4): 816-824. DOI: 10.1378/chest.09-2787. PMID: 21106654
28. Fredriksson K., Radell P., Eriksson L.I., Hultenby K., Rooyackers O. Effect of prolonged mechanical ventilation on diaphragm muscle mitochondria in piglets. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2005; 49 (8): 1101-1107. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00718.x. PMID: 16095451
29. Whidden M.A., Smuder A.J., Wu M., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced pro-tease activation in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108 (5): 1376-1382. DOI: 10.1152/japplphysiol.00098.2010. PMID: 20203072
30. Shanely R.A., Zergeroglu M.A., Lennon S.L., Sugiura T., Yimlamai T., Enns D., Belcastro A., Powers S.K. Mechanical ventilation-induced diaphrag-matic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteo-lytic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1369-1374. DOI: 10.1164/rccm.200202-088OC. PMID: 12421745
31. Powers S.K., Kavazis A.N., DeRuisseau K.C. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Phy-siol.* 2005; 288 (2): R337-R344. DOI: 10.1152/ajpregu.00469.2004. PMID: 15637170
32. Picard M., Azuelos I., Jung B., Giordano C., Matecki S., Hussain S., White K., Li T., Liang F., Benedetti A., Gentil B.J., Burelle Y., Petrof B.J. Mecha-

- nical ventilation triggers abnormal mitochondrial dynamics and morphology in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2015; 118 (9): 1161-1171. DOI: 10.1152/japplphysiol.00873.2014. PMID: 25767033
33. Kavazis A.N., Talbert E.E., Smuder A.J., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (6): 842-850. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.002. PMID: 19185055
 34. Picard M., Jung B., Liang F., Azuelos I., Hussain S., Goldberg P., Godin R., Danialou G., Chaturvedi R., Rygiel K., Matecki S., Jaber S., Des Rosiers C., Karpati G., Ferri L., Burelle Y., Turnbull D.M., Taivassalo T., Petrof B.J. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1140-1149. DOI: 10.1164/rccm.201206-0982OC. PMID: 23024021
 35. Powers S.K., Hudson M.B., Nelson W.B., Talbert E.E., Min K., Szeto H.H., Kavazis A.N., Smuder A.J. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (7): 1749-1759. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182190b62. PMID: 21460706
 36. Agten A., Maes K., Smuder A., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (4): 777-782. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206cca9. PMID: 21242791
 37. McClung J.M., Kavazis A.N., Whidden M.A., DeRuisseau K.C., Falk D.J., Criswell D.S., Powers S.K. Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signalling. *J. Physiol.* 2007; 585 (Pt 1): 203-215. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.141119. PMID: 17916612
 38. Gayan-Ramirez G., de Paep K., Cadot P., Decramer M. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (5): 825-833. DOI: 10.1007/s00134-003-1688-0. PMID: 12682716
 39. Shanely R.A., Van Gammeren D., DeRuisseau K.C., Zergeroglu A.M., McKenzie M.J., Yarasheski K.E., Powers S.K. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (9): 994-999. DOI: 10.1164/rccm.200304-575OC. PMID: 15297271
 40. Zhu X., van Hees H.W.H., Heunks L.M., Wang F., Shao L., Huang J., Shi L., Ma S. The role of calpains in ventilator-induced diaphragm atrophy. *Intensive Care Med. Exp.* 2017; 5 (1): 14. DOI: 10.1186/s40635-017-0127-4. PMID: 28290154
 41. Smuder A.J., Kavazis A.N., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49 (7): 1152-1160. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025. PMID: 20600829
 42. Nelson W.B., Smuder A.J., Hudson M.B., Talbert E.E., Powers S.K. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (6): 1857-1863. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318246bb5d. PMID: 22487998
 43. DeRuisseau K.C., Kavazis A.N., Deering M.A., Falk D.J., Van Gammeren D., Yimlamai T., Ordway G.A., Powers S.K. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2005; 98 (4): 1314-1321. DOI: 10.1152/japplphysiol.00993.2004. PMID: 15557010
 44. Hussain S.N., Mofarrah M., Sigala I., Kim H.C., Vassilakopoulos T., Maltais F., Bellenis I., Chaturvedi R., Gottfried S.B., Metrakos P., Danialou G., Matecki S., Jaber S., Petrof B.J., Goldberg P. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (11): 1377-1386. DOI: 10.1164/rccm.201002-0234OC. PMID: 20639440
 45. Smuder A.J., Sollanek K.J., Nelson W.B., Min K., Talbert E.E., Kavazis A.N., Hudson M.B., Sandri M., Szeto H.H., Powers S.K. Crosstalk between autophagy and oxidative stress regulates proteolysis in the diaphragm during mechanical ventilation. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 115: 179-190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.025. PMID: 29197632
 46. Azuelos I., Jung B., Picard M., Liang F., Li T., Lemaire C., Giordano C., Hussain S., Petrof B.J. Relationship between autophagy and ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Anesthesiology.* 2015; 122 (6): 1349-1361. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000656. PMID: 25828754
 47. Andrade F.H., Reid M.B., Westerblad H. Contractile response of skeletal muscle to low peroxide concentrations: myofibrillar calcium sensitivity as a likely target for redox-modulation. *FASEB J.* 2001; 15 (2): 309-311. DOI: 10.1096/fj.00-0507fje. PMID: 11156946
 48. van Hees H.W., Schellekens W.J., Andrade Acuña G.L., Linkels M., Hafmans T., Ottenheijm C.A., Granzier H.L., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M. Titin and diaphragm dysfunction in mechanically ventilated rats. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 702-709. DOI: 10.1007/s00134-012-2504-5. PMID: 22327561
 49. Berger D., Bloechlinger S., von Haehling S., Doehner W., Takala J., Z'Graggen W.J., Schefold J.C. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill nical ventilation triggers abnormal mitochondrial dynamics and morphology in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2015; 118 (9): 1161-1171. DOI: 10.1152/japplphysiol.00873.2014. PMID: 25767033
 33. Kavazis A.N., Talbert E.E., Smuder A.J., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (6): 842-850. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.002. PMID: 19185055
 34. Picard M., Jung B., Liang F., Azuelos I., Hussain S., Goldberg P., Godin R., Danialou G., Chaturvedi R., Rygiel K., Matecki S., Jaber S., Des Rosiers C., Karpati G., Ferri L., Burelle Y., Turnbull D.M., Taivassalo T., Petrof B.J. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1140-1149. DOI: 10.1164/rccm.201206-0982OC. PMID: 23024021
 35. Powers S.K., Hudson M.B., Nelson W.B., Talbert E.E., Min K., Szeto H.H., Kavazis A.N., Smuder A.J. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (7): 1749-1759. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182190b62. PMID: 21460706
 36. Agten A., Maes K., Smuder A., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (4): 777-782. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206cca9. PMID: 21242791
 37. McClung J.M., Kavazis A.N., Whidden M.A., DeRuisseau K.C., Falk D.J., Criswell D.S., Powers S.K. Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signalling. *J. Physiol.* 2007; 585 (Pt 1): 203-215. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.141119. PMID: 17916612
 38. Gayan-Ramirez G., de Paep K., Cadot P., Decramer M. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (5): 825-833. DOI: 10.1007/s00134-003-1688-0. PMID: 12682716
 39. Shanely R.A., Van Gammeren D., DeRuisseau K.C., Zergeroglu A.M., McKenzie M.J., Yarasheski K.E., Powers S.K. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (9): 994-999. DOI: 10.1164/rccm.200304-575OC. PMID: 15297271
 40. Zhu X., van Hees H.W.H., Heunks L.M., Wang F., Shao L., Huang J., Shi L., Ma S. The role of calpains in ventilator-induced diaphragm atrophy. *Intensive Care Med. Exp.* 2017; 5 (1): 14. DOI: 10.1186/s40635-017-0127-4. PMID: 28290154
 41. Smuder A.J., Kavazis A.N., Hudson M.B., Nelson W.B., Powers S.K. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49 (7): 1152-1160. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025. PMID: 20600829
 42. Nelson W.B., Smuder A.J., Hudson M.B., Talbert E.E., Powers S.K. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (6): 1857-1863. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318246bb5d. PMID: 22487998
 43. DeRuisseau K.C., Kavazis A.N., Deering M.A., Falk D.J., Van Gammeren D., Yimlamai T., Ordway G.A., Powers S.K. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2005; 98 (4): 1314-1321. DOI: 10.1152/japplphysiol.00993.2004. PMID: 15557010
 44. Hussain S.N., Mofarrah M., Sigala I., Kim H.C., Vassilakopoulos T., Maltais F., Bellenis I., Chaturvedi R., Gottfried S.B., Metrakos P., Danialou G., Matecki S., Jaber S., Petrof B.J., Goldberg P. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (11): 1377-1386. DOI: 10.1164/rccm.201002-0234OC. PMID: 20639440
 45. Smuder A.J., Sollanek K.J., Nelson W.B., Min K., Talbert E.E., Kavazis A.N., Hudson M.B., Sandri M., Szeto H.H., Powers S.K. Crosstalk between autophagy and oxidative stress regulates proteolysis in the diaphragm during mechanical ventilation. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 115: 179-190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.025. PMID: 29197632
 46. Azuelos I., Jung B., Picard M., Liang F., Li T., Lemaire C., Giordano C., Hussain S., Petrof B.J. Relationship between autophagy and ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Anesthesiology.* 2015; 122 (6): 1349-1361. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000656. PMID: 25828754
 47. Andrade F.H., Reid M.B., Westerblad H. Contractile response of skeletal muscle to low peroxide concentrations: myofibrillar calcium sensitivity as a likely target for redox-modulation. *FASEB J.* 2001; 15 (2): 309-311. DOI: 10.1096/fj.00-0507fje. PMID: 11156946
 48. van Hees H.W., Schellekens W.J., Andrade Acuña G.L., Linkels M., Hafmans T., Ottenheijm C.A., Granzier H.L., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M. Titin and diaphragm dysfunction in mechanically ventilated rats. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 702-709. DOI: 10.1007/s00134-012-2504-5. PMID: 22327561
 49. Berger D., Bloechlinger S., von Haehling S., Doehner W., Takala J., Z'Graggen W.J., Schefold J.C. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill

- patients on the intensive care unit. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7 (4): 403-412. DOI: 10.1002/jcsm.12108. PMID: 27030815
50. Sassoon C.S., Caiozzo V.J., Manka A., Sieck G.C. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2002; 92 (6): 2585-2595. DOI: 10.1152/japplphysiol.01213.2001. PMID: 12015377
 51. Petrof B.J., Hussain S.N. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr. Opin. Crit. Care*. 2016; 22 (1): 67-72. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000272. PMID: 26627540
 52. Smuder A.J., Hudson M.B., Nelson W.B., Kavazis A.N., Powers S.K. Nuclear factor- κ B signaling contributes to mechanical ventilation-induced diaphragm weakness*. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (3): 927-934. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182374a84. PMID: 22080641
 53. Tang H., Smith I.J., Hussain S.N., Goldberg P., Lee M., Sugiarto S., Godinez G.L., Singh B.K., Payan D.G., Rando T.A., Kinsella T.M., Shrager J.B. The JAK-STAT pathway is critical in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Mol. Med*. 2015; 20: 579-589. DOI: 10.2119/molmed.2014.00049. PMID: 25286450
 54. Schellekens W.J., van Hees H.W., Vaneker M., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Toll-like receptor 4 signaling in ventilator-induced diaphragm atrophy. *Anesthesiology*. 2012; 117 (2): 329-338. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182608cc0. PMID: 22722577
 55. Demoule A., Divangahi M., Yahiaoui L., Danialou G., Gvozdic D., Labbe K., Bao W., Petrof B.J. Endotoxin triggers nuclear factor-kappaB-dependent up-regulation of multiple proinflammatory genes in the diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174 (6): 646-653. DOI: 10.1164/rccm.200509-1511OC. PMID: 16778157
 56. Bruells C.S., Maes K., Rossaint R., Thomas D., Cielon N., Bleilevens C., Bergs I., Loetscher U., Dreier A., Gayan-Ramirez G., Behnke B.J., Weis J. Prolonged mechanical ventilation alters the expression pattern of angiogenic factors in a pre-clinical rat model. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e70524. DOI: 10.1371/journal.pone.0070524. PMID: 23950950
 57. van den Berg M., Hooijman P.E., Beishuizen A., de Waard M.C., Paul M.A., Hartemink K.J., van Hees H.W.H., Lawlor M.W., Brocca L., Bottinelli R., Pellegrino M.A., Stienen G.J.M., Heunks L.M.A., Wüst R.C.I., Ottenheijm C.A.C. Diaphragm atrophy and weakness in the absence of mitochondrial dysfunction in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (12): 1544-1558. DOI: 10.1164/rccm.201703-0501OC. PMID: 28787181
 58. Dos Santos C.C., Reynolds S., Batt J. Searching for the «Spark» in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (12): 1498-1500. DOI: 10.1164/rccm.201708-1716ED. PMID: 28954198
 59. Dres M., Demoule A. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit. Care*. 2018; 22 (1): 73. DOI: 10.1186/s13054-018-1992-2. PMID: 29558983
 60. Кассиль В.Л., Еременко А.А., Сапичева Ю.Ю., Выжигина М.А. Принципы механической вентиляции легких в интенсивной терапии. М.: МЕДпресс-информ; 2017: 404.
 61. Talwar S., Agarwala S., Mittal C.M., Choudhary S.K., Airan B. Diaphragmatic palsy after cardiac surgical procedures in patients with congenital heart. *Ann. Pediatr. Cardiol*. 2010; 3 (1): 50-57. DOI: 10.4103/0974-2069.64370. PMID: 20814476
 62. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (4): 518-624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518. PMID: 12186831
 63. Demoule A., Jung B., Prodanovic H., Molinari N., Chanques G., Coirault C., Matecki S., Duguet A., Similowski T., Jaber S. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact - a prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188 (2): 213-219. DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC. PMID: 23641946
 64. Jung B., Nougaret S., Conseil M., Coisel Y., Futier E., Chanques G., Molinari N., Lacampagne A., Matecki S., Jaber S. Sepsis is associated with a preferential diaphragmatic atrophy: a critically ill patient study using tridimensional computed tomography. *Anesthesiology*. 2014; 120 (5): 1182-1191. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000201. PMID: 24608360
 65. Aubier M., Trippebach T., Roussos C. Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol*. 1981; 51 (2): 499-508. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.2.499. PMID: 6790504
 66. Hermans G., Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit. Care*. 2015; 19: 274. DOI: 10.1186/s13054-015-0993-7. PMID: 26242743
 67. Batt J., dos Santos C.C., Cameron J.I., Herridge M.S. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187 (3): 238-246. DOI: 10.1164/rccm.201205-0954SO. PMID: 23204256
 68. Van Allen N.R., Krafft P.R., Leitzke A.S., Applegate R.L.2nd., Tang J., Zhang J.H. The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med. Gas. Res*. 2012; 2 (1): 22. DOI: 10.1186/2045-9912-2-22. PMID: 22929111
 69. Breuer T., Maes K., Rossaint R., Marx G., Scheers H., Bergs I., Bleilevens C., Gayan-Ramirez G., Bruells C.S. Sevoflurane exposure prevents dia-
 - patients on the intensive care unit. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7 (4): 403-412. DOI: 10.1002/jcsm.12108. PMID: 27030815
 50. Sassoon C.S., Caiozzo V.J., Manka A., Sieck G.C. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2002; 92 (6): 2585-2595. DOI: 10.1152/japplphysiol.01213.2001. PMID: 12015377
 51. Petrof B.J., Hussain S.N. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr. Opin. Crit. Care*. 2016; 22 (1): 67-72. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000272. PMID: 26627540
 52. Smuder A.J., Hudson M.B., Nelson W.B., Kavazis A.N., Powers S.K. Nuclear factor- κ B signaling contributes to mechanical ventilation-induced diaphragm weakness*. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (3): 927-934. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182374a84. PMID: 22080641
 53. Tang H., Smith I.J., Hussain S.N., Goldberg P., Lee M., Sugiarto S., Godinez G.L., Singh B.K., Payan D.G., Rando T.A., Kinsella T.M., Shrager J.B. The JAK-STAT pathway is critical in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Mol. Med*. 2015; 20: 579-589. DOI: 10.2119/molmed.2014.00049. PMID: 25286450
 54. Schellekens W.J., van Hees H.W., Vaneker M., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Toll-like receptor 4 signaling in ventilator-induced diaphragm atrophy. *Anesthesiology*. 2012; 117 (2): 329-338. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182608cc0. PMID: 22722577
 55. Demoule A., Divangahi M., Yahiaoui L., Danialou G., Gvozdic D., Labbe K., Bao W., Petrof B.J. Endotoxin triggers nuclear factor-kappaB-dependent up-regulation of multiple proinflammatory genes in the diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174 (6): 646-653. DOI: 10.1164/rccm.200509-1511OC. PMID: 16778157
 56. Bruells C.S., Maes K., Rossaint R., Thomas D., Cielon N., Bleilevens C., Bergs I., Loetscher U., Dreier A., Gayan-Ramirez G., Behnke B.J., Weis J. Prolonged mechanical ventilation alters the expression pattern of angiogenic factors in a pre-clinical rat model. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e70524. DOI: 10.1371/journal.pone.0070524. PMID: 23950950
 57. van den Berg M., Hooijman P.E., Beishuizen A., de Waard M.C., Paul M.A., Hartemink K.J., van Hees H.W.H., Lawlor M.W., Brocca L., Bottinelli R., Pellegrino M.A., Stienen G.J.M., Heunks L.M.A., Wüst R.C.I., Ottenheijm C.A.C. Diaphragm atrophy and weakness in the absence of mitochondrial dysfunction in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (12): 1544-1558. DOI: 10.1164/rccm.201703-0501OC. PMID: 28787181
 58. Dos Santos C.C., Reynolds S., Batt J. Searching for the «Spark» in ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (12): 1498-1500. DOI: 10.1164/rccm.201708-1716ED. PMID: 28954198
 59. Dres M., Demoule A. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit. Care*. 2018; 22 (1): 73. DOI: 10.1186/s13054-018-1992-2. PMID: 29558983
 60. Kassil V.L., Eremenko A.A., Sapicheva Yu.Yu., Vyzhigina M.A. Principles of mechanical ventilation in intensive care. Moscow: MEDpress-inform; 2017: 404. [In Russ.]
 61. Talwar S., Agarwala S., Mittal C.M., Choudhary S.K., Airan B. Diaphragmatic palsy after cardiac surgical procedures in patients with congenital heart. *Ann. Pediatr. Cardiol*. 2010; 3 (1): 50-57. DOI: 10.4103/0974-2069.64370. PMID: 20814476
 62. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (4): 518-624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518. PMID: 12186831
 63. Demoule A., Jung B., Prodanovic H., Molinari N., Chanques G., Coirault C., Matecki S., Duguet A., Similowski T., Jaber S. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact - a prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188 (2): 213-219. DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC. PMID: 23641946
 64. Jung B., Nougaret S., Conseil M., Coisel Y., Futier E., Chanques G., Molinari N., Lacampagne A., Matecki S., Jaber S. Sepsis is associated with a preferential diaphragmatic atrophy: a critically ill patient study using tridimensional computed tomography. *Anesthesiology*. 2014; 120 (5): 1182-1191. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000201. PMID: 24608360
 65. Aubier M., Trippebach T., Roussos C. Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol*. 1981; 51 (2): 499-508. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.2.499. PMID: 6790504
 66. Hermans G., Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit. Care*. 2015; 19: 274. DOI: 10.1186/s13054-015-0993-7. PMID: 26242743
 67. Batt J., dos Santos C.C., Cameron J.I., Herridge M.S. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187 (3): 238-246. DOI: 10.1164/rccm.201205-0954SO. PMID: 23204256
 68. Van Allen N.R., Krafft P.R., Leitzke A.S., Applegate R.L.2nd., Tang J., Zhang J.H. The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med. Gas. Res*. 2012; 2 (1): 22. DOI: 10.1186/2045-9912-2-22. PMID: 22929111
 69. Breuer T., Maes K., Rossaint R., Marx G., Scheers H., Bergs I., Bleilevens C., Gayan-Ramirez G., Bruells C.S. Sevoflurane exposure prevents dia-

- phragmatic oxidative stress during mechanical ventilation but reduces force and affects protein metabolism even during spontaneous breathing in a rat model. *Anesth. Analg.* 2015; 121 (1): 73-80. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000736. PMID: 25851179
70. Zhang X.J., Yu G., Wen X.H., Lin Z.C., Yang F.Q., Zheng Z.G., Chen R.C., Zhong N.S. Effect of propofol on twitch diaphragmatic pressure evoked by cervical magnetic stimulation in patients. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (1): 61-64. DOI: 10.1093/BjA/aen327. PMID: 19022792
 71. Breuer T., Bleilevens C., Rossaint R., Marx G., Gehrenkemper J., Dierksen H., Delpierre A., Weis J., Gayan-Ramirez G., Bruells C.S. Dexmedetomidine impairs diaphragm function and increases oxidative stress but does not aggravate diaphragmatic atrophy in mechanically ventilated rats. *Anesthesiology*. 2018; 128 (4): 784-795. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002081. PMID: 29346133
 72. Testelmans D., Maes K., Wouters P., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Infusions of rocuronium and cisatracurium exert different effects on rat diaphragm function. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (5): 872-879. DOI: 10.1007/s00134-007-0584-4. PMID: 17361387
 73. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., Penot-Ragon C., Perrin G., Loundou A., Jaber S., Arnal J.M., Perez D., Seghboyan J.M., Constantin J.M., Courant P., Lefrant J.Y., Guérin C., Prat G., Morange S., Roch A.; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1107-1116. DOI: 10.1056/NEJMoa1005372. PMID: 20843245
 74. Sassoon C.S., Caiozzo V.J. Bench-to-bedside review: diaphragm muscle function in disuse and acute high-dose corticosteroid treatment. *Crit. Care.* 2009; 13 (5): 221. DOI: 10.1186/cc7971. PMID: 19769782
 75. Sassoon C.S., Zhu E., Pham H.T., Nelson R.S., Fang L., Baker M.J., Caiozzo V.J. Acute effects of high-dose methylprednisolone on diaphragm muscle function. *Muscle Nerve.* 2008; 38 (3): 1161-1172. DOI: 10.1002/mus.21048. PMID: 18671291
 76. Maes K., Testelmans D., Cadot P., DeRuisseau K., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Effects of acute administration of corticosteroids during mechanical ventilation on rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (12): 1219-1226. DOI: 10.1164/rccm.200702-296OC. PMID: 18849500
 77. Maes K., Agten A., Smuder A., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Corticosteroid effects on ventilator-induced diaphragm dysfunction in anesthetized rats depend on the dose administered. *Respir. Res.* 2010; 11: 178. DOI: 10.1186/1465-9921-11-178. PMID: 21156051
 78. Doorduyn J., van Hees H.W., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (1): 20-27. DOI: 10.1164/rccm.201206-1117CP. PMID: 23103733
 79. Rafferty G.F., Greenough A., Manczur T., Polkey M.I., Harris M.L., Heaton N.D., Rela M., Moxham J. Magnetic phrenic nerve stimulation to assess diaphragm function in children following liver transplantation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2001; 2 (2): 122-126. DOI: 10.1097/00130478-200104000-00005. PMID: 12797870
 80. Watson A.C., Hughes P.D., Louise Harris M., Hart N., Ware R.J., Wendon J., Green M., Moxham J. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1325-1331. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00005. PMID: 11445679
 81. Kiryu S., Loring S.H., Mori Y., Rofsky N.M., Hatabu H., Takahashi M. Quantitative analysis of the velocity and synchronicity of diaphragmatic motion: dynamic MRI in different postures. *Magn. Reson. Imaging.* 2006; 24 (10): 1325-1332. DOI: 10.1016/j.mri.2006.08.009. PMID: 17145404
 82. Yonis H., Crognier L., Conil J.M., Serres I., Rouget A., Virtos M., Cougot P., Minville V., Fourcade O., Georges B. Patient-ventilator synchrony in Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) and Pressure Support Ventilation (PSV): a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 117. DOI: 10.1186/s12871-015-0091-z. PMID: 26253784
 83. Bellani G., Mauri T., Coppadoro A., Grasselli G., Patroniti N., Spadaro S., Sala V., Foti G., Pesenti A. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (6): 1483-1491. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827caba0. PMID: 23478659
 84. Dres M., Schmidt M., Ferre A., Mayaux J., Similowski T., Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (12): 2017-2025. DOI: 10.1007/s00134-012-2700-3. PMID: 23011532
 85. Di Mussi R., Spadaro S., Mirabella L., Volta C.A., Serio G., Staffieri F., Dambrosio M., Cinnella G., Bruno F., Grasso S. Impact of prolonged assisted ventilation on diaphragmatic efficiency: NAVA versus PSV. *Crit. Care.* 2016; 20: 1. DOI: 10.1186/s13054-015-1178-0. PMID: 26728475
 86. Grosu H.B., Lee Y.I., Lee J., Eden E., Eikermann M., Rose K.M. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2012; 142 (6): 1455-1460. DOI: 10.1378/chest.11-1638. PMID: 23364680
 87. Schepens T., Verbrughe W., Dams K., Corthouts B., Parizel P.M., Jorens P.G. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit. Care.* 2015; 19: 422. DOI: 10.1186/s13054-015-1141-0. PMID: 26639081
 70. Zhang X.J., Yu G., Wen X.H., Lin Z.C., Yang F.Q., Zheng Z.G., Chen R.C., Zhong N.S. Effect of propofol on twitch diaphragmatic pressure evoked by cervical magnetic stimulation in patients. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (1): 61-64. DOI: 10.1093/BjA/aen327. PMID: 19022792
 71. Breuer T., Bleilevens C., Rossaint R., Marx G., Gehrenkemper J., Dierksen H., Delpierre A., Weis J., Gayan-Ramirez G., Bruells C.S. Dexmedetomidine impairs diaphragm function and increases oxidative stress but does not aggravate diaphragmatic atrophy in mechanically ventilated rats. *Anesthesiology*. 2018; 128 (4): 784-795. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002081. PMID: 29346133
 72. Testelmans D., Maes K., Wouters P., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Infusions of rocuronium and cisatracurium exert different effects on rat diaphragm function. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (5): 872-879. DOI: 10.1007/s00134-007-0584-4. PMID: 17361387
 73. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., Penot-Ragon C., Perrin G., Loundou A., Jaber S., Arnal J.M., Perez D., Seghboyan J.M., Constantin J.M., Courant P., Lefrant J.Y., Guérin C., Prat G., Morange S., Roch A.; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1107-1116. DOI: 10.1056/NEJMoa1005372. PMID: 20843245
 74. Sassoon C.S., Caiozzo V.J. Bench-to-bedside review: diaphragm muscle function in disuse and acute high-dose corticosteroid treatment. *Crit. Care.* 2009; 13 (5): 221. DOI: 10.1186/cc7971. PMID: 19769782
 75. Sassoon C.S., Zhu E., Pham H.T., Nelson R.S., Fang L., Baker M.J., Caiozzo V.J. Acute effects of high-dose methylprednisolone on diaphragm muscle function. *Muscle Nerve.* 2008; 38 (3): 1161-1172. DOI: 10.1002/mus.21048. PMID: 18671291
 76. Maes K., Testelmans D., Cadot P., DeRuisseau K., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Effects of acute administration of corticosteroids during mechanical ventilation on rat diaphragm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (12): 1219-1226. DOI: 10.1164/rccm.200702-296OC. PMID: 18849500
 77. Maes K., Agten A., Smuder A., Powers S.K., Decramer M., Gayan-Ramirez G. Corticosteroid effects on ventilator-induced diaphragm dysfunction in anesthetized rats depend on the dose administered. *Respir. Res.* 2010; 11: 178. DOI: 10.1186/1465-9921-11-178. PMID: 21156051
 78. Doorduyn J., van Hees H.W., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (1): 20-27. DOI: 10.1164/rccm.201206-1117CP. PMID: 23103733
 79. Rafferty G.F., Greenough A., Manczur T., Polkey M.I., Harris M.L., Heaton N.D., Rela M., Moxham J. Magnetic phrenic nerve stimulation to assess diaphragm function in children following liver transplantation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2001; 2 (2): 122-126. DOI: 10.1097/00130478-200104000-00005. PMID: 12797870
 80. Watson A.C., Hughes P.D., Louise Harris M., Hart N., Ware R.J., Wendon J., Green M., Moxham J. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1325-1331. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00005. PMID: 11445679
 81. Kiryu S., Loring S.H., Mori Y., Rofsky N.M., Hatabu H., Takahashi M. Quantitative analysis of the velocity and synchronicity of diaphragmatic motion: dynamic MRI in different postures. *Magn. Reson. Imaging.* 2006; 24 (10): 1325-1332. DOI: 10.1016/j.mri.2006.08.009. PMID: 17145404
 82. Yonis H., Crognier L., Conil J.M., Serres I., Rouget A., Virtos M., Cougot P., Minville V., Fourcade O., Georges B. Patient-ventilator synchrony in Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) and Pressure Support Ventilation (PSV): a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 117. DOI: 10.1186/s12871-015-0091-z. PMID: 26253784
 83. Bellani G., Mauri T., Coppadoro A., Grasselli G., Patroniti N., Spadaro S., Sala V., Foti G., Pesenti A. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (6): 1483-1491. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827caba0. PMID: 23478659
 84. Dres M., Schmidt M., Ferre A., Mayaux J., Similowski T., Demoule A. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (12): 2017-2025. DOI: 10.1007/s00134-012-2700-3. PMID: 23011532
 85. Di Mussi R., Spadaro S., Mirabella L., Volta C.A., Serio G., Staffieri F., Dambrosio M., Cinnella G., Bruno F., Grasso S. Impact of prolonged assisted ventilation on diaphragmatic efficiency: NAVA versus PSV. *Crit. Care.* 2016; 20: 1. DOI: 10.1186/s13054-015-1178-0. PMID: 26728475
 86. Grosu H.B., Lee Y.I., Lee J., Eden E., Eikermann M., Rose K.M. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2012; 142 (6): 1455-1460. DOI: 10.1378/chest.11-1638. PMID: 23364680
 87. Schepens T., Verbrughe W., Dams K., Corthouts B., Parizel P.M., Jorens P.G. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit. Care.* 2015; 19: 422. DOI: 10.1186/s13054-015-1141-0. PMID: 26639081

88. Zambon M., Beccaria P., Matsuno J., Gemma M., Frati E., Colombo S., Cabrin L., Landoni G., Zangrillo A. Mechanical ventilation and diaphragmatic atrophy in critically ill patients: an ultrasound study. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (7): 1347-1352. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001657. PMID: 26992064
89. Lerolle N., Guérot E., Dimassi S., Zegdi R., Faisy C., Fagon J.Y., Diehl J.L. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009; 135 (2): 401-407. DOI: 10.1378/chest.08-1531. PMID: 18753469
90. Umbrello M., Formenti P., Longhi D., Galimberti A., Piva I., Pezzi A., Mistraletti G., Marini J.J., Iapichino G. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit. Care.* 2015; 19: 161. DOI: 10.1186/s13054-015-0894-9. PMID: 25886857
91. Spadaro S., Grasso S., Mauri T., Dalla Corte F., Alvisi V., Ragazzi R., Cricca V., Biondi G., Di Mussi R., Marangoni E., Volta C.A. Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index. *Crit. Care.* 2016; 20 (1): 305. DOI: 10.1186/s13054-016-1479-y. PMID: 27677861
92. Ferrari G., De Filippi G., Elia F., Panero F., Volpicelli G., Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit. Ultrasound J.* 2014; 6 (1): 8. DOI: 10.1186/2036-7902-6-8. PMID: 24949192
93. DiNino E., Gartman E.J., Sethi J.M., McCool F.D. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2014; 69 (5): 423-427. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111. PMID: 24365607
94. Pirompanich P., Romsaiyut S. Use of diaphragm thickening fraction combined with rapid shallow breathing index for predicting success of weaning from mechanical ventilator in medical patients. *J. Intensive Care.* 2018; 6: 6. DOI: 10.1186/s40560-018-0277-9. PMID: 29435329
95. Goligher E.C., Laghi F., Detsky M.E., Farias P., Murray A., Brace D., Brochard L.J., Bolz S.S., Rubenfeld G.D., Kavanagh B.P., Ferguson N.D. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (4): 642-649. DOI: 10.1007/s00134-015-3687-3. PMID: 25693448
96. Hudson M.B., Smuder A.J., Nelson W.B., Bruells C.S., Levine S., Powers S.K. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1254-1260. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823c8cc9. PMID: 22425820
97. Vassilakopoulos T. Ultrasonographic monitoring of the diaphragm during mechanical ventilation: the vital pump is vivid, plastic, and vulnerable. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1030-1032. DOI: 10.1164/rccm.201507-1466ED. PMID: 26517414
98. Chao D.C., Scheinhorn D.J. Weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 1998; 14 (4): 799-817. DOI: 10.1016/S0749-0704(05)70031-2. PMID: 9891638
99. Lellouche F., Mancebo J., Joliet P., Roeseler J., Schortgen F., Dojat M., Cabello B., Bouadma L., Rodriguez P., Maggiore S., Reynaert M., Mersmann S., Brochard L. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (8): 894-900. DOI: 10.1164/rccm.200511-1780OC. PMID: 16840741
100. Sassoon C.S., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 626-632. DOI: 10.1164/rccm.200401-042OC. PMID: 15201132
101. Sassoon C.S., Zhu E., Fang L., Sieck G.C., Powers S.K. Positive end-expiratory airway pressure does not aggravate ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in rabbits. *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 494. DOI: 10.1186/s13054-014-0494-0. PMID: 25212227
102. Futier E., Constantin J.M., Combaret L., Mosoni L., Roszyk L., Sapin V., At-taïx D., Jung B., Jaber S., Bazin J.E. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit. Care.* 2008; 12 (5): R116. DOI: 10.1186/cc7010. PMID: 18786263
103. Bruells C.S., Breuer T., Maes K., Bergs I., Bleilevens C., Marx G., Weis J., Gayan-Ramirez G., Rossaint R. Influence of weaning methods on the diaphragm after mechanical ventilation in a rat model. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 127. DOI: 10.1186/s12890-016-0285-2. PMID: 27558126
104. Jung B., Constantin J.M., Rossel N., Le Goff C., Sebbane M., Coisel Y., Chanques G., Futier E., Hugon G., Capdevila X., Petrof B., Matecki S., Jaber S. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an *in vivo* and *in vitro* study. *Anesthesiology.* 2010; 112 (6): 1435-1443. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d7b036. PMID: 20460996
105. Jung B., Sebbane M., Le Goff C., Rossel N., Chanques G., Futier E., Constantin J.M., Matecki S., Jaber S. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: an *in vivo* study. *Crit. Care.* 2013; 17 (1): R15. DOI: 10.1186/cc12486. PMID: 23347872
88. Zambon M., Beccaria P., Matsuno J., Gemma M., Frati E., Colombo S., Cabrin L., Landoni G., Zangrillo A. Mechanical ventilation and diaphragmatic atrophy in critically ill patients: an ultrasound study. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (7): 1347-1352. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001657. PMID: 26992064
89. Lerolle N., Guérot E., Dimassi S., Zegdi R., Faisy C., Fagon J.Y., Diehl J.L. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009; 135 (2): 401-407. DOI: 10.1378/chest.08-1531. PMID: 18753469
90. Umbrello M., Formenti P., Longhi D., Galimberti A., Piva I., Pezzi A., Mistraletti G., Marini J.J., Iapichino G. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit. Care.* 2015; 19: 161. DOI: 10.1186/s13054-015-0894-9. PMID: 25886857
91. Spadaro S., Grasso S., Mauri T., Dalla Corte F., Alvisi V., Ragazzi R., Cricca V., Biondi G., Di Mussi R., Marangoni E., Volta C.A. Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index. *Crit. Care.* 2016; 20 (1): 305. DOI: 10.1186/s13054-016-1479-y. PMID: 27677861
92. Ferrari G., De Filippi G., Elia F., Panero F., Volpicelli G., Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit. Ultrasound J.* 2014; 6 (1): 8. DOI: 10.1186/2036-7902-6-8. PMID: 24949192
93. DiNino E., Gartman E.J., Sethi J.M., McCool F.D. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2014; 69 (5): 423-427. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111. PMID: 24365607
94. Pirompanich P., Romsaiyut S. Use of diaphragm thickening fraction combined with rapid shallow breathing index for predicting success of weaning from mechanical ventilator in medical patients. *J. Intensive Care.* 2018; 6: 6. DOI: 10.1186/s40560-018-0277-9. PMID: 29435329
95. Goligher E.C., Laghi F., Detsky M.E., Farias P., Murray A., Brace D., Brochard L.J., Bolz S.S., Rubenfeld G.D., Kavanagh B.P., Ferguson N.D. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (4): 642-649. DOI: 10.1007/s00134-015-3687-3. PMID: 25693448
96. Hudson M.B., Smuder A.J., Nelson W.B., Bruells C.S., Levine S., Powers S.K. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (4): 1254-1260. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823c8cc9. PMID: 22425820
97. Vassilakopoulos T. Ultrasonographic monitoring of the diaphragm during mechanical ventilation: the vital pump is vivid, plastic, and vulnerable. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1030-1032. DOI: 10.1164/rccm.201507-1466ED. PMID: 26517414
98. Chao D.C., Scheinhorn D.J. Weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 1998; 14 (4): 799-817. DOI: 10.1016/S0749-0704(05)70031-2. PMID: 9891638
99. Lellouche F., Mancebo J., Joliet P., Roeseler J., Schortgen F., Dojat M., Cabello B., Bouadma L., Rodriguez P., Maggiore S., Reynaert M., Mersmann S., Brochard L. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (8): 894-900. DOI: 10.1164/rccm.200511-1780OC. PMID: 16840741
100. Sassoon C.S., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 626-632. DOI: 10.1164/rccm.200401-042OC. PMID: 15201132
101. Sassoon C.S., Zhu E., Fang L., Sieck G.C., Powers S.K. Positive end-expiratory airway pressure does not aggravate ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in rabbits. *Crit. Care.* 2014; 18 (5): 494. DOI: 10.1186/s13054-014-0494-0. PMID: 25212227
102. Futier E., Constantin J.M., Combaret L., Mosoni L., Roszyk L., Sapin V., At-taïx D., Jung B., Jaber S., Bazin J.E. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit. Care.* 2008; 12 (5): R116. DOI: 10.1186/cc7010. PMID: 18786263
103. Bruells C.S., Breuer T., Maes K., Bergs I., Bleilevens C., Marx G., Weis J., Gayan-Ramirez G., Rossaint R. Influence of weaning methods on the diaphragm after mechanical ventilation in a rat model. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 127. DOI: 10.1186/s12890-016-0285-2. PMID: 27558126
104. Jung B., Constantin J.M., Rossel N., Le Goff C., Sebbane M., Coisel Y., Chanques G., Futier E., Hugon G., Capdevila X., Petrof B., Matecki S., Jaber S. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an *in vivo* and *in vitro* study. *Anesthesiology.* 2010; 112 (6): 1435-1443. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d7b036. PMID: 20460996
105. Jung B., Sebbane M., Le Goff C., Rossel N., Chanques G., Futier E., Constantin J.M., Matecki S., Jaber S. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: an *in vivo* study. *Crit. Care.* 2013; 17 (1): R15. DOI: 10.1186/cc12486. PMID: 23347872

106. Schellekens W.J., van Hees H.W., Kox M., Linkels M., Acuña G.L., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Hypercapnia attenuates ventilator-induced diaphragm atrophy and modulates dysfunction. *Crit. Care.* 2014; 18 (1): R28. DOI: 10.1186/cc13719. PMID: 24506836
107. Heunks L.M., Ottenheim C. Diaphragm-protective mechanical ventilation to improve outcomes in ICU patients? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (2): 150-152. DOI: 10.1164/rccm.201710-2002ED. PMID: 29182892
108. Chuang M.L., Chou Y.L., Lee C.Y., Huang S.F. Instantaneous responses the high-frequency chest wall oscillation in patients with acute pneumonic respiratory failure receiving mechanical ventilation: a randomized controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (9): e5912. DOI: 10.1097/MD.0000000000005912. PMID: 28248854
109. Servais S., Letexier D., Favier R., Duchamp C., Desplanches D. Prevention of unloading-induced atrophy by vitamin E supplementation: links between oxidative stress and soleus muscle proteolysis? *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42 (5): 627-635. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.001. PMID: 17291986
110. Howe K.P., Clochesy J.M., Goldstein L.S., Owen H. Mechanical ventilation antioxidant trial. *Am. J. Crit. Care.* 2015; 24 (5): 440-445. DOI: 10.4037/ajcc2015335. PMID: 26330437
111. Kim W.Y., Park S.H., Kim W.Y., Huh J.W., Hong S.B., Koh Y., Lim C.M. Effect of theophylline on ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *J. Crit. Care.* 2016; 33: 145-150. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.01.007. PMID: 26948253
112. Schellekens W.J., van Hees H.W., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Levosimendan affects oxidative and inflammatory pathways in the diaphragm of ventilated endotoxemic mice. *Crit. Care.* 2015; 19: 69. DOI: 10.1186/s13054-015-0798-8. PMID: 25888356
113. van Hees H.W., Andrade Acuña G., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M.A. Levosimendan improves calcium sensitivity of diaphragm muscle fibres from a rat model of heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 162 (3): 566-573. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01048.x. PMID: 20880026
114. Doorduyn J., Sinderby C.A., Beck J., Stegeman D.F., van Hees H.W., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (1): 90-95. DOI: 10.1164/rccm.201107-1268OC. PMID: 21960535
115. Ayas N.T., McCool F.D., Gore R., Lieberman S.L., Brown R. Prevention of human diaphragm atrophy with short periods of electrical stimulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 2018-2020. DOI: 10.1164/ajrccm.159.6.9806147. PMID: 10351955
116. Masmoudi H., Coirault C., Demoule A., Mayaux J., Bewin M., Romero N., Assouad J., Similowski T. Can phrenic stimulation protect the diaphragm from mechanical ventilation-induced damage? *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 280-283. DOI: 10.1183/09031936.00045613. PMID: 23813311
117. Yang M., Wang H., Han G., Chen L., Huang L., Jiang J., Li S. Phrenic nerve stimulation protects against mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Muscle Nerve.* 2013; 48 (6): 958-962. DOI: 10.1002/mus.23850. PMID: 23512776
118. Breuer T., Hatam N., Grabiger B., Marx G., Behnke B.J., Weis J., Kopp R., Gayan-Ramirez G., Zoremba N., Bruells C.S. Kinetics of ventilation-induced changes in diaphragmatic metabolism by bilateral phrenic pacing in a piglet model. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35725. DOI: 10.1038/srep35725. PMID: 27759115
119. Ahn B., Beaver T., Martin T., Hess P., Brumback B.A., Ahmed S., Smith B.K., Leeuwenburgh C., Martin A.D., Ferreira L.F. Phrenic nerve stimulation increases human diaphragm fiber force after cardiothoracic surgery. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2014; 190 (7): 837-839. DOI: 10.1164/rccm.201405-0993LE. PMID: 25271750
120. Martin A.D., Joseph A.M., Beaver T.M., Smith B.K., Martin T.D., Berg K., Hess P.J., Deoghare H.V., Leeuwenburgh C. Effect of intermittent phrenic nerve stimulation during cardiothoracic surgery on mitochondrial respiration in the human diaphragm. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (2): e152-e156. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a63fdf. PMID: 24126442
121. Mankowski R.T., Ahmed S., Beaver T., Dirain M., Han C., Hess P., Martin T., Smith B.K., Someya S., Leeuwenburgh C., Martin A.D. Intraoperative hemidiaphragm electrical stimulation reduces oxidative stress and upregulates autophagy in surgery patients undergoing mechanical ventilation: exploratory study. *J. Transl. Med.* 2016; 14 (1): 305. DOI: 10.1186/s12967-016-1060-0. PMID: 27784315
122. Onders R.P., Markowitz A., Ho V.P., Hardacre J., Novitsky Y., Towe C., Elmo M., Kaplan C., Schilz R. Completed FDA feasibility trial of surgically placed temporary diaphragm pacing electrodes: a promising option to prevent and treat respiratory failure. *Am. J. Surg.* 2018; 215 (3): 518-521. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.10.054. PMID: 29195690
106. Schellekens W.J., van Hees H.W., Kox M., Linkels M., Acuña G.L., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Hypercapnia attenuates ventilator-induced diaphragm atrophy and modulates dysfunction. *Crit. Care.* 2014; 18 (1): R28. DOI: 10.1186/cc13719. PMID: 24506836
107. Heunks L.M., Ottenheim C. Diaphragm-protective mechanical ventilation to improve outcomes in ICU patients? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (2): 150-152. DOI: 10.1164/rccm.201710-2002ED. PMID: 29182892
108. Chuang M.L., Chou Y.L., Lee C.Y., Huang S.F. Instantaneous responses the high-frequency chest wall oscillation in patients with acute pneumonic respiratory failure receiving mechanical ventilation: a randomized controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (9): e5912. DOI: 10.1097/MD.0000000000005912. PMID: 28248854
109. Servais S., Letexier D., Favier R., Duchamp C., Desplanches D. Prevention of unloading-induced atrophy by vitamin E supplementation: links between oxidative stress and soleus muscle proteolysis? *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42 (5): 627-635. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.001. PMID: 17291986
110. Howe K.P., Clochesy J.M., Goldstein L.S., Owen H. Mechanical ventilation antioxidant trial. *Am. J. Crit. Care.* 2015; 24 (5): 440-445. DOI: 10.4037/ajcc2015335. PMID: 26330437
111. Kim W.Y., Park S.H., Kim W.Y., Huh J.W., Hong S.B., Koh Y., Lim C.M. Effect of theophylline on ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *J. Crit. Care.* 2016; 33: 145-150. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.01.007. PMID: 26948253
112. Schellekens W.J., van Hees H.W., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Levosimendan affects oxidative and inflammatory pathways in the diaphragm of ventilated endotoxemic mice. *Crit. Care.* 2015; 19: 69. DOI: 10.1186/s13054-015-0798-8. PMID: 25888356
113. van Hees H.W., Andrade Acuña G., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M.A. Levosimendan improves calcium sensitivity of diaphragm muscle fibres from a rat model of heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 162 (3): 566-573. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01048.x. PMID: 20880026
114. Doorduyn J., Sinderby C.A., Beck J., Stegeman D.F., van Hees H.W., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (1): 90-95. DOI: 10.1164/rccm.201107-1268OC. PMID: 21960535
115. Ayas N.T., McCool F.D., Gore R., Lieberman S.L., Brown R. Prevention of human diaphragm atrophy with short periods of electrical stimulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 2018-2020. DOI: 10.1164/ajrccm.159.6.9806147. PMID: 10351955
116. Masmoudi H., Coirault C., Demoule A., Mayaux J., Bewin M., Romero N., Assouad J., Similowski T. Can phrenic stimulation protect the diaphragm from mechanical ventilation-induced damage? *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 280-283. DOI: 10.1183/09031936.00045613. PMID: 23813311
117. Yang M., Wang H., Han G., Chen L., Huang L., Jiang J., Li S. Phrenic nerve stimulation protects against mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Muscle Nerve.* 2013; 48 (6): 958-962. DOI: 10.1002/mus.23850. PMID: 23512776
118. Breuer T., Hatam N., Grabiger B., Marx G., Behnke B.J., Weis J., Kopp R., Gayan-Ramirez G., Zoremba N., Bruells C.S. Kinetics of ventilation-induced changes in diaphragmatic metabolism by bilateral phrenic pacing in a piglet model. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35725. DOI: 10.1038/srep35725. PMID: 27759115
119. Ahn B., Beaver T., Martin T., Hess P., Brumback B.A., Ahmed S., Smith B.K., Leeuwenburgh C., Martin A.D., Ferreira L.F. Phrenic nerve stimulation increases human diaphragm fiber force after cardiothoracic surgery. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2014; 190 (7): 837-839. DOI: 10.1164/rccm.201405-0993LE. PMID: 25271750
120. Martin A.D., Joseph A.M., Beaver T.M., Smith B.K., Martin T.D., Berg K., Hess P.J., Deoghare H.V., Leeuwenburgh C. Effect of intermittent phrenic nerve stimulation during cardiothoracic surgery on mitochondrial respiration in the human diaphragm. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (2): e152-e156. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a63fdf. PMID: 24126442
121. Mankowski R.T., Ahmed S., Beaver T., Dirain M., Han C., Hess P., Martin T., Smith B.K., Someya S., Leeuwenburgh C., Martin A.D. Intraoperative hemidiaphragm electrical stimulation reduces oxidative stress and upregulates autophagy in surgery patients undergoing mechanical ventilation: exploratory study. *J. Transl. Med.* 2016; 14 (1): 305. DOI: 10.1186/s12967-016-1060-0. PMID: 27784315
122. Onders R.P., Markowitz A., Ho V.P., Hardacre J., Novitsky Y., Towe C., Elmo M., Kaplan C., Schilz R. Completed FDA feasibility trial of surgically placed temporary diaphragm pacing electrodes: a promising option to prevent and treat respiratory failure. *Am. J. Surg.* 2018; 215 (3): 518-521. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.10.054. PMID: 29195690

Поступила 10.04.18

Received 10.04.18

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. на сайте www.reanimatology.com.

Dear Authors,

The Obshchaya Reanimatologiya (General Reanimatology) journal announces a contest for the best paper presented in Russian/English in the following nominations:

- **original scientific paper** (a report on the results of a logically completed study; about 40 thousand characters; 5–8 illustrations (figures and/or tables), 25–40 references;
- **review** (critical discussion of the research topic; 10 and more pages; font: Times New Roman, 12; interval 1.5; at least five (or more) illustrations (figures and/or tables); 80 or more references;
- **clinical observation** (a report on the results of a logically completed clinical observation; no more than 5 pages; font: Times New Roman, 12; interval 1.5; no more than 3 illustrations (figures and/or tables), 15–20 references.

Deadline for submission: July 1 – December 2018.

Contest eligibility criteria: presentation of new data, concepts; original interpretation of known data; strong evidence, clearly described methodology, prompt bibliographic support and citations; clarity of presentation; relationship with the solution of relevant, major problems; adequate presentation of the material in English/Russian.

Exclusion criteria: incompliance with the eligibility criteria; violation of the author's ethics (plagiarism, duplicate submission of the manuscript, falsification of results, data manipulation, conflicts of interest, false authorship, falsely-attributed citation, etc.).

Stages of the paper assessment:

1. Assessment of the originality, relevance, scope and level of execution of the study, as well as the significance and quality of presentation at least by three external reviewers.
2. Evaluation of the compliance with the journal policy by the Editorial Board members.
3. 2-year paper citation (Russian Science Citation Index, SCOPUS, WoS).

Names of the winners based on stages I and II of the paper evaluation, as well as the procedure of payment of awards will be published in Obshchaya Reanimatologiya No.1, 2019

Awards for the winners based on stages I and II of the paper evaluation

- 35 000 roubles in the «Original Scientific Paper» nomination
- 25 000 roubles in the «Review» nomination
- 15 000 roubles in the «Clinical Observation» nomination

The winners of the contest based on stage III of the paper evaluation will be announced in an issue published 2 years after the date of publication of all papers accepted during the contest. Bonus for the winners: an invitation to publish papers in the Obshchaya Reanimatologiya (General Reanimatology) journal with a free translation of the manuscript into English/Russian.

For more details, please, write: journal_or@mail.ru

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

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

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

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



novalung®

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

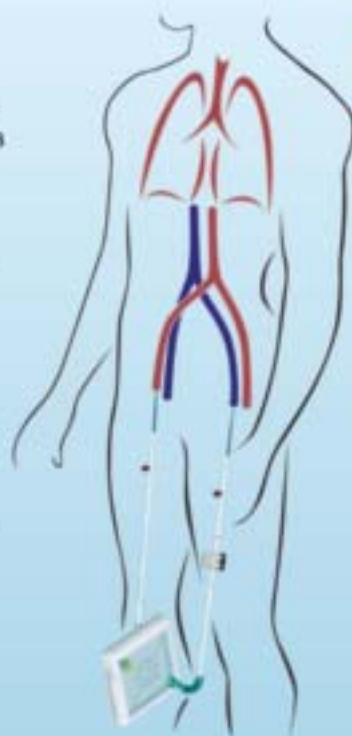
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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

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

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

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

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



– эксклюзивный дистрибьютор в России

www.schag.ru

ЗАО «ШАГ»
 119002, г. Москва,
 Караманной 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