



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

№ 4

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), PIIH, 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)

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

Ю. Л. ШЕВЧЕНКО, академик РАН, профессор, Национальный медико-хирургического 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 ФНКЦ 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: 23.08.2018

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)

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: 23.08.2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ
В ПЕДИАТРИИ**

- Дифференциальная диагностика врожденной
пневмонии у новорожденных
с низкой и экстремально низкой массой тела
(морфологическое исследование)
С. А. Перепелица, Е. Ф. Смердова
- Клиническое наблюдение сепсиса у ребенка
с инородными магнитными телами
Р. В. Бочаров

**CRITICAL STATES
IN PEDIATRICS**

- 4 Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia
in Newborns with Low and Extremely
Low Body Weight
(Morphological Study)
Svetlana A. Perepelitsa, Elena F. Smerdova
- 15 Sepsis in a Child with Foreign Magnetic Bodies:
Clinical Case
Roman V. Bocharov

**МОНИТОРИНГ И ИСХОД
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

- Мониторинг эффективности
интенсивной терапии и реабилитации
по функциональной активности
автономной нервной системы у пациентов
с повреждениями головного мозга
*Ю. Ю. Кирячков, А. В. Гречко,
Д. Л. Колесов, А. А. Логинов,
М. В. Петрова, М. Рубанес, И. В. Пряников*
- Морфологические признаки
различных темпов наступления смерти
*В. А. Путинцев, Д. В. Богомолов,
Д. В. Сундуков*

**MONITORING AND OUTCOME
OF CRITICAL STATES**

- 21 Monitoring of the Effectiveness of Intensive Care
and Rehabilitation by Evaluating the Functional
Activity of the Autonomic Nervous System
in Patients with Brain Damage
*Yury Yu. Kiryachkov, Andrey V. Grechko,
Dmitriy L. Kolesov, Alexey A. Loginov,
Marina V. Petrova, Mohan Rubanes,
Igor V. Pryanikov*
- 35 Morphological Characteristics
of Different Rates of Dying
*Vladimir A. Putincev, Dmitry V. Bogomolov, Dmitry
V. Sundukov*

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Морфологические изменения в зависимости
от содержания клозапина и его метаболитов
в легких и сыворотке крови
(экспериментальное исследование)
*О. Л. Романова, Д. В. Сундуков,
А. М. Голубев, М. Л. Благоврастов*
- Влияние гипербарической оксигенации
на кругооборот мочевины в организме
при частичной гепатэктомии в эксперименте
П. Н. Савилов, Д. В. Молчанов

**EXPERIMENTAL
STUDIES**

- 44 Morphological Changes Depending
on the Content of Clozapine and
Its Metabolites in the Lungs and Serum
(Experimental Study)
*Olga L. Romanova, Dmitriy V. Sundukov,
Arkady M. Golubev, Michel I. Blagonravov*
- 52 The Effect of Hyperbaric Oxygenation
on the Circulation of Urea in Rats Following
Experimental Partial Hepatectomy
Pavel N. Savilov, Dmitriy V. Molchanov

Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование)

С. А. Перепелица^{1,2}, Е. Ф. Смердова³

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

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

³ Детская областная больница, Россия, 236017, г. Калининград, ул. Дм. Донского, д. 23

Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study)

Svetlana A. Perepelitsa^{1,2}, Elena F. Smerdova³

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University

14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

² 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

³ Children Region Hospital
23 Dm. Donskoy Str., 236017 Kaliningrad, Russia

Цель исследования — комплексная оценка морфологических изменений в плаценте и легких для выявления ранних признаков врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Провели анализ протоколов патологоанатомического исследования 23-х недоношенных новорожденных, умерших от тяжелой дыхательной недостаточности. Средний гестационный возраст новорожденных составлял $26,4 \pm 2,7$ нед., масса тела при рождении — $972,4 \pm 355,8$ грамм. В выборке 78,3% новорожденных имели экстремально низкую массу тела (ЭНМТ). При рождении у всех новорожденных выявили асфиксию тяжелой степени. С рождения новорожденным проводили несколько видов респираторной терапии: ИВЛ с рождения проводили у 65,2% новорожденных, не инвазивную вентиляцию — в 26,1% случаев и 8,7% пациентов проводили оксигенотерапию через лицевую маску. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение неонатального периода, прогрессивное ухудшение состояния новорожденных и летальный исход. Проводили комплексное гистологическое исследование плаценты и легких умерших недоношенных новорожденных.

Результаты. Среди причин смерти на первом месте находятся врожденные инфекции различной локализации: врожденная пневмония и генерализованные инфекции, которые при рождении клинически проявляются тяжелой перинатальной гипоксией и дыхательной недостаточностью. При врожденной пневмонии морфологическая картина полиморфная, что характеризует тяжесть повреждения легких: у части новорожденных в просвете деформированных альвеол и бронхов визуализируются скопления экссудата и фибрина, сегментоядерных лейкоцитов, фрагменты кокковой базофильной микрофлоры и большого количества колониеобразующих палочек, слущенных альвеолоцитов с деформированным ядром. Для других детей характерно наличие диффузной лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрации в перегородках и респираторных отделах легких, в альвеолах регистрируются комковатые или пластинчатые эозинофильные гиалиновые мембраны. Диффузная, очаговая или сливная сегментоядерная инфильтрация в различных структурах легких сочетается с гиалиновыми мембранами различной локализации, размеров. Гиалиновые мембраны выявлены в 93,5% случаев.

Заключение. Очень ранние преждевременные роды ассоциированы с развитием внутриутробной пневмонии и генерализованной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных. Ранними клинико-лабораторными признаками внутриутробного повреждения легких инфекционного характера являются тяжелая перинатальная гипоксия, очень низкая оценка по шкале Апгар и лабораторные показатели (гипоксемия и декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз), резистентные к стандартным реанимационным мероприятиям. Сохраняющиеся в первые часы постнатальной жизни гипоксемия и декомпенсированный метаболический ацидоз свидетельствуют о тяжести внутриутробного повреждения легких и требуют быстрой смены лечения, направленного на нормализацию функции легких, профилактику осложнений со стороны дыхательной системы, гемостаза и центральной нервной системы. Клиницисты должны знать об особенностях

Адресс для корреспонденции:

Светлана Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

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

ранней постнатальной адаптации глубоко недоношенного ребенка с врожденной пневмонией и обеспечить соответствующее лечение.

Ключевые слова: плацента; недоношенные новорожденные; врожденная пневмония; асфиксия; гиалиновые мембраны

The purpose of the study is a comprehensive assessment of morphological changes in the placenta and lungs to detect early signs of congenital pneumonia in extremely premature infants.

Materials and methods. Protocols of post-mortem examinations of 23 preterm newborns died from severe respiratory failure were analyzed. The average gestational age of the newborns was 26.4 ± 2.7 weeks and the body weight at birth was 972.4 ± 355.8 grams. In the sample, 78.3% of infants had an extremely low birth weight (ELBW). At birth, all newborns presented severe asphyxia. Newborn underwent several types of respiratory therapy since birth: Mechanical ventilation was performed in 65.2% of newborns since their birth, non-invasive ventilation was performed in 26.1% of cases, and 8.7% of patients underwent oxygenotherapy through a facial mask. In all cases, there was an unfavorable course of the neonatal period, a progressive deterioration of newborns' condition, and a lethal outcome. A comprehensive histological examination of the placenta and the lungs of deceased premature newborn infants was performed.

Results. Congenital infections of different localizations remain the leading cause of death. Congenital pneumonia and generalized infections are clinically manifested at birth by severe perinatal hypoxia and respiratory failure. In the case of congenital pneumonia, the morphological patterns are polymorphic and characterize the severity of lung damage. For some newborns, these patterns include accumulation of exudates and fibrin, segmented leukocytes, fragments of basophilic coccal microflora, and a large number of colony forming bacilli, and desquamated alveolocytes with a deformed nucleus are visualized in the deformed lumen of the alveoli and bronchi. Diffuse lymphoid-leukocyte infiltration in the septa and respiratory parts of the lungs are typical for other infants. Histological examination find lumpy or lamellar eosinophilic hyaline membranes in alveoli in specimens from these newborns. Diffuse, focal or confluent segmentonuclear infiltration in various lung structures is commonly combined with hyaline membranes of various localizations and sizes. Hyaline membranes were detected in 93.5% of cases.

Conclusion. Very early preterm delivery is associated with intrauterine pneumonia and systemic infection in extremely premature infants. Early clinical and laboratory signs of intrauterine infectious lung include severe perinatal hypoxia, very low Apgar score and laboratory test findings (hypoxaemia and decompensated metabolic lactate acidosis) that are resistant to standard resuscitation measures. Hypoxemia and decompensated metabolic acidosis persisting during the first hours of postnatal life indicate the severity of intrauterine lung damage and require a rapid change of treatment aimed at normalization of lung function, prevention of complications in the respiratory system, hemostasis and central nervous system. Clinicians should be better informed about the features of early postnatal adaptation of extremely premature infants with congenital pneumonia to provide appropriate treatment.

Keywords: placenta; preterm newborns; congenital pneumonia; asphyxia; hyaline membranes

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

Введение

Преждевременные роды (ПР) по-прежнему остаются важной медико-социальной проблемой, т.к. являются причиной высокой заболеваемости и летальности недоношенных новорожденных, а ближайшие и отдаленные перинатальные исходы противоречивы [1–3]. В раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) наиболее часто регистрируется заболеваемость сепсисом и врожденными инфекциями, этот показатель достигает 26%, что, в свою очередь, обуславливает высокую неонатальную летальность. Независимо от уровня детской смертности, наиболее частыми причинами смерти новорожденных являются недоношенность и врожденная пневмония [4–6].

Основной причиной очень ранних ПР являются хориоамнионит и перинатальное воспаление [7, 8]. Восходящее инфицирование и развитие воспаления в плаценте обусловлено наличием следующих возбудителей: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, Group B *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Gard-*

Introduction

Premature birth (PB) remains an important medical and social problem since it causes high morbidity and mortality rates in premature newborns. Early and long-term perinatal outcome data are contradictory [1–3]. In the early neonatal period, sepsis and congenital infections are most common disorders diagnosed in small premature infants with an extremely low body weight (ELBW); the incidence reaches 26%, which in turn leads to high neonatal mortality. Regardless of the infant mortality rate, prematurity and congenital pneumonia are the most common causes of neonatal death [4–6].

Chorioamnionitis and perinatal inflammation are the main causes of the very early perinatal lethality (PL) [7, 8]. The ascending infection and inflammation in the placenta is due to the presence of the following pathogens: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, Group B *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. [9]. Newborns exposed to chorioamnionitis have a low gestational age and are at a high risk of early sep-

nerella vaginalis, *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. [9]. Новорожденные, подвергнутые хориоамниониту, имеют низкий гестационный возраст и высокий риск раннего начала сепсиса, а также развития осложнений со стороны центральной нервной системы (тяжелые перивентрикулярные и внутрижелудочковые кровоизлияния). Неонатальные заболевания легких особенно распространены у недоношенных новорожденных [8, 10, 11]. Ведущую роль в этом процессе играет трансамниальное инфицирование легочной жидкости, что вызывает у новорожденного формирование гиалиновых мембран и развитие дыхательной недостаточности [12].

В то же время, перинатальная гипоксия плода, обусловленная хронической плацентарной недостаточностью, вызывает нарушение антенатального развития легких. В эксперименте на животных показано, что гипоксия оказывает влияние на морфогенез эпителия, стимулирует его гиперплазию, а также клеточную пролиферацию и деление сосудов легких [11, 13]. Гипоксия стимулирует пролиферацию и секрецию ангиогенных медиаторов в плаценте, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и интерлейкин-8 [14, 15], усугубляет реакции на аллерген, что приводит к увеличению воспаления и повышенному уровню трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β , TGF- β) [16], снижает трансэпителиальный перенос Na^+ , а также способствует повышенному продуцированию слизи в эпителиальных клетках дыхательных путей плода и новорожденного [17]. Сочетание этих факторов в конечном результате приводит к развитию внутриутробной инфекции и сепсиса. Постнатальная гипоксия является одним из факторов, которые могут неблагоприятно влиять на эпителий дыхательных путей и способствовать структурным и функциональным изменениям у младенцев, подверженных риску развития заболеваний дыхательной системы. Факторами, значительно увеличивающими риск ранней инфекции у новорожденных, являются малый гестационный возраст, низкие масса тела при рождении и оценка по шкале Апгар, а также хориоамнионит [18].

Сепсис и врожденная пневмония у новорожденных детей являются результатом внутриматочной инфекции, связанной с продуцированием и высвобождением широкого спектра воспалительных медиаторов. Цитокины являются мощными воспалительными медиаторами, в сыворотке крови их уровень увеличивается во время инфекций, они вызывают активацию и других воспалительных эффекторных молекул. Понимание этого процесса дает новые возможности для диагностики и наблюдения за врожденными инфекциями, что позволяет начать раннее лечение и, как следствие, увеличить выживаемость новорожденных [19].

sis, as well as the development of complications in the central nervous system (severe periventricular and intraventricular hemorrhages). Neonatal lung diseases are particularly common in preterm newborns [8, 10, 11]. A transamniotic infection of the pulmonary lung fluid makes the greatest contribution to the process, thus causing formation of hyaline membranes and the development of respiratory failure in newborns [12].

At the same time, perinatal fetal hypoxia due to chronic placental insufficiency impairs the antenatal development of the lungs. Experiments in animals have shown that hypoxia affects the morphogenesis of the epithelium, stimulates its hyperplasia, as well as cell proliferation and division of lung vessels [11, 13]. Hypoxia stimulates the proliferation and secretion of angiogenic mediators in the placenta, such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-8 [14, 15], exacerbates the response to allergen, leading to increased inflammation and increased level of transforming growth factor β (TGF- β) [16], reduces transepithelial the transfer of Na^+ and contributes to the increased production of mucus in epithelial cells of the respiratory tract of the fetus and newborn [17]. A combination of these factors results in intrauterine infection and sepsis. Postnatal hypoxia is one of the factors that can adversely affect the epithelium of the respiratory tract and contribute to structural and functional changes in infants at risk for respiratory diseases. Low gestational age, low birth weight and low Apgar scoring, as well as chorioamnionitis are factors that significantly increase the risk of early infection in newborns [18].

Sepsis and congenital pneumonia in newborns result from intrauterine infection associated with the production and release of a wide range of inflammatory mediators. Cytokines are powerful inflammatory mediators; their level increases in the blood serum during infections. Cytokines cause activation of other inflammatory effector molecules. Understanding of this process provides new opportunities for diagnosis and monitoring of congenital infections, thus allowing to initiate early treatment and, as a result, to increase the survival rate of newborns [19].

The purpose of the study included a comprehensive assessment of morphological changes in the placenta and lungs to detect early signs of congenital pneumonia in extremely premature infants.

Materials and Methods

Protocols of post-mortem examinations of 23 preterm newborns died from severe respiratory failure were analyzed. The average gestational age of the newborns was 26.4 ± 2.7 weeks and the body weight at birth was 972.4 ± 355.8 grams. In the sample, 78.3% of newborns had ELBW. All newborns were diagnosed with severe asphyxia at birth, the median Apgar score was 3 [2; 4] at the 1st minute of life and 5 [4; 6] at the 5th minute. Newborns underwent several types of respiratory therapy since birth: mechanical ventilation (MV) was performed in 65.2% of newborns since their birth, non-invasive nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) ventilation was performed in 26.1% of cases, and 8.7% of pa-

Цель исследования — комплексная оценка морфологических изменений в плаценте и легких для выявления ранних признаков врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных.

Материал и методы

Провели анализ протоколов патологоанатомического исследования 23-х недоношенных новорожденных, умерших от тяжелой дыхательной недостаточности. Средний гестационный возраст новорожденных составлял $26,4 \pm 2,7$ нед., масса тела при рождении — $972,4 \pm 355,8$ грамм. В выборке 78,3% новорожденных имели ЭМНТ. При рождении у всех новорожденных выявили асфиксию тяжелой степени, медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла 3 [2; 4] балла, на 5-й минуте — 5 [4; 6] баллов. С рождения новорожденным проводили различные виды респираторной терапии: искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) — у 65,2% новорожденных, не инвазивную вентиляцию легких с положительным давлением в конце выдоха через назальные канюли (НСРАР) — в 26,1% случаев и 8,7% пациентов проводили оксигенотерапию через лицевую маску. В последующие часы постнатальной жизни всех новорожденных переводили на продленную ИВЛ.

Учитывая срок гестации, в 95,7% случаев проводили профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДСН) экзогенным сурфактантом курсурфом, из них у 90,9% детей впервые сурфактант вводили при рождении и 9,1% новорожденным препарат ввели через 4–18 часов после рождения. Однократно курсурф получили 40,9% новорожденных и дважды — 59,1%. Показаниями для повторного введения сурфактанта были неудовлетворительные показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния: сохраняющийся метаболический лактат-ацидоз, высокая кислородная зависимость и гипоксемия. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение неонатального периода, прогрессивное ухудшение новорожденных и летальный исход. Медиана продолжительности жизни составляла 89 [30,5; 171,5] часов.

Средний возраст матерей составил $28,3 \pm 6,8$ лет. Медиана паритета беременности — 2 [1; 4], родов — 2 [1; 2]. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение беременности: угроза прерывания беременности выявлена в 70% случаев, истмико-цервикальная недостаточность — у 26% пациенток, у каждой третьей беременной были хронические заболевания в стадии обострения или острые инфекционные заболевания, влияющие на течение гестационного процесса. Как правило, имело место сочетание нескольких неблагоприятных факторов у одной беременной. Естественные роды были проведены у 47,8% пациенток, из них у 63,6% проводилось ручное обследование полости матки (дефект последа), в остальных случаях выполнили оперативное родоразрешение.

Во время патологоанатомического вскрытия проводили макроскопическую оценку легких и плаценты. Для микроскопического исследования брали кусочки трахен, бронхов и разные сегменты обоих легких. В ходе стандартной вырезки плаценту взвешивали, фиксировали макроскопические изменения, брали кусочки из всех структурных образований: оболочки в виде ролла, проксимальный и дистальный отделы пуповины, краевые и центральные участки хориона, фрагменты базальной и децидуальной пластины. Материал легких и

tients underwent oxygenotherapy through a facial mask. During the following hours of postnatal life all newborns were switched to the prolonged mechanical ventilation.

Taking into account the gestation age, in 95.7% of cases prevention of the respiratory distress syndrome (RDS) was carried out with exogenous surfactant Curosurf; 90.9% of these infants received their first dose of surfactant at birth and 9.1% of the infants administered the drug 4–18 hours after birth. Curosurf was administered once to 40.9% of newborns and twice to 59.1% of newborns. Indications for repeated administration of surfactant included unsatisfactory levels of the blood gas composition and acid-base state: persisting metabolic lactate acidosis, high oxygen dependence and hypoxemia. In all cases, the course of the neonatal period was unfavorable, progressive deterioration of the newborn's condition and a lethal outcome. The median life expectancy was 89 [30.5; 171.5] hours.

The average age of mothers was 28.3 ± 6.8 years. The median gravidity was 2 [1; 4] and the median parity was 2 [1; 2]. In all cases, there was an unfavourable course of the pregnancy: a threatened miscarriage was found in 70% of cases, isthmio-cervical insufficiency was diagnosed in 26% of patients, each third pregnant woman had chronic diseases in the acute stage or acute infectious diseases that affected the course of the gestational process. Usually, a combination of several adverse factors was observed in one pregnant woman. Natural childbirth was in 47.8% of patients, 63.6% of them had a manual examination of the uterine cavity (defect of the afterbirth), in other cases surgical delivery was performed.

Macroscopic assessment of the lungs and placenta was performed during postmortem examination. Specimen of trachea, bronchi and different segments of both lungs were collected for microscopic examination. During the standard sampling, the placenta was weighed, macroscopic changes were fixed, biomaterials containing structural formations were harvested. The latter included membranes in the form of a roll, proximal and distal umbilical cord, marginal and central portions of the chorion, fragments of the basal and decidual plate. The samples from the lungs and the placenta were fixed in buffered formaldehyde, subjected to standard processing and embedded into a homogenized paraffin medium «Histomix». Histological sections were stained with hematoxylin-eosin, Schiff reagent, Sudan and Van Gieson's stains. Histological studies were performed using a microscope «Nikon Eclipse 55i».

Alterations within the lung specimens were described at the morphological level paying attention to the gestation age, the state of the child at birth and the duration of the disease. the state of the alveoli, alveolar passages, interalveolar septa; the nature, localization and severity of the inflammatory process. During the observing the placenta, the prerequisites for the onset of very early premature birth, diagnosis of the infectious process, comparison with the gestational age, the development of congenital infection in small premature infants and the outcome of the disease were identified.

Statistical processing of data was performed using the Statistica 6 software (USA). The differences were considered significant when the level of significance $P < 0.01$.

Results and Discussion

The placenta plays an important role during the gestational process and contributes to the favourable development of the fetus. Impairment of the placental morphology impairs placental circulation and causes

плаценты фиксировали в забуференном формалине, подвергали стандартной проводке и заливали в гомогенизированную парафиновую среду «Histomix». Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, реактивом Шиффа, суданом, по Ван-Гизону. Гистологические исследования проводили с помощью микроскопа «Nikon Eclipse 55i».

Регистрация изменений в препаратах легких учитывала соответствие морфологического строения легких сроку гестации; состояние альвеол, альвеолярных ходов, межальвеолярных перегородок; характер, локализацию и выраженность воспалительного процесса. Результаты морфологического исследования сопоставляли с гестационным возрастом, состоянием ребенка при рождении и длительностью течения болезни. При исследовании плаценты выявляли предпосылки наступления очень ранних преждевременных родов, диагностики инфекционного процесса, сопоставления с гестационным сроком, развития врожденной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных и исхода заболевания.

Статистическую обработку данных провели с помощью программы Statistica 6 (USA). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Плацента играет важную роль в течение гестационного процесса и благоприятного развития плода. Нарушение морфологии плаценты вызывает нарушение плацентарного кровообращения и развитие перинатальной гипоксии. Воспалительный процесс во всех структурных образованиях плаценты может способствовать прерыванию беременности и развитию внутриутробной инфекции у плода.

При морфологическом исследовании плаценты выявлены сочетанные изменения, неблагоприятно влиявшие на исход беременности. Хроническая плацентарная недостаточность различной степени выраженности была характерна для 100% рассматриваемых случаев. В каждой третьей плаценте выявляли субкомпенсированную плацентарную недостаточность, характеризовавшуюся значительными инволютивно-дистрофическими изменениями в сочетании с нарушением созревания ворсин. Декомпенсированную плацентарную недостаточность с выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями, дефицитом массы плаценты, гипоплазией, нарушением созревания и ветвления ворсин регистрировали в 17,4% случаев. Эта форма плацентарной недостаточности обусловлена выраженным воспалительным процессом в виде неспецифического бактериального плацентита. Чаще всего регистрировали: серозный и серозно-гнойный мембранит, экссудативный краевой хориоамнионит, экссудативный субхориальный интервиллузит, сосудистый функулит, ишемические инфаркты, крупные афункциональные зоны. Данные изменения были характерны для плацент у новорожденных с ЭНМТ, у которых при рождении определяли декомпенси-

perinatal hypoxia. The inflammatory process in all placental structures can contribute to the termination of pregnancy and the development of intrauterine infection in the fetus.

A morphological study of the placenta demonstrated combined changes that adversely affected the outcome of pregnancy. Chronic placental insufficiency of varying severity was typical for 100% of the cases. Sub-compensated placental insufficiency characterized by significant involutive-dystrophic changes in combination with impaired maturation of the villi was detected in each third placenta. Decompensated placental insufficiency with severe involutinal-dystrophic changes, placental mass deficiency, hypoplasia, and impaired maturation and branching of the villi were registered in 17.4% of cases. This form of placental insufficiency is caused by a pronounced inflammatory process in the form of non-specific bacterial placentitis. The following conditions were most common: serous and serous-purulent membranitis, exudative chorionamnionitis, exudative subchorial intervillitis, vascular funiculitis, ischemic infarction, and large nonfunctioning areas. These changes were typical for placenta of newborns with ELBW and with decompensated lactate acidosis diagnosed at birth with the following findings: pH — 6.99; BE = —16.7 mmol/l; lactate — 7.5 mmol/l.

Basal deciduitis is characterized by the presence of leukocyte infiltration in the basal plate (the maternal part of the chorion), fibrinoid residues, and intervillous space. Exudative regional chorioamnionitis is found in the marginal sections of the placental disc, with a segmentonuclear infiltration, margination, edema, hyperemia of the capillaries of villi. In the case of serous inflammation of the placenta, leukocyte infiltration is moderate; in the case of the purulent process, inflammation covers all layers of the placental membranes, areas of segmentonuclear leukocyte clusters, destruction of decidual tissue and mesodermal basis (chorioamnionitis) are found. In the case of vascular funiculitis, inflammatory infiltration is localized in the wall of the umbilical cord vessels.

In 47.8% of cases, a combination of chronic and acute placental insufficiency was found, which was the cause of premature operative childbirth (placentitis, formation of a growing retroplacental hematoma, placental detachment) and perinatal hypoxia of the newborn. However, inflammatory changes in placental structures were typical for 47.8% of cases, i.e. premature birth was not always associated with the development of inflammation in the placenta. The following conditions were most commonly registered: basal deciduitis (17.4%), subchorial intervillitis and chorioamnionitis (13%); diffuse manifestations of nonspecific bacterial placentitis were found in only 4.3% of cases.

The above changes in the placenta are correlated with the degree of perinatal hypoxia and low Apgar score during the 1st minute of life of newborns with ELBW, data of gas composition and acid-base state of blood (de-

рованный лактат-ацидоз с показателями: pH — 6,99; BE = –16,7 ммоль/л; лактат — 7,5 ммоль/л.

Базальный децидуит характеризуется наличием лейкоцитарной инфильтрации в базальной пластинке (материнская часть хориона), остатках фибриноида, межворсинчатом пространстве. Экссудативный краевой хориоамнионит выявляется в краевых участках плацентарного диска, с сегментоядерной инфильтрацией, краевым стоянием лейкоцитов, отеком, полнокровием капилляров ворсин. При серозном воспалении плаценты лейкоцитарная инфильтрация выражена умеренно, при гнойном процессе воспаление охватывает все слои оболочек плаценты, выявляются участки скопления сегментоядерных лейкоцитов, деструкция децидуальной ткани, мезодермальной основы (хориоамнионит). При сосудистом фуникулите воспалительная инфильтрация локализована в стенке сосудов пуповины.

В 47,8% наблюдений выявили сочетание хронической и острой плацентарной недостаточности, что явилось причиной преждевременных оперативных родов (плацентит, формирование растущей ретроплацентарной гематомы, отслойка плаценты) и перинатальной гипоксии новорожденного. Однако, воспалительные изменения в структурных образованиях плаценты были характерны для 47,8% наблюдений, т. е. преждевременные роды не всегда ассоциированы с развитием воспалительного процесса в плаценте. Наиболее часто регистрировали: базальный децидуит (17,4%), субхориальный интервиллузит и хориоамнионит (13%); диффузные проявления неспецифического бактериального плацентита выявили всего в 4,3% наблюдений.

Отмеченные выше изменения в плаценте соотносятся со степенью выраженности перинатальной гипоксии и низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни новорожденных с ЭНМТ, данными газового состава и кислотно-основного состояния крови (декомпенсированный смешанный метаболический ацидоз, гипоксемия). Реанимационные мероприятия не оказывали ожидаемого эффекта, вторая оценка по шкале Апгар оставалась низкой, что подтверждает тяжесть перинатальной гипоксии и слабый ответ новорожденного на проводимые первичные реанимационные мероприятия.

Длительно сохраняющаяся гипоксемия вызывает развитие осложнений, в исследуемой группе у 83,3% новорожденных развились напряженный пневмоторакс и легочное кровотечение.

Проводимое лечение не способствовало нормализации нарушений метаболизма и газового состава крови, у новорожденных сохранялись ацидоз, гиперлактатемия, гипоксемия, что привело к развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Анализ основных причин летальных исходов у глубоко недоношенных новорожденных показал

compensated combined metabolic acidosis, hypoxemia). Resuscitation did not have the expected effect, the second Apgar scoring remained low, which confirms the severity of the perinatal hypoxia and a weak response of the newborn to the primary resuscitation.

Long-term persisting hypoxemia causes the development of complications; in the study group, 83.3% of newborns developed pressure pneumothorax and pulmonary bleeding.

The treatment did not contribute to the normalization of metabolic disorders and blood gas composition; acidosis, hyperlactemia, and hypoxemia persisted in newborns, which led to the development of multiple organ failure and death.

Analysis of the main causes of death in small premature newborns showed (fig. 1, a), that congenital infections of different localization are the leading cause: congenital pneumonia (CP) and generalized infections (CGI) account for 52% of deaths; the RDS accounts for 22% of deaths, intraventricular hemorrhages (CIH) for 17% and severe asphyxia for 9% of cases. Thus, congenital infections are the dominant diseases in small premature newborns which are clinically manifested at birth by severe perinatal hypoxia and RF.

Histological examination demonstrated that the morphological structure of the lungs was preserved, and immaturity of the lung tissue corresponds to the gestational age. In the case of CP, the morphological presentation was polymorphic, which characterizes the severity of lung damage: in a number of the newborns, accumulation of exudates and fibrin, segmented leukocytes (fig. 2, a), fragments of basophilic coccil microflora and a large number of colony forming bacilli, desquamated alveolocytes with a deformed nucleus, karyorrhexis, granular cytoplasm, and fragmented and whole red blood cells, and hemosiderin grain were visualized in the deformed lumen of the alveoli and bronchi. The wall of the bronchioles in most cases was destroyed; there were optically dense exudate, a large number of segmented leukocytes, and elements of the desquamated bronchiolar epithelium in the remaining gaps of terminal bronchioles. In peribronchial areas and interalveolar septa, edema and sparse mixed cellular infiltration were found: segmented leukocytes, macrophages or lymphocytes. Edema and plethora of pleural vessels were found.

Diffuse lymphoid-leukocyte infiltration in the septa and respiratory parts of the lungs were typical for other dead infants; lumpy or lamellar eosinophilic hyaline membranes were found in alveoli. Diffuse, focal or confluent segmentonuclear infiltration in various lung structures was combined with HM of various localizations and sizes, i.e. the formation of HM took place with underlying CP (fig. 2, b).

The congenital generalized infection is characterized by myocardial lesions (myocarditis: interstitial round-cell infiltration of the myocardium, edema and fragmentation of myocardial fibers, disappearance of their cross striation, perivascular round-cell clusters),

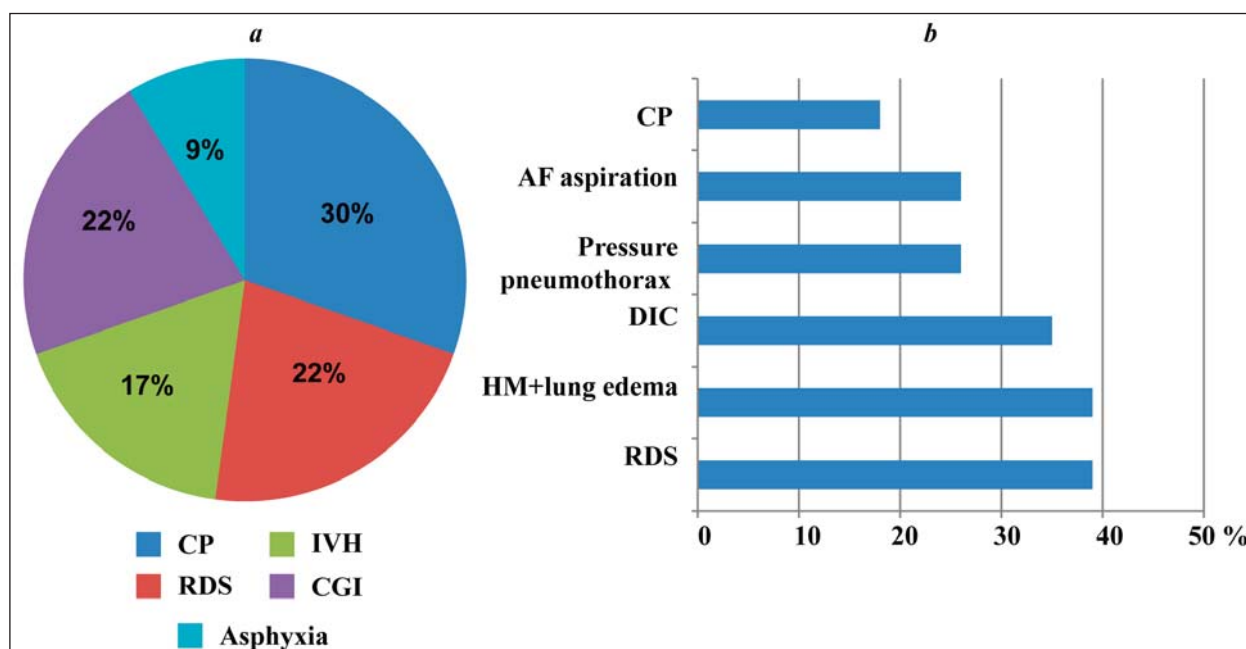


Рис. 1. Новорожденные: структура летальности (а) и осложнений (б).

Fig. 1 Newborns: structure of mortality (a) and complications (b).

Note. CP — congenital pneumonia; RDS — respiratory distress syndrome; IVH — intraventricular hemorrhage; CGI — congenital generalized infection; AF — amniotic fluid; HM — hyaline membranes; DIC — disseminated intravascular coagulation.

Примечание. CP — врожденная пневмония; RDS — респираторный дистресс-синдром (РДСН); IVH — внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК); CGI — врожденная генерализованная инфекция (ВГИ); AF aspiration — аспирация околоплодных вод; HM+lung edema — гиалиновые мембраны+отек легких; DIC — ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание); Pressure pneumothorax — напряж. пневмоторакс; Asphyxia — асфиксия.

(рис. 1, а), что среди причин смерти на первом месте находятся врожденные инфекции различной локализации: врожденная пневмония (ВП) и генерализованные инфекции (ВГИ), их доля в структуре летальности составляет 52%, на долю РДСН приходится 22% летальных исходов, внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) — 17% и тяжелой асфиксии — 9% случаев. Таким образом, доминирующими заболеваниями у глубоко недоношенных новорожденных являются врожденные инфекции, которые при рождении клинически проявляются тяжелой перинатальной гипоксией и ДН.

При гистологическом исследовании выявили, что морфологическое строение легких сохранено, а незрелость легочной ткани соответствует сроку гестации. При ВП морфологическая картина была полиморфной, что характеризует тяжесть повреждения легких: у части новорожденных в просвете деформированных альвеол и бронхов визуализировали скопления экссудата и фибрина, сегментоядерных лейкоцитов (рис. 2, а), фрагменты кокковой базофильной флоры и большого количества колониеобразующих палочек, спущенных альвеолоцитов с деформированным ядром, кариорексисом, зернистой цитоплазмой, а также, фрагментированные и целые эритроциты, зерна гемосидерина. Стенка бронхиол в большинстве случаев была разрушена, в сохранившихся просветах терминальных бронхиол находились оптически плотный экссудат, большое количество сегмен-

respiratory tract (bilateral macrofocal confluent pneumonia, purulent tracheitis, bronchitis). The study of the brain demonstrated infiltration and hyperemia of the membranes, perivascular lymphoid cuff clusters, perivascular and pericellular edema, deposits of RBCs and hemosiderin in the plexuses of the lateral ventricles, leukocyte infiltration of the subependymal zone (meningoencephalitis, ventriculitis). Round-cell infiltration around the glomeruli, thrombosis of glomerular capillaries, alteration of the tubular epithelium (glomerulitis) were found in kidneys; alteration of hepatocytes, lymphoid infiltration in the sinusoids, segmentonuclear clusters erasing the structure of the hepatic lobules (hepatitis, liver abscesses) were found in the liver being a morphological substrate of multiple organ failure.

Respiratory distress syndrome was characterized by the presence of dystelectasis, pulmonary microcirculation disorders, the presence of eosinophilic lamellar, lumpy, and fragmented HM of various localizations (fig. 2, c). The alveoli were, in general, poorly stretched, filled with edematous fluid, flocculent mass, their wall was lined with fragmented HM. There were focal deposits of red blood cells or extensive confluent hemorrhages into interalveolar septa, interlobular septa and visceral pleura.

Perinatal asphyxia and its complications in the form of intraventricular hemorrhage are the cause of adverse outcomes in the early neonatal period. Severe perinatal hypoxia causes irreversible damage to the

тоядерных лейкоцитов, элементы слущенного бронхиолярного эпителия. В перибронхиальных участках и межальвеолярных септах выявляли отек, скудную смешанноклеточную инфильтрацию: сегментоядерные лейкоциты, макрофаги или лимфоциты. Отмечали отек и полнокровие сосудов плевры.

Для других трупов было характерно наличие диффузной лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрации в перегородках и респираторных отделах легких, в альвеолах регистрировали комковатые или пластинчатые эозинофильные гиалиновые мембраны. Диффузная, очаговая или сливная сегментоядерная инфильтрация в различных структурах легких сочеталась с ГМ различной локализации, размеров, т. е. на фоне течения ВП происходило формирование ГМ (рис. 2, b).

Врожденная генерализованная инфекция характеризуется поражением миокарда (миокардит: межуточная круглоклеточная инфильтрация миокарда, отек и фрагментация миокардиофибрилл, исчезновение их поперечной исчерченности, периваскулярные круглоклеточные скопления), дыхательных путей (двусторонняя крупноочаговая сливная пневмония, гнойный трахеит, бронхит). При исследовании головного мозга выявляли инфильтрацию и полнокровие оболочек, периваскулярные лимфоидные муфтообразные скопления, периваскулярный и перицеллюлярный отек, скопления эритроцитов и гемосидерина в сплетениях боковых желудочков, лейкоцитарную инфильтрацию субэпендимальной зоны (менингоэнцефалит, вентрикулит). В почках — круглоклеточную инфильтрацию вокруг клубочков, тромбоз клубочковых капилляров, альтерацию канальцевого эпителия (гломерулит); в печени — альтерацию гепатоцитов, лимфоидную инфильтрацию в синусоидах, сегментоядерные скопления, стирающие структуру печеночных долек (гепатит, абсцессы печени), что являлось морфологическим субстратом полиорганной недостаточности.

Респираторный дистресс-синдром характеризовался наличием дистелектазов, расстройств микроциркуляции в легких, наличием эозинофильных пластинчатых, комковатых, фрагментированных ГМ различной локализации (рис. 2, c). Альвеолы большей частью были плохо расправлены, заполнены отечной жидкостью, хлопьевидной массой, их стенка выстлана фрагментарными ГМ. Имелись очаговые эритроцитарные скопления или обширные сливающиеся между собой кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, междольковые септы и в висцеральную плевру.

Асфиксия в родах и внутрижелудочковые кровоизлияния, как ее осложнение, являются причиной неблагоприятных исходов в раннем неонатальном периоде. Тяжелая перинатальная гипоксия вызывает необратимые повреждения головного и спинного мозга: ВЖК IV степени с

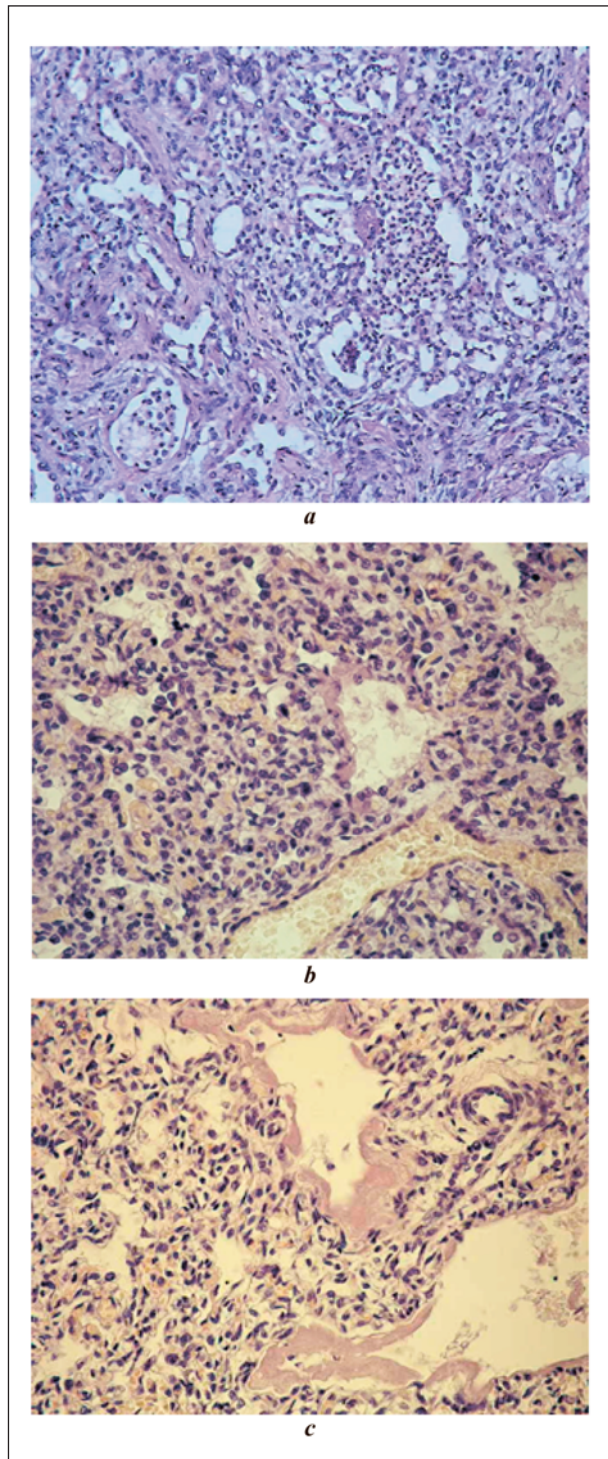


Рис. 2. Морфологическая картина повреждения легких при врожденной пневмонии у недоношенного новорожденного. Fig. 2. Morphological presentation of a lung injury in congenital pneumonia in a premature newborn.

Note. a — diffuse-focal infiltration of interalveolar septa, alveoli are filled with segmented leukocytes, alveolar macrophages, x1000. b, c — hyaline membranes, x1000 and x400 respectively. Haematoxylin-eosin staining.

Примечание. а — диффузно-очаговая инфильтрация межальвеолярных перегородок, альвеолы заполнены сегментоядерными лейкоцитами, альвеолярными макрофагами. Окрашивание гематоксилин-эозином, ув.1000. b, c — гиалиновые мембраны, ув. 1000 и 400, соответственно. Окрашивание гематоксилин-эозином.

гемотампонадой, прорывом крови в мозжечково-луковичную цистерну, субдуральное пространство и канал спинного мозга; способствует ишемическому повреждению незрелых легких, формированию очаговых дистелектазов, буллезной эмфиземы легких и напряженному пневмотораксу, а также появлению распространенных ГМ.

Структура осложнений представлена на рис. 1, *b*. Врожденную пневмонию, как осложнение основного заболевания, регистрировали в 18% случаев, что было обусловлено объективными сложностями дифференциальной диагностики ВП с другими заболеваниями легких.

Неблагоприятным фоном для развития пневмонии и РДСН является неонатальная аспирация околоплодных вод, которую отмечали у 26% детей. Это осложнение является гистологической находкой и характеризуется наличием в просвете альвеол фрагментов чешуек околоплодных вод, меконияльных телец. Наличие микроаспирации усугубляет течение врожденной пневмонии и РДСН.

Напряженный пневмоторакс и ДВС-синдром (легочное, желудочное кровотечение) являются наиболее частыми осложнениями ВП и РДСН. Их развитие обусловлено сохраняющейся гипоксемией. Сроки их появления различны и зависят от длительности и выраженности гипоксемии.

Известно, что наступление преждевременных родов наиболее часто обусловлено внутриматочным воспалительным процессом и развитием внутриутробной инфекции у плода [8, 9, 20], однако, основная современная стратегия ведения недоношенных новорожденных направлена на профилактику РДСН с помощью заместительной терапии курсурфом без учета высокого риска развития ВП. Практически всем новорожденным при рождении вводили курсурф, однако, показатели газообмена и метаболизма оставались неудовлетворительными, сохранялись метаболический лактат-ацидоз, высокая кислородная зависимость и гипоксемия, что, по мнению клиницистов, было показанием для повторного введения курсурфа. Как показали результаты морфологического исследования, у 93,5% детей сформировались ГМ, т. е. введение препарата в первые минуты жизни на фоне глубоких перинатальных нарушений кислотно-основного состояния и гипоксии является неэффективным. Таким образом, наиболее часто у глубоко недоношенных новорожденных в легких на фоне течения острого периода ВП, формируются ГМ различной локализации, несмотря на профилактическое введение курсурфа.

Преждевременные роды ассоциированы с различными воспалительными изменениями в плаценте и развитием, в первую очередь, внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных [8, 9, 20]. Характерным проявлением врожденных инфекций у новорожденных с ЭНМТ и очень низкой массой тела в первые 72 часа постнаталь-

brain and spinal cord: IV degree IVH with hemotamponade, breakthrough of blood in the cerebellar-bulbous cistern, the subdural space and the canal of the spinal cord; contributes to ischemic damage of the immature lungs, formation of focal dystelektases, bullous emphysema of the lungs and pressure pneumothorax, as well as the development of expanded HM.

The structure of the complications is shown in fig. 1, *b*. Congenital pneumonia as a complication of the underlying disease was registered in 18% of cases, which was due to objective difficulties of differential diagnosis of CP with other lung diseases.

Neonatal aspiration of amniotic fluid, which was observed in 26% of infants, is an unfavorable background for the development of pneumonia and RDS. This complication is a histological finding and is characterized by the presence of fragments of amniotic fluid lamellae and meconium corpuscles in the lumen of the alveoli. The presence of microaspiration worsens the course of congenital pneumonia and RDS.

Pressure pneumothorax and DIC syndrome (pulmonary, gastric bleeding) are the most common complications of CP and RDS. Their development is due to the persistent hypoxemia. The time of their differs and depends on the duration and severity of hypoxemia.

It is known that the onset of preterm labor is most often caused by the intrauterine inflammation and the development of intrauterine infection in the fetus [8, 9, 20]; however, the main modern strategy for the management of premature infants is aimed at preventing RDS by means of replacement therapy with curosurf without taking into account the high risk of CP. Almost all newborns administered curosurf at birth, however; the indicators of gas exchange and metabolism remained unsatisfactory; metabolic lactate acidosis, high oxygen dependence and hypoxemia persisted, which, according to clinicians, was an indication for the re-administration of curosurf. Morphological study findings demonstrated that 93.5% of the children presented HM, i.e. administration of the drug in the first minutes of life with underlying severe perinatal disorders of the acid-base status and hypoxia is ineffective. Therefore, most often, in the lungs of small premature newborns, on the background of acute CP, HM of various location are formed despite prophylactic administration of Curosurf.

Premature birth is associated with various inflammatory changes in the placenta and the development, primarily, of an intrauterine infection in premature infants [8, 9, 20]. RF with a rapid development of multiple organ failure, hemodynamic disorders accompanied by persistent changes in the acid-base state and hyperglycemia is a characteristic manifestation of congenital infections in newborns with ELBW and very low body weight within the first 72 hours of postnatal life [18, 21, 22.] Clinically, severe RF, hypoxemia and severe disorders of the acid-base state of the blood, are hyperlactatemia are determined

ной жизни является ДН с быстрым развитием полиорганной недостаточности, гемодинамическими нарушениями, сопровождающиеся стойкими изменениями кислотно-основного состояния и гипергликемией [18, 21, 22.]. Клинически при рождении у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией определяется тяжелая ДН, гипоксемия и глубокие нарушения кислотно-основного состояния крови, гиперлактатемия. Патофизиология инфекционных заболеваний легких у недоношенных новорожденных является сложным процессом, и может включать влияние перинатального воспаления в плаценте на морфогенез легких [8, 10]. Асфиксия плода в сочетании с врожденными инфекционными заболеваниями легких принципиально изменяет физиологию перехода к постнатальной жизни и требует индивидуального подхода к решению проблем новорожденного [23].

При рождении глубоко недоношенного ребенка необходимо понимать механизм наступления преждевременных родов, учитывать, в первую очередь, наличие антенатальной пневмонии при соответствующей клинической картине и лабораторных показателях газового состава и кислотно-основного состояния крови. Своевременная нормализация жизненно важных показателей у глубоко недоношенного ребенка с врожденной пневмонией является основополагающей и приводит к снижению neonatalных осложнений и летальности [24].

Заключение

Очень ранние преждевременные роды ассоциированы с развитием внутриутробной пневмонии и генерализованной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных. Ранними клинико-лабораторными признаками внутриутробного повреждения легких инфекционного характера являются тяжелая перинатальная гипоксия, очень низкая оценка по шкале Апгар и лабораторные критерии (гипоксемия и декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз), резистентные к стандартным реанимационным мероприятиям. Сохраняющиеся в первые часы постнатальной жизни гипоксемия и декомпенсированный метаболический ацидоз свидетельствуют о тяжести внутриутробного повреждения легких и требуют быстрой смены лечения, направленного на нормализацию функции легких,

in premature infants with congenital pneumonia at birth. The pathophysiology of infectious pulmonary diseases in premature infants is a complex process and may include the effect of perinatal inflammation in the placenta on lung morphogenesis [8, 10]. Asphyxia of the fetus in combination with congenital infectious diseases of the lungs fundamentally changes the physiology of the transition to postnatal life and requires an individual approach to solving the problems of the newborn [23].

At the birth of a small premature infant, it is necessary to understand the mechanism of premature birth, take into account, first of all, the presence of antenatal pneumonia with a corresponding clinical presentation and laboratory parameters of the gas composition and acid-base blood status. Timely normalization of vital signs in a small premature infant with congenital pneumonia is essential and leads to a decrease in neonatal complications and mortality rates [24].

Conclusion

Very early preterm delivery is associated with intrauterine pneumonia and systemic infection in extremely premature infants. Early clinical and laboratory signs of intrauterine infectious lung include severe perinatal hypoxia, very low Apgar score and laboratory test findings (hypoxaemia and decompensated metabolic lactate acidosis) that are resistant to standard resuscitation measures. Hypoxemia and decompensated metabolic acidosis persisting during the first hours of postnatal life indicate the severity of intrauterine lung damage and require a rapid change of treatment aimed at normalization of lung function, prevention of complications in the respiratory system, hemostasis and central nervous system. Clinicians should know about the features of early postnatal adaptation of extremely premature infants with congenital pneumonia and provide appropriate treatment.

профилактику осложнений со стороны дыхательных путей, гемостаза и центральной нервной системы. Клиницисты должны знать об особенностях ранней постнатальной адаптации глубоко недоношенного ребенка с врожденной пневмонией и обеспечить соответствующее лечение.

Литература

1. Vogel E.R., Britt R.D., Trinidad M.C., Faksh A., Martin R.J., MacFarlane P. M., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal oxygen in the developing lung. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 93 (2): 119–127. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0387. PMID: 25594569
2. 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
3. World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010: 177.
4. 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

References

1. Vogel E.R., Britt R.D., Trinidad M.C., Faksh A., Martin R.J., MacFarlane P. M., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal oxygen in the developing lung. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 93 (2): 119–127. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0387. PMID: 25594569
2. 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
3. World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010: 177.
4. 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
5. 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
 6. 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
 7. Kyojuka H., Yasuda S., Hiraawa T., Ishibashi M., Kato K., Fujimori K. Histological chorioamnionitis as a risk factor for preterm birth without disturbing fetal heart rate: a case-control study. *Tohoku J. Exp. Med*. 2017; 243 (4): 289-295. DOI: 10.1620/tjem.243.289. PMID: 29249732
 8. Britt R.D.Jr., Faksh A., Vogel E., Martin R.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert. Rev. Respir. Med*. 2013; 7 (5): 515-531. DOI: 10.1586/17476348.2013.838020. PMID: 24090092
 9. Ericson J.E., Laughon M.M. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin. Perinatol*. 2015; 42 (1): 155-165. DOI: 10.1016/j.clp.2014.10.011. PMID: 25678002
 10. Jobe A.H., Kallapur S.G. Long term consequences of oxygen therapy in the neonatal period. *Semin. Fetal. Neonatal. Med*. 2010; 15 (4): 230-235. DOI: 10.1016/j.siny.2010.03.007. PMID: 20452844
 11. Gebb S.A., Jones P.L. Hypoxia and lung branching morphogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2003; 543: 117-125. DOI: 10.1007/978-1-4419-8997-0_8. PMID: 14713117
 12. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. М.: МЕДпресс-информ; 2006: 240. ISBN 5-98322-141-8
 13. van Tuyl M., Liu J., Wang J., Kuliszewski M., Tibboel D., Post M. Role of oxygen and vascular development in epithelial branching morphogenesis of the developing mouse lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2005; 288 (1): L167-L178. DOI: 10.1152/ajplung.00185.2004. PMID: 15377493
 14. Hartman W.R., Smelter D.F., Sathish V., Karass M., Kim S., Aravamudan B., Thompson M.A., Amrani Y., Pandya H.C., Martin R.J., Prakash Y.S., Pabelick C.M. Oxygen dose responsiveness of human fetal airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2012; 303 (8): L711-L719. DOI: 10.1152/ajplung.00037.2012. PMID: 22923637
 15. Keglówich L., Baraket M., Tamm M., Borger P. Hypoxia exerts dualistic effects on inflammatory and proliferative responses of healthy and asthmatic primary human bronchial smooth muscle cells. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89875. DOI: 10.1371/journal.pone.0089875. PMID: 24587090
 16. Baek K.J., Cho J.Y., Rosenthal P., Alexander L.E., Nizet V., Broide D.H. Hypoxia potentiates allergen induction of HIF-1, chemokines, airway inflammation, TGF-1, and airway remodeling in a mouse model. *Clin. Immunol*. 2013; 147 (1): 27-37. DOI: 10.1016/j.clim.2013.02.004. PMID: 23499929
 17. Tan C.D., Smolenski R.T., Harhun M.I., Patel H.K., Ahmed S.G., Wanisch K., Yáñez-Muñoz R.J., Baines D.L. AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent and -independent pathways regulate hypoxic inhibition of transepithelial Na⁺ transport across human airway epithelial cells. *Br. J. Pharmacol*. 2012; 167 (2): 368-382. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01993.x. PMID: 22509822
 18. Wójkowska-Mach J., Borszewska-Kornacka M., Domańska J., Gadzinowski J., Gulczyńska E., Helwich E., Kordek A., Pawlik D., Szczapa J., Klamka J., Heczko P.B. Early-onset infections of very-low-birthweight infants in Polish neonatal intensive care units. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2012; 31 (7): 691-695. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182567b74. PMID: 22466319
 19. Machado J.R., Soave D.F., da Silva M., de Menezes L.B., Etchebehere R., Monteiro M., dos Reis M., Corrêa R., Celes M. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 269681. DOI: 10.1155/2014/269681. PMID: 25614712
 20. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Мельниченко В.А. Воспалительные изменения в плаценте и бактериальная инфекция у новорождённых с дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 18-24. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-18
 21. 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.
 22. 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
 23. Morton S.U., Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin. Perinatol*. 2016; 43 (3): 395-407. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.001. PMID: 27524443
 24. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life. Part 2: term neonate. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2017; 30 (22): 2728-2733. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261399. PMID: 27844484
 5. 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
 6. 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
 7. Kyojuka H., Yasuda S., Hiraawa T., Ishibashi M., Kato K., Fujimori K. Histological chorioamnionitis as a risk factor for preterm birth without disturbing fetal heart rate: a case-control study. *Tohoku J. Exp. Med*. 2017; 243 (4): 289-295. DOI: 10.1620/tjem.243.289. PMID: 29249732
 8. Britt R.D.Jr., Faksh A., Vogel E., Martin R.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert. Rev. Respir. Med*. 2013; 7 (5): 515-531. DOI: 10.1586/17476348.2013.838020. PMID: 24090092
 9. Ericson J.E., Laughon M.M. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin. Perinatol*. 2015; 42 (1): 155-165. DOI: 10.1016/j.clp.2014.10.011. PMID: 25678002
 10. Jobe A.H., Kallapur S.G. Long term consequences of oxygen therapy in the neonatal period. *Semin. Fetal. Neonatal. Med*. 2010; 15 (4): 230-235. DOI: 10.1016/j.siny.2010.03.007. PMID: 20452844
 11. Gebb S.A., Jones P.L. Hypoxia and lung branching morphogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2003; 543: 117-125. DOI: 10.1007/978-1-4419-8997-0_8. PMID: 14713117
 12. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Ascending infection of the feto-placental system. Moscow: MEDpress-inform; 2006: 240. ISBN 5-98322-141-8. [In Russ.]
 13. van Tuyl M., Liu J., Wang J., Kuliszewski M., Tibboel D., Post M. Role of oxygen and vascular development in epithelial branching morphogenesis of the developing mouse lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2005; 288 (1): L167-L178. DOI: 10.1152/ajplung.00185.2004. PMID: 15377493
 14. Hartman W.R., Smelter D.F., Sathish V., Karass M., Kim S., Aravamudan B., Thompson M.A., Amrani Y., Pandya H.C., Martin R.J., Prakash Y.S., Pabelick C.M. Oxygen dose responsiveness of human fetal airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2012; 303 (8): L711-L719. DOI: 10.1152/ajplung.00037.2012. PMID: 22923637
 15. Keglówich L., Baraket M., Tamm M., Borger P. Hypoxia exerts dualistic effects on inflammatory and proliferative responses of healthy and asthmatic primary human bronchial smooth muscle cells. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89875. DOI: 10.1371/journal.pone.0089875. PMID: 24587090
 16. Baek K.J., Cho J.Y., Rosenthal P., Alexander L.E., Nizet V., Broide D.H. Hypoxia potentiates allergen induction of HIF-1, chemokines, airway inflammation, TGF-1, and airway remodeling in a mouse model. *Clin. Immunol*. 2013; 147 (1): 27-37. DOI: 10.1016/j.clim.2013.02.004. PMID: 23499929
 17. Tan C.D., Smolenski R.T., Harhun M.I., Patel H.K., Ahmed S.G., Wanisch K., Yáñez-Muñoz R.J., Baines D.L. AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent and -independent pathways regulate hypoxic inhibition of transepithelial Na⁺ transport across human airway epithelial cells. *Br. J. Pharmacol*. 2012; 167 (2): 368-382. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01993.x. PMID: 22509822
 18. Wójkowska-Mach J., Borszewska-Kornacka M., Domańska J., Gadzinowski J., Gulczyńska E., Helwich E., Kordek A., Pawlik D., Szczapa J., Klamka J., Heczko P.B. Early-onset infections of very-low-birthweight infants in Polish neonatal intensive care units. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2012; 31 (7): 691-695. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182567b74. PMID: 22466319
 19. Machado J.R., Soave D.F., da Silva M., de Menezes L.B., Etchebehere R., Monteiro M., dos Reis M., Corrêa R., Celes M. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 269681. DOI: 10.1155/2014/269681. PMID: 25614712
 20. 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.]
 21. 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.]
 22. 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
 23. Morton S.U., Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin. Perinatol*. 2016; 43 (3): 395-407. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.001. PMID: 27524443
 24. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life. Part 2: term neonate. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2017; 30 (22): 2728-2733. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261399. PMID: 27844484

Поступила 08.05.18

Received 08.05.17

Клиническое наблюдение сепсиса у ребенка с инородными магнитными телами

Р. В. Бочаров

Больница скорой медицинской помощи №2,
Россия, 634021, г. Томск, ул. Кошевого, д. 72

Sepsis in a Child with Foreign Magnetic Bodies: Clinical Case

Roman V. Bocharov

Emergency Medical Care Hospital No. 2,
72 Koshevogo Str., Tomsk 634021, Russia

Цель работы. Описать клиническое наблюдение сепсиса у ребенка в результате случайного перорального приема магнитных тел.

Материалы и методы. Анализировали медицинскую карту лечения пациента 3 лет. При его поступлении выявлена клиника разлитого гнойного перитонита. Диагностику сепсиса проводили согласно возрастнo-специфическим критериям, лабораторным данным, доказательству наличия инфекции и органной дисфункции.

Результаты. Во время операции обнаружили разлитой каловый перитонит, причиной которого стали 9 неопознанных магнитных инородных тел, найденных в просвете кишечника. Послеоперационный период имел тяжелое течение с развитием полиорганной дисфункции: кардиоваскулярной, респираторной, кишечной.

Заключение. У детей младшего возраста инородные магнитные тела могут приводить к повреждению целостности желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дети; магнитные инородные тела; кишечник; сепсис

The purpose of the study. To describe a clinical case of sepsis in a child due to accidental ingestion of magnetic objects.

Materials and methods. Medical records of a 3-year-old patient were analyzed. Clinical presentation of diffuse purulent peritonitis was found at admission. Sepsis was diagnosed according to age-specific criteria, laboratory test findings, evidence of infection and organ dysfunction.

Results. During the surgery, diffuse fecal peritonitis was found, which had been caused by 9 unidentified magnetic foreign objects found in the intestinal lumen. The postoperative period had a severe course accompanied by developing cardiovascular, respiratory, and intestinal multiple organ failure.

Conclusion. In young children, foreign magnetic bodies can damage the gastrointestinal tract.

Keywords: children; magnetic foreign bodies; intestines; sepsis

DOI:10.15360/1813-9779-2018-4-15-20

Введение

Дети, преимущественно младшего возраста, часто проглатывают случайным образом различные предметы, которые становятся инородными телами желудочно-кишечного тракта [1–4]. За последнее 15 лет увеличился удельный вес случаев, когда в качестве инородных тел фигурируют металлические предметы, обладающие магнитными полями различной интенсивности, представляющие собой элементы детских игрушек и конструкторов [3–9], и относящиеся к физически активным инородным телам [1, 2]. Проглоченные магнитные тела в количестве двух и более продвигаются по отделам желу-

Introduction

Children, mostly young children, often swallow accidentally various objects comprising the foreign bodies of the gastrointestinal tract [1–4]. Over the last 15 years, the number of cases with foreign bodies representing metal objects with magnetic fields of different intensity including the physically active elements of children's toys and toy construction sets, has increased [3–10]. Two or more swallowed magnetic objects move along the gastrointestinal tract at different speeds, and actively interact with each other [5, 6, 8, 13]. After an indefinite period of time, objects cause damage to the intestinal wall and nonspecific symp-

Адресс для корреспонденции:

Роман Бочаров
E-mail: roman_1967@mail.ru

Correspondence to:

Roman V. Bocharov
E-mail: roman_1967@mail.ru

дочно-кишечного тракта с разной скоростью, и активно взаимодействуют между собой [5, 7, 12]. Данная ситуация через неопределенное время вызывает повреждение стенки кишечника с возникновением неспецифических симптомов, в результате чего происходят различного рода осложнения: перфорация кишечной стенки, непроходимость кишечника, кровотечение, кишечные свищи и соустья, перитонит [1–5, 7, 8, 10–12].

Цель работы — описать клиническое наблюдение сепсиса у ребенка в результате случайного перорального приема магнитных тел.

Материал и методы

Провели анализ медицинской карты №752 (форма №003/у) больного Т., 3-х лет, 2-х месяцев, который получал лечение в отделении анестезиологии и реанимации (ОАиР) ОГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи № 2» с 05.02.2013 по 25.02.2013. Из анамнеза известно, что ребенок начал болеть 01.02.2013: периодически возникали боли в животе, гипертермия до 37,5°C, двукратный жидкий стул, многократная рвота. Участковым педиатром заподозрена пневмония, назначена противовоспалительная терапия. 05.02.2013 боли в животе усилились, в порядке оказания скорой медицинской помощи ребенок госпитализирован в стационар. Факт приема ребенком внутрь магнитных инородных объектов остался неизвестным. При поступлении состояние тяжелое, живот выше уровня реберных дуг, в акте дыхания участвует поверхностно, выраженная болезненность во всех отделах. Передняя брюшная стенка гиперемизирована, выражен сосудистый рисунок, контурируются петли кишечника. Перитонеальные симптомы раздражения брюшины положительные. Ультразвуковое исследование брюшной полости: признаки разлитого перитонита, червеобразный отросток не визуализируется. Коллективное решение: течение аппендицита, осложненного разлитым перитонитом, показано проведение предоперационной подготовки в течение 2–3-х часов и последующее оперативное лечение (срединная лапаротомия).

Состояние пациента оценивали по текущим данным прикроватного монитора MEC-1000 («Mandray», Китай): термометрия (Т, °C), неинвазивное артериальное давление (НиАД, мм рт. ст.), пульс (П, с^{-1}), дыхание (Д, с^{-1}), неинвазивная оксигенация (SpO_2 , %); по почасовому темпу диуреза (мл/кг/час); по лабораторным данным клинических анализов крови, мочи, тестов коагулограммы, биохимии крови. В диагностике острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) использовали Берлинские дефиниции (2012) [13], с учетом факторов риска развития и особенностями диагностики у детей [14–16]. Идентификацию развития сепсиса проводили согласно возрастнo-специфическим пороговым диагностическим значениям и критериям развития синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), доказательством инфекции, подтверждениям органной дисфункции исходя из отчетов международной консенсусной конференции по педиатрическому сепсису (IPSSC, 2005) и Международной организации «Движение за выживание при сепсисе» (SSC, 2012) [17, 18]. Динамику эндогенной интоксикации оценивали по числу лейкоцитов ($\text{L} \times 10^9$), лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), содержанию палочкоядерных нейтрофи-

тов are developed that result in various complications: perforation of the intestinal wall, bowel obstruction, bleeding, intestinal fistulas and anastomosis, and peritonitis [1–4, 6, 8, 9, 11–13].

The purpose of the study: to describe a clinical case of sepsis in a child due to accidental ingestion of magnetic objects.

Materials and Methods

We analyzed medical card No.752 (form №003/y) of patient T., 3 years and 2 months old, who received treatment in the Intensive Care Unit (ICU) of Emergency hospital No. 2 from 05.02.2013 to 25.02.2013. We know from patient's medical history that the child fell ill on 01.02.2013: periodically, there were abdominal pain, fever up to 37.5°C, liquid stool (twice), and multiple vomiting. A district pediatrician suspected pneumonia and prescribed an anti-inflammatory therapy. On 05.02.2013, abdominal pain increased; in order to provide emergency medical care, the child was hospitalized. The fact that the child swallowed magnetic foreign objects remained unknown. At admission, the condition was grave, the abdomen was above the level of the rib arches, breathing was superficial, and there was severe pain in all parts. The anterior abdominal wall was hyperemic, the vascular pattern was expressed, and intestinal loops were contoured. Peritoneal symptoms of irritation of peritoneum were positive. Abdominal sonography: there were signs of diffuse peritonitis, the appendix was not visualized. Collective decision: appendicitis complicated by diffuse peritonitis; preoperative preparation for 2–3 hours and subsequent surgical treatment (median laparotomy) were indicated.

The patient's condition was assessed based on current findings from bedside monitor MES-1000 («Mindray», China): thermometry (T, °C), non-invasive blood pressure (NIBP, mmHg), pulse (P, s^{-1}), breathing (D, s^{-1}), non-invasive oxygenation (SpO_2 , %); hourly diuresis (ml/kg/hour); laboratory test findings: complete blood count, urinalysis, coagulogram tests, and blood chemistry test. The Berlin Definition (2012) was used [14] in the diagnosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) taking into account risk factors and diagnostic features in children [15–17]. Identification of sepsis development was carried out according to age-specific threshold diagnostic values and evidence of infection accompanied by SIRS development and organ dysfunction based on the reports of the International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSSC, 2005) and the criteria described by Surviving Sepsis Campaign (SSC, 2012) [18, 19]. The dynamics of endogenous intoxication was followed up based on the WBC count ($\text{L} \times 10^9$), leukocyte index of intoxication (LI), the stab neutrophils count (%), the quantitative level of C-reactive serum protein (CRP, mg/l), the semi-quantitative test for determining the concentration of procalcitonin (PCT, B-R-A-H-M-S PCT-Q, ng/ml).

Results and Discussion

The severity of the condition at admission was manifested as follows: dry skin and mucous membranes (exsiccosis); tachypnea — 30 с^{-1} , tachycardia, 169 с^{-1} , NIBP drop to 92/42 mm Hg (hypovolemia); «pale» spot symptom for 4–5 seconds and lack of urination (microcirculation disorders), reduction of SpO_2 to



Рис. 1. Магнитные инородные тела в количестве 9 штук.
Fig. 1. 9 magnetic objects.

лов (ПЯН, %), количественному уровню С-реактивного белка сыворотки крови (СРБ, мг/л), полуколичественному тесту определения концентрации прокальцитонина (ПКТ, В·Р·А·Н·М·S PCT-Q, нг/мл).

Результаты и обсуждение

Тяжесть состояния при поступлении выражалась следующим образом: сухость кожных покровов и слизистых оболочек (экзикоз); тахипноэ — 30^{-1} , тахикардия — 169^{-1} , снижение НиАД до 92/42 мм рт. ст. (гиповолемия); симптом «бледного» пятна 4–5 секунд и отсутствие мочеотделения (нарушение микроциркуляции), снижение SpO_2 до 92% при фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) 0,21; число L — $16,3 \times 10^9$, СРБ — 198 мг/л и ПКТ > 10 нг/мл (ССВР). После 3-х часовой предоперационной подготовки показатели улучшились: НиАД — 90/60 мм рт. ст., ЧД — 26^{-1} , ЧСС — 137^{-1} , T — $37,4^{\circ}C$, темп диуреза — 5,26 мл/кг/час, SpO_2 — 95% при FiO_2 — 0,21. Выполнена операция: срединная лапаротомия, удаление инородных тел кишечника (9 магнитных шариков), ушивание перфорации тощей кишки, резекция илеоцекального угла, энтероцекостомия, аппендэктомия, санация жидкого гноя и кала; дренирование брюшной полости, лапаростомия (рис. 1).

После операции по возрастнo-специфическим пороговым диагностическим значениям и критериям развития ССВР (ЧСС $> 140^{-1}$; ЧД = ИВЛ; $T > 38,5^{\circ}C$; САД < 94 мм рт. ст., $L > 15,5 \times 10^9$), лабораторным данным (СРБ — 198 мг/л, ПКТ > 10 нг/мл, ПЯН — 33%), перфорации внутреннего органа (кишечник), наличию гнойного выпота в брюшной полости (локус инфекции) и пареза кишечника (органный дисфункция) диагностировано развитие сепсиса. Признаки, указывающие на развитие ОРДС, в том числе рентгенологические, отсутствовали. Интенсивную терапию с 1-х суток осуществляли по следующим направлениям: респираторная поддержка в принудительном режиме CMV (continuous mandatory ventilation); коррекция водно-электролитного состава, белкового баланса, факторов

92% with a fraction of inhaled oxygen (FiO_2) of 0.21; WBC count — $16,3 \times 10^9$, CRP — 198 mg/l and PCT > 10 ng/ml (SIRS). The parameters improved after a 3-hour preoperative preparation: NIBP — 90/60 mmHg, RR — 26^{-1} , HR — 137^{-1} , T — $37,4^{\circ}C$, diuresis rate — 5.26 ml/kg/h, SpO_2 — 95% with FiO_2 — 0.21. The following surgery was performed: median laparotomy, removal of foreign bodies of the intestine (9 magnetic balls), suturing of perforation of the jejunum, resection of the ileocecal angle, enterocostomy, appendectomy, sanitation of liquid pus and feces; drainage of the abdominal cavity, laparostomy (fig. 1).

After the surgery, sepsis was diagnosed based on age-specific threshold diagnostic values and criteria for the development of SIRS (HR $> 140^{-1}$; RR = MV; $T > 38,5^{\circ}C$; SBP < 94 mm Hg, $L > 15,5 \times 10^9$), laboratory data (CRP — 198 mg/l, PCT > 10 ng/ml, stab neutrophils — 33%), perforation of the internal organ (intestine), the presence of purulent effusion in the abdominal cavity (infection locus) and intestinal paresis (organ dysfunction). Signs indicating the development of ARDS, including radiological ones, were absent. The following types of the intensive therapy were carried out starting from day 1: respiratory support in the CMV mode (continuous mandatory ventilation); correction of the water-electrolyte composition, protein balance, blood coagulation factors and anemia; multimodal analgesia and sedation; inotropic support (dopamine 3 μ g/kg/min); empirical antibacterial therapy with a maximum activity spectrum (III generation aminoglycoside, III generation cephalosporin, nitroimidazole); proton pump inhibitor; parenteral nutrition.

There was a deterioration in patient's state 12 hours after admission, against the background of the therapy: hypotension, an increase in the number of leukocytes and stab neutrophils, tachycardia to 200 min^{-1} , a decrease in tissue perfusion (hyperlactemia 3.7 mmol/l), a drop in PO_2/FiO_2 with an increase in FiO_2 , and retained PCT value of > 10 ng/ml. The condition is regarded as a manifestation of septic shock with cardiovascular and respiratory failure. Over the next 24 hours of intensive care, hemodynamic parameters stabilized against the background of cardiotropic support (dopamine 10 μ g/kg/min), but high values of inflammatory reaction markers (WBC count, percentage of stab neutrophils, concentrations of CRP and PCT). Auscultation demonstrated crackling rales in both lung fields. According to the sonography of pleural cavities, traces of free liquid in the volume of up to 10 ml were detected; the airiness of the lungs was preserved. Echocardiography: the heart cavities are not dilated, there is no hypertrophy of chambers, contractility (global) of the right and left ventricles is satisfactory, there is no fluid in the pericardium. Lung X-ray visualized confluent focal shadows at the projection of the upper lobes of the right and left lungs (fig. 2, a).

According to the Berlin definitions, the development of the ARDS was established: X-ray demonstrated bilateral infiltrates not caused by effusion and

свертывания крови и анемии; мультимодальное обезболивание и седация; инотропная поддержка (дофамин 3 мкг/кг/мин); эмпирическая антибактериальная терапия с максимальным спектром активности (аминогликозид III поколения, цефалоспорины III поколения, нитроимидазол); ингибитор протонной помпы; парентеральное питание.

Через 12 часов после поступления, на фоне проводимой терапии, наступило ухудшение состояния — артериальная гипотензия, рост числа лейкоцитов и ПЯН, тахикардии до 200 мин⁻¹, снижение перфузии тканей (гиперлактатемия 3,7 ммоль/л), падение PO_2/FiO_2 с увеличением FiO_2 , сохранение значения ПКТ > 10 нг/мл. Состояние расценено как проявление септического шока с кардиоваскулярной и респираторной недостаточностью. В последующие 24 часа интенсивной терапии гемодинамические показатели стабилизировались на фоне кардиотропной поддержки (дофамин 10 мкг/кг/мин), но сохранялись высокими значения маркеров воспалительной реакции (число лейкоцитов, процентное содержание ПЯН, концентрации СРБ и ПКТ). По истечении 48 часов аускультативно появились крепитирующие хрипы по обоим легочным полям. По данным сонографии плевральных полостей выявлены следы свободной жидкости в объеме до 10 мл, воздушность легких сохранена. Эхокардиография: полости сердца не расширены, гипертрофии камер нет, сократимость (глобальная) правого и левого желудочков удовлетворительная, жидкости в перикарде нет. На рентгенографии легких в проекции верхних долей правого и левого легких визуализировали очаговые тени сливного характера (рис. 2, а).

Согласно Берлинским дефинициям установили развитие ОРДС: при непрямом повреждающем факторе в течение 60-и часов после клинического начала определены рентгенологически билатеральные инфильтраты, не вызванные выпотом, ателектазами легких; респираторная недостаточность не объяснялась сердечной недостаточностью; нарушение оксигенации крови средней тяжести: PO_2/FiO_2 — 140,2 мм рт. ст., PEEP — 8 см водн. ст.

Через 64 часа выполнена ревизия лапаростомы: массивный спаечный процесс, места перфораций кишечника запаены, в нижних отделах брюшной полости справа и слева жидкий гной («осумкованные» гнойники), санация, провизорные швы на рану. После оперативного вмешательства по лабораторным, клиническим данным и маркерам сохранялись проявления сепсиса (таблица).

На 6-е сутки выполнили дренирование тазового абсцесса, на 8-е сутки — закрытие лапаростомы (в брюшной полости серозный выпот, гноя и кишечного содержимого нет). В схеме антимикробной терапии провели первую смену антибиотиков по чувствительности к высеянному из брюшной полости *Enterobacter cloacae* — 10⁷ КОЕ/мл, вторую смену — по чувствительности к сообществу *Enter-*

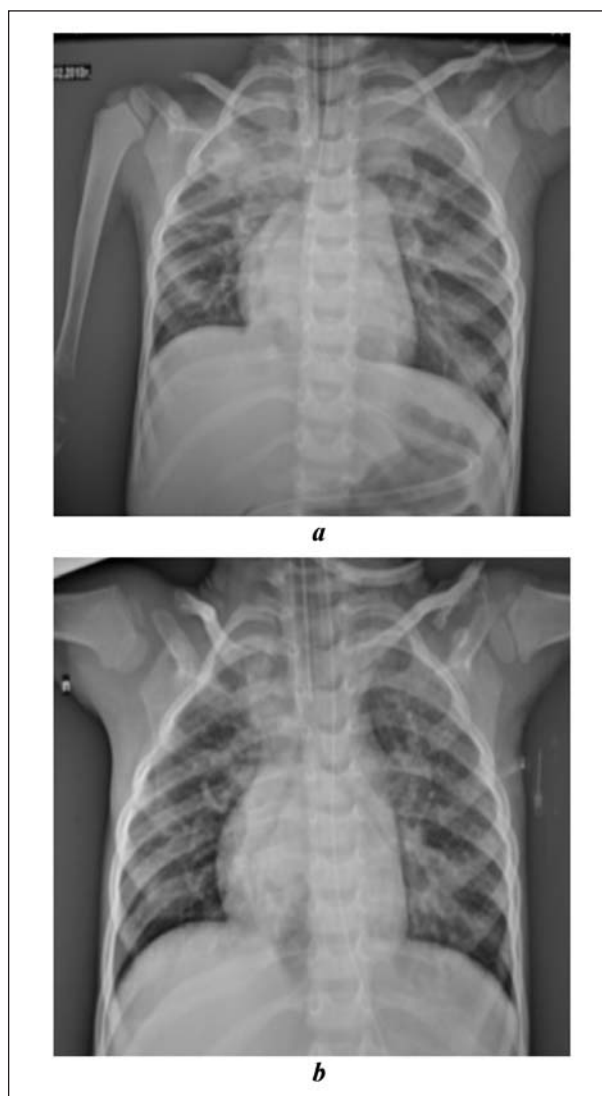


Рис. 2. Рентгенография легких.

Fig. 2. Lung X-ray.

Note. a — Bilateral infiltrates are signs of ARDS; b — positive dynamics of ARDS, shadow of S1 segment.

Примечание. а — билатеральные инфильтраты — признак ОРДС; б — положительная динамика течения ОРДС, затенение сегмента S1.

atelectasis of the lungs under the effect of an indirect damaging factor within 60 hours after the clinical onset; respiratory failure was not due to heart failure; there was moderate impairment of blood oxygenation: PO_2/FiO_2 — 140.2 mmHg, PEEP — 8 cm w. g.

Laparostomy revision was performed in 64 hours: massive commissural process, intestinal perforations are sealed; liquid pus is found in the lower abdomen on the right and left (encysted abscess), sanitation, provisional sutures on the wound. After the surgery, the manifestations of sepsis persisted according to laboratory and clinical data and markers (table).

On the 6th day, pelvic abscess drainage was performed, on the 8th day laparostomy closure was carried out (serous effusion, pus and intestinal contents are not present in the abdominal cavity). In the antimicrobial therapy scheme, the first change of antibiotics

Таблица. Динамика анализируемых критериев ССБП и сепсиса.

Table. The dynamics of the analyzed criteria for SIRS and sepsis.

Treatment stages	Values of parameters at treatment stages							
	HR ⁻¹	RR ⁻¹ / FiO ₂	NIPB, mmHg	T, °C	PO ₂ / FiO ₂	L×10 ⁹ /stab neutrophil%	PCT, ng/ml	CRP, mg/l
05.02.2013 after surgery	140	MV/0.3	95/66	37.9	330.9	7.6/25	>10	198
06.02.2013 Sepsis/shock	200	MV/0.4	60/30	39.2	283.7	19.3/30	>10	192
07.02.2013	132	MV/0.4	92/58	37.4	248.5	18.5/31	>10	165
08.02.2013 after surgery	138	MV/0.45	90/54	37.4	140.2	10.5/14	>10	70
11.02.2013 pelvic abscess	128	MV/0.8	92/47	37.2	79.6	12.3/30	2<...<10	48
13.02.2013 after surgery	132	MV/0.8—0.7	98/48	37.3	90.9	16.8/19	2<...<10	24
18.02.2013	121	MV/0.5—0.4	102/55	37.2	121.6	24/21	2<...<10	42
20.02.2013 switch to CPAP	114	CPAP/0.3	103/59	37.0	219.6	12.9/8	0.5<...<2	18
25.02.2013 discharge from the ICU	110	28/0.21	97/60	36.9	389.9	10.5/2	<0.5	10

Примечание. Treatment stages — этапы лечения, Values of parameters at... — значения показателей на..., after surgery — после операции; Sepsis/shock — сепсис/шок; pelvic abscess — тазовый абсцесс; switch to CPAP — смена на CPAP; discharge from the ICU — вывод из ОАиР; HR — ЧСС; RR — ЧД; NIPB, mmHg — НИАД, мм рт. ст.; stab neutrophil — палочкоядерные нейтрофилы; PCT, ng/ml — ПКТ, нг/мл; CRP, mg/l — СРБ, мг/л; MV — ИВЛ.

obacter faecalis — 10⁷ КОЕ/м и *Escherichia coli* — 10⁵ КОЕ/м. Выполняли с целью детоксикации 4 сеанса дискретного плазмафереза, 7 сеансов внутривенного лазерного облучения крови. Продолжили мультимодальное обезбоживание. Провели полное парентеральное питание (18 суток), иммунозаместительную терапию. Оптимизацию респираторной поддержки во время ИВЛ осуществляли манипуляцией маневра «открытия легких» (рекрутмент) в режиме Pressure Control Ventilation (контроля по давлению). Купировали ОРДС: исчезновение билатеральных инфильтратов по рентгенографии легких (остаточное затемнение слабой интенсивности S1), сонография перикарда и плевральных полостей — жидкости нет, нарушения оксигенации крови уменьшились (рис. 2, б).

В процессе интенсивной терапии отмечали положительную динамику течения ССБП и купирование септического состояния. На 15-е сутки — перевод ИВЛ на режим CPAP (constant positive airway pressure), на 16-е сутки — экстубация трахеи, на 17-е сутки — отмена кислородной поддержки. На 20-е сутки при отсутствии органических дисфункций ребенок переведен в хирургическое отделение.

Заключение

Случаи проглатывания детьми магнитных тел (оставшиеся неизвестными) дают картину «острого живота».

Прохождение нескольких магнитов на разных уровнях желудочно — кишечного тракта, благодаря взаимному притяжению, приводит к поражению кишечной стенки — ишемии и перфорации, возникновению калового и гнойного перитонита.

Данное осложнение проявляется развитием синдрома системной воспалительной реакции, и, при наличии инфекционного процесса и органной дисфункции, трансформируется в течение сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

was performed based on the findings of the sensitivity test to abdominal *Enterobacter cloacae* — 10⁷ CFU/m, the second change was performed based on the sensitivity to *Enterobacter faecalis* — 10⁷ CFU/m and *Escherichia coli* — 10⁵ CFU/m. 4 sessions of discrete plasmapheresis, 7 sessions of intravenous laser irradiation of blood were performed for the purpose of detoxification. Multimodal analgesia continued. Complete parenteral nutrition (18 days) and immunosupportive therapy were performed. Optimization of respiratory support during ventilation was carried out by the lung recruitment maneuver in the Pressure Control Ventilation mode. ARDS was arrested: bilateral infiltrates eliminated as demonstrated by lung radiography (residual darkening of low intensity at S1); ultrasound of the pericardium and pleural cavity demonstrated that there was no fluid; blood oxygenation impairment is decreased (fig. 2, b).

During the intensive therapy, positive dynamics of SIRS and relief of the septic state were observed. On 15th day the ventilator mode was switched to CPAP (constant positive airway pressure), on 16th day extubation of the trachea was performed; on the 17th day, the oxygen support was withdrawn. On the 20th day, in the absence of organ dysfunction, the child was transferred to the surgical department (table).

Conclusion

Swallowing of unidentified magnetic objects by the child resulted in an acute abdomen pattern.

The passage of several magnets through the gastrointestinal tract led to the multiple damage of the intestinal wall revealed by ischemia and perforation, fecal and purulent peritonitis.

This complication was manifested by the development of a systemic inflammatory reaction syndrome and because of an infectious and organ dysfunction, it had resulted in septic shock accompanied by multi-organ failure.

Conflict of interests. The author states the absence of any conflict of interests.

Литература

- Барская М.А., Завьялкин В.А., Варламов А.В., Кузьмин А.И., Родионов В.Г., Тимашев И.В., Бусов Н.А., Терехина М.И. Лечебно-диагностическая тактика при инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей. *Совр. проблемы науки и образования*. 2018; 2: 34.
- Донской Д.В., Ионов Д.В., Коровин С.А., Воробьев В.В., Соловова В.П., Туманян Г.Т., Соколов Ю.Ю. Классификация и лечебная тактика при инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей. *Детская хирургия*. 2017; 21 (3): 127-130. DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-3-127-130
- Бабаева А.А. Множественные инородные тела желудочно-кишечного тракта (клиническое наблюдение). *Вестн. новых мед. технологий (электронное изд.)*. 2014; 1: 105. DOI: 10.12737/6009
- Si X., Du B., Huang L. Multiple magnetic foreign bodies causing severe digestive tract injuries in a child. *Case Rep. Gastroenterol.* 2016; 10 (3): 720-727. DOI: 10.1159/000450538. PMID: 28100992
- Аверин В.И., Голубицкий С.Б., Заполянский А.В., Валек Л.В., Никуленков А.В. Диагностика и лечебная тактика при магнитных инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей. *Новости хирургии*. 2017; 25 (3): 317-324. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.3.317
- Ионов Д.В., Туманян Г.Т., Лисюк Н.П. Редкие инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей. *Эндоскопическая хирургия*. 2011; 17 (3): 51-53.
- Грона В.Н., Буслаев А.И., Колодязный Р.П., Черкун А.В., Вакуленко М.В. Магниты – агрессивные и опасные инородные тела пищеварительного канала у детей. *Здоровье ребенка*. 2013; 47 (4): 119-122.
- Разумовский А.Ю., Смирнов А.Н., Игнатьев Р.О., Халафов Р.В., Тихомирова Л.Ю., Холостова В.В. Магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей. *Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова*. 2012; 9: 64-69. PMID: 23222984
- Butterworth J., Feltis B. Toy magnetic ingestion in children: revising the algorithm. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42 (12): e3-e5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.09.001. PMID: 18082689
- Кацунеев В.Б., Чепурной М.Г., Ветрянская В.В., Арутюнов А.В., Дмитриев С.Г., Кулаков А.А. Редкая причина перитонита у ребенка. *Детская хирургия*. 2012; 4: 56-57.
- Arana A., Hauser B., Hachimi-Idrissi S., Vandenplas Y. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of literature. *Eur. J. Pediatr.* 2001; 160 (8): 468-472. DOI: 10.1007/s004310100788. PMID: 11548183
- Wong H.H., Phillips B.A. Opposites attract: a case of magnet ingestion. *CJEM.* 2009; 11 (5): 493-495. DOI: 10.1017/S1481803500011696. PMID: 19788794
- Ranieri V., Rubenfeld G.D., Thompson B., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S., Antonelli M., Anzueto A., Beale R., Brochard L., Brower R., Esteban A., Gattinoni L., Rhodes A., Vincent J.L., Bersten A., Nee-Edham D., Pesenti A. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452
- De Luca D., Piastra M., Chidini G., Tissieres P., Calderini E., Essouri S., Medina Villanueva A., Vivanco Allende A., Pons-Odena M., Perez-Baena L., Hermon M., Tridente A., Conti G., Antonelli M., Kneyber M.; Respiratory Section of the European Society for Pediatric Neonatal Intensive Care (ESPNIC). The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (12): 2083-2091. DOI: 10.1007/s00134-013-3110-x. PMID: 24100946
- Александрович А.Ю., Пшениснгов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. СПб.: изд-во Н-Л; 2014: 976. ISBN 978-5-94869-164-0
- Khemani R.G., Wilson D.F., Esteban A., Ferguson N.D. Evaluating the Berlin Definition in pediatric ARDS. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (12): 2213-2216. DOI: 10.1007/s00134-013-3094-6. PMID: 24100944
- Goldstein B., Giroir B., Randolph A.; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6 (1): 2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6. PMID: 15636651
- 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

Поступила 10.04.18

References

- Barskaya M.A., Zavyalkin V.A., Varlamov A.V., Kuzmin A.I., Rodionov V.G., Timashev I.V., Busov N.A., Terekhina M.I. Diagnostics and treatment of gastrointestinal tract foreign bodies in children. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2018; 2: 34. [In Russ.]
- Donskoi D.V., Ionov D.V., Korovin S.A., Vorobyev V.V., Solovova V.P., Tumanyan G.T., Sokolov Yu.Yu. Classification and treatment of foreign bodies in the gastrointestinal tract. *Detskaya Khirurgiya*. 2017; 21 (3): 127-130. DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-3-127-130. [In Russ.]
- Babaeva A.A. Multiple alien bodies of the gastrointestinal tract (clinical supervision). *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii (elektronnoe izdanie)*. 2014; 1: 105. DOI: 10.12737/6009. [In Russ.]
- Si X., Du B., Huang L. Multiple magnetic foreign bodies causing severe digestive tract injuries in a child. *Case Rep. Gastroenterol.* 2016; 10 (3): 720-727. DOI: 10.1159/000450538. PMID: 28100992
- Averyn V.I., Halubitski S.B., Zapalianski A.V., Valiok L.V., Nikulenkov A.V. Diagnostics and medical tactics in magnetic foreign bodies gastrointestinal tract in children. *Novosti Khirurgii*. 2017; 25 (3): 317-324. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.3.317. [In Russ.]
- Ionov D.V., Tumanyan G.T., Lisyuk N.P. Rare gastrointestinal foreign bodies in children. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2011; 17 (3): 51-53. [In Russ.]
- Grona V.N., Buslaev A.I., Kolodyaznyi R.P., Cherkun A.V., Vakulenko M.V. Magnets - aggressive and dangerous foreign bodies of the digestive tract in children. *Zdorovye Rebenka*. 2013; 47 (4): 119-122. [In Russ.]
- Razumovsky A.Yu., Smirnov A.N., Ignatyev R.O., Khalafov R.V., Tikhomirova L.Yu., Kholostova V.V. The magnetic foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. *Khirurgiya (Mosk.)*. 2012; 9: 64-69. PMID: 23222984. [In Russ.]
- Butterworth J., Feltis B. Toy magnetic ingestion in children: revising the algorithm. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42 (12): e3-e5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.09.001. PMID: 18082689
- Katsupoyev V.B., Chepurnoi M.G., Vetryanskaya V.V., Arutyunov A.V., Dmitriev S.G., Kulakov A.A. A rare case of peritonitis in a child. *Detskaya Khirurgiya*. 2012; 4: 56-57. [In Russ.]
- Arana A., Hauser B., Hachimi-Idrissi S., Vandenplas Y. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of literature. *Eur. J. Pediatr.* 2001; 160 (8): 468-472. DOI: 10.1007/s004310100788. PMID: 11548183
- Wong H.H., Phillips B.A. Opposites attract: a case of magnet ingestion. *CJEM.* 2009; 11 (5): 493-495. DOI: 10.1017/S1481803500011696. PMID: 19788794
- Ranieri V., Rubenfeld G.D., Thompson B., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S., Antonelli M., Anzueto A., Beale R., Brochard L., Brower R., Esteban A., Gattinoni L., Rhodes A., Vincent J.L., Bersten A., Nee-Edham D., Pesenti A. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452
- De Luca D., Piastra M., Chidini G., Tissieres P., Calderini E., Essouri S., Medina Villanueva A., Vivanco Allende A., Pons-Odena M., Perez-Baena L., Hermon M., Tridente A., Conti G., Antonelli M., Kneyber M.; Respiratory Section of the European Society for Pediatric Neonatal Intensive Care (ESPNIC). The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (12): 2083-2091. DOI: 10.1007/s00134-013-3110-x. PMID: 24100946
- Aleksandrovich A.Yu., Pshenishov K.V., Gordyev V.I. Intensive care of critical states in children. Sankt-Peterburg: izd-vo N-L; 2014: 976. ISBN 978-5-94869-164-0
- Khemani R.G., Wilson D.F., Esteban A., Ferguson N.D. Evaluating the Berlin Definition in pediatric ARDS. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (12): 2213-2216. DOI: 10.1007/s00134-013-3094-6. PMID: 24100944
- Goldstein B., Giroir B., Randolph A.; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6 (1): 2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6. PMID: 15636651
- 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

Received 10.04.18

Мониторинг эффективности интенсивной терапии и реабилитации по функциональной активности автономной нервной системы у пациентов с повреждениями головного мозга

Ю. Ю. Кирячков¹, А. В. Гречко¹, Д. Л. Колесов¹, А. А. Логинов¹,
М. В. Петрова¹, М. Рубанес^{2*}, И. В. Пряников¹

¹ Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия,
107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Малайзия

Monitoring of the Effectiveness of Intensive Care and Rehabilitation by Evaluating the Functional Activity of the Autonomic Nervous System in Patients with Brain Damage

Yury Yu. Kiryachkov¹, Andrey V. Grechko¹, Dmitriy L. Kolesov¹, Alexey A. Loginov¹,
Marina V. Petrova¹, Mohan Rubanes^{2*}, Igor V. Pryanikov¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Build. 2, 107031 Moscow, Russia

² Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya, Moscow 117198, Russia

* Malaysia

Цель: оценка клинической значимости параметрического мониторинга эффективности интенсивной терапии и реабилитации на основании анализа функционального состояния автономной нервной системы у пациентов с повреждениями головного мозга различного генеза.

Материал и методы. В исследование включили 66 пациентов на 20–50-е сутки после черепно-мозговой травмы, аноксического повреждения головного мозга; острого нарушения мозгового кровообращения. Выделение клинических групп и последующий анализ клинического статуса основали на оценке функционального состояния автономной нервной системы (АНС) исходя из динамики параметров variability ритма сердца (ВРС). В качестве параметров нормы и патологии функционального состояния АНС апробировали цифровые значения, полученные у 500-а пациентов в периоперационном периоде при 5-и минутной длительности записи ВРС [1]. Парасимпатическую гиперактивность принимали в пределах значений для SDNN (стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых R-R интервалов) > 41,5 мс; для rMSSD (среднеквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R кардиоинтервалов) > 42,4 мс; для pNN50% (доля соседних синусовых R-R интервалов, которые различаются более чем на 50 мсек) > 8,1%; для SI (стресс-индекс напряжения Баевского, нормализованные единицы) < 80 н. е.; для TP (общая мощность спектра частот) > 2000 мс². Симпатическую гиперактивность принимали в пределах значений для SDNN < 4,54 мс; для rMSSD < 2,25 мс; для pNN50% < 0,109%; для SI > 900 н.е.; для TP < 200 мс². Норма параметров ВРС принималась в пределах значений для SDNN [13,31–41,4 мс]; для rMSSD [5,78–42,3 мс]; для pNN50% [0,110–8,1%]; для SI [80–900 н.е.]; для TP [200–2000 мс²]. Для верификации парасимпатической или симпатической гиперактивности в указанных пределах принимали 3 из 5 параметров [1].

Результаты. По динамике параметров ВРС до и на 30–60-е сутки интенсивной терапии и реабилитации пациентов с травматическими и нетравматическими повреждениями головного мозга выявили 5 клинических групп пациентов. 1-я группа (n=27) — пациенты с нормальными показателями функциональной активности АНС, как в момент поступления в стационар, так и на 30–60-е сутки интенсивной терапии и реабилитации. 2-я группа (n=9) — пациенты с показателями симпатической гиперактивности АНС исходно при поступлении в отделение интенсивной терапии и нормой функциональной активности АНС на 30–60-е сутки проведения курса интенсивной терапии и реабилитации. 3-я группа (n=8) — пациенты с исходными показателями нормы функционального состояния АНС и показателями симпатической гиперактивности АНС на 30–60-е сутки проведения курса интенсивной терапии и реабилитации. 4-я группа (n=15) — пациенты с показателями симпатической гиперактивности АНС как исходно, так и на 30–60-е сутки проведения курса интенсивной терапии и реабилитации. 5-я группа (n=7) — пациенты с показателями парасимпатической гиперактивности АНС (по параметрам ВРС) как исходно при поступлении в отделение интенсивной терапии, так и на 30–60-е сутки проведения интенсивной терапии и реабилитации.

Адресс для корреспонденции:

Юрий Кирячков
E-mail: kirychyu@yandex.ru

Correspondence to:

Yuri Yu. Kiryachkov
E-mail: kirychyu@yandex.ru

Заключение. Нормализация параметров ВРС сопровождается выходом пациентов из вегетативного состояния и комы на минимальное сознание или норму сознания, происходит снижение индекса инвалидности и рост социальной реинтеграции по шкале DRS (M. Rappaport, 1982), снижение зависимости от искусственной вентиляции легких, нормализация мышечного тонуса.

Ключевые слова: *нейромониторинг; вариабельность сердечного ритма; симпатическая и парасимпатическая гиперактивность; клинический кластер синдромов последствий черепно-мозговой травмы; аноксии мозга*

Purpose: evaluation of the clinical significance of parametric monitoring of the effectiveness of intensive care and rehabilitation based on the analysis of the functional state of the autonomous nervous system in patients with brain damage of different genesis.

Materials and methods. The study included 66 patients on day 20–50 after the traumatic brain injury; anoxic damage; and stroke consequences. The isolation of clinical groups and subsequent analysis of clinical status is based on the analysis of the functional state of the autonomic nervous system based on the dynamics of the heart rate variability (HRV) parameters. Findings obtained in studies of 500 patients in the postoperative period with a 5-minute HRV were tested as normal and abnormal ANS parameters [1]. Parasympathetic hyperactivity was measured within the limits for SDNN (standard deviation of all normal-to-normal R-R intervals) > 41.5 ms; for rMSSD (root-mean-square of the successive normal sinus R-R interval difference) > 42.4 ms; for pNN50% (the percentage of interval differences in successive NN intervals greater than 50 ms (NN50) / total number of NN intervals) > 8.1%; for SI (Baevsky stress index, in normalized units) < 80 n. u.; for TP (total power of variance of all NN intervals) > 2000 ms². Sympathetic hyperactivity was determined within the limits for following parameters: SDNN, < 4.54 ms; rMSSD, < 2.25 ms; pNN50%, < 0.109%; SI, > 900 n. u.; TP < 200 ms². Normal HRV parameters were selected within the limits of the values for: SDNN [13.31–41.4ms]; rMSSD [5.78–42.3 ms]; pNN50% [0.110–8.1%]; SI [80–900 nu]; for TP [200–2000 ms²]. To verify the parasympathetic or sympathetic hyperactivity within these limits, 3 of 5 parameters were chosen [1].

Results. Based on the dynamics of the HRV parameters before the intensive care and on days 30–60 of the intensive therapy and rehabilitation of patients with traumatic and non-traumatic brain injuries, 5 main clinical groups of patients were identified. Group 1 ($n=27$) consisted of patients with normal parameters of the ANS functional activity (both at the time of admission to the hospital and on the 30–60th day of the intensive therapy and rehabilitation). Group 2 ($n=9$) included patients with the baseline sympathetic hyperactivity of the ANS at admission to the intensive care unit and normal functional activity of the ANS on the 30–60th day of the intensive care and rehabilitation. Group 3 ($n=8$) included patients with baseline normal functional state of the ANS and the signs of sympathetic hyperactivity of the ANS on the 30–60th day of the intensive care and rehabilitation. Group 4 ($n=15$) consisted of patients with signs of sympathetic hyperactivity of the ANS both initially and on the 30–60th day of the intensive care and rehabilitation. Group 5 ($n=7$) included patients with signs of parasympathetic hyperactivity of the ANS (according to the parameters of HRV) both at baseline, at admission to the intensive care unit, and on the 30–60th day of the intensive care and rehabilitation.

Conclusion: The normalization of HRV parameters is accompanied by patients' recovery from the vegetative state and coma to minimal consciousness or normal consciousness; the index of disability rate decreases, the social reintegration grows, according to the DRS scale (M. Rappaport, 1982); dependence on mechanical ventilation reduces, and the muscle tone normalizes.

Keywords: *Neuromonitoring; heart rate variability; sympathetic and parasympathetic hyperactivity; craniocerebral trauma; brain anoxia*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-4-21-34

Введение

Автономная нервная система — важнейший регулятор гомеостаза при физиологических, патологических и экстремальных состояниях. Несмотря на мультикаузалгический и гетеротопный характер причин повреждения головного мозга (травма, аноксия, кровоизлияние, операционная травма) метод регистрации ВРС позволяет оценить адаптационный ответ центральных гипоталамических отделов АНС и, следовательно, уровень нейро-эндокринного ответа на острое и хроническое критическое состояние [2]. Электрофизиологический нейромониторинг выявления функционального состояния автономной нервной системы (АНС), как главного регулятора гомеостаза организма, повышает точность оценки уровня сознания, динамики социальной реинтегра-

Introduction

The autonomous nervous system is the most important regulator of homeostasis under physiological, pathological and extreme conditions.

Despite the multicausal and heterogeneous nature of a brain damage (trauma, anoxia, hemorrhage, surgical trauma), the HRV registration method allows to assess the adaptive response of the central hypothalamic parts of the ANS and, consequently, the level of neuro-endocrine response to acute and chronic critical condition [2]. Electrophysiological neuromonitoring of the functional state of the autonomous nervous system (ANS) as the main regulator of homeostasis increases the accuracy of assessment of the level of consciousness, dynamics of social reintegration, prognosis of the patient's state

ции, прогноза оценки состояния пациента и эффективности методик лекарственной, немедикаментозной интенсивной терапии и реабилитации. Исследование посвящено разработке автоматизированной системы оценки динамики сознания, тяжести состояния и эффективности интенсивной терапии путем анализа характеристик ВРС у пациентов с повреждениями головного мозга.

Целью исследования — оценка клинической значимости параметрического мониторинга эффективности интенсивной терапии и реабилитации на основании анализа функционального состояния автономной нервной системы у пациентов с повреждениями головного мозга различного генеза.

Материал и методы

В исследование, выполненное на 1-3-и сутки после поступления пациента и на 30–60-е сутки интенсивной терапии и реабилитации в ФНКЦ РР, включили 66 пациентов. Все поступившие пациенты были на 20–50-е сутки после повреждения головного мозга различного генеза. По нозологии пациенты распределились, следующим образом: последствия черепно-мозговой травмы (ЧМТ), ($n=29$; 43,9%); последствия острого нарушения мозгового кровообращения в период 2016–2017 гг. (ОНМК), ($n=12$; 18,2%); последствия аноксического повреждения головного мозга ($n=10$; 15,1%); последствия субарахноидального кровоизлияния ($n=7$; 10,7%); последствия удаления опухоли и артерио-венозной мальформации головного мозга ($n=8$; 12,1%). Мужчин было — 44, женщин — 22, средний возраст — $46,8 \pm 2,17$ лет (рис. 1). Критерии включения — сплошная выборка.

Критерием формирования клинических групп исследования служили параметры функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы, полученные на основе компьютерного анализа вариабельности ритма сердца (ВРС). Оценка ВРС проводили прибором Полиспектр-8 EX (фирма Нейрософт, Россия) с протоколом беспроводной связи Bluetooth между кардиоанализатором и персональным компьютером. Принятые диапазоны параметров нормы и патологии ВРС для 5-минутной записи представлены в табл. 1.

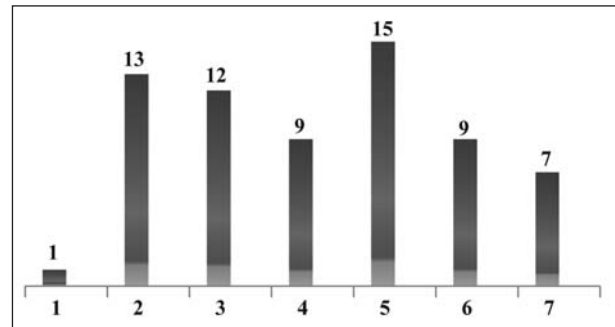


Рис. 1. Возрастной состав пациентов, включенных в исследование.

Fig. 1. Age of patients included in the study.

Note. The total number of patients by age group is given above the columns. 1. 10–19 years; 2. 20–29 years; 3. 30–39 years; 4. 40–49 years; 5. 50–59 years; 6. 60–69 years; 7. 70–79 years.

Примечание. Над столбиками приведено общее количество пациентов по возрастным группам. 1. 10–19 лет; 2. 20–29 лет; 3. 30–39 лет; 4. 40–49 лет; 5. 50–59 лет; 6. 60–69 лет; 7. 70–79 лет.

and the effectiveness of methods of drug and non-drug intensive care and rehabilitation.

The study is intended to develop an automated system for assessing the dynamics of consciousness, the severity of the condition and the effectiveness of intensive care by analyzing the characteristics of HRV in patients with brain damage.

The purpose of this study is evaluation of the clinical significance of parametric monitoring of the intensive care and rehabilitation effectiveness based on the analysis of the functional state of the autonomous nervous system in patients with brain damage of different genesis.

Materials and Methods

66 patients were enrolled in the study, which was carried out on day 1–3 after patient's admission and on day 30–60 of the intensive care and rehabilitation in the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation.

Таблица 1. Параметры нормы и патологии функциональной активности автономной нервной системы для 5-ти минутной записи вариабельности ритма сердца.

Table 1. Parameters of normal and abnormal functional activity of the autonomic nervous system for a 5-minute heart rate variation record.

Parameters	Parasympathetic hyperactivity	Normal range HRV	Sympathetic hyperactivity
SI, n. u.	<80	80–900	>900
SDNN, ms	>41.4	13.31–41.4	<13.31
rMSSD, ms	>42.3	5.78–42.3	<5.78
pNN50, %	>8.1	0.110–8.1	<0.110
TP, ms ²	>2000	200–2000	<200

Note. HRV — the heart rate variability. For tabl. 1, 2: SI — Baevsky stress-index, n.u.; SDNN — standard deviation of normal-to-normal R-R intervals, ms; rMSSD — root mean square of successive differences, ms; pNN50 — the percentage of interval differences in successive NN intervals greater than 50 ms, %. TP — total power spectrum, ms². In order to verify the parasympathetic or sympathetic hyperactivity within these limits, there should be 3 out of 5 parameters [1].

Примечание. Parameters — параметры; Parasympathetic/Sympathetic hyperactivity — парасимпатическая/симпатическая гипер-активность; Normal range HRV — диапазон нормы вариабельности ритма сердца. Для табл. 1, 2: SI — стрессовый индекс Баевского, норм. единицы; SDNN — среднеквадратичное отклонение R-R кардиоинтервалов, ms; rMSSD — среднеквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R кардиоинтервалов, ms; pNN50 — доля R-R кардиоинтервалов, отличающихся от предыдущего более чем на 50 ms, %; TP — общая мощность спектра частот, ms². Для верификации парасимпатической гипер-активности или симпатической гиперактивности в указанных пределах должны быть 3 из 5 параметров [1].

В каждый период исследования анализировали не менее 300 кардиоинтервалов (параметры ВРС вычисляли по соответствующим формулам распределения). Определяли следующие показатели ВРС: SDNN — среднеквадратичное отклонение R-R кардиоинтервалов в мс; rMSSD — среднеквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R кардиоинтервалов в мс; pNN 50%-доля R-R кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; SI — стрессовый индекс Баевского в н. е.; LF/HF-соотношение спектра низких и высоких частот в н. е.; VLF спектр очень низких частот в мсек²; LF спектр низких частот в мсек²; HF спектр высоких частот в мсек²; TP общая мощность спектра частот в мсек².

Оценку динамики общего состояния пациента проводили по следующим клиническим критериям: 1) уровень сознания, 2) уровень мышечного гипертонуса (спастичности), 3) зависимость пациентов от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 4) наличие трахеостомы, 5) количественная характеристика инвалидности, 6) частота перевода пациентов из отделений интенсивной терапии в отделения нейрореабилитационного профиля, 6) общая летальность.

Уровень сознания регистрировали по 3-м шкалам: Глазго, Four, Giocino [3–8]. За достоверную положительную клиническую динамику принимали переход пациента по шкале Giocino (2002) на один и более уровень в градации сознания (вегетативное состояние; состояние минимального сознания; минимальное сознание «+»; норма сознания). Уровень мышечного гипертонуса (спастичности) регистрировали билатерально по 3-м суставам для верхних и нижних конечностей (локтевой, лучезапястный суставы, пальцы кисти, бедренный, коленный, голеностопный суставы). Оценивали суммы баллов по модифицированной шкале Ашворта (The Modified Ashworth Scale — MAS), [9]. Динамику нейропсихологического статуса от вегетативного состояния до социальной реинтеграции пациента оценивали по шкале инвалидности DRS (the Disability Rating Scale). Максимальное значение DRS (29 баллов) соответствует экстремальному уровню вегетативного статуса, минимальное значение DRS (0 баллов) — статусу полного здоровья [10, 11]. Всем пациентам, включенным в исследование, выполняли однотипные реабилитационные мероприятия и проводили стандартную многокомпонентную интенсивную терапию.

Статистическую обработку полученных данных провели с использованием программы Statistica 13 EN (StatSoft Russia). Достоверными признавали различия при $p \leq 0,05$. «Нулевую» гипотезу оценивали с применением критериев Пирсона (χ^2), анализа дисперсий выборок (Anova-analysis of variance), использовали t -критерий Стьюдента, в ряде случаев использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

По данным параметров ВРС, записанных на 1–3 сутки после поступления пациента в ФНКЦ РР и повторной регистрации вариабельности ритма сердца на 30–60-е сутки интенсивной терапии, сформировали 5 групп пациентов. Показатели динамики ВРС как временного (SDNN, rMSSD, pNN50, SI) так и частотного диапазона (LF/HF, HF, LF, VLF, TP) привели в табл. 2 и 3, рис. 2.

All patients were admitted on day 20–50 after brain damage of different origin.

Based on the nosological entities, the patients were distributed as follows: consequences of a craniocerebral injury (CCI) ($n=29$, 43.9%); consequences of acute disorders of cerebral circulation (stroke) over the period 2016–2017 ($n=12$, 18.2%); consequences of anoxic brain injury ($n=10$, 15.1%); consequences of subarachnoid hemorrhage ($n=7$, 10.7%); consequences of removal of a tumor or arterio-venous malformation of the brain ($n=8$, 12.1%). There were 44 men and 22 women; the median age was 46.8 ± 2.17 years (fig. 1). Inclusion criteria: rolling sample.

Parameters of the functional state of the autonomous (vegetative) nervous system, obtained on the basis of computer analysis of the heart rate variability (HRV) were the criteria for the formation of clinical study groups. The evaluation of HRV was performed by the Polyspektr-8 EX apparatus (Neurosoft, Russia) with the protocol of the wireless Bluetooth connection between the cardioanalyser and a personal computer. The accepted ranges of normal and abnormal HRV parameters for a 5-minute record are presented in table 1.

In each study period, at least 300 intervals were analyzed (the HRV parameters were calculated according to corresponding formulas of distribution of cardiac intervals). The following HRV parameters were determined: SDNN — standard deviation of normal-to-normal R-R intervals, in ms; rMSSD — root mean square of successive differences, in ms; pNN50% — the percentage of interval differences in successive NN intervals greater than 50 ms (NN50) / total number of NN intervals; SI — Baevsky stress-index in n.u.; LF/HF — low frequency/high frequency ratio in n.u.; VLF very low frequency spectrum, in ms²; LF low frequency spectrum in ms²; HF high frequency spectrum in ms²; TP total power spectrum, in ms².

The dynamics of patient's general condition was evaluated according to the following clinical criteria: 1) the level of consciousness, 2) the level of muscle hypertonicity (spasticity), 3) the dependence of patients on mechanical ventilation (MV), 4) the presence of tracheostomy, 5) the quantitative characteristics of disability, 6) the frequency of patients' transfer from intensive care units to the neurorehabilitation units, 6) the overall mortality rate.

The level of consciousness was assessed using 3 scales: Glasgow, Four, Giocino [3–8]. Changes in patient's level of consciousness by one or more level according to the Giocino scale (2002) (vegetative state; a state of minimal consciousness; minimal consciousness «+»; normal consciousness) were taken as significant positive dynamics. The level of muscular hypertonicity (spasticity) was recorded bilaterally in 3 joints for upper and lower extremities (elbow, wrist joints, fingers, hip, knee, and ankle joints). We estimated the sum of scores of the Modified Ashworth Scale (MAS) [9]. The dynamics of the neuropsychological status from vegetative state to social reintegration of the patient was evaluated by the DRS (disability rating scale). The maximum value of DRS (29 points) corresponds to the extreme level of vegetative status, the minimum value of DRS (0 points) corresponds to the status of health [10, 11]. All patients included in the study underwent the same type of rehabilitation and a standard multi-component intensive therapy.

Statistical processing of data was carried out using the Statistica 13 software (StatSoft Russia). Differences were considered significant at $P < 0.05$. The «null» hypothesis was assessed by applying the Pearson's chi-squared test (χ^2) and

Таблица 2. Динамика 5-ти минутной записи показателей временного анализа вариабельности ритма сердца у обследованных пациентов ($M \pm m$).
Table 2. Dynamics of a 5-minute recording of time analysis of the heart rate variability in patient groups ($M \pm m$).

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages				
	On the 30–60 th day of intensive therapies				
Study stages	Baseline				
Groups No	1 st	2 nd	3 ^d	4 th	5 th
SDNN, ms	22.2±1.7	8.6±1.2	23.7±4.3	7.86±0.87	82±12.8
rMSSD, ms	12.6±1.8	4.6±0.8	14±2.9	3.86±0.52	57.1±6.61
pNN50, %	2.81±1.68	0	0.64±0.13	0	25.7±7.1
SI, n. u.	377.2±36.9	1698.7±383.3	419.1±133.2	2043.1±479	53.6±11.2

Note. For tabl. 2–4: Group 1, $n=27$ – normal HRV parameters at baseline (admission to hospital) and on day 30–60 of the intensive care; group 2, $n=9$ – sympathetic hyperactivity at baseline and normal HRV parameters on day 30–60 of the intensive care; group 3, $n=8$ – normal HRV parameters at baseline and sympathetic hyperactivity on day 30–60 of the intensive therapy; group 4, $n=15$ – sympathetic hyperactivity at baseline and on day 30–60 of the intensive care; group 5, $n=7$ – parasympathetic hyperactivity at baseline and on day 30–60 of the intensive care. * – $P<0.05$; ** – $P<0.01$; *** – $P<0.001$ – the difference between the baseline and the day 30–60 of standard intensive care and rehabilitation.

Примечание. Для табл. 2–4: Параметры – показатели; Values of parameters in groups at the study stages – значения показателей в группах на этапах исследования; Baseline – исходно (поступление пациента в стационар); On the 30–60th day of intensive therapies – на 30–60-й день интенсивной терапии; 1-я группа, $n=27$ – норма параметров ВРС исходно и на 30–60-й день интенсивной терапии; 2-я группа, $n=9$ – симпатическая гиперактивность исходно и норма параметров ВРС на 30–60-й день интенсивной терапии; 3-я группа, – норма параметров ВРС исходно и симпатическая гиперактивность на 30–60-й день интенсивной терапии; 4-я группа, $n=15$ – симпатическая гиперактивность исходно и на 30–60-й день интенсивной терапии; 5-я группа, $n=7$ – парасимпатическая гиперактивность исходно и на 30–60-й день интенсивной терапии. * – $p<0.05$; ** – $p<0.01$; *** – $p<0.001$ отличие показателя исходного и на 30–60-е сутки стандартной интенсивной терапии и реабилитации.

Таблица 3. Динамика 5-ти минутной записи показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца у обследованных пациентов ($M \pm m$).
Table 3. Dynamics of a 5-minute record of the spectral analysis of the heart rate variability in patient groups ($M \pm m$).

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages				
	On the 30–60 th day of intensive therapies				
Study stages	Baseline				
Groups No	1 st	2 nd	3 ^d	4 th	5 th
LF/HF, n.u.	5.17±1.05	2.97±1.08	3.13±1.69	5.6±1.79	1.05±0.34
VLF, ms	427.8±77.5	87.0±25.6	533.1±256.2	75.6±19	6332.4±2412
LF, ms	134.2±44.2	32±12.6	159.3±47	25.8±8.3	993.7±166
HF, ms	90.8±58.1	14.7±4.2	106.5±40	5.6±0.85	1002.4±131
TP, ms ²	643.5±107	133.8±34	799±188	107.0±20.1	8708.7±3143

Note. LF/HF – low frequency/high frequency ratio, n. u.; VLF very low frequency spectrum, ms²; LF low frequency spectrum, ms²; HF – high frequency spectrum, ms²; TP – total power spectrum, ms². * – $P<0.05$; ** – $P<0.01$; the difference between the baseline and the day 30–60 of standard intensive care and rehabilitation.

Примечание. LF/HF – соотношение спектра низких и высоких частот в нормализованных единицах, н. е.; VLF (Very Low Frequency) – спектр очень низких частот, ms²; LF (Low Frequency) – спектр низких частот, ms²; HF (High Frequency) – спектр высоких частот, ms²; TP (Total power spectrum) – общая мощность спектра частот, ms². * – $p<0.05$; ** – $p<0.01$; отличие показателя исходного и на 30–60-е сутки стандартной интенсивной терапии и реабилитации.

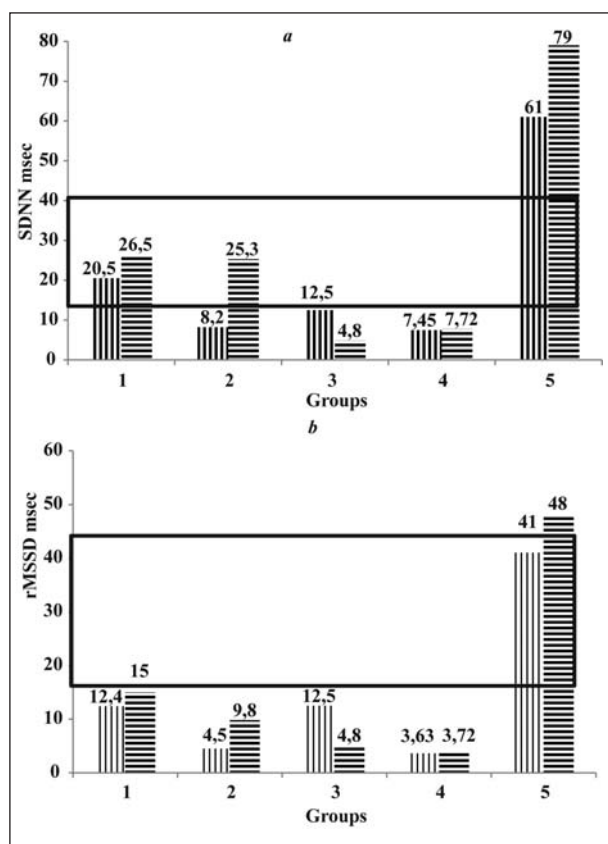


Рис. 2. Динамика SDNN (а) и rMSSD (b) до и после курса интенсивной терапии и реабилитации у обследованных пациентов.

Fig. 2. SDNN (a) and rMSSD (b) dynamics before and after intensive care and rehabilitation in patient groups.

Note. Columns with vertical and horizontal strokes: values of parameters before and after the course of intensive therapy and rehabilitation. A square frame: the range of normal SDNN/ rMSSD values in ms for a 5-minute record of RR intervals by ECG.

Примечание. Столбцы с вертикальным и горизонтальными штрихами — значения параметров до и после курса интенсивной терапии и реабилитации, соответственно. Квадратная рамка — диапазон нормальных значений SDNN/rMSSD в мс для 5-ти минутной записи RR кардиоинтервалов ЭКГ.

1-ю группу ($n=27$, муж. — 19; жен. — 8; ср. возраст — $49,1 \pm 3,5$ лет) составили пациенты с нормальными показателями функциональной активности АНС по параметрам ВРС за все время наблюдения, как в момент поступления в стационар, так и на 30–60-е сутки стандартной интенсивной терапии и реабилитации.

Нормальные показатели функционального состояния автономной нервной в 1-й группе пациентов сопровождалось наилучшими показателями шкал уровня сознания (Глазго, Four, Giocino), возможностью быстрого перевода пациентов из отделения интенсивной терапии в нейрореабилитационные отделения (достоверность различий по критерию χ^2 от 3-й группы — $p<0,016$; от 4-й группы — $p<0,00004$), минимальной зависимостью пациентов от ИВЛ (достоверность различий по критерию χ^2 от 3-й группы — $p<0,0017$; от 4-й группы —

Таблица 4. Клинические данные и динамика неврологического статуса у обследованных пациентов ($M \pm m$).
Table 4. Clinical data and dynamics of neurological status in patient groups ($M \pm m$).

Parameters	Values of parameters in groups at the study stages				
	Baseline	1 st	2 nd	3 rd	5 th
Study stages					
Groups No					
Glasgow, score	11.1±0.6	9.9±1.4	8.8±1.0	7.53±0.3***	7.7±0.7***
FOUR, score	14.4±0.4	12.8±0.9	12.1±1.71	9.2±1.24***	11.7±0.67***
Giocino, score	13.7±1.4	9.7±2.26	8.87±1.11	6.0±0.55***	6.4±1.1***
Improvement of the level of consciousness by 1 level, %				29.6	55.5
Tracheostomy, %	81.5	85.7	100	100	100
Dependence on MV, %	7.4	22.2	37.5	61.5***	28.5
RDS, score	17.2±1.3	20.1±2.2	21.6±1.5*	25.5±0.3***	22.8±0.5***
Transfer to the neurorehabilitation department, %				85.2	77.7
MAS, score	7.03±1.9	4.0±2.6	12.6±4.87	4.86±1.6	25.2±5.9
Mortality, %				3.7	0

Note. For tabl. 4, 5: Glasgow, FOUR, Giocini scales — the level of consciousness scoring; DRS (Disability rating scale, Rappaport M., 1982) — a quantitative characterization of the level of disability; MAS (modified Ashworth scale) — muscle hypertension of the extremities (spasticity), total score; MV — mechanical ventilation. * — $P<0,05$, ** — $P<0,01$, *** — $P<0,001$ compared with the baseline values of the 1st group.

Примечание. Для табл. 4, 5: Glasgow, FOUR, Giocini — шкалы уровней сознания в баллах; DRS (Disability rating scale, Rappaport M., 1982) — количественная характеристика уровня инвалидности в баллах; MAS (модифицированная шкала Ашворта) — мышечный тонус конечностей (спастичность) суммарно в баллах; Improvement of the level of consciousness by 1 level — улучшение уровня сознания на 1 уровень; Tracheostomy — наличие трахеостомы; Dependence on MV — зависимость от ИВЛ; Transfer to the neurorehabilitation department — перевод в нейрореабилитационное отделение; Mortality — летальность. * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ по сравнению с исходными показателями 1-й группы.

$p < 0,0002$). Регресс (улучшение) уровня сознания по шкале Giocino на 1 уровень (по градации вегетативное состояние — минимальное сознание — минимальное сознание «+» — ясное сознание) наблюдали у 29,6% пациентов, что указывает на восстановление функций головного мозга (табл. 4).

Несколько меньший рост уровня сознания, в сравнении со 2-й группой пациентов указывает на исходно высокий уровень этого показателя в 1-й группе пациентов с нормой функции АНС. Пациенты данной группы имели наивысшие показатели функциональной шкалы инвалидности (DRS, M. Rappaport, 1982), что указывает на восстановление индивидуума от комы до коммуникации и социальной реинтеграции. Значение данного показателя — 16–17 баллов, указывает на минимальный уровень и снижение инвалидности в данной группе. Показатели мышечного гипертонуса (спастичности) в данной группе по MAS суммарно составляли до и после курса интенсивной терапии $7,03 \pm 1,9$ и $6,92 \pm 2,04$ баллов, соответственно, что отражает невысокий уровень его патологических изменений. Летальность в этой группе была минимальна — 3,7% (смерть от перитонита), что во многом можно отнести к случайному фактору, не зависящему от общего функционального статуса пациентов 1-й группы (различие по уровню летальности составляет по критерию χ^2 с 3-й группой — $p < 0,03$; с 4-й группой — $p < 0,00001$).

2-ю группу ($n=9$, муж. — 6; жен. — 3; ср. возраст — $41,5 \pm 5,76$ лет) составили пациенты, у которых исходно (при поступлении) наблюдали симпатическую гиперактивность (низкие значения SDNN, rMSSD, pNN50, TP, высокие значения SI) и норму функциональной активности АНС на 30–60-е сутки проведения курса интенсивной терапии и реабилитации (рост SDNN, rMSSD, pNN50, TP, снижение SI), (табл. 2 и 3, рис. 2 и 3). Нормализация электрофизиологических показателей ВРС сопровождалась улучшением неврологического и соматического статуса пациентов (табл. 4). В данной группе регистрировали рост уровня сознания по всем шкалам (Глазго, Four, Giocino), а регресс (улучшение) уровня сознания по шкале Giocino на 1 уровень был максимальным из всех рассматриваемых, его и наблюдали у 55,5% пациентов этой группы. Именно по этому критерию (регресс — улучшение уровня сознания на 1 уровень по шкале Giocino) выявили максимальные достоверные различия с другими группами (по критерию Манн-Уитни достоверность различия между данной группой и 3-й, 4-й и 5-й группами составила соответственно: $p < 0,028$; $p < 0,05$; $p < 0,05$). 77,7% пациентов этой группы были переведены из отделения интенсивной терапии в нейрореабилитационные отделения с меньшей зависимостью от постоянного контроля жизненно важных функций. У пациентов этой группы в момент нормализации параметров ВРС полностью отсутствовала зависимость от

analysis of variances of the samples (ANOVA); the t -test was applied, and in some cases the nonparametric Mann-Whitney test was used.

Results and Discussion

According to the HRV parameters recorded on day 1–3 after patient's admission to the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology and re-evaluation of heart rate variability on day 30–60 of intensive therapy, 5 groups of patients were formed. Parameters of HRV dynamics of both time (SDNN, rMSSD, pNN50, SI) and frequency range (LF/HF, HF, LF, VLF, TP) are presented in tables 2 and 3, fig. 2.

The 1st group ($n=27$, men — 19; women — 8; median age: 49.1 ± 3.5 years) consisted of patients with normal functional activity of the ANS according to the HRV parameters over the whole observation period, both at admission and on day 30–60 of a standard intensive therapy and rehabilitation.

Normal values of the functional state of the autonomic nervous in the 1st group of patients were associated with better values in the scales scoring the level of consciousness (Glasgow, Four, Giocino), quick transfer of patients from the ICU to the neurorehabilitation unit (the significance of differences versus group 3 based on the χ^2 was $P < 0.016$ and $P < 0.00004$ versus group 4), minimum dependence of patients on the ventilator (the significance of differences versus group 3 based on the χ^2 was $P < 0.0017$ and $P < 0.0002$ versus group 4). Regression (improvement) of the level of consciousness by 1 level according to the Giocino scale (vegetative state — minimal consciousness — minimal consciousness «+» — clear consciousness) was observed in 29.6% of patients, indicating the recovery of brain functions (table 4).

A slightly lower increase in the level of consciousness, in comparison with the group 2, indicates an initially high level of this parameter in the group 1 (patients with a normal ANS function). Patients in this group presented the highest rates of the functional disability scale (DRS, M. Rappaport, 1982), indicating the patients' recovery from coma to communication and social reintegration state. The value of this parameter (16–17 points) indicated the minimum level and reduction of disability in this group. MAS scoring of muscle hypertonicity (spasticity) in this group was 7.03 ± 1.9 and 6.92 ± 2.04 before and after the course of intensive therapy, respectively, which reflected the low level of pathological changes. The mortality in this group was minimal: 3.7% (death from peritonitis), which can be largely attributed to a random factor that does not depend on the general functional status of patients of the 1st group (the difference in the mortality rate according to the χ^2 test versus the group 3 was $P < 0.03$ and $P < 0.00001$ with the group 4).

The patients from group 2 ($n=9$, men — 6; women — 3; median age: 41.5 ± 5.76 years) exhibited baseline (at admission) sympathetic hyperactivity

ИБЛ (до лечения 22,2% пациентов получали ИБЛ) и летальность, отметили достоверное снижение инвалидности по DRS, показатели мышечного гипертонуса были сходны с аналогичными показателями 1-й группы.

3-ю группу ($n=8$, муж. — 5, жен. — 3, ср. возраст $43,5 \pm 5,9$ лет) составили пациенты с исходно (при поступлении) нормальными показателями функциональной активности и развитием симпатической гиперактивности на 30–60-е сутки при проведении курса интенсивной терапии и реабилитации (снижение SDNN, rMSSD, pNN50, TP, увеличение SI), (табл. 2 и 3, рис. 2 и 3). Развитие патологических изменений, отраженное электрофизиологическими показателями ВРС, сопровождалось ухудшением неврологического и соматического статуса пациентов (табл. 4). В данной группе регистрировали снижение уровня сознания по всем шкалам (Глазго, Four, Giocino), а регресса (улучшения) уровня сознания по шкале Giocino на 1 уровень не наблюдали ни у одного пациента этой группы. Перевод пациентов 3-й группы из отделения интенсивной терапии в нейрореабилитационные отделения с меньшей зависимостью от постоянного контроля жизненно важных функций был выполнен только у 25%. У пациентов этой группы зависимость от ИБЛ возросла в 2 раза за время их нахождения в отделениях интенсивной терапии: от 37,5 до 62,5%, соответственно. Летальность составила 37,5%. Отметили достоверное увеличение инвалидности по DRS, показатель мышечного гипертонуса по MAS составил суммарно около 13 баллов, что достоверно выше в сравнении с предыдущими группами (табл. 4).

4-ю группу ($n=15$, муж. — 9, жен. — 6, ср. возраст $50,8 \pm 6,3$ лет) составили пациенты с показателями симпатической гиперактивности АНС как исходно, так и на 30–60-е сутки проведения курса интенсивной терапии и реабилитации (низкие значения SDNN, rMSSD, pNN50, TP, высокий уровень SI) (табл. 2 и 3, рис. 2 и 3). Постоянный уровень симпатической гиперактивности сопровождался наличием тяжелого, без динамики, неврологического и соматического статуса пациентов данной группы (табл. 4). Регистрировали низкий уровень сознания по всем шкалам (Глазго, Four, Giocino), а регресса (улучшения) уровня сознания по шкале Giocino на 1 уровень не наблюдали ни у одного пациента. Перевод пациентов этой группы из отделения интенсивной терапии в нейрореабилитационные отделения с меньшей зависимостью от постоянного контроля жизненно важных функций был выполнен только у 13,3%. Зависимость от ИБЛ наблюдали у 61,5 и 66,6% пациентов исходно при поступлении и за время их нахождения в отделениях интенсивной терапии, соответственно. Летальность в 4-й группе составила 53,3%. По шкале инвалидности (DRS) наблюдали максимальные значения — 25,5 и 25,4 баллов исходно и в

(low values of SDNN, rMSSD, pNN50, TP, and high SI values) and the normal functional activity of ANS on day 30–60 of the intensive therapy and rehabilitation (increase in SDNN, rMSSD, pNN50, TP, reduction of SI), (table 2 and 3, fig. 2 and 3). Normalization of electrophysiological parameters of HRV was accompanied by improvement of the neurological and somatic status of patients (table 4). In this group, the growth of consciousness level according to all scales (Glasgow, Four, Giocino) was registered, and the regression (improvement) of consciousness level according to the Giocino scale was the highest of all scales considered; it was observed in 55.5% of patients in this group. Maximum significant differences with other groups were registered for this criterion (regression — improvement of consciousness by 1 level according to the Giocino scale); according to the Mann-Whitney test, the significance of the difference between this group and the 3rd, 4th and 5th groups was $P<0.028$; $P<0.05$; $P<0.05$, respectively. 77.7% of the patients in this group were transferred from the intensive care unit to the neurorehabilitation units with less dependence on constant monitoring of vital functions. At normalization of HRV parameters, patients of this group were completely independent of mechanical ventilation (before treatment, 22.2% of patients were on mechanical ventilation) and there was no mortality; there was a significant decrease in the disability rate according to DRS; parameters of muscular hypertonicity were similar with those in the 1st group.

The 3rd group ($n=8$, men — 5, women — 3, median age: 43.5 ± 5.9 years) included patients with baseline (at admission) normal functional activity and development of sympathetic hyperactivity by day 30–60 of intensive therapy and rehabilitation (decrease in SDNN, rMSSD, pNN50, TP, an increase in SI), (table 2 and 3, fig. 2 and 3). The development of pathological changes reflected by electrophysiological parameters of HRV was accompanied by deterioration in the neurological and somatic status of patients (table 4). In this group, a decrease in the consciousness level according all scales (Glasgow, Four, Giocino) was registered, and the regression (improvement) of the consciousness level according to the Giocino scale was not observed in any patient in this group. Only 25% of patients in group 3 were transferred from the ICU to neurorehabilitation units with a lesser dependence on the constant vital sign monitoring. In patients of this group, the dependence on ventilator increased by 2-fold during their stay in intensive care units: from 37.5% to 62.5%, respectively. The mortality rate was 37.5%. There was a significant increase in disability rates according to the DRS; the MAS muscle hypertonicity scoring was a total of about 13 points, which is unreliably higher as compared to previous groups (table 4).

Group 4 ($n=15$, men — 9, women — 6, median age: 50.8 ± 5.9 years) included patients with sympathetic ANS hyperactivity both at baseline and on day 30–60 of the intensive therapy and rehabilitation (low

процессе интенсивной терапии, соответственно, что указывает на полное отсутствие коммуникации и социальной реинтеграции в данной группе пациентов. Показатель мышечного гипертонуса в сравнении с предыдущими группами оказался минимальным — суммарно около 4,86 баллов (табл. 4).

5-ю группу ($n=7$ муж. — 5, жен. — 2, ср. возраст — $37,0 \pm 8,7$ лет) составили пациенты с показателями парасимпатической гиперактивности АНС как исходно при поступлении, так и на 30–60-е сутки проведения интенсивной терапии и реабилитации (высокие значения SDNN, rMSSD, pNN50, TP, низкий уровень SI) (табл. 2 и 3, рис. 2 и 3). В данной группе постоянный уровень парасимпатической гиперактивности, отраженный электрофизиологическими показателями ВРС, указывал на наличие истощения функциональной активности АНС и сопровождался наличием тяжелого, без динамики, неврологического и соматического статуса пациентов (табл. 4). В 5-й группе регистрировали низкий уровень сознания по всем шкалам (Глазго, Four, Giocino), а регресса (улучшения) уровня сознания по шкале Giocino на 1 уровень не наблюдали ни у одного пациента. Перевод пациентов этой группы из отделения интенсивной терапии в нейрореабилитационные отделения с меньшей зависимостью от постоянного контроля жизненно важных функций был выполнен у 42,8%. У пациентов этой группы зависимость от ИВЛ наблюдали в 28,5% случаев как исходно при поступлении, так и за все время их нахождения в отделениях интенсивной терапии. Летальность в группе отсутствовала. По шкале инвалидности (DRS) наблюдали высокие значения (22–23 балла), что также, как и в группе 4 указывает на полное отсутствие коммуникации и социальной реинтеграции в данной группе пациентов. Показатель мышечного гипертонуса в сравнении с предыдущими группами — максимальный. В целом 5-ю группу пациентов характеризовали как снижением (отсутствием) адаптационного потенциала АНС, так и низким реабилитационным потенциалом в ответ на повреждение головного мозга. Высокая ВРС указывает на низкую активность или «истощение» высших регуляторных центров АНС, что снижает адаптационные возможности организма. По данным ряда клинических и экспериментальных работ парасимпатическая гиперактивность сопровождается частым развитием гипотензии, брадикардии, кардиоингибции и синкопе, тотальной бронхообструкции, что подтверждает, что данный тип функциональной активности АНС не является нормой [12–21].

При анализе зависимости функциональных параметров АНС от неврологического статуса выявили некоторые закономерности, требующие интерпретации. При сравнении дисперсий в группах пациентов с показателями, характерными для нормы, симпатической или парасимпатической гиперактивности, и уровнями сознания по

SDNN, rMSSD, pNN50, and TP values, high SI values), (table 2 and 3, fig. 2 and 3). The constant level of sympathetic hyperactivity was associated with poor neurological and somatic status of patients without dynamic changes (table 4). Consciousness level was determined by scales Glasgow, Four and Giocino, and the regression (improvement) of consciousness level according to the Giocino scale was not observed in any patient in this group. Only 13.3% of patients in group 3 were transferred from the ICU to neurorehabilitation units with a lesser dependence on the constant vital sign monitoring. Dependence on ventilators was observed in 61.5% and 66.6% of patients at admission and during their stay in intensive care units, respectively. The mortality rate in group 4 was 53.3%. According to the disability rating scale (DRS), the maximum values were observed (25.5 and 25.4 points at baseline and during the intensive therapy, respectively), indicating a complete lack of communication and social reintegration in this group of patients.

Muscle hypertonicity values were minimal as compared to the previous groups: a total of about 4.86 points (table 4).

Group 5 ($n=7$, men — 5, women — 2, median age: 30.7 ± 8.7 years) included patients with parasympathetic ANS hyperactivity both at baseline and on day 30–60 of intensive therapy and rehabilitation (high SDNN, rMSSD, pNN50, TP levels and low SI), (table 2 and 3, fig. 2 and 3). In this group, the constant level of parasympathetic hyperactivity as determined by electrophysiological parameters of HRV indicated the depletion of functional activity of the ANS and was associated with a poor neurological and somatic status of patients without any dynamics (table 4). A low consciousness level according to Glasgow, Four and Giocino scales was registered in group 5, and the regression (improvement) of consciousness level according to the Giocino scale was not observed in any patient in this group. Only 42.8% of patients in this group were transferred from the ICU to neurorehabilitation units with a lesser dependence on the constant vital sign monitoring. In patients of this group, dependence on ventilator was observed in 28.5% of cases both at admission and during their stay in intensive care units. There was no mortality in this group. According to the disability rating scale (DRS), high values were observed (22–23 points), indicating a complete lack of communication and social reintegration in this group of patients as it was in group 4. The muscle hypertonicity index is the highest in comparison with the previous groups. In general, the 5th group of patients was characterized by both a decrease (absence) of the adaptive response of the ANS and a low rehabilitation potential in response to brain damage. High HRV values indicate a low activity or «depletion» of higher regulatory centers of the ANS, which reduces the adaptive capacity of the body. According to a number of clinical and experimental studies, parasympathetic hyperactivity is accompanied by fre-

Таблица 5. Данные достоверности дисперсионного анализа в группах пациентов с различным функциональным состоянием автономной нервной системы (АНС) по показателям вариабельности ритма сердца (BPC) и клинического статуса.

Table 5. Significance Analysis of variations in groups of patients with different functional state of the autonomic nervous system (ANS) for the heart rate variability (HRV) and clinical status.

Scales	P – value
The level of consciousness	
Glasgow	0.0039
FOUR	0.0052
Giocino	0.003
The level of disability	
DRS	0.0068
Muscle tone	
MAS	
Upper limb	0.003
Lower limb	0.004
Total, upper and lower limb	0.0042

Note. Norm, sympathetic, parasympathetic hyperactivity of the ANS functional activity (according to HRV) were determined. the level of consciousness was evaluated according to Glasgow, FOUR, and Giocino scales; MAS – modified Ashworth scale with evaluation of muscle tone in total, bilateral for upper limb – three joints – elbow, wrist, thumb; lower limb – three joints – hip, knee, ankle, and in total for the upper and lower limbs; DRS – Disability rating scale (Rappaport M., 1982).

Примечание. Норма, симпатическая, парасимпатическая гиперактивность функциональной активности АНС (по данным BPC). Total, upper and lower limb – суммарно, верхние и нижние конечности.

шкалам ком Глазго, Four, Giocino, мышечного тонуса по шкале MAS, количественной характеристики прогноза и уровня инвалидности по DRS получили достоверные отличия, таким образом различия средних величин в группах нельзя считать случайными. Статистические данные приведены в табл. 5.

Очевидно, что между параметрами функциональной активности АНС и уровнем сознания имеется достоверная корреляция. Уровень сознания максимальный в группах пациентов с нормой функциональной активности АНС и достоверно улучшается при нормализации параметров АНС от значений, отражающих симпатическую или парасимпатическую гиперактивность, до нормы. Одной из патофизиологических составляющих данной зависимости являются найденные ранее корреляции между нарушением АНС и повышением интракраниального давления, нарушением механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, иммунным ответом, активацией микроглии и макрофагов, повреждением гематоэнцефалического барьера и оксидативным стрессом [22–26]. После травмы головного мозга 90% пациентов имеют признаки автономной дисфункции, регистрируемые уже в первую неделю, и около 30% из них имеют признаки продленной дисавтономии [28–30]. Одним из важных направлений современных исследований является разработка количественных

quent development of hypotension, bradycardia, cardioinhibition and syncope, total bronchial obstruction, which confirms that this type of ANS functional activity is not a normal one [12–21].

The analysis of the dependence of the functional parameters of the ANS on the neurological status revealed some patterns that require interpretation. Comparison of the dispersion in the groups of patients with parameters typical for the normal values, sympathetic or parasympathetic hyperactivity, and levels of consciousness according to the Glasgow, Four, and Giocino coma scales, MAS muscle tone scoring, quantitative characteristics of the prognosis and the DRS level of disability demonstrated significant differences, so the differences in the average values in the groups cannot be considered accidental. Statistical data are presented in table 5.

Significant correlation between the parameters of the ANS functional activity and the level of consciousness had been revealed in the study. The level of consciousness was maximum in the groups of patients with normal functional activity of ANS and it was significantly improved with normalization of ANS parameters from values reflecting sympathetic or parasympathetic hyperactivity to normal ones. Previously found correlations between ANS impairment and increased intracranial pressure, impairments of mechanisms of autoregulation of cerebral circulation, immune response, activation of microglia and macrophages, damage of the blood-brain barrier and oxidative stress are among pathophysiological components of this dependence [22–26]. After a brain injury, 90% of patients present signs of autonomic dysfunction registered at the first week, and about 30% of them exhibited patterns of prolonged dysautonomia [28–30]. Development of quantitative predictors of the prognosis of the level of consciousness and targeted intensive therapy based on the parameters of HRV as the main method of determining the functional state of ANS continues to represent one of the modern research challenges [31–33].

Analysis of HRV values typical for the normal levels, sympathetic or parasympathetic hyperactivity and muscle tone level according to the modified Ashworth scale (MAS) demonstrated no significant correlations. Sympathetic hyperactivity was accompanied by a significantly lower level of muscle hypertonicity and, on the contrary, parasympathetic hyperactivity (group 5) was accompanied by the maximum level of muscle hypertonicity. SDNN and muscle tone (spasticity), measured summarily in MAS scores, provided a moderate positive correlation demonstrating that at high values of SDNN (growth of parasympathetic hyperactivity), patients exhibited a higher muscle tone (spasticity). The correlation coefficient (Pearson Correlation Coefficient) between SDNN and the overall muscle tone is $r=0.58$, and the linear regression equation were as follows: $y=0.35X+1.27$ mm, where X – SDNN in ms; y – muscle tone in the

предикторов прогноза уровня сознания и целенаправленной интенсивной терапии по параметрам ВРС как основного метода определения функционального состояния АНС [31–33].

При анализе показателей ВРС, характерных для нормы, симпатической или парасимпатической гиперактивности и уровня мышечного тонуса по модифицированной шкале Ашворта (MAS) найдены достоверные корреляционные зависимости. Симпатическая гиперактивность сопровождается достоверно более низким уровнем мышечного гипертонуса и, наоборот, парасимпатическая гиперактивность (5-я группа) сопровождается максимальным уровнем мышечного гипертонуса. SDNN и мышечный тонус (спастичность), измеренный суммарно в балах по шкале MAS, имеют умеренную положительную корреляцию, что означает, что при высоких значениях SDNN (рост парасимпатической гиперактивности) у пациентов наблюдается более высокий мышечный тонус (спастичность). Коэффициент корреляции (Pearson Correlation Coefficient) между SDNN и суммарным мышечным тонусом $r=0,58$, а уравнение линейной регрессии следующее: $y=0,35X+1,27$, где X — SDNN в мсек; y — мышечный тонус по MAS в балах. О взаимозависимости уровня мышечного тонуса и показателей ВРС и активности АНС указывают в своих работах ряд исследователей [34–41]. Таким образом, при симпатической гиперактивности мышечный гипертонус (спастичность) имеет минимальные проявления, тогда как парасимпатическая гиперактивность сочетается с максимальным проявлением мышечного гипертонуса. На наш взгляд эти данные могут быть объяснены следующим образом: при симпатической гиперактивности происходит усиление активности центральных (гипоталамических) центров АНС и одновременно усиливается активность анатомически близких центральных отделов экстрапирамидной системы (центральный мотонейрон), что не позволяет развиваться патологической активности сегментарного аппарата спинного мозга. Наоборот, при парасимпатической гиперактивности активность центральных отделов АНС минимальна, что, возможно, связано и с низкой активностью центральных отделов экстрапирамидной системы, и, как следствие, происходит «растормаживание» активности сегментарного аппарата спинного мозга и появление выраженной «спастичности». Данные о взаимозависимости мышечного тонуса и АНС нуждаются в дальнейшем изучении.

Исследование дисбаланса АНС при гетеротопных повреждениях головного мозга (аноксия, травма, острые нарушения мозгового кровообращения, периоперационные нейрохирургические осложнения) актуальная задача современных научных исследований. Изучение взаимосвязи нарушения функционального статуса симпатиче-

MAS scoring. A number of researchers [34–41] indicated the interdependence of the level of muscle tone and HRV parameters and ANS activity. Thus, in the case of sympathetic hyperactivity, the muscle hypertonicity (spasticity) revealed minimal manifestations, while parasympathetic hyperactivity was accompanied with the maximum manifestation of muscle hypertonicity. In our opinion, these data can be explained as follows: in the case of sympathetic hyperactivity, there is an increase in the activity of the central (hypothalamic) centers of the ANS and at the same time the activity of anatomically close central parts of the extrapyramidal system (central motor neuron) increases, which does not allow the development of pathological activity of the segmental apparatus of the spinal cord. On the contrary, in the case of parasympathetic hyperactivity, the activity of the central parts of the ANS is minimal, which may be due to the low activity of the central parts of the extrapyramidal system, and, as a consequence, there is a «disinhibition» of activity of the segmental apparatus of the spinal cord and the appearance of pronounced «spasticity». Data on the interdependence of the muscle tone and ANS need further study.

The study of ANS imbalance in heterotopic brain damage (anoxia, trauma, acute cerebral circulation disorders, perioperative neurosurgical complications) is an urgent task of modern scientific research. The studies of the relationship of disorders of functional status of the sympathetic or parasympathetic nervous system in cerebral insufficiency, impairment of nutritional homeostasis, muscle dystonia, respiratory failure and weaning are the most important areas of scientific research of modern neuroresuscitation and rehabilitation.

Conclusion

Neuromonitoring of the functional state of the autonomic nervous system using the digital parameters of heart rate variability allows to identify the clinical groups of patients with significant differences in the level of consciousness and the prediction of the dynamics of consciousness, social reintegration status, muscle dystonia, and respiratory support.

Normal and abnormal parameters of the functional state of the ANS have a significant correlation with the assessment of consciousness levels using the Glasgow, Four, Giocino scales, DRS disability level, and muscle tone according to the modified Ashworth scale.

In the case of sympathetic hyperactivity, the dependence of patients on mechanical ventilation is more than 8 times higher than the dependence on ventilation in the normal functional activity of ANS.

Elimination of sympathetic hyperactivity is a reliable prognostic sign of improvement of patient's condition and regression of neurological symptoms.

The absence of the dynamics of pathologically altered parameters of the heart rate variability in the

ской или парасимпатической нервной системы при церебральной недостаточности, нарушении нутритивного гомеостаза, мышечной дистонии, респираторной недостаточности и вейнинге — важнейшее направление научного поиска современной нейрореанимации и реабилитации.

Заключение

Нейромониторинг функционального состояния автономной нервной системы по цифровым параметрам variability ритма сердца позволяет выявлять клинические группы пациентов с достоверными различиями по уровню и прогнозу динамики сознания, статусу социальной реинтеграции, мышечной дистонии, респираторной поддержки.

Значения нормы и патологии функционального состояния АНС имеют достоверную корреляцию с оценкой уровней сознания по шкале Глазго, Four, Giacino, уровнем инвалидности по шкале DRS и мышечным тонусом по модифицированной шкале Ашворта.

При симпатической гиперактивности зависимость пациентов от искусственной вентиляции более чем в 8 раз превышает зависимость от ИВЛ при норме функциональной активности АНС.

Литература

1. Кирячков Ю.Ю., Салтанов А.И., Хмелевский Я.М. Компьютерный анализ variability ритма сердца. Новые возможности для анестезиолога и врачей других специальностей. *Вестн. интенс. терапии.* 2002; 1: 3-8.
2. Malik M., Huikuri H., Lombardi F., Schmidt G.; e-Health/Digital Rhythm Study Group of the European Heart Rhythm Association. The purpose of heart rate variability measurements. *Clin. Auton. Res.* 2017; 27 (3): 139-140. DOI: 10.1007/s10286-017-0416-8. PMID: 28349277
3. Sadaka F., Pate D., Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit. Care.* 2012; 16 (1): 95-101. DOI: 10.1007/s12028-011-9617-5. PMID: 21845490
4. Jalali R., Rezaei M. A comparison of the Glasgow coma scale score with full outline of unresponsiveness scale to predict patients' traumatic brain injury outcomes in intensive care units. *Crit. Care Res. Pract.* 2014; 2014: 289803. DOI: 10.1155/2014/289803. PMID: 25013727
5. Teasdale G.M., Pettigrew L.E., Wilson J.T., Murray G., Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow outcome scale. *J. Neurotrauma.* 1998; 15 (8): 587-597. DOI: 10.1089/neu.1998.15.587. PMID: 9726258
6. Edlow B.L., Chatelle C., Spencer C.A., Chu C.J., Bodien Y.G., O'Connor K.L., Hirschberg R.E., Hochberg L.R., Giacino J.T., Rosenthal E.S., Wu O. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury. *Brain.* 2017; 140 (9): 2399-2414. DOI: 10.1093/brain/awx176. PMID: 29050383
7. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennett B., Katz D.I., Kelly J.P., Rosenberg J.H., Whyte J., Zafonte R.D., Zasler N.D. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002; 58 (3): 349-353. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349. PMID: 11839831
8. Kupas D.F., Melnychuk E.M., Young A.J. Glasgow coma scale motor component («Patient Does Not Follow Commands») performs similarly to total Glasgow coma scale in predicting severe injury in trauma patients. *Ann. Emerg. Med.* 2016; 68 (6): 744.e3-750.e3. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.06.017. PMID: 27436703
9. Bohannon R.W., Smith M.B. Assessment of strength deficits in eight paretic upper extremity muscle groups of stroke patients with hemiplegia. *Phys. Ther.* 1987; 67 (4): 522-525. DOI: 10.1093/ptj/67.4.522. PMID: 3562543
10. Rappaport M., Hall K.M., Hopkins K., Belleza T., Cope D.N. Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1982; 63 (3): 118-123. PMID: 7073452
11. Meseguer-Henarejos A.B., Sánchez-Meca J., López-Pina J.A., Carles-Hernández R. Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth

form of sympathetic and parasympathetic hyperactivity during the intensive therapy and rehabilitation is a reliable indicator of its inefficiency.

The effectiveness of the intensive care and rehabilitation of patients with long-term impairment of consciousness, depending on the prosthetics of vital organs, can be objectively judged by neuromonitoring of the functional state of the autonomous nervous system.

Устранение симпатической гиперактивности — достоверный прогностический признак улучшения состояния пациента и регресса неврологической симптоматики.

Отсутствие динамики патологически измененных параметров variability ритма сердца в виде симпатической и парасимпатической гиперактивности в процессе интенсивной терапии и реабилитации достоверный показатель ее неэффективности.

Об эффективности интенсивной терапии и реабилитации лиц с длительным нарушением сознания, находящимся в зависимости от протезирования жизненно важных органов, можно объективно судить по нейромониторингу функционального состояния автономной нервной системы.

References

1. Kiryachkov Yu.Yu., Saltanov A.I., Khmelevsky Ya.M. Computed analysis of heart rate variability. New opportunities for anesthesiologist and doctors of other specialties. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2002; 1: 3-8. [In Russ.]
2. Malik M., Huikuri H., Lombardi F., Schmidt G.; e-Health/Digital Rhythm Study Group of the European Heart Rhythm Association. The purpose of heart rate variability measurements. *Clin. Auton. Res.* 2017; 27 (3): 139-140. DOI: 10.1007/s10286-017-0416-8. PMID: 28349277
3. Sadaka F., Pate D., Lakshmanan R. The FOUR score predicts outcome in patients after traumatic brain injury. *Neurocrit. Care.* 2012; 16 (1): 95-101. DOI: 10.1007/s12028-011-9617-5. PMID: 21845490
4. Jalali R., Rezaei M. A comparison of the Glasgow coma scale score with full outline of unresponsiveness scale to predict patients' traumatic brain injury outcomes in intensive care units. *Crit. Care Res. Pract.* 2014; 2014: 289803. DOI: 10.1155/2014/289803. PMID: 25013727
5. Teasdale G.M., Pettigrew L.E., Wilson J.T., Murray G., Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow outcome scale. *J. Neurotrauma.* 1998; 15 (8): 587-597. DOI: 10.1089/neu.1998.15.587. PMID: 9726258
6. Edlow B.L., Chatelle C., Spencer C.A., Chu C.J., Bodien Y.G., O'Connor K.L., Hirschberg R.E., Hochberg L.R., Giacino J.T., Rosenthal E.S., Wu O. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury. *Brain.* 2017; 140 (9): 2399-2414. DOI: 10.1093/brain/awx176. PMID: 29050383
7. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennett B., Katz D.I., Kelly J.P., Rosenberg J.H., Whyte J., Zafonte R.D., Zasler N.D. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002; 58 (3): 349-353. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349. PMID: 11839831
8. Kupas D.F., Melnychuk E.M., Young A.J. Glasgow coma scale motor component («Patient Does Not Follow Commands») performs similarly to total Glasgow coma scale in predicting severe injury in trauma patients. *Ann. Emerg. Med.* 2016; 68 (6): 744.e3-750.e3. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.06.017. PMID: 27436703
9. Bohannon R.W., Smith M.B. Assessment of strength deficits in eight paretic upper extremity muscle groups of stroke patients with hemiplegia. *Phys. Ther.* 1987; 67 (4): 522-525. DOI: 10.1093/ptj/67.4.522. PMID: 3562543
10. Rappaport M., Hall K.M., Hopkins K., Belleza T., Cope D.N. Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1982; 63 (3): 118-123. PMID: 7073452
11. Meseguer-Henarejos A.B., Sánchez-Meca J., López-Pina J.A., Carles-Hernández R. Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth

- Scale: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2018; 54 (4): 576-590. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04796-7. PMID: 28901119
12. Ciliberti M.P., Santoro F., Di Martino L.M., Rinaldi A.C., Salvemini G., Cipriani F., Triggiani A.J., Moscatelli F., Valenzano A., Di Biase M., Brunetti N.D., Cibelli G. Predictive value of very low frequency at spectral analysis among patients with unexplained syncope assessed by head-up tilt testing. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2018; 111 (2): 95-100. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.04.006. PMID: 28958870
 13. Brisinda D., La Brocca L., Sorbo A.R., Lombardi G., Fioravanti F., Fenici R. Psychophysiological evaluation of patients with transient loss of consciousness of uncertain origin. *Kardiol. Pol.* 2018; 76 (3): 566-573. DOI: 10.5603/KPa.2017.0254. PMID: 29297196
 14. Wang F.F., Xu L., Chen B.X., Cui M., Zhang Y. Anorexia with sinus bradycardia: a case report. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016; 48 (1): 180-182. PMID: 26885932
 15. Emren V., Kocabaş U. Is heart rate recovery index a predictive factor for cardioinhibitory syncope. *Kardiol. Pol.* 2018; 76 (2): 347-352. DOI: 10.5603/KPa.2017.0228. PMID: 29192954
 16. Chanavirut R., Tong-Un T., Jirakulsomchok D., Wyss J.M., Roysommuti S. Abnormal autonomic nervous system function in rural Thai men: a potential contributor to their high risk of sudden unexplained nocturnal death syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2017; 226: 87-92. DOI: 10.1016/j.ij-card.2016.10.001. PMID: 27792993
 17. Kim M.H., Choi E.J., Jang B.H., Kim K.S., Ko S.G., Choi I. Autonomic function in adults with allergic rhinitis and its association with disease severity and duration. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118 (2): 174-178. DOI: 10.1016/j.anaai.2016.11.012. PMID: 28041676
 18. Liccardi G., Salzillo A., Calzetta L., Cazzola M., Matera M.G., Rogliani P. Can bronchial asthma with an highly prevalent airway (and systemic) vagal tone be considered an independent asthma phenotype? Possible role of anticholinergics. *Respir. Med.* 2016; 117: 150-153. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.026. PMID: 27492525
 19. Kalla M., Herring N., Paterson D.J. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Auton. Neurosci.* 2016; 199: 29-37. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.08.016. PMID: 27590099
 20. Kabbach E.Z., Mazzucco A., Borghi-Silva A., Cabiddu R., Agnoletto A.G., Barbosa J.F., de Carvalho Junior L.C.S., Mendes R.G. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2221-2230. DOI: 10.2147/COPD.S134498. PMID: 28814850
 21. Gallo C., Bocchino P.P., Magnano M., Gaido L., Zema D., Battaglia A., Anselmino M., Gaita F. Autonomic tone activity before the onset of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017; 28 (3): 304-314. DOI: 10.1111/jce.13150. PMID: 27966276
 22. Esterov D., Greenwald B.D. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *Brain Sci.* 2017; 7(8): pii: E100. DOI: 10.3390/brainsci7080100. PMID: 28800081
 23. Majdan M., Brazinova A., Rusnak M., Leitgeb J. Outcome prediction after traumatic brain injury: comparison of the performance of routinely used severity scores and multivariable prognostic models. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2017; 8 (1): 20-29. DOI: 10.4103/0976-3147.193543. PMID: 28149077
 24. Hilz M.J., Aurnhammer F., Flanagan S.R., Intravooth T., Wang R., Hösl K.M., Pauli E., Koehn J. Eyeball pressure stimulation unveils subtle autonomic cardiovascular dysfunction in persons with a history of mild traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2015; 32 (22): 1796-1804. DOI: 10.1089/neu.2014.3842. PMID: 26192266
 25. Hilz M.J., Wang R., Markus J., Ammon F., Hösl K.M., Flanagan S.R., Winder K., Koehn J. Severity of traumatic brain injury correlates with long-term cardiovascular autonomic dysfunction. *J. Neurol.* 2017; 264 (9): 1956-1967. DOI: 10.1007/s00415-017-8581-1. PMID: 28770375
 26. Rogobete A.F., Sandesc D., Papurica M., Stoicescu E.R., Popovici S.E., Bratu L.M., Vernic C., Sas A.M., Stan A.T., Bedreag O.H. The influence of metabolic imbalances and oxidative stress on the outcome of critically ill poly-trauma patients: a review. *Burns Trauma.* 2017; 5: 8. DOI: 10.1186/s41038-017-0073-0. PMID: 28286784
 27. Zafar S.F., Postma E.N., Biswal S., Fleuren L., Boyle E.J., Bechek S., O'Connor K., Shenoy A., Jonnalagadda D., Kim J., Shafi M.S., Patel A.B., Rosenthal E.S., Westover M.B. Electronic health data predict outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care.* 2018; 28 (2): 184-193. DOI: 10.1007/s12028-017-0466-8. PMID: 28983801
 28. Abou El Fadl M.H., O'Phelan K.H. Management of traumatic brain injury: an update. *Neurol. Clin.* 2017; 35 (4): 641-653. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.06.003. PMID: 28962805
 29. Bartolo M., Bargellesi S., Castioni C.A., Intiso D., Fontana A., Copetti M., Scarponi F., Bonaiuti D.; Intensive Care and Neurorehabilitation Italian Study Group. Mobilization in early rehabilitation in intensive care unit patients with severe acquired cerebral injury: an observational study. *J. Rehabil. Med.* 2017; 49 (9): 715-722. DOI: 10.2340/16501977-2269. PMID: 28980699
 30. Martinell L., Nielsen N., Herlitz J., Karlsson T., Horn J., Wise M.P., Undén J., Rylander C. Early predictors of poor outcome after out-of-hospital car-
- Scale: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2018; 54 (4): 576-590. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04796-7. PMID: 28901119
12. Ciliberti M.P., Santoro F., Di Martino L.M., Rinaldi A.C., Salvemini G., Cipriani F., Triggiani A.J., Moscatelli F., Valenzano A., Di Biase M., Brunetti N.D., Cibelli G. Predictive value of very low frequency at spectral analysis among patients with unexplained syncope assessed by head-up tilt testing. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2018; 111 (2): 95-100. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.04.006. PMID: 28958870
 13. Brisinda D., La Brocca L., Sorbo A.R., Lombardi G., Fioravanti F., Fenici R. Psychophysiological evaluation of patients with transient loss of consciousness of uncertain origin. *Kardiol. Pol.* 2018; 76 (3): 566-573. DOI: 10.5603/KPa.2017.0254. PMID: 29297196
 14. Wang F.F., Xu L., Chen B.X., Cui M., Zhang Y. Anorexia with sinus bradycardia: a case report. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016; 48 (1): 180-182. PMID: 26885932
 15. Emren V., Kocabaş U. Is heart rate recovery index a predictive factor for cardioinhibitory syncope. *Kardiol. Pol.* 2018; 76 (2): 347-352. DOI: 10.5603/KPa.2017.0228. PMID: 29192954
 16. Chanavirut R., Tong-Un T., Jirakulsomchok D., Wyss J.M., Roysommuti S. Abnormal autonomic nervous system function in rural Thai men: a potential contributor to their high risk of sudden unexplained nocturnal death syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2017; 226: 87-92. DOI: 10.1016/j.ij-card.2016.10.001. PMID: 27792993
 17. Kim M.H., Choi E.J., Jang B.H., Kim K.S., Ko S.G., Choi I. Autonomic function in adults with allergic rhinitis and its association with disease severity and duration. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118 (2): 174-178. DOI: 10.1016/j.anaai.2016.11.012. PMID: 28041676
 18. Liccardi G., Salzillo A., Calzetta L., Cazzola M., Matera M.G., Rogliani P. Can bronchial asthma with an highly prevalent airway (and systemic) vagal tone be considered an independent asthma phenotype? Possible role of anticholinergics. *Respir. Med.* 2016; 117: 150-153. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.026. PMID: 27492525
 19. Kalla M., Herring N., Paterson D.J. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Auton. Neurosci.* 2016; 199: 29-37. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.08.016. PMID: 27590099
 20. Kabbach E.Z., Mazzucco A., Borghi-Silva A., Cabiddu R., Agnoletto A.G., Barbosa J.F., de Carvalho Junior L.C.S., Mendes R.G. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: how should we interpret it? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2221-2230. DOI: 10.2147/COPD.S134498. PMID: 28814850
 21. Gallo C., Bocchino P.P., Magnano M., Gaido L., Zema D., Battaglia A., Anselmino M., Gaita F. Autonomic tone activity before the onset of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017; 28 (3): 304-314. DOI: 10.1111/jce.13150. PMID: 27966276
 22. Esterov D., Greenwald B.D. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *Brain Sci.* 2017; 7(8): pii: E100. DOI: 10.3390/brainsci7080100. PMID: 28800081
 23. Majdan M., Brazinova A., Rusnak M., Leitgeb J. Outcome prediction after traumatic brain injury: comparison of the performance of routinely used severity scores and multivariable prognostic models. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2017; 8 (1): 20-29. DOI: 10.4103/0976-3147.193543. PMID: 28149077
 24. Hilz M.J., Aurnhammer F., Flanagan S.R., Intravooth T., Wang R., Hösl K.M., Pauli E., Koehn J. Eyeball pressure stimulation unveils subtle autonomic cardiovascular dysfunction in persons with a history of mild traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2015; 32 (22): 1796-1804. DOI: 10.1089/neu.2014.3842. PMID: 26192266
 25. Hilz M.J., Wang R., Markus J., Ammon F., Hösl K.M., Flanagan S.R., Winder K., Koehn J. Severity of traumatic brain injury correlates with long-term cardiovascular autonomic dysfunction. *J. Neurol.* 2017; 264 (9): 1956-1967. DOI: 10.1007/s00415-017-8581-1. PMID: 28770375
 26. Rogobete A.F., Sandesc D., Papurica M., Stoicescu E.R., Popovici S.E., Bratu L.M., Vernic C., Sas A.M., Stan A.T., Bedreag O.H. The influence of metabolic imbalances and oxidative stress on the outcome of critically ill poly-trauma patients: a review. *Burns Trauma.* 2017; 5: 8. DOI: 10.1186/s41038-017-0073-0. PMID: 28286784
 27. Zafar S.F., Postma E.N., Biswal S., Fleuren L., Boyle E.J., Bechek S., O'Connor K., Shenoy A., Jonnalagadda D., Kim J., Shafi M.S., Patel A.B., Rosenthal E.S., Westover M.B. Electronic health data predict outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care.* 2018; 28 (2): 184-193. DOI: 10.1007/s12028-017-0466-8. PMID: 28983801
 28. Abou El Fadl M.H., O'Phelan K.H. Management of traumatic brain injury: an update. *Neurol. Clin.* 2017; 35 (4): 641-653. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.06.003. PMID: 28962805
 29. Bartolo M., Bargellesi S., Castioni C.A., Intiso D., Fontana A., Copetti M., Scarponi F., Bonaiuti D.; Intensive Care and Neurorehabilitation Italian Study Group. Mobilization in early rehabilitation in intensive care unit patients with severe acquired cerebral injury: an observational study. *J. Rehabil. Med.* 2017; 49 (9): 715-722. DOI: 10.2340/16501977-2269. PMID: 28980699
 30. Martinell L., Nielsen N., Herlitz J., Karlsson T., Horn J., Wise M.P., Undén J., Rylander C. Early predictors of poor outcome after out-of-hospital car-

- diac arrest. *Crit. Care.* 2017; 21 (1): 96. DOI: 10.1186/s13054-017-1677-2. PMID: 28410590
31. *Osteraas N.D., Lee V.H.* Neurocardiology. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 140: 49-65. DOI: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00004-0. PMID: 28187814
 32. *Riganello F., Cortese M.D., Arcuri F., Dolce G., Lucca L., Sannita W.G.* Autonomic nervous system and outcome after neuro-rehabilitation in disorders of consciousness. *J. Neurotrauma.* 2016; 33 (4): 423-424. DOI: 10.1089/neu.2015.3906. PMID: 26203818
 33. *Allanson F., Pestell C., Gignac G.E., Yeo Y.X., Weinborn M.* Neuropsychological predictors of outcome following traumatic brain injury in adults: a meta-analysis. *Neuropsychol. Rev.* 2017; 27 (3): 187-201. DOI: 10.1007/s11065-017-9353-5. PMID: 28681109
 34. *Hung C.Y., Tseng S.H., Chen S.C., Chiu H.C., Lai C.H., Kang J.H.* Cardiac autonomic status is associated with spasticity in post-stroke patients. *NeuroRehabilitation.* 2014; 34 (2): 227-233. DOI: 10.3233/NRE-131027. PMID: 24401824
 35. *Hoarau X., Richer E., Dehail P., Cuny E.* Comparison of long-term outcomes of patients with severe traumatic or hypoxic brain injuries treated with intrathecal baclofen therapy for dysautonomia. *Brain Inj.* 2012; 26 (12): 1451-1463. DOI: 10.3109/02699052.2012.694564. PMID: 22725634
 36. *Lee H.S., Oh H.S., Shin J.H.* Paroxysmal autonomic instability with dystonia managed using chemodenervation including alcohol neurolysis and botulinum toxin type a injection: a case report. *Ann. Rehabil. Med.* 2015; 39 (2): 308-312. DOI: 10.5535/arm.2015.39.2.308. PMID: 25932429
 37. *Popovic-Maneski L., Aleksic A., Metani A., Bergeron V., Cobeljic R., Popovic D.B.* Assessment of spasticity by a pendulum test in SCI patients who exercise FES cycling or receive only conventional therapy. *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2018; 26 (1): 181-187. DOI: 10.1109/TNSRE.2017.2771466. PMID: 29324409
 38. *Rossetto O.* The binding of botulinum neurotoxins to different peripheral neurons. *Toxicon.* 2018; 147: 27-31. DOI: 10.1016/j.toxicon.2017.10.010. PMID: 29042309
 39. *Garrison M.K., Schmit B.D.* Flexor reflex decreases during sympathetic stimulation in chronic human spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 2009; 219 (2): 507-515. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.07.004. PMID: 19615998
 40. *Eldahan K.C., Rabchevsky A.G.* Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: systemic pathophysiology and methods of management. *Auton. Neurosci.* 2018; 209: 59-70. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.05.002. PMID: 28506502
 41. *Manogue M., Hirsh D.S., Lloyd M.* Cardiac electrophysiology of patients with spinal cord injury. *Heart Rhythm.* 2017; 14 (6): 920-927. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.02.015. PMID: 28215570

Поступила 08.05.18

Received 08.05.17

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

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

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

ПОДПИСКА

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

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

Морфологические признаки различных темпов наступления смерти

В. А. Путинцев¹, Д. В. Богомолов¹, Д. В. Сундуков²

¹ Российский центр судебно-медицинской экспертизы Минздрава России,
Россия, 125284, Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13

² Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Morphological Characteristics of Different Rates of Dying

Vladimir A. Putincev¹, Dmitry V. Bogomolov¹, Dmitry V. Sundukov²

¹ Russian Centre of Forensic Medical Expertise, Russian Ministry of Health,
12/13 Polikarpov Str., 125284 Moscow, Russia

² Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya, Moscow 117198, Russia

Цель исследования: научное обоснование и разработка доступных морфологических критериев, позволяющих устанавливать длительность умирания и темп наступления смерти.

Материалы и методы. Материал основного исследования — 206 выявленных случаев смерти у лиц с различным заранее известным процессом умирания, что и являлось критерием отбора из 1500 случаев смерти ($n=206$, 14%). Из них в рамках судебно-медицинской экспертизы — 110 случаев наблюдений, судебно-медицинского исследования трупа — 79 случаев и в рамках патологоанатомического вскрытия — 17 случаев. Объем выработки исходного материала составил от 30 до 57 случаев наблюдения в 5 группах. Для первого временного интервала было отобрано — 53 случая наблюдений, для второго — 30 наблюдений, для третьего — 32 наблюдения, для четвертого — 34 наблюдения и для пятого — 57 наблюдений. При исследовании материала применяли следующие методы: анализ сведений об обстоятельствах наступления смерти (по материалам дела), ретроспективный клинико-анатомический анализ, основной (классический) метод вскрытия трупов людей при секционных исследованиях и гистологическое исследование. Дополнительно применяли ИГХ-исследование, а также морфометрический, макроскопический и фотографический методы. Для точности и надежности полученных результатов исследования использовали морфолого-статистический анализ, который включал в себя как статистический анализ морфологических признаков, так и танатогенетический анализ случаев отобранного материала.

Результаты исследования. Разработали и научно обосновали методику установления 5-и темпов умирания по морфологическим признакам, систематизированным в морфологические комплексы: молниеносный темп $\leq 15-30$ мин; быстрый темп >30 мин — ≤ 2 ч; средний темп >2 — ≤ 6 ч; медленный темп >6 — ≤ 12 ч; длительный темп >12 ч. Апробация предложенного метода на валовом экспериментальном материале позволила для каждого морфологического комплекса установить диагностический предел суммарной значимости и, таким образом, усовершенствовать методику установления темпа умирания по морфологическим признакам для судебно-медицинской практики.

Заключение. Установленные в данной работе морфологические комплексы темпа наступления смерти послужат дальнейшему развитию не только судебно-медицинской танатологии, но и совершенствованию лечебно-профилактической помощи.

Ключевые слова: темп умирания; длительность (продолжительность) умирания; агональный период; вне-затная смерть; морфологические признаки; морфологический комплекс; танатогенез

The purpose of the study: scientific evidence and development of accessible morphological criteria that allow to determine the duration of dying and the rate of dying.

Materials and methods. The material of the main study included 206 identified deaths of persons with different pre-known processes of dying, which served as criterion for selection from 1500 deaths ($n=206$, 14%). Of these, 110 cases were observed by the forensic medical expertise, 79 cases were revealed by the forensic medical examination of the dead body and 17 cases were included after the postmortem autopsy. The sample included from 30 to 57 cases subdivided in 5 groups. 53 cases were selected for the first time interval, 30 observations for the second one, 32 observations for the third one, 34 observations for the fourth one and 57 observations for the fifth time interval. The following methods were used to study the material: analysis of information about the circumstances of death (based on the records), retrospective clinical and anatomical analysis, the main (classical) method of autopsy of human corpses in sectional studies and histological examination. In addition, an immunohistochemical test, as well as mor-

Адресс для корреспонденции:

Владимир Путинцев
E-mail: pv963@rambler.ru

Correspondence to:

Vladimir A. Putintsev
E-mail: pv963@rambler.ru

phometric, macroscopic and photographic methods were used. For the accuracy and reliability of the findings, morphological and statistical analysis was used, which included both statistical analysis of morphological characteristics and thanatogenetic analysis of the cases of the sampled material.

Study results. We developed and scientifically proved a methodology for determining 5 rates of dying according to the morphological characteristics systematized in morphological complexes: fulminant rate $\leq 15-30$ min; fast rate >30 min — ≤ 2 h; moderate rate >2 — ≤ 6 h; slow rate >6 — ≤ 12 h; lingering rate >12 h. Approbation of the proposed method on the gross experimental material allowed to set the diagnostic limit of the total significance for each morphological complex, and thereby, to improve the methodology of establishing the rate of dying in accordance to the morphological characteristics for the use in forensic practice.

Conclusion. The morphological complexes of the rate of dying established in this work would serve as a base for further development of not only forensic thanatology, but also for the aim of improving the medical and preventive care.

Keywords: rate of dying; duration of dying; agonal period; sudden death; morphological features; morphological complex; thanatogenesis

DOI:10.15360/1813-9779-2018-4-35-43

Введение

Определение продолжительности жизни человека при различных видах насильственной и ненасильственной смерти оказывает существенную помощь судебно-следственным органам при установлении истины в ходе раскрытия и расследования преступлений.

Установление длительности умирания человека, а также связанного с ним темпа наступления смерти по морфологическим признакам являются одной из наиболее старых и сложных проблем судебно-медицинской танатологии, до сих пор не получившей удовлетворительного решения. Темп наступления смерти зависит от ряда субъективных и объективных причин, которые могут ускорить или замедлить его и, тем самым, повлиять не только на длительность процесса умирания, но и на танатогенез в целом. С пониманием происходящих в умирающем организме процессов связаны своевременность, интенсивность и целенаправленность мер, направленных на реанимацию человека [1]. Прежде всего, это важно для объективизации процесса умирания во времени, что позволит адекватно оценить своевременность и полноту проведенных лечебных мероприятий. В связи с этим изучение длительности умирания и темпа наступления смерти по морфологическим признакам в ходе танатогенетического анализа при различных причинах насильственной и ненасильственной смерти с учетом влияния внешних и внутренних факторов послужит дальнейшему развитию не только судебно-медицинской танатологии, но и совершенствованию лечебно-профилактической помощи [2–5].

В настоящее время в судебной медицине в зависимости от скорости наступления смерти (темпа умирания) ее подразделяют на быструю (острую), наступающую мгновенно, внезапно, без агонального периода, и медленную (агональную), наступающую медленно и сопровождающуюся агонией, длящейся несколько минут или часов и более [4, 5]. Эта классификация основывается, прежде всего, на клинических и инструментальных призна-

Introduction

The determination of the life expectancy in different types of violent and non-violent death provides substantial assistance to the judicial and investigative authorities in establishing the truth in the investigation of crimes.

The determination of the duration of dying, as well as the associated rate of dying based on morphological characteristics is one of the oldest and most complex problems of forensic thanatology, which has not yet received a satisfactory solution. The rate of dying depends on a number of subjective and objective reasons that can accelerate or slow it down and thus affect not only the duration of the dying process, but also the thanatogenesis as a whole. The understanding of processes occurring in the dying organism is associated with the timeliness, intensity and purposefulness of measures aimed at resuscitation [1]. First of all, it is important to objectify the process of dying in relation to timing to assess the timeliness and completeness of the treatment adequately. In this regard, the study of the duration of dying and the rate of dying according to the morphological characteristics during thanatogenetic analysis at various causes of violent and non-violent death, taking into account the influence of external and internal factors, might contribute to further development of not only forensic thanatology, but also to improving preventive and medical care [2–5].

At present, in the forensic medicine, depending on the rate of dying, the death is considered fast (acute), coming instantly, suddenly, without agonal period, and slow (agonal), coming slowly and accompanied by agony, lasting several minutes or hours or more [4, 5]. This classification is based primarily on clinical and instrumental characteristics developed by physiologists and clinicians in the second half of the last century [6]. Such well-known scientists as Avdeev M.I., MD, Professor, corresponding member of the USSR Academy of Sciences (1957), Davydovsky I.V., MD, Professor, academician of the USSR AMS (1966), and Kasyanov M.I., MD, Professor (1954) pointed in their scientific works that death from any cause within 12

ках, разработанных физиологами и клиницистами еще во второй половине прошлого столетия [6]. О том, что наступление смерти в течение 12 часов, от каких бы причин она ни происходила, дает одинаковую морфологическую картину, на которую указывали в своих научных работах такие известные ученые, как д. м. н., профессор, член-корреспондент АНМ СССР Авдеев М. И. (1957), д. м. н., профессор, академик АМН СССР Давыдовский И. В. (1966), д.м.н., профессор Касьянов М. И. (1954). В своих работах они отмечали, что при быстро наступившей смерти в полостях сердца и крупных кровеносных сосудах обнаруживают жидкую кровь без свертков. Нахождение красных свертков крови также свидетельствует о коротком агональном периоде. При длительной агонии образуются желтовато-белые или белые свертки за счет повышения свертываемости крови. Из микроскопических признаков быстро наступившей смерти ими были описаны: резкое полнокровие капилляров и венозных сосудов, стазы, мелкие периваскулярные кровоизлияния, периваскулярный отек и др. Несмотря на то, что макро- и микроскопическая морфологическая картина острой смерти довольно охарактеризована благодаря научным трудам предыдущего поколения ученых, и не возникает трудностей с ее диагностикой, к сожалению, на сегодняшний день этого недостаточно для суждений о длительности и темпе умирания.

Необходимо также отметить, что установление длительности и темпа умирания является важным звеном танатогенетического анализа при разборе летальных случаев на клинико-анатомических конференциях при дифференциальной диагностике, например: острой массивной кровопотери с острым малокровием, внезапной и скоропостижной смертью (ВС и СС, соответственно) и т.д. Длительность интервала между сердечным приступом и моментом смерти позволяет выделить в группе СС быструю смерть (в пределах 60 минут — ВС) и СС с продолжительностью манифестации заболевания до 1 суток [7, 8]. И не случайно в формуле специальности — судебная медицина (шифр специальности: 14.03.05) в одном из пунктов ее приоритетных областей исследования указано — изучение причин и танатогенеза внезапной смерти, совершенствование методов ее диагностики и профилактики [9]. Все это объективно свидетельствует об актуальности подобного исследования и обусловило необходимость дальнейшего изучения морфологических изменений процесса умирания во времени при различных видах насильственной и ненасильственной смерти для совершенствования методов диагностики темпа наступления смерти в судебно-следственной практике, а также в решении вопросов здравоохранения. В связи с чем коллективом авторов ФГБУ «РЦСМЭ» МЗ РФ в течение нескольких лет разрабатывается проблема установления темпа наступления смерти и длительности умирания по

hours presents the same morphological pattern. In their works, they noted that liquid blood without clots was found in the heart cavities and large blood vessels after rapid death. The presence of red blood clots also indicates a short agonal period. In the case of prolonged agony, off-white or white clots are formed due to increased blood clotting. They described the following microscopic signs of fast death: precipitous plethora of capillaries and veins, stases, small perivascular hemorrhages, perivascular edema, etc. Although the macro- and microscopic morphological presentation of acute death is sufficiently described by scientific works of the previous generation of scientists, and there are no difficulties with its diagnosis, unfortunately, today it is not enough to make judgments about the duration and rate of dying.

It should also be noted that the determination of the duration and rate of dying is an important part of thanatogenetic analysis while assessing lethal cases at clinical-anatomical conferences in the process of differential diagnosis, for example: between acute massive blood loss and acute anemia, sudden and unexpected death (SD and UD, respectively), etc. The duration of the interval between the heart attack and the moment of death makes it possible to distinguish rapid death in the UD group (SD within 60 minutes) and UD with the duration of the disease manifestation for up to 1 day [7, 8]. And it is no accident that the formula of the specialty, i.e. forensic medicine (code of specialty: 14.03.05), contains the study of the causes and thanatogenesis of sudden death, improvement of methods of its diagnosis and prevention as one of the items of its principle areas of research [9]. All this objectively indicates the relevance of such a study and necessitated further study of the morphological changes in the process of dying with time in different types of violent and non-violent death, in order to improve methods of diagnosis of the rate of dying in forensic practice, as well as in addressing public health issues. In this connection, the team of authors of the Russian Center of Forensic Medicine under the Ministry of Health of the Russian Federation has been studying the problem of establishing the rate of dying and the duration of dying according to morphological data for several years [10, 11]. The introduction of molecular biology methods in the study of the terminal state morphology is urgent [12, 13], especially in view of the efforts of clinicians to predict the outcome of resuscitation [14, 15].

The purpose of the study was to accumulate scientific evidence and develop accessible morphological criteria that allow to determine the duration of dying and the rate of dying.

Materials and Methods

The material of the main study included 206 identified deaths of persons with different pre-known processes of dying, which was the criterion for selection from 1500 deaths ($n=206$, 14%). Of these, 110 cases were observed in

морфологическим данным [10, 11]. Актуальным является внедрение методов молекулярной биологии в изучение морфологии терминальных состояний [12, 13], особенно ввиду усилия клиницистов по прогнозированию исхода реанимации [14, 15].

Цель исследования — научное обоснование и разработка доступных морфологических критериев, позволяющих устанавливать длительность умирания и темп наступления смерти.

Материал и методы

Материал основного исследования — 206 выявленных случаев смерти у лиц с различным заранее известным процессом умирания, что и являлось критерием отбора из 1500 случаев смерти ($n=206$, 14%). Из них в рамках судебно-медицинской экспертизы — 110 случаев наблюдений, судебно-медицинского исследования трупа — 79 случаев и в рамках патологоанатомического вскрытия — 17 случаев. Распределение летальных случаев с заранее известным процессом умирания по непосредственной причине смерти и длительности умирания представили в табл. 1. Выборку материала в основном проводили с его редуцированием на группы с учетом длительности умирания по следующим временным интервалам агонального периода: 1) $\leq 15-30$ минут; 2) > 30 минут ≤ 2 часов; 3) $> 2 \leq 6$ часов; 4) > 6 часов ≤ 12 часов; 5) > 12 часов. Объем выработки исходного материала составил от 30 до 57 случаев наблюдения в 5 группах. Для первого временного интервала было отобрано — 53 случая наблюдений (группа 1, $n=53$), для второго — 30 наблюдений (группа 2, $n=30$), для третьего — 32 наблюдения (группа 3, $n=32$), для четвертого — 34 наблюдения (группа 4, $n=34$) и для пятого — 57 наблюдений (группа 5, $n=57$) (рисунок).

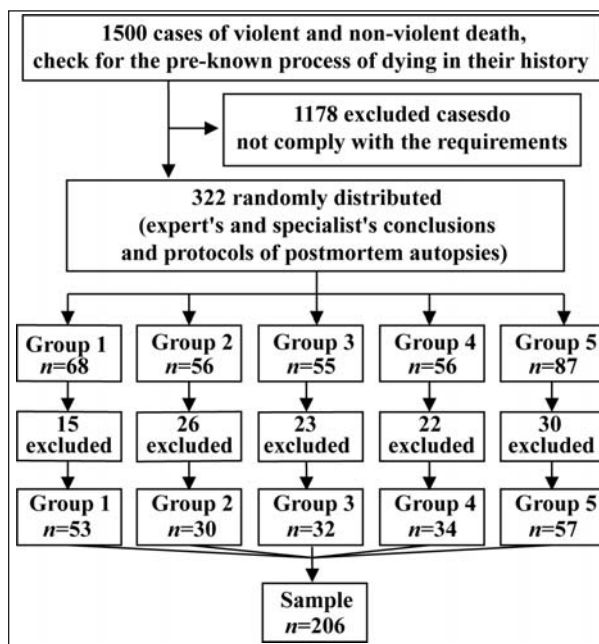


Рис. 1. Схема выборки материала.

Fig. 1. Sampling flow-chart.

Примечание. Cases — случаев; of violent and non-violent death, check for the pre-known process of dying in their history — насильственной и ненасильственной смерти, проверяемых на заранее известный процесс умирания в их истории; excluded — исключенных; do not comply with the requirements — не удовлетворяющих требованиям; randomly distributed (expert's and specialist's conclusions and protocols of postmortem autopsies) — случайно распределенных (заклучений эксперта и специалиста, и протоколов патологоанатомических вскрытий); group — группа; sample — выборка.

Таблица 1. Непосредственные причины смерти и длительность умирания исследуемых лиц.
Table 1. Immediate causes of death and duration of dying of the studied subjects.

Parameters	Values of parameters in groups					Total
	1 st	2 nd	3 ^d	4 th	5 th	
Groups						
Duration of dying	$\leq 15-30$ min	> 30 min ≤ 2 h	> 2 h ≤ 6 h	> 6 h ≤ 12 h	> 12 h	
Causes of death	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	
Death from injury (extensive and/or severe destruction of the body and its parts)	16	5	2	1	2	26
Complications of trauma, which directly resulted in death:						
blood loss	10	9	10	9	6	44
shock	6	5	3	2	2	18
embolism	2	1	1	1	1	6
compression of organs with blood	—	1	1	1	2	5
Asphyxia	14	2	1	1	2	20
Electric shock	1	1	1	1	4	8
Hypothermia	—	2	1	2	2	7
Thermal burns	—	1	1	3	10	15
Poisoning	1	1	5	7	9	23
Sudden death (cardiovascular diseases)	3	2	6	6	17	34
Total	53	30	32	34	57	206

Примечание. Parameters — показатели; values of ... in groups — значения ... в группах; duration of dying — длительность умирания; causes of death — причины смерти; death from injury (extensive and/or severe destruction of the body and its parts) — смерть от травмы (обширные и/или грубые разрушения тела и отдельных его частей); complications of trauma, which directly resulted in death — осложнения травмы, которые непосредственно привели к смерти; blood loss — кровопотеря; shock — шок; embolism — эмболия; compression of organs with blood — сдавление органов кровью; asphyxia — асфиксия; electric shock — электротравма; hypothermia — общее охлаждение; thermal burns — термические ожоги; poisoning — отравления; sudden death (cardiovascular diseases) — внезапная смерть (заболевания сердечно-сосудистой системы); total — всего.

При исследовании исходного материала применяли следующие методы: анализ сведений об обстоятельствах наступления смерти (по материалам дела), ретроспективный клинко-анатомический анализ, основной (классический) метод вскрытия трупов людей при секционных исследованиях, гистологическое исследование, а также ИГХ-исследование, по нашим данным об экспрессии фибриногена в легких (табл. 2), вносящее вклад в разрешение проблемы установления темпа и длительности умирания. Дополнительно применяли морфометрический, макроскопический и фотографический методы. В одном из случаев смерти от фульминантного сепсиса (молниеносная форма сепсиса) для исследования аутопсийного материала впервые применили метод ПЦР (полимеразная цепная реакция).

Для точности и надежности полученных результатов исследования использовали морфолого-статистический анализ, который включал в себя как статистический анализ морфологических признаков, так и танатогенетический анализ случаев отобранного материала [16, 17]. Танатогенетический (полуколичественный) анализ [16] позволил составить суждение о непосредственной причине смерти и темпе умирания, а также сформулировать клинко-анатомический эпикриз как необходимый компонент для морфолого-статистического анализа (табл. 1). При статистическом анализе вычислили средние баллы и их ошибки, средние квадратичные отклонения, доверительные интервалы, провели корреляционный анализ данных морфологических признаков. Оценку достоверности проводили по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными, если *p* составлял 95% и более процентов ($p < 0,05–0,01$). Обработку данных осуществляли с помощью лицензионной версии пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis System) и стандартных математических таблиц «Microsoft Excel».

Результаты и обсуждение

На основе анализа полученных результатов определили 34 неспецифических морфологических признака (критерия) с высокой частотой встречаемости (табл. 2). В 1-й группе ($n=53$) наблюдения случаев насильственной и ненасильственной смерти, выявили 12 морфологических признаков. Во 2-й и 3-й группах ($n=30$ и $n=32$, соответственно) — по 6 морфологических признаков. В 4-й и 5-й группах ($n=34$ и $n=57$, соответственно) — по 5 морфологических признаков.

На заключительном этапе исследования данные признаки были использованы в морфолого-математическом моделировании процесса умирания, на основании которого разработали и научно обосновали методику установления длительности и темпа умирания по морфологическим признакам. В ходе исследования выявили, что субъективная экспертная оценка признаков по приведенным позициям различается в зависимости от навыка эксперта и стажа его работы, что отрицательно сказывается на доказательственном значении выводов или суждений. Для совершенствования данного метода судебно-медицинской практики разработали таблицу, позволяющую установить пять вариантов темпа наступления смерти по 5-и морфологическим ком-

the forensic medical expert examination, 79 cases in the forensic medical examination of the dead body and 17 cases in the postmortem autopsy. The distribution of lethal outcomes with a pre-known process of dying in accordance to the immediate cause of death and duration of dying is presented in Table 1. The sampling was mainly carried out with its reduction into groups taking into account the duration of dying in the following time intervals of the agonal period: 1) $\leq 15–30$ minutes; 2) > 30 minutes ≤ 2 hours; 3) $> 2 \leq 6$ hours; 4) > 6 hours ≤ 12 hours; 5) > 12 hours. The baseline sample included from 30 to 57 cases of observation in 5 groups. For the first time interval, 53 cases were selected (group 1, $n=53$), 30 observations for the second one (group 2, $n=30$), 32 observations for the third one (group 3, $n=32$), 34 observations for the fourth one (group 2, $n=34$) and 57 observations for the fifth time interval (group 5, $n=57$) (figure).

The following methods were used to study the material: analysis of information about the circumstances of death (based on the case records), retrospective clinical and anatomical analysis, the main (classical) method of autopsy of human corpses in sectional studies, histological study, as well as immunohistochemical study, according to our data on the expression of fibrinogen in the lungs (table 2), contributing to the resolution of the problem of establishing the rate and duration of dying. In addition, morphometric, macroscopic and photographic methods were used. In one case of death from fulminant sepsis, the method of PCR (polymerase chain reaction) was applied for the first time to study the autopsy material.

For the accuracy and reliability of the findings, morphological and statistical analysis was used, which included both statistical analysis of morphological characteristics and thanatogenetic analysis of the cases of the sampled material [16, 17]. The thanatogenetic (semi-quantitative) analysis [16] allowed to make a judgment about the immediate cause of death and the rate of dying, as well as to formulate clinical and anatomical epicrisis as a necessary component for morphological and statistical analysis (table. 1). During the statistical analysis, we calculated the average scores and their errors, the mean square deviations, confidence intervals, and conducted a correlation analysis of these morphological characteristics. The significance was assessed according to the *t*-test. Differences were considered significant, if *p* was 95% or more ($p < 0.05–0.01$). Data processing was carried out using the licensed version of the SAS (Statistical Analysis System) application package and standard mathematical tables «Microsoft Excel».

Results and Discussion

Based on the analysis of the findings, 34 non-specific morphological features (criteria) with a high frequency of occurrence were determined (table 2). In group 1 ($n=53$), the analysis of violent and non-violent deaths identified 12 morphological features. In groups 2 and 3 ($n=30$ and $n=32$, respectively) 6 morphological features were identified. In groups 4 and 5 ($n=34$ and $n=57$, respectively), 5 morphological features were identified.

At the final stage of the study, these features were used in the morphological and mathematical modeling of the process of dying, on the basis of which a methodology for determining the duration

Таблица 2. Морфологические признаки для установления темпа наступления смерти.

Показатель	Описание признаков	Индекс значимости
Морфологический комплекс I: молниеносный темп наступления смерти		
X1	полное отсутствие или крайне слабая выраженность отека легких и мозга	0,29
X2	свежие ареактивные кровоизлияния в паренхиму легких и мозга	0,16
X3	набухание нейронов ретикулярной формации головного мозга с очаговым ареактивным кариолизом и цитолизом без выраженной глиальной реакции	0,16
X4	полнокровие капилляров внутренних органов, особенно легких и коры почек	0,19
X5	острые изменения миокарда по типу диффузной фрагментации и/или цитолиза, волнообразной извитости кардиомиоцитов и другие признаки сердечного танатогенеза	0,18
X6	отсутствие т. н. шоковой перестройки гемодинамики	0,24
X7	в надпочечниках состояние клеток коры демонстрирует высокое содержание липидов	0,18
X8	наличие первичной мочи в капсулах почечных клубочков	0,2
X9	быстрое развитие аутолиза в селезенке и др. органах	0,26
X10	специализированные сосудистые структуры легких и мозга в виде так называемых замыкающих артерий при быстром умирании являют картину спазма	0,19
X11	иммуногистохимическое выявление (коричневая окраска) незначительной экспрессии фибриногена в ткани легкого	0,18
X12	отсутствие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, или ДВС-синдрома (полное отсутствие микротромбов или их наличие только в одном органе) и респираторного дистресс-синдрома	0,19
Морфологический комплекс II: быстрый темп наступления смерти		
X1	начальный отек головного мозга	0,28
X2	в коре головного мозга появляются ишемические изменения пирамидных нейронов, а в стволе головного мозга закономерно наблюдаются явления сателлитоза и очаговой нейронафагии клеточных элементов с признаками кариолиза	0,26
X3	в почках уже появляются признаки централизации кровообращения	0,27
X4	в легких отмечается примесь к интраальвеолярному транссудату фибриногена, что, вероятно, отражает возникновение начальных признаков респираторного дистресс-синдрома взрослых, закономерно развивающегося в ответ на повреждение	0,28
X5	в надпочечниках на этих сроках непременно имеются зоны делипоидизации в сетчатой зоне	0,28
X6	аутолиз селезенки и других органов менее выражен, а скорость его развития замедлена	0,27
Морфологический комплекс III: средний темп наступления смерти		
X1	выраженный отек головного мозга	0,24
X2	в коре головного мозга ишемические изменения пирамидных нейронов становятся распространенными, появляются единичные пикноморфные нейроны, в стволе головного мозга закономерно наблюдаются явления сателлитоза и очаговой нейронафагии клеточных элементов с признаками кариолиза	0,23
X3	в почках уже появляются выраженные признаки централизации кровообращения	0,13
X4	в легких отмечается примесь к интраальвеолярному транссудату фибрина, что, вероятно, отражает возникновение признаков респираторного дистресс-синдрома взрослых, закономерно развивающегося в ответ на повреждение (после 8 часов в легких появляются сначала интравенулярные и интракапиллярные лейкостазы, затем диапедез лейкоцитов в альвеолы даже при интактных бронхах)	0,23
X5	в надпочечниках непременно имеются зоны делипоидизации в сетчатой и внутренней трети пучковой зонах	0,24
X6	признаки ДВС-синдрома	0,25
Морфологический комплекс IV: медленный темп наступления смерти		
X1	в стволе головного мозга выраженный сателлитоз и нейронафагия	0,12
X2	в легких различимый при применении рутинных окрасок РДСВ, который подтверждается ИГХ исследованием	0,12
X3	в почках на фоне централизации кровообращения появляются дистрофические и начальные некротические изменения канальцевого аппарата	0,13
X4	прогрессирующие признаки ДВС-синдрома	0,13
X5	в надпочечниках прогрессирующая делипоидизация пучковой зоны	0,29
Морфологический комплекс V: длительный темп наступления смерти		
X1	в легких, где помимо отмеченной выше примеси фибрина к альвеолярному транссудату, встречались очаговые интраальвеолярные или панбронхиальные скопления лейкоцитов с примесью фибрина, т.е. развилась гнойно-фибринозная пневмония, при этом фибрин утрачивал сетчатую структуру, становился плотным, эозинофильным, а местами уже встречались сформированные гиалиновые мембраны	0,8
X2	в ткани коры и ствола мозга нарастает отек и образуются глиальные узелки смешанного строения на месте погибших нейронов	0,9
X3	в надпочечниках участки делипоидизации имеются в пучковой зоне, и становятся тотальными в сетчатой, что выражается в хорошем окрашивании	0,8
X4	в надпочечниках встречаются очаги цитолиза	0,8
X5	скорость развития аутолиза замедлена, выраженность незначительная	0,9

Table 2. Morphological features to establish the rate of dying.

Parameter	Feature description	Index of significance
Morphological complex I: fulminant rate of dying		
X1	complete absence or extremely mild severity of pulmonary and brain edema	0.29
X2	fresh areactive hemorrhages in the parenchyma of the lungs and brain	0.16
X3	swelling of neurons of the reticular formation with focal areactive karyolysis and cytolysis without a pronounced glial reaction	0.16
X4	plethora of capillaries of the internal organs, especially lungs and kidney cortex	0.19
X5	acute myocardial changes in the form of diffuse fragmentation and/or cytolysis, wave-like tortuosity of cardiomyocytes and other signs of cardiac thanatogenesis	0.18
X6	the lack of so-called shock adjustment of hemodynamics	0.24
X7	in the adrenal glands, the state of the cortical cells shows a high content of lipids	0.18
X8	the presence of primary urine in the glomerular capsules	0.2
X9	rapid development of autolysis in the spleen and other organs	0.26
X10	specialized vascular structures of the lungs and brain in the form of the so-called «arteria obturatoria» in the case of fast dying present a pattern of a spasm	0.19
X11	immunohistochemical detection (brown color) of insignificant expression of fibrinogen in lung tissue	0.18
X12	the absence of disseminated intravascular coagulation, or DIC syndrome (complete absence of microthrombi or their presence only within one organ) and respiratory distress syndrome	0.19
Morphological complex II: fast rate of dying		
X1	initial brain edema	0.28
X2	ischemic changes in pyramidal neurons appear in the cerebral cortex; and in the brain stem, the signs of satellitosis and focal neuronophagy of cellular elements with signs of karyolysis are naturally observed	0.26
X3	there are signs of centralization of blood circulation in kidneys	0.27
X4	in the lungs, there is an impurity to the intraalveolar transudate of fibrinogen, which probably reflects the development of the initial signs of respiratory distress syndrome in adults, naturally developing in response to the damage	0.28
X5	in the adrenal glands, at this period, there certainly are areas of delipidation in the reticular zone	0.28
X6	autolysis of the spleen and other organs is less pronounced, and the rate of its development is decelerated	0.27
Morphological complex III: moderate rate of dying		
X1	severe brain edema	0.24
X2	ischemic changes in pyramidal neurons in the cerebral cortex spread; solitary pyknomorph neurons appear; and in the brain stem, the signs of satellitosis and focal neuronophagy of cellular elements with signs of karyolysis are naturally observed	0.23
X3	there are signs of centralization of blood circulation in kidneys	0.13
X4	in the lungs, there is an impurity to the intraalveolar transudate of fibrin, which probably reflects the development of the initial signs of respiratory distress syndrome in adults, naturally developing in response to the damage (intravascular and intracapillary leukostasis first appear in lungs 8 hours later, then diapedesis in the alveoli appear, even in the presence of intact bronchi)	0.23
X5	in the adrenal glands, there certainly are areas of delipidation in the reticular zone and inner third of the zona fasciculata	0.24
X6	signs of DIC syndrome	0.25
Morphological complex IV: slow rate of dying		
X1	in the brain stem, there is pronounced satellitosis and neuronophagia	0.12
X2	in the lungs, RDS distinguishable due to application of routine stains, which is confirmed by an IHC study	0.12
X3	in kidneys, on the background of centralization of the circulation, initial dystrophic and necrotic changes of the tubular apparatus appear	0.13
X4	progressing signs of DIC syndrome	0.13
X5	in the adrenal glands, progressive delipidation of the zona fasciculata	0.29
Morphological complex V: lingering rate of dying		
X1	in the lungs, where in addition to the above-noted admixture of fibrin to the alveolar transudate, there were intraalveolar or panbronchial focal deposits of leukocytes with an admixture of fibrin, i.e., suppurative and fibrinous pneumonia developed; at that, the fibrin lost the reticular structure and became dense and eosinophilic; sometimes hyaline membranes were found	0.8
X2	in the tissue of the cortex and the brain stem, edema increases and glial nodules of mixed structure are formed at the site of the dead neurons	0.9
X3	in adrenal glands, sections of delipidation are in the zona fasciculata and become total in the reticular zone, resulting in a good staining	0.8
X4	in the adrenal glands, there are foci of cytolysis	0.8
X5	the rate of autolysis is decelerated, the severity is insignificant	0.9

плексам с описанием морфологических признаков и указанием диагностического предела их суммарной значимости (табл. 2). Диагностический предел суммарной значимости для каждого морфологического комплекса установили при апробации предложен-

and rate of dying on morphological grounds was developed and scientifically substantiated. The study revealed that the subjective expert evaluation of the characteristics of the above parameters differs depending on the skill of the expert and the work ex-

ного метода на валовом экспертном материале. Для первого комплекса диагностическим пределом суммарной значимости морфологических признаков является величина — 1,21; для второго комплекса — 0,82; для третьего — 0,66; для четвертого — 0,39 и пятого — 2,1. Данная таблица представляет собой справочный материал для оценки по суммарной диагностической значимости выявленных признаков длительности умирания и темпа наступления смерти в судебно-медицинской практике.

Таким образом, в нашей работе установили морфологические комплексы темпа наступления смерти. Полученные данные можно оценить с нескольких позиций. Во-первых, они имеют практическое судебно-медицинское значение, т.к. позволяют более точно и обоснованно отвечать на вопросы следственных органов о переживании травмы, о способности смертельно раненых к активным целенаправленным действиям и т. п. Во-вторых, показанный нами морфологический эквивалент танатогенеза во временном отношении имеет значение для понимания общепатологических процессов. В то время как клинические его параллели уже были давно описаны [18, 19], морфологическая сторона до сих пор была изучена недостаточно. В-третьих, значение данной работы заключается в возможности анализа общебиологической закономерности разрушения такой сложной гомеостатической системы, как организм человека во временной шкале. В частности, нашло подтверждение блестящее обобщение академика Саркисова Д. С. о временной градации разрушения подуровней функциональных систем организма в процессе танатогенеза [19]. Наконец, наша работа имеет некоторое философское значение в части демонстрации закономерностей разрушения иерархически устроенных функциональных систем. Понятие таких систем используется в медицине со времен академика Анохина П. К., но их разрушение не вызывало до сих пор пристального внимания патологов и судебных медиков [20]. В частности, продемонстрировано, что наиболее ранние изменения происходят в гомеостатических наиболее древних системах гемокрикуляции, однако, их распад наблюдается, напротив, в последнюю очередь, а первым необратимо разрушается субстрат высшей нервной деятельности.

Заключение

Полученные результаты изучения морфологических изменений основных гомеостатических систем организма человека при различных категориях и видах смерти позволяют диагностировать темп наступления смерти с агональным периодом до 12 часов в виде пяти временных промежутков.

На основании морфолого-статистического анализа морфологических признаков в случаях смерти лиц с заранее известным процессом умирания подтвердили ранее установленные и выделили новые (всего 34) информативные неспецифические

переживания, которые неблагоприятно влияют на доказательную ценность выводов или суждений. Для улучшения этого метода судебной практики, была разработана таблица, позволяющая установить пять вариантов темпа наступления смерти в 5 морфологических комплексах с описанием морфологических признаков и диагностическим пределом их суммарной значимости (таблица 2). Диагностический предел суммарной значимости для каждого морфологического комплекса был установлен в ходе апробации предложенного метода на валовом экспертном материале. Для первого комплекса, диагностический предел суммарной значимости морфологических признаков составляет — 1,21; для второго комплекса — 0,82; для третьего — 0,66; для четвертого — 0,39 и для пятого — 2,1. Эта таблица является справочным материалом для оценки суммарной диагностической значимости выявленных признаков длительности и темпа наступления смерти в судебной практике.

Поэтому, морфологические комплексы темпа наступления смерти были установлены в нашей работе. Полученные данные можно оценить с нескольких позиций. Во-первых, они имеют практическое судебно-медицинское значение, т.к. позволяют более точно и обоснованно отвечать на вопросы следственных органов о переживании травмы, о способности смертельно раненых к активным целенаправленным действиям и т. п. Во-вторых, показанный нами морфологический эквивалент танатогенеза во временном отношении имеет значение для понимания общепатологических процессов. В то время как клинические его параллели уже были давно описаны [18, 19], морфологическая сторона до сих пор была изучена недостаточно. В-третьих, значение данной работы заключается в возможности анализа общебиологической закономерности разрушения такой сложной гомеостатической системы, как организм человека во временной шкале. В частности, нашло подтверждение блестящее обобщение академика Саркисова Д. С. о временной градации разрушения подуровней функциональных систем организма в процессе танатогенеза [19]. Наконец, наша работа имеет некоторое философское значение в части демонстрации закономерностей разрушения иерархически устроенных функциональных систем. Понятие таких систем используется в медицине со времен академика Анохина П. К., но их разрушение не вызывало до сих пор пристального внимания патологов и судебных медиков [20]. В частности, продемонстрировано, что наиболее ранние изменения происходят в гомеостатических наиболее древних системах гемокрикуляции, однако, их распад наблюдается, напротив, в последнюю очередь, а первым необратимо разрушается субстрат высшей нервной деятельности.

Conclusion

The results of the study of morphological changes in the basic homeostatic systems of the human body in different categories and types of death allow diagnosing the rate of dying with agonal period up to 12 hours in the form of five time intervals.

On the basis of morphological and statistical analysis of morphological features in cases of deaths

морфологические признаки (критерии) с высокой частотой встречаемости.

При помощи морфолого-математического моделирования патологических процессов умирания, абстрагируясь от основной причины смерти на относительно интактном фоне наблюдения, разработали и научно обосновали методику [1] установления 5-и темпов умирания по морфологическим признакам, систематизированным в комплексы:

- 1) молниеносный темп, при котором агональный период составлял $\leq 15-30$ минут;
- 2) быстрый темп, при котором агональный период составлял > 30 минут — ≤ 2 часов;
- 3) средний темп, когда агональный период составлял > 2 — ≤ 6 часов;
- 4) медленный темп, при котором агональный период составлял > 6 часов — ≤ 12 часов;
- 5) длительный темп, при котором агональный период составлял > 12 часов.

Литература

1. Путицев В.А., Богомолов Д.В., Богомолова И.Н., Денисова О.П. Определение длительности и темпа умирания по морфологическим признакам (методические рекомендации). М.: ФГБУ РЦСМЭ; 2017: 32.
2. Туманов Э.В., Кильдюшов Е.М., Соколова З.Ю. Судебно-медицинская танатология. М.: ЮрИнфоЗдрав; 2011: 172. ISBN 978-5-903416-05-9
3. Золотокрылина Е.С. Терминальные состояния: определения понятия, характеристика стадий, клиническое значение. *Бюл. экпер. биологии и медицины*. 2000; Прил. 2: 6-8.
4. Хохлов В.В. Судебная медицина. Руководство. 3-е изд. Смоленск; 2010: 992. ISBN 5-7977-0002-6
5. Попов В.Л., Ковалев А.В., Ягмуров О.Д., Толмачев И.А. Судебная медицина. М.: Юридический центр; 2016: 512. ISBN 978-5-94201-703-3
6. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 463. ISBN 978-5-9704-0508-2
7. Бокерия Л.А., Ревихвили А.Ш., Неминущий Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 272. ISBN 978-5-9704-2450-6
8. Соседко Ю.И. Внезапная смерть при травме рефлексогенных зон тела. М.: ВМедА; 1996: 120.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). т. 1-3. Женева: ВОЗ; 1995-1998.
10. Богомолов Д.В., Богомолова И.Н., Караваева И.Е. Перспективы использования методов иммуногистохимии в судебно-медицинской танатологии. *Суд.-мед. экспертиза*. 2009; 52 (6): 32–37. PMID: 20088137
11. Hasleton P.S. Adult respiratory distress syndrome - a review. *Histopathology*. 1983; 7 (3): 307-332. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1983.tb02247.x. PMID: 6347862
12. Лопатин-Брэмзен А.С. Лекарственный шок. М.: Медпрактика; 2001: 195. ISBN 5-901011-14-7
13. Фаллер Дж.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. М.: Бином; 2017: 256. ISBN 978-5-9518-0436-5
14. Мороз В.В., Марченко Д.Н., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Овезов А.М., Лихванцев В.В. Периперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 6-12. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12
15. Пермяков Н.К., Хучуа А.В., Туманский В.А. Постреанимационная энцефалопатия. М.: Медицина; 1986: 240.
16. Джуваляков П.Г., Богомолов Д.В., Збруева Ю.В., Кабакова С.С. Танатогенетический анализ в патологии и судебной медицине. Астрахань; 2016: 107. ISBN: 978-5-905639-13-5
17. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина; 2002: 240. ISBN 5-225-04151-5
18. Пермяков Н.К., Туманский В.А. Особенности патологоанатомической диагностики ионно-осмотических осложнений интенсивной терапии и реанимации (методические рекомендации). М.: Минздрав СССР; 1982: 29.
19. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина; 1988: 333. ISBN 5-225-00138-6
20. Анохин П.К. Избранные труды. Кибернетика функциональных систем. М.: Медицина; 1998: 400. ISBN 5-225-04399-2

Поступила 11.04.18

with a pre-known process of dying, we confirmed previously established informative nonspecific morphological features (criteria) and identified new ones (in total, 34) with a high frequency of occurrence.

Using morphological and mathematical modeling of pathological processes of dying, abstracting from the main cause of death on a relatively intact background of observation, we developed and scientifically justified the procedure [21] for identification of 5 rates of dying based on morphological features systematized in the complexes:

- 1) fulminant rate with the agonal period of $\leq 15-30$ min;
- 2) fast rate with the agonal period of >30 min — ≤ 2 h;
- 3) moderate rate with the agonal period of >2 — ≤ 6 h;
- 4) slow rate with the agonal period of >6 — ≤ 12 h;
- 5) lingering rate with the agonal period of >12 h.

References

1. Putintsev V.A., Bogomolov D.V., Bogomolova I.N., Denisova O.P. Determination of duration and speed of dying according to morphological features (guidelines). Moscow: FGBU RTSSME; 2017: 32. [In Russ.]
2. Tumanov E.V., Kildyushov E.M., Sokolova Z.Yu. Forensic medical thanatology. Moscow: YurInfoZdrav; 2011: 172. ISBN 978-5-903416-05-9. [In Russ.]
3. Zolotokrylina E.S. Terminal states: definitions, characteristics of stages, clinical significance. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2000; Suppl 2: 6-8. [In Russ.]
4. Khokhlov V.V. Forensic medicine. Guidance. 3rd ed. Smolensk; 2010: 992. ISBN 5-7977-0002-6. [In Russ.]
5. Popov V.L., Kovalev A.V., Yagmurov O.D., Tolmachev I.A. Forensic medicine. Moscow: Yuridichesky Tsentr; 2016: 512. ISBN 978-5-94201-703-3. [In Russ.]
6. Mayansky D.N. Lectures on clinical pathology. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 463. ISBN 978-5-9704-0508-2. [In Russ.]
7. Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Nemimushchy N.M. Sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 272. ISBN 978-5-9704-2450-6. [In Russ.]
8. Sosedko Yu.I. Sudden death in trauma to reflexogenic areas of the body. Moscow: VMedA; 1996: 120. [In Russ.]
9. International Statistical Classification of diseases and related health problems. Tenth revision (ICD-10). v. 1-3. Geneva: World Health Organization; 1995-1998. [In Russ.]
10. Bogomolov D.V., Bogomolova I.N., Karavaeva I.E. Prospects for using immunohistochemical methods in forensic medical thanatology. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2009; 52 (6): 32–37. PMID: 20088137. [In Russ.]
11. Hasleton P.S. Adult respiratory distress syndrome - a review. *Histopathology*. 1983; 7 (3): 307-332. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1983.tb02247.x. PMID: 6347862
12. Lopatin-Bremzen A.S. Medicinal shock. Moscow: Medpraktika; 2001: 195. ISBN 5-901011-14-7. [In Russ.]
13. Faller J.M., Shilds D. Molecular biology of the cell. Guidance for doctors. Moscow: Binom; 2017: 256. ISBN 978-5-9518-0436-5. [In Russ.]
14. Moroz V.V., Marchenko D.N., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Ovezov A.M., Likhvantsev V.V. Perioperative predictors of unfavorable outcome of vascular surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 6-12. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12. [In Russ., In Engl.]
15. Permyakov N.K., Khuchua A.V., Tumansky V.A. Postresuscitative encephalopathy. Moscow: Meditsina Publishers; 1986: 240. [In Russ.]
16. Dzhuvalyakov P.G., Bogomolov D.V., Zbrueva Yu.V., Kabakova S.S. Thanatogenetic analysis in pathology and forensic medicine. Astrakhan; 2016: 108. ISBN: 978-5-905639-13-5. [In Russ.]
17. Avtandilov G.G. Fundamentals of quantitative pathological anatomy. Moscow: Meditsina Publishers; 2002: 240. ISBN 5-225-04151-5. [In Russ.]
18. Permyakov N.K., Tumansky V.A. Features of pathological diagnostics of ion-osmotic complications of intensive care (guidelines). Moscow: Minzdrav SSSR; 1982: 29. [In Russ.]
19. Sarkisov D.S. Essays on the history of general pathology. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 333. ISBN 5-225-00138-6. [In Russ.]
20. Anokhin P.K. Selected works. Cybernetics of functional systems. Moscow: Meditsina Publishers; 1998: 400. ISBN 5-225-04399-2. [In Russ.]

Received 11.04.18

Морфологические изменения в зависимости от содержания клозапина и его метаболитов в легких и сыворотке крови (экспериментальное исследование)

О. Л. Романова¹, Д. В. Сундуков¹, А. М. Голубев^{1,2}, М. Л. Благодоров¹

¹ Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

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

Morphological Changes Depending on the Content of Clozapine and its Metabolites in the Lungs and Serum (Experimental Study)

Olga L. Romanova¹, Dmitriy V. Sundukov¹, Arkady M. Golubev², Mikhail I. Blagoderov¹

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

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

Цель исследования: оценить морфологические изменения в легких в зависимости от концентрации клозапина и его основных метаболитов в ткани легкого и сыворотке крови.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на беспородных крысах-самцах массой 290–350 г в возрасте 20 недель ($n=15$). Животных разделили на 3 группы: 1-я — контрольная (интактные крысы) ($n=5$); 2-я — отравление клозапином ($n=5$); 3-я — отравление комбинацией клозапина с этанолом ($n=5$). Клозапин вводили перорально в дозе 150 мг на кг массы животного под общим обезболиванием; спирт вводили совместно с клозапином перорально в дозе 5 мл на кг массы животного. Дальнейшее исследование проводили через 24 часа после введения препаратов животным 2-й и 3-й групп. После эвтаназии животных методом декапитации образцы ткани легких заливали в парафин по общепринятой методике. Далее изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые исследовали с помощью световой микроскопии на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S (Япония) при увеличении $\times 200$ и $\times 400$. Оценивали наличие следующих патологических признаков: расстройство кровообращения (полнокровие, кровоизлияния, наличие сладжа), наличие ателектазов и дистелектазов, наличие эмфиземы, клеточной реакции (увеличение числа лейкоцитов), слущивание эпителия в просвет бронхов. Химико-токсикологическое исследование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-детектором Agilent Technologies 430 Triple Quad LC/MS (Германия). Для получения хроматограмм применяли программу Agilent Mass Hunter Workstation for series tripple Quadrapole vers. B06.00 build 6.0.6.25.4sp4.

Для обработки хроматограмм использовали программу Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis vers. B 07.00 build 7.0.457.0. Оценивали содержание клозапина, норклозапина и клозапин-N-оксида в сыворотке крови и гомогенате легких крыс.

Результаты исследования. Через 24 часа во 2-й группе животных отметили наличие ателектазов и дистелектазов в ткани легких, а также ее инфильтрацию лейкоцитами; в 3-й группе — артериальное полнокровие, клеточную реакцию (увеличение числа лейкоцитов, ателектазы и дистелектазы, утолщение межалвеолярных перегородок). Через 24 часа в легких животных 3-й группы концентрация клозапина возросла в 22,2 раза, норклозапина — в 6,6 раза, клозапин-N-оксида — в 6,2 раза по сравнению со 2-й группой; в сыворотке крови — в 5,7, в 2,0 и в 4,6 раз, соответственно.

Заключение. При отравлении клозапином в сочетании с этанолом развивается комплекс патологических изменений в легких, более выраженных по сравнению с изолированным воздействием клозапина как монопрепарата. При этом концентрация клозапина и его метаболитов в легочной ткани и сыворотке крови выше при его поступлении в организм в комбинации с этанолом.

Ключевые слова: норклозапин; клозапин-N-оксид; легкие; этанол; криминальные отравления; токсикология

The purpose of the study: to assess the morphological changes in the lungs depending on the content of clozapine and its metabolites in the lungs and serum.

Адресс для корреспонденции:

Ольга Романова
E-mail: olgpharm@ya.ru

Correspondence to:

Olga Romanova
E-mail: olgpharm@ya.ru

Materials and methods. The experiments were performed on male outbred rats weighing 290-350 g at the age of 20 weeks ($n=15$). The animals were divided into 3 groups: Group 1 — reference group (intact rats) ($n=5$); Group 2 — poisoning with clozapine ($n=5$); Group 3 — poisoning with a combination of clozapine with ethanol ($n=5$). Clozapine was administered orally at a dose of 150 mg per kg of animal's body weight under general anesthesia; alcohol was administered together with clozapine orally at a dose of 5 ml per kg of animal's body weight. Further study was carried out 24 hours after administration of drugs to animals of the 2nd and 3rd groups. After euthanasia of the animals by decapitation, tissue samples of lungs were embedded in paraffin according to the standard technique. Then 5- μ m thick histological sections were made and examined using light microscopy with the aid of a Nikon Eclipse E-400 microscope equipped with a video system based on the Wattec 221S camera (Japan) at magnification of $\times 200$ and $\times 400$. The following pathological patterns were assessed: disorder of blood circulation (hyperemia, hemorrhage, and sludge), the presence of atelectasis and dystelectasis, the presence of emphysema, the cellular response (an increase in the white blood cell count), and desquamation of epithelium into the lumen of the bronchi. A chemical and toxicological study was performed on a high-performance liquid chromatograph with mass detector Agilent Technologies 430 Triple Quad LC/MS (Germany). To obtain chromatograms, the following software was used: Agilent Mass Hunter Workstation for series tripple Quadrapole vers. B06.00 build 6.0.6.25.4sp4.

The following software was used for processing chromatograms: Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis vers. B 07.00 build 7.0.457.0. Serum and lung homogenate levels of clozapine, norclozapine, and clozapine-N — oxide were evaluated.

Results. In 24 hours, animals in the 2nd group exhibited atelectasis and dystelectasis in the lung tissue, and leukocyte infiltration; in the 3rd group, arterial hyperemia, cellular response (an increase in the white blood cell count), atelectasis and dystelectasis, and thickening of interalveolar septa were revealed. In 24 hours, in the lungs of animals of the 3rd group, the concentration of clozapine increased by 22.2-fold, norclozapine by 6.6-fold, and clozapine-N-oxide by 6.2-fold as compared to the 2nd group; in serum it increased by 5.7-, 2.0- and 4.6-fold, respectively.

Conclusion. In the case of poisoning with clozapine in combination with ethanol, a complex of pathological changes in the lungs develops, which is more severe than the isolated effect of clozapine administered as a single drug. The concentration of clozapine and its metabolites in the lung tissue and blood serum is higher when it enters the body in combination with ethanol.

Keywords: norclozapine; clozapine-N-oxide; lungs; ethanol; criminal poisoning; toxicology

DOI:10.15360/1813-9779-2018-4-44-51

Введение

Характерной чертой отравлений атипичным нейролептиком клозепином является тяжелое течение и высокая летальность, достигающая, по данным отечественных авторов, 18–20%, по данным зарубежных авторов — 10% [1, 2].

Клозапин (Лепонекс, Азалептин, Клазарил, Ипрокс, Лапенакс, Лепотекс) — это нейролептик с выраженным седативным эффектом. По химическому строению он представляет собой трициклическое соединение, молекулы которого имеют элементы сходства с производными 1,4-бензодиазепина. Фармакологическое действие клозапина складывается из нескольких эффектов и включает в себя блокаду центральных и периферических холинорецепторов, α -адренорецепторов, серотониновых и гистаминовых рецепторов, торможение высвобождения дофамина пресинаптической мембраной. Единого мнения о том, какой из этих механизмов преобладает, на сегодняшний день не существует. Тем не менее, большинство исследователей считает наиболее значимыми центральные холинолитические эффекты [3].

Клозапин относится к так называемым функциональным ядам. При подозрении на отравление им необходимо проведение судебно-медицинского исследования. Диагностика в подобных случаях производится комплексно с учетом всех доступных данных: клинико-anamnestических, патологоана-

Introduction

Poisoning with an atypical antipsychotic clozapine results in a severe course and high mortality rate reaching 18–20%, according to Russian studies, and 10%, according to international studies [1, 2].

Clozapine (Leponex, Azaleptin, Clazarile, Ibrox, Lapenas, Lepotex) is an antipsychotic with significant sedative effect. According to the chemical structure, Clozapine represents a tricyclic compound molecular structure of which is similar to the derivatives of 1,4-benzodiazepine. Several pharmacological effects of clozapine include blockade of central and peripheral cholinergic receptors, α -adrenoreceptors, serotonin and histamine receptors, inhibition of the release of dopamine by the presynaptic membrane. There is no consensus on which mechanism prevails. However, most researchers consider central cholinolytic effects to be the most significant [3].

Clozapine is a so-called functional poison. Forensic examination should be performed when poisoning is suspected. In such cases, the diagnostic process is a comprehensive one, taking into account all the available data: clinical data and medical history, autopsy data, histomorphological and quantitative analysis of the clozapine levels in biological fluids of the body.

There is a large number of cases of criminal poisoning with clozapine. The most profound suppressive effect on the human body is typical for the combined

томических, гистоморфологических, количественного анализа содержания клозапина в биологических средах организма.

Отмечается большое число случаев криминальных отравлений клозапином. Наиболее глубокое супрессивное действие на организм человека характерно для сочетанного приема клозапина и этанола, что часто используется злоумышленниками в преступных целях [4].

Для клозапина характерен узкий терапевтический индекс (высшая суточная доза — 600 мг, смертельная — 2 г.) [5, 6], что повышает риск возникновения случайных отравлений, в том числе, смертельных, поэтому очень важная роль отводится исследованию биологических жидкостей (крови, мочи) и внутренних органов [7].

Согласно данным литературы, клозапин кумулирует в головном мозге и легких [8]. Тем не менее, особенности патогенеза изменений во внутренних органах, в частности, в легких при сочетанном воздействии клозапина и этанола, изучены недостаточно.

Цель исследования — оценить морфологические изменения в легких в зависимости от концентрации клозапина и его основных метаболитов в ткани легкого и сыворотке крови.

Материал и методы

Эксперименты проводили на 15 беспородных крысах-самцах массой 290–350 г. в возрасте 20 недель. Животных разделили на 3 группы: 1-я — контрольная (интактные крысы, $n=5$); 2-я — отравление клозапином ($n=5$); 3-я — отравление комбинацией клозапина с этанолом ($n=5$).

Клозапин вводили перорально в дозе 150 мг на кг массы животного под общим обезболиванием; этиловый спирт вводили в сочетании с клозапином перорально в дозе 5 мл на кг массы животного. Дальнейшее исследование проводили через 24 часа после введения препаратов животным 2-й и 3-й групп.

Животных всех групп выводили из эксперимента путем декапитации. Образцы ткани легких фиксировали стандартно в 4% нейтральном параформальдегиде и далее обрабатывали по общепринятой методике. Изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм, наносили на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали методом световой микроскопии на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S (Япония) при увеличении $\times 200$ и $\times 400$.

Химическое исследование сыворотки крови крыс и гомогената их легких проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-детектором Agilent Technologies 430 Triple Quad LC/MS (Германия). Для обработки хроматограмм использовали программу Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis vers. B 07.00 build 7.0.457.0.

Содержание животных и работу с ними проводили в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позво-

intake of clozapine and ethanol, which is often used by criminals for criminal purposes [4].

Clozapine is characterized by a narrow therapeutic index (the highest daily dose is 600 mg, the lethal dose is 2 g) [5, 6], which increases the risk of accidental poisoning, including fatal ones, therefore, a study of biological fluids (blood, urine) and internal organs is crucial [7].

According to the literature, clozapine accumulates in the brain and lungs [8]. However, the pathogenesis of changes in the internal organs, in particular, in the lungs, with the combined effects of clozapine and ethanol, has not been sufficiently studied.

The purpose of the study: to assess the morphological changes associated with the content of clozapine and its metabolites in the lungs and serum.

Materials and Methods

The experiments were carried out on 15 outbred male rats weighing 290–350 g. at the age of 20 weeks. The animals were divided into 3 groups: Group 1 — reference group (intact rats); Group 2 — poisoning with clozapine; Group 3 — poisoning with a combination of clozapine with ethanol.

Clozapine was administered orally at a dose of 150 mg per kg of animal's body weight under general anesthesia; ethanol was administered together with clozapine orally at a dose of 5 ml per kg of animal's body weight. Further study was carried out 24 hours after administration of drugs to animals of the 2nd and 3rd groups.

Animals of all groups were removed from the experiment by decapitation. Lung tissue samples were fixed in 4% neutral paraformaldehyde and further processed according to the standard procedure. Histological sections, 5 μ m thick, were placed on glass slides and stained with hematoxylin and eosin. Then histological sections were examined using light microscopy by means of a Nikon Eclipse E-400 microscope with a video system based on the Watec 221S camera (Japan) at magnification of $\times 200$ and $\times 400$.

Chemical study of rats' blood serum and their lung homogenate was performed by a high-performance liquid chromatography with mass detection (HPLC-MS/MS) using a high-performance liquid chromatograph with a mass detector Agilent Technologies 430 Triple Quad LC/MS (Germany). The following software was used for processing chromatograms: Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis vers. B 07.00 build 7.0.457.0.

Animals were kept and all works with them were carried out in accordance with Order No.755 of the Ministry of Health of the USSR dated 12.08.1977 and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 18.03.1986).

Statistical processing of the study results was carried out in MS Excel. To verify a histological change in the qualitative analysis, the Fisher test was used.

Results and Discussion

24 hours after the administration of clozapine, precipitous circulatory disorder (severe plethora of capillaries of interalveolar septa and venous plethora) was found in animals' lungs. Interstitial edema developed. Alveolar hemorrhages were observed.

ночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986 г.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе MS Excel. Для подтверждения достоверности появления того или иного гистологического изменения при проведении качественного анализа применяли критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Через 24 часа после введения клозапина в легких животных отмечали резкое нарушение кровообращения (выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и венозное полнокровие). Развивался интерстициальный отек. Наблюдали альвеолярные кровоизлияния.

В группе 2, получавшей клозапин как монопрепарат, при сравнении с контролем методом Фишера, достоверно отмечали наличие ателектазов и дистелектазов.

Через 24 часа после комбинированного введения клозапина и этанола отмечали полнокровие, кровоизлияния в альвеолы и межальвеолярные перегородки, повреждение бронхиального эпителия, утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека и инфильтрации лейкоцитами. Обнаруживали эритроциты в просвете бронхов и альвеол. Отметили случаи развития интерстициального отека (рис. 1, а).

Достоверными в группе 3 можно считать следующие морфологические изменения: артериальное полнокровие, клеточную реакцию — увеличение числа лейкоцитов, утолщение межальвеолярных перегородок, ателектазы и дистелектазы (рис. 1, б, с).

Таким образом, при сочетанном воздействии клозапина и этанола наблюдали более глубокие патоморфологические изменения в легких по сравнению с изолированным воздействием клозапина. Аналогичные данные нами были получены ранее при исследовании морфологических изменений в сердце крыс [9].

Содержание клозапина и его основных метаболитов — норклозапина и клозапин-N-оксида в сыворотке крови и гомогенате легких животных анализировали по валидированной методике [8]. Полученные данные представлены в таблице.

Как следует из данных, представленных в табл., содержание клозапина в сыворотке крови было в 5,7, норклозапина — в 2,0, а клозапин-N-оксида — в 4,6 раз выше в группе 3, получавшей клозапин и этанол по сравнению с группой 2, получавшей клозапин в виде монопрепарата.

Сходные данные получили при химико-токсикологическом исследовании гомогената легких крыс. Через 24 часа у животных, получавших этанол и клозапин, содержание клозапина в легких было в 22,2 раза, норклозапина — в 6,6 раза, а клозапин-N-оксида — в 6,2 раза выше по сравнению с группой 2, получавшей клозапин изолированно. Достаточно высокие значения ошибки средней,

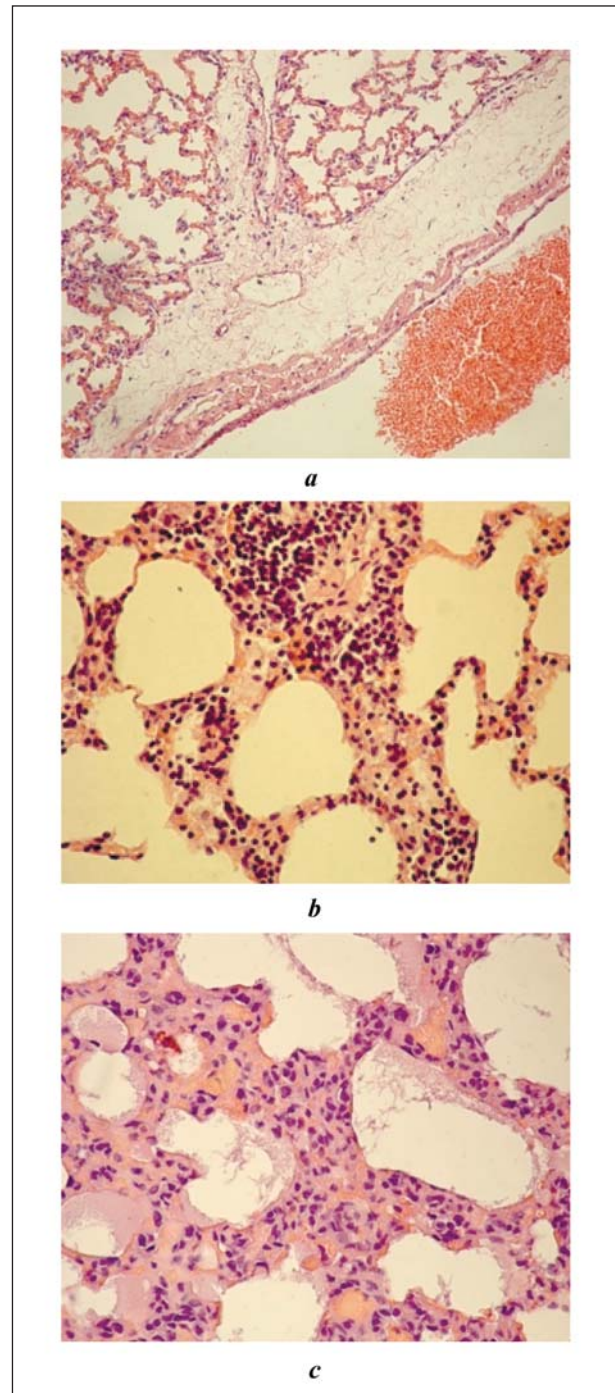


Рис. 1. Препарат легкого крысы через 24 часа после отравления клозапином и этанолом.

Примечание. а — интерстициальный отек, ув. $\times 200$; б — клеточная реакция (увеличение числа лейкоцитов), ув. $\times 400$; с — клеточная реакция (увеличение числа лейкоцитов), утолщение межальвеолярных перегородок, ув. $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 1. Specimen of rat's lung 24 hours after poisoning with clozapine and ethanol.

Note. а — interstitial edema, magnification $\times 200$; б — response (an increase in the white blood cell count), magnification $\times 400$; с — cell response (increased number of white blood cells), thickening of interalveolar septa, magnification $\times 400$. Hematoxylin and eosin staining.

Содержание клозапина и его метаболитов в сыворотке крови и гомогенате легких у крыс. The levels of clozapine and its main metabolites in blood serum and homogenate of rats' lungs.

Parameters	The value of parameters in groups			
	blood serum, $\mu\text{g/ml}$		lung homogenate, $\mu\text{g/g}$	
	Group 2	Group 3	Group 2	Group 3
Clozapine	$0.28 \pm 0.089^*$	1.42 ± 0.33	$458.03 \pm 107.95^*$	10177.45 ± 891.45
Norclozapine	1.28 ± 0.41	2.52 ± 0.60	$274.48 \pm 104.93^*$	1808.96 ± 317.28
Clozapine-N-oxide	$0.05 \pm 0.01^*$	0.23 ± 0.10	$1.90 \pm 0.34^*$	11.80 ± 3.55

Note. * — significant differences between groups, $P \leq 0.05$.

Примечание. Parameters — показатели; Values of ... in groups — показатели в группах; blood serum — сыворотка крови; lung homogenate — гомогенат легких; Clozapine — клозапин; Norclozapine — норклозапин; Clozapine-N-oxide — клозапин-N-оксид. * — достоверные различия между группами при $p \leq 0.05$.

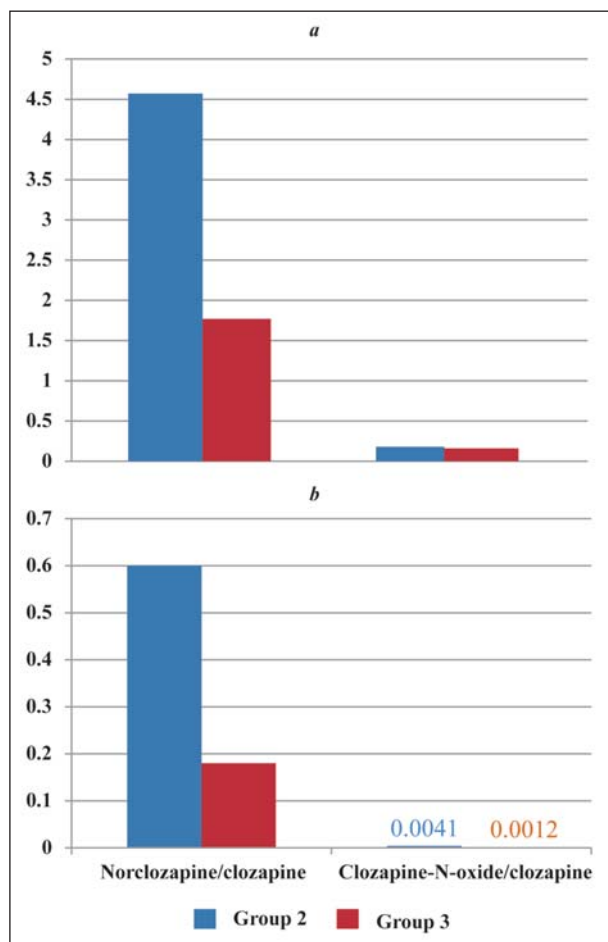


Рис. 2. Соотношение метаболит/клозапин в сыворотке крови (a) и гомогенате легкого (b) крыс.

Fig. 2. The metabolite/clozapine ratio in serum (a) and lung homogenate (b) of rats.

полученные при проведении химико-токсикологического исследования, возможно, обусловлены генетической неоднородностью подопытных животных и малой выборкой.

Более высокое содержание клозапина и его метаболитов (норклозапина и клозапин-N-оксида) в легких соответствовало появлению в них более выраженных и разнообразных гистоморфологических изменений.

Соотношение норклозапин/клозапин в сыворотке крови крыс группы 2, получавшей клозапин

In Group 2 treated with clozapine as a single-drug therapy, there were atelectasis and dystelectasis as compared to the reference group using the Fisher test.

There were hyperemia, alveolar and interalveolar septa hemorrhages, damage to the bronchial epithelium, and thickening of the interalveolar septa due to edema and infiltration by leukocytes 24 hours after concomitant administration of clozapine and ethanol. Red blood cells were found in the bronchial lumen and alveoli. Cases of interstitial edema were observed (fig. 1, a).

The following morphological changes can be considered significant in Group 3: arterial plethora, cellular response (an increase in the leukocyte count), thickening of interalveolar septa, atelectasis and dystelectasis (fig. 1, b, c).

Therefore, the combined effects of clozapine and ethanol showed deeper pathomorphological changes in the lungs compared to the isolated effects of clozapine. Similar data were obtained earlier in the study of morphological changes in rat hearts [9].

The levels of clozapine and its main metabolites, norclozapine and clozapine-N-oxide, in blood serum and homogenate of animal lungs were analyzed using a validated procedure [8]. The acquired data are presented in the table.

Data presented in the table demonstrate that the level of clozapine in serum was 5.7-fold, norclozapine 2.0-fold and clozapine-N-oxide 4.6-fold higher in group 3 receiving clozapine and ethanol as compared to group 2 receiving clozapine in the form of a single-drug therapy.

Similar data were obtained in chemical and toxicological study of the rats' lung homogenate. The level of clozapine in the lungs was 22.2-fold, norclozapine 6.6-fold, and clozapine-N-oxide 6.2-fold higher than in group 2 receiving clozapine alone. Relatively high values of the error of mean obtained during the chemical and toxicological study may be explained by genetic heterogeneity of experimental animals and a small sample.

A higher concentration of clozapine and its metabolites (norclozapine and clozapine-N-oxide) in the lungs corresponded to the development of more pronounced and diverse histomorphological changes in them.

Fig. 2 demonstrates the metabolite/clozapine ratio in rat's blood serum and their lung homogenate. The nor-

как монопрепарат, составило 4,57, а соотношение клозапин-N-оксид/клозапин — 0,18. В группе 3, получавшей клозапин и этанол, соотношение норклозапин/клозапин составило 1,77, а соотношение клозапин-N-оксид/клозапин — 0,16.

Соотношение норклозапин/клозапин в гомогенате легких крыс в группе 2, получавшей клозапин, составило 0,60, а соотношение клозапин-N-оксид/клозапин — 0,0041. В группе 3, получавшей комбинацию клозапина и этанола, соотношение норклозапин/клозапин составило 0,18, а соотношение клозапин-N-оксид/клозапин — 0,0012.

На рис. 2 соотношения метаболит/клозапин в сыворотке крови крыс и гомогенате их легких представлены в графическом виде.

В основе патологических процессов, наблюдаемых в легких животных групп 2 и 3, лежит, вероятно, повышение свертываемости крови, связанное с механизмом действия клозапина, и непосредственное повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла под действием самого клозапина, что согласуется с данными ряда авторов [3, 10, 11].

Резкое повышение агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, наблюдаемое и при изолированном отравлении клозапином, и при комбинированном отравлении клозапином и этанолом, вероятно, связано с блокадой 5-HT₃-рецепторов в тромбоцитах, что также согласуется с данными литературы [5]. В ответ на экзогенное воздействие на легкие, форменные элементы крови слипаются, образуя сгустки. Кровенаполнение различных отделов микроциркуляторного русла становится неравномерным. Это отрицательно сказывается и на микроциркуляции, и на тканевом метаболизме, что приводит к усугублению гипоксии и ацидозу тканей [12, 13]. Сходную картину наблюдали как в проведенных нами ранее исследованиях [14], так и в данном эксперименте.

Под воздействием клозапина нарушаются свойства сурфактанта. Это, в свою очередь, приводит к возникновению ателектазов [15, 16]. В проведенном эксперименте ателектазы и дистелектазы появлялись во 2-й и 3-й группах животных.

В легких крыс, получавших клозапин и его комбинацию с этанолом, вероятно, происходит повреждение эндотелия микроциркуляторного русла легких и альвеолярного эпителия, что может быть связано с непосредственным альтерирующим действием на них клозапина, а также с резким усилением процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждением антиоксидантной системы защиты крови. Это подтверждается рядом работ [11, 17, 18].

В публикациях последних лет показано, что в результате непосредственного влияния гипоксии образуются ряд биологически активных веществ, которые оказывают дальнейшее повреждающее воздействие на эндотелиальную мембрану, в частности, в легких из поврежденных тучных клеток высвобождается гистамин, а также ряд ферментов, вызываю-

clozapine/clozapine ratio in blood serum of rats of group 2 receiving clozapine as a single-drug preparation was 4.57, and the clozapine-N-oxide/clozapine ratio was 0.18. In group 3 receiving clozapine and ethanol, the norclozapine/clozapine ratio was 1.77, and the clozapine-N-oxide/clozapine ratio was 0.16. The norclozapine/clozapine ratio in the lung homogenate of rats of group 2 receiving clozapine was 0.60, and the clozapine-N-oxide/clozapine ratio was 0.0041. In group 3 receiving clozapine and ethanol, the norclozapine/clozapine ratio was 0.18, and the clozapine-N-oxide/clozapine ratio was 0.0012.

Pathological processes observed in the lungs of animals of groups 2 and 3 are probably based on increased blood coagulation associated with the mechanism of action of clozapine and a direct damage to the endothelium of the microcirculatory vessels under the effect of clozapine itself, which is consistent with the data of several authors [3, 10, 11].

A precipitous increase in the aggregation activity of red blood cells and platelets observed in both isolated poisoning with clozapine and combined poisoning with clozapine and ethanol, probably, is associated with blockade of 5-HT₃-receptors in platelets, which is also consistent with the literature data [5]. In response to exogenous effects on the lungs, blood cells stick together forming sludge. The blood supply of the various parts of the microvasculature becomes heterogeneous. This has a negative effect on microcirculation and tissue metabolism, which leads to worsening of tissue hypoxia and acidosis [12, 13]. A similar picture was observed both in our earlier studies [14] and in this experiment.

The properties of surfactant are impaired under the effect of clozapine. This, in turn, leads to the emergence of atelectasis [15, 16]. In the experiment, atelectasis and dystelectasis developed in the 2nd and 3rd groups of animals.

In lungs of rats receiving clozapine and its combination with ethanol, endothelium of the microcirculatory bed of the lungs and alveolar epithelium may be damaged, which may be associated with a direct alteration effect of clozapine on them, as well as with a precipitous increase in the lipid peroxidation (LPO) and damage to the antioxidant system of blood protection. This is confirmed by a number of works [11, 17, 18].

Recent publications have demonstrated that due to direct influence of hypoxia, a number of biologically active substances (particularly, histamine) are formed, which have a further damaging effect on the endothelial membrane and causing releasing the various proteolytic enzymes from the damaged mast cells in the lungs. Increased concentration of histamine in blood exacerbates bronchospasm and post-capillary vasoconstriction. This leads to an increase in pressure in the pulmonary capillaries and an active release of the fluid in the interstitium [19–22]. It can be assumed that this mechanism is the basis

щих протеолиз. Увеличение концентрации гистамина в крови усугубляет бронхоспазм и посткапиллярную вазоконстрикцию. Это приводит к увеличению давления в легочных капиллярах и активному выходу жидкости в интерстиций [19–22]. Можно предположить, что данный механизм лежит в основе развития интерстициального отека у животных, включенных в проведенный эксперимент.

Кроме того, патологические процессы, происходящие в легких, могут быть обусловлены присутствием цитокинов, к которым относятся такие вещества, как интерлейкины (ИЛ-1-18), интерфероны (ИФН- α , - β , - γ), кахектины (факторы некроза опухоли), колониестимулирующие факторы и ряд других [23–25].

Все вышеперечисленное, наряду с нарушением микроциркуляции в легких, вызывает значительное повышение проницаемости легочных капилляров, а также развитие отека, что наблюдалось в проведенном ранее [14] и в данном эксперименте.

В последующем развиваются клеточная реакция: кумуляция в легких нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов), интерстициальный и альвеолярный отек, ателектазы и дистелектазы, расстройства гемо- и лимфомикроциркуляции, нарушается проходимость бронхиол [26].

Указанные изменения приводят к нарушению газообмена в легких, нарастанию респираторной гипоксии, гипоксемии и ухудшению биомеханики легких [27].

В ходе проведения химико-токсикологического исследования гомогената легких более высокое содержание клоzapина и его метаболитов — норклоzapина и клоzapин-N-оксида отметили в группе животных, получавших комбинацию клоzapина и этанола. Этанол, вероятно, приводит к усилению кумуляции клоzapина в легких.

Заключение

При отравлении клоzapинном в сочетании с этанолом развивается комплекс морфологических изменений в легких, более выраженных по сравнению с изолированным воздействием клоzapина как монопрепарата. При этом концентрация клоzapина

for the development of interstitial edema in animals included in the experiment.

In addition, pathological processes occurring in the lungs may be due to the presence of cytokines, which include such substances as interleukins (IL-1-18), interferons (IFN- α , - β , - γ), cachectins (tumor necrosis factors), colony stimulating factors and a number of others [23–25].

All of the above, along with impairment of microcirculation in the lungs, causes a significant increase in the permeability of pulmonary capillaries, as well as the development of edema, which was observed in the previous [14] and this experiment.

Then, the cellular reaction develops: accumulation neutrophils, macrophages, and lymphocytes in lungs, interstitial and alveolar edema, atelectasis and dystelectasis, disorders of hemo — and lymphomicrocirculation; the patency of the bronchioli is impaired [26].

These changes lead to the impairment of gas exchange in the lungs, the increase in respiratory hypoxia, hypoxemia and deterioration of lung biomechanics [27].

During the chemical-toxicological study of the lung homogenate, higher levels of clozapine and its metabolites, norclozapine and clozapine-N-oxide, were found in the group of animals that received a combination of clozapine and ethanol. Ethanol probably leads to increased accumulation of clozapine in the lungs.

Conclusion

In the case of poisoning with clozapine in a combination with ethanol, a complex of pathological changes in the lungs develops, which are more severe than the isolated effect of clozapine as a single drug therapy. The concentration of clozapine and its metabolites in the lung tissue and blood serum is higher when it enters the body in combination with ethanol.

и его метаболитов в легочной ткани и сыворотке крови выше при его поступлении в организм в комбинации с этанолом.

Литература

1. Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н. Интенсивная терапия больных с отравлением уксусной кислотой, осложненным развитием шока. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-18
2. Schulz M., Iwersen-Bergmann S., Andresen H., Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit. Care*. 2012; 16 (4): R136. DOI: 10.1186/cc11441. PMID: 22835221
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна; 2012: 73-74. ISBN 978-5-7864-0218-7
4. Слюдин Д.Г., Ливанов А.С., Анучин В.В., Бобринская И.Г., Тутова Е.В. Криминальные отравления клоzapинном. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 4: 61-64. PMID: 17929492
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 21-е изд. М.: АстраФармСервис; 2012: 8. ISBN: 978-5-89892-165-1
6. Subramanian S., Völm B.A., Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 6: CD009555. DOI: 10.1002/14651858.CD009555.pub2. PMID: 28613395

References

1. Stopnitsky A.A., Akalaev R.N. Intensive therapy of patients with acetic acid poisoning complicated by shock. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014; 10 (2): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-18. [In Russ., In Engl.]
2. Schulz M., Iwersen-Bergmann S., Andresen H., Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit. Care*. 2012; 16 (4): R136. DOI: 10.1186/cc11441. PMID: 22835221
3. Mashkovsky M.D. Medicinal products. 16-th ed. Moscow: Novaya Volna; 2012: 73-74. ISBN 978-5-7864-0218-7. [In Russ.]
4. Slyundin D.G., Livanov A.S., Anuchin V.V., Bobrinskaya I.G., Tutova E.V. Criminal clozapine intoxications. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2007; 4: 61-64. PMID: 17929492. [In Russ.]
5. VIDAL directory. Medicines in Russia. 21-st ed. Moscow: AstraFarm-Servis; 2012: 8. ISBN: 978-5-89892-165-1. [In Russ.]
6. Subramanian S., Völm B.A., Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 6: CD009555. DOI: 10.1002/14651858.CD009555.pub2. PMID: 28613395

7. Барсегян С.С., Николаева Н.О., Онищенко М.М., Саломатин Е.М., Сальникова Е.А. Определение клоzapина при судебно-химическом исследовании трупной крови, мочи и печени с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Суд.-мед. экспертиза*. 2012; 55 (4): 43-47. PMID: 23008960
8. Романова О.Л., Степанова Е.С., Барсегян С.С., Сундуков Д.В., Чистяков В.В. Одновременное обнаружение клоzapина, норклоzapина и клоzapин-N-оксида в сыворотке крови и органах. *Фармация*. 2016; 65 (5): 27-29.
9. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Бабкина А.С., Голубев М.А. Морфологические изменения в сердце при отравлении клоzapинном (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (2): 6-13. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-6-13
10. Голубев А.М., Мороз В.В., Мещеряков Г.Н., Лысенко Д.В. Патогенез и морфология острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (5): 5-12. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-5-5-12
11. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Белова М.В., Ермохина Т.В., Лисовик Ж.А., Карева М.В., Ельников А.Н., Зимина Л.Н., Баранова М.В. Особенности острых отравлений клоzapинном. *Токсикол. вестник*. 2009; 2: 2-5.
12. Michard F., Fernandez-Mondejar E., Kirov M.Y., Malbrain M., Tagami T. A new and simple definition for acute lung injury. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (3): 1004-1006. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823b97fd. PMID: 22343856
13. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., Legall J.R., Morris A., Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1994; 149 (3 Pt 1): 818-824. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706. PMID: 7509706
14. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Благодаров М.Л., Голубев М.А. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении клоzapинном. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 22-29. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-22-29
15. Ziliene V., Kondrotas A.J., Kevelaitis E. Etiology and pathogenesis of acute respiratory failure. *Medicina (Kaunas)*. 2004; 40 (3): 286-294. PMID: 15064552
16. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2010; 14 (4): 231-241. DOI: 10.1177/1089253210388297. PMID: 21193470
17. Глушков С.И., Куценко С.А., Карпищенко А.И., Новикова Т.М. Состояние системы глутатиона и процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах пациентов в клинике острых отравлений веществами седативно-гипнотического действия. *Токсикол. вестник*. 2003; 5: 6-12.
18. Богомолова И.Н., Богомолов Д.В. Танатогенез при отравлении психофармакологическими средствами. *Суд.-мед. экспертиза*. 2005; 48 (2): 19-22. PMID: 15881137
19. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Общая и частная патология легких. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 131-155.
20. Марино П.Л. Интенсивная терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 770. ISBN 978-5-9704-1399-9
21. Moroz V., Golubev A., Kuzovlev A.N. Acute respiratory distress syndrome: new classification. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2010; 14 (1): 46. DOI: 10.1177/1089253210364249. PMID: 20472624
22. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13-21. DOI:10.15360/1813-9779-2012-4-13
23. Cook J.A., Gesel J., Haluska P.V., Reines H.D. Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and cytochrome P-450 metabolites of arachidonic acid. *New Horiz*. 1993; 1 (1): 60-69. PMID: 7922394
24. Yang G., Hamacher J., Gorshkov B., White R., Sridhar S., Verin A., Chakraborty T., Lucas R. The dual role of TNF in pulmonary edema. *J. Cardiovasc. Dis. Res*. 2010; 1 (1): 29-36. DOI: 10.4103/0975-3583.59983. PMID: 21188088
25. Hirani N., Antonicelli F., Strieter R.M., Wiesener M.S., Ratcliffe P.J., Haslett C., Donnelly S.C. The regulation of Interleukin-8 by hypoxia in human macrophages: a potential role in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Mol. Med*. 2001; 7 (10): 685-689. PMID: 11713368
26. Hardaway R.M. Pathology and the physiology of disseminated intravascular coagulation. Pathophysiology of shock, anoxia, ischemia. Baltimore: Williams & Wilkins. 1982: 186-197.
27. Leaver S.K., Evans T.W. Acute respiratory distress syndrome. *Br. Med. J*. 2007; 335 (7616): 389-394. DOI: 10.1136/bmj.39293.624699.AD. PMID: 17717368
7. Barsegyan S.S., Nikolaeva N.O., Onishchenko M.M., Salomatin E.M., Salsnikova E.A. The determination of clozapine for the forensic chemical study of cadaveric blood, urine, and liver with the use of high performance liquid chromatography. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2012; 55 (4): 43-47. PMID: 23008960. [In Russ.]
8. Romanova O.L., Stepanova E.S., Barsegyan S.S., Sundukov D.V., Chistyakov V.V. Simultaneous determination of clozapine, norclozapine, clozapine-n-oxide in serum and organs. *Farmatsiya*. 2016; 65 (5): 27-29. [In Russ.]
9. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev A.M., Babkina A.S., Golubev M.A. Morphological changes in the heart with clozapine poisoning (experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (2): 6-13. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-6-13. [In Russ., In Engl.]
10. Golubev A.M., Moroz V.V., Meshcheryakov G.N., Lysenko D.V. Acute pulmonary lesion: pathogenesis and morphology. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2005; 1 (5): 5-12. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-5-5-12. [In Russ., In Engl.]
11. Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A., Belova M.V., Ermokhina T.V., Lisovik Zh.A., Kareva M.V., Elkov A.N., Zimina L.N., Baranova M.V. Features of acute poisonings by klozapin. *Toksikologichesky Vestnik*. 2009; 2: 2-5. [In Russ.]
12. Michard F., Fernandez-Mondejar E., Kirov M.Y., Malbrain M., Tagami T. A new and simple definition for acute lung injury. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (3): 1004-1006. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823b97fd. PMID: 22343856
13. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., Legall J.R., Morris A., Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1994; 149 (3 Pt 1): 818-824. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706. PMID: 7509706
14. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev A.M., Blagodarov M.L., Golubev M.A. Characteristics of general pathological processes in the lungs following clozapine poisoning. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 22-29. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-22-29. [In Russ., In Engl.]
15. Ziliene V., Kondrotas A.J., Kevelaitis E. Etiology and pathogenesis of acute respiratory failure. *Medicina (Kaunas)*. 2004; 40 (3): 286-294. PMID: 15064552
16. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2010; 14 (4): 231-241. DOI: 10.1177/1089253210388297. PMID: 21193470
17. Glushkov S.I., Kutsenko S.A., Karpishchenko A.I., Novikova T.M. The state of the glutathione system and processes of lipid peroxidation in red blood cells of patients with acute poisonings with sedative-hypnotic substances. *Toksikologichesky Vestnik*. 2003; 5: 6-12. [In Russ.]
18. Bogomolova I.N., Bogomolov D.V. Thanatogenesis in poisoning with psychic drugs. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2005; 48 (2): 19-22. PMID: 15881137. [In Russ.]
19. Chernyayev A.L., Samsonova M.V. General and special pathology of the lung. *Respiratornaya Meditsina*. Moscow: GEOTAR Media; 2007: 131-155. [In Russ.]
20. Marino P.L. Intensive care. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 770. ISBN 978-5-9704-1399-9. [In Russ.]
21. Moroz V., Golubev A., Kuzovlev A.N. Acute respiratory distress syndrome: new classification. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2010; 14 (1): 46. DOI: 10.1177/1089253210364249. PMID: 20472624
22. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (4): 13-21. DOI:10.15360/1813-9779-2012-4-13. [In Russ., In Engl.]
23. Cook J.A., Gesel J., Haluska P.V., Reines H.D. Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and cytochrome P-450 metabolites of arachidonic acid. *New Horiz*. 1993; 1 (1): 60-69. PMID: 7922394
24. Yang G., Hamacher J., Gorshkov B., White R., Sridhar S., Verin A., Chakraborty T., Lucas R. The dual role of TNF in pulmonary edema. *J. Cardiovasc. Dis. Res*. 2010; 1 (1): 29-36. DOI: 10.4103/0975-3583.59983. PMID: 21188088
25. Hirani N., Antonicelli F., Strieter R.M., Wiesener M.S., Ratcliffe P.J., Haslett C., Donnelly S.C. The regulation of Interleukin-8 by hypoxia in human macrophages: a potential role in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Mol. Med*. 2001; 7 (10): 685-689. PMID: 11713368
26. Hardaway R.M. Pathology and the physiology of disseminated intravascular coagulation. Pathophysiology of shock, anoxia, ischemia. Baltimore: Williams & Wilkins. 1982: 186-197.
27. Leaver S.K., Evans T.W. Acute respiratory distress syndrome. *Br. Med. J*. 2007; 335 (7616): 389-394. DOI: 10.1136/bmj.39293.624699.AD. PMID: 17717368

Поступила 27.02.18

Received 27.02.18

Влияние гипербарической оксигенации на кругооборот мочевины в организме при частичной гепатэктомии в эксперименте

П. Н. Савилов^{1,2}, Д. В. Молчанов^{1,2}

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

² Тамбовская Центральная районная больница
Россия, 392524. Тамбовская область, Тамбовский район, с. Покрово-Пригородное, ул. Полевая, д. 4

The Effect of Hyperbaric Oxygenation on the Circulation of Urea in Rats Following Experimental Partial Hepatectomy

Pavel N. Savilov^{1,2}, Dmitriy V. Molchanov^{1,2}

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

² Tambov Central District Hospital,
4 Polevaya Str., 392524 Pokrovo-Prigorodnoe, Tambov District, Tambov Region, Russia

Цель: изучение влияния гипербарической оксигенации (ГБО) на кругооборот мочевины в организме после частичной гепатэктомии в эксперименте.

Материал и методы. Исследования выполнили на 75-и белых половозрелых крысах (самках) массой 180–220 г. Частичную гепатэктомию (ЧГЭ) осуществляли, резецируя часть левой доли печени (15–20% от массы органа). ГБО выполняли трехкратно (3 ата, 50 мин). Первый сеанс начинали через 4–8, второй и третий, соответственно, через 24 и 48 часов после операции. Содержание мочевины (М) определяли в тканях висцеральных органов, а также в артериальной крови (аорта), крови воротной, почечной и печеночных вен, желчи холедоха и моче, на 1-е, 4-е и 11-е сутки постгипероксического (3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного) периода.

Результаты. Активация в гипероксических условиях инкреции М из оперированной печени в кровоток сопровождается повышением ее содержания в артериальной крови и выделением из организма с мочой, чему способствует устранение ГБО стимулирующего влияния ЧГЭ на реабсорцию мочевины в почках. Одновременно в почечной ткани активизируется образование М с выделением в кровь почечной вены. Стимуляция ГБО печеночно-кишечного кругооборота М сопровождается сохранением стимулирующего влияния ЧГЭ на ее накопление тканями duodenum и толстой кишки. В щитовидной железе, селезенке, сердце, легком оперированных крыс ГБО активирует переход «артериальной» М из свободного в связанное состояние. Прекращение ГБО нормализует содержание М в артериальной крови к 11-м суткам постгипероксического периода на фоне ее избирательного накопления в сердце, селезенке, легком, кишечнике. Сохранение после ГБО повышенного поступления М из оперированной печени в кровоток сопровождается частичной ретенцией в гепатоцитах М, поступающей с кровью воротной вены. На 11-е сутки после ГБО отмечается повторная гипероксическая активация печеночно-кишечного кругооборота М, стимуляция образования ее в почках с выделением в кровь почечной вены при сохранении, восстановленной в условиях ГБО, экскреции М с мочой.

Заключение. ГБО оказывает корригирующее влияние на изменения кругооборота М в организме, вызываемые ЧГЭ.

Ключевые слова: гипероксия; печень; повреждение; мочевина; обмен; организм

Purpose. To study the effect of hyperbaric oxygenation on the circulation of urea in the body after partial hepatectomy (PHE).

Material and methods. The studies were performed on 75 white mature rats (females) weighing 180–220g. Partial hepatectomy was performed by resection of a part of the left lobe of the liver (15–20% of the organ weight). Hyperbaric oxygenation (HBO) was performed three times (3 ata, 50 min). The first, second and third sessions were performed 4–8 hours, 24 hours and 48 hours after the surgery, respectively. The urea level was determined in the tissues of visceral organs, as well as in arterial blood (aorta), portal blood, blood from renal and hepatic veins, bile from common bile duct, and in urine on the 1st, 4th and 11th days of posthyperoxic period (days 3, 7 and 14 post-surgery).

Results. Activation of the urea incretion from the operated liver to the bloodstream under hyperoxic conditions was accompanied by increased urea concentration in the arterial blood and excretion from the body with urine that was facilitated by the elimination of a stimulating effect of PHE on the reabsorption of urea in the kidneys by the

Адресс для корреспонденции:

Павел Савилов
E-mail: p_savilov@mail.ru

Correspondence to:

Pavel N. Savilov
E-mail: p_savilov@mail.ru

HBO procedure. At the same time, the production of urea in the renal tissue was activated and further released to the circulation through the renal vein. Stimulation of the liver and intestinal urea circulation by HBO was accompanied by the preservation of the stimulating effect of PHE on its accumulation in duodenum and colon tissues. In the thyroid gland, spleen, heart, and lungs of operated rats, HBO activated the transition of the «arterial» urea from the free form to the bound one. Termination of HBO normalized the urea concentration in the arterial blood by the 11th day of the posthyperoxic period whereas urea continued to be accumulated the heart, spleen, lungs, and intestine. A preserved increased release of urea from the operated liver into the bloodstream after HBO was accompanied by partial retention in the hepatocytes of urea delivered via bloodstream through the portal vein. On the 11th day after HBO, the repeated hyperoxic activation of the liver and intestinal urea circulation occurred, as well as HBO-restored stimulation of its production in the kidneys resulted in urea release into the renal vein and excretion with urea.

Conclusion. HBO provides a correcting effect on alteration of circulating urea caused by PHE.

Key words: hyperoxia; liver; damage; urea; metabolism; rats; hyperbaric oxygenation; partial hepatectomy

DOI:10.15360/1813-9779-2018-4-52-63

Введение

Одной из актуальных проблем гипербарической медицины является правильная интерпретация клинико-лабораторных данных пациентов, подвергнутых воздействию гипербарической оксигенации (ГБО). Это связано с тем, что одна и та же функционально-метаболическая система, в зависимости от состояния на момент гипероксического воздействия, может по-разному реагировать на один и тот же режим ГБО [1–3], а, следовательно, будет различная динамика исследуемых показателей. Одним из биохимических показателей, широко используемых в клинике для оценки состояния азотистого метаболизма организма, является мочевины [4]. Между тем, исследования показали, что нарушение мочевиносинтетической функции гепатоцитов [5, 6] не вызывает снижения концентрации мочевины в артериальной крови (АК), благодаря активации защитно-приспособительных и компенсаторных реакций, направленных на предупреждение снижения содержания мочевины в АК [6, 7]. Однако, вопрос о том, как влияет гипербарический кислород на данные реакции в больном организме остается открытым, хотя установлена его способность устранять нарушения синтеза мочевины в печени (необратимая форма связывания аммиака) [8], а также регулировать кругооборот глутамина в оперированном организме (обратимая форма связывания аммиака) [9]. В результате, затрудняется не только интерпретация лабораторных данных, но и понимание механизма гипероксического влияния на азотистый метаболизм больного организма.

Цель работы — изучение влияния ГБО на кругооборот мочевины в организме после частичной гепатэктомии в эксперименте.

Материал и методы

Опыты провели на 75-и белых крысах (самках) массой 180–220 г. Частичную гепатэктомию (ЧГЭ) проводили под эфирным наркозом, путем удаления электроножом части левой доли печени (15–20% от массы органа). Работу с экспериментальными животными проводили с учетом «Правил проведения работ с исполь-

Introduction

A correct interpretation of clinical and laboratory data of patients exposed to hyperbaric oxygenation (HBO) is one of urgent challenges in hyperbaric medicine. This is due to the fact that the same functional metabolic system differentially reacts to the same HBO mode depending on its state at the time of hyperoxic exposure [1–3] resulting in different dynamics of the tested parameters. Urea is one of biochemical markers widely used in the clinic to assess the state of the nitrogen metabolism of the body [4]. Meanwhile, studies have shown that impairment of the urea-synthetic function of hepatocytes [5, 6] does not cause a decrease in the urea concentration in the arterial blood (AB) due to the activation of protective adaptive and compensatory reactions aimed at preventing the reduction of urea in AB [6, 7]. However, the question of how the hyperbaric oxygen affects these reactions in a sick body remains unanswered, although its ability to eliminate disorders of the urea synthesis in the liver (an irreversible form of ammonia binding) [8] and to regulate the glutamine circulation in the operated organism (a reversible form of ammonia binding) has been described [9]. As a result, the interpretations of laboratory data and understanding of the mechanism of hyperoxic effect on nitrogen metabolism in a disease are complicated.

The purpose of this work was to study the effect of HBO on the urea circulation in the body after partial hepatectomy.

Materials and Methods

Experiments were carried out on 75 white rats (females) weighing 180–220 g. Partial hepatectomy (PHE) was performed under ether anesthesia, by removing the part of the left lobe of the liver (15–20% of the organ weight) using a cauterodyne. All experiments with animals were carried out according to the «Regulations for carrying out studies using experimental animals» approved by Order No. 742 of the Ministry of Higher and Secondary Professional Education of the USSR on November 13, 1984. HBO was conducted with medical oxygen using the following mode: at a pressure of 3 ata, for 50 minutes, 1 session per day, three times. The first session started in 4–8 hours, the second and third sessions in 24 and 48 hours after PHE, respectively.

зованием экспериментальных животных», утвержденным Приказом Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.84 г. (№742). ГБО проводили медицинским кислородом в режиме 3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки, трехкратно. Первый сеанс начинали через 4–8 часов, второй и третий — через 24 и 48 часов после ЧГЭ, соответственно. Животных разделили на 7 серий опытов: 1 серия — интактные животные (норма), 2, 3 и 4 серии — животные исследованные, соответственно, на 3-и, 7-е и 14-е сутки после ЧГЭ. Эти серии служили контролем для выявления «чистого» эффекта ГБО. 5, 6 и 7 серии — оксигенированные животные с резекцией печени, исследованные, соответственно, на 1-е, 4-е и 11-е сутки постгипероксического (3-и, 7-е и 14-е сутки послеоперационного) периода. Объектами исследования служили: щитовидная железа, легкие, сердце, левая (ЛДП) и средняя (СДП) доли печени, селезенка, желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК), толстая кишка, почки, артериальная кровь (АК, аорта), венозная кров: воротной вены, печеночных вен, почечной вены; желчь холедоха и моча. В дальнейшем рассчитывали артерио-венозную разницу по мочеvine: между артериальной кровью и кровью печеночных вен (hABP), между артериальной кровью и кровью почечной вены (rABP); артерио-портальную разницу (АПР) — между артериальной кровью и кровью портальной вены и порто-венозную разницу (ПВР) — между кровью портальной и печеночных вен. После забора крови из сосудов производили перфузию органов охлажденным 0,145М раствором KCl. Животных забивали декапитацией на фоне этилового наркоза (40 мг этилового Na/kg массы). Отмытые от крови органы извлекали, замораживали в жидком азоте и растирали до порошка, который использовали для приготовления 10% гомогената в 60% растворе трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Гомогенат экстрагировали на холоду в течение 30 минут, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин.

Для получения мочи животное помещали на 2–4 часа в клетку-пенал, а в пробирки, предназначенные для этой цели, предварительно вносили 0,1 мл 60% раствора ТХУ для подавления уреазной активности мочи. Пробу мочи для определения мочевины разводили в 100 раз, что учитывали при расчете полученного показателя. Содержание мочевины в крови, тканях, желчи и моче определяли диацетилмоноксидным методом [10] с использованием набора реактивов фирмы «Лаксма». В ткани содержание мочевины выражали в ммоль/кг влажной ткани, в биологических жидкостях (кровь, желчь, моча) — ммоль/л. Результаты обработали статистически с учетом *t*-критерия Стьюдента и коэффициента Ньюмана–Кейлса для множественных сравнений [11]. Статистический анализ проводили с помощью персонального компьютера с использованием программ «Stastica 5.5» и «Microsoft Excel XP». Различия в сериях опытов считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как показали наши исследования, на 3-и сутки применения ГБО у животных с ЧГЭ концентрация мочевины в АК, крови печеночных вен, портальной вены, и желчи увеличивалась относительно нормы, соответственно, на 70, 42, 110 и 122%, сопровождаясь сохранением отрицательной hABP по мочеvine; ПВР по мочеvine была недо-

The animals were divided into 7 groups according to separate series of experiments: 1 series — intact animals (normal animals), 2, 3 and 4 series — animals examined on the 3rd, 7th and 14th days after PHE, respectively. These series served as a reference groups for determining the «pure» effect of HBO. 5, 6 and 7 series consisted of oxygenated animals with liver resection on the 1st, 4th and 11th day of post-hyperoxic (3rd, 7th and 14th day of the postoperative period), respectively. Thyroid, lung, heart, left (LLL) and middle (MLL) lobes of the liver, spleen, stomach, duodenum, large intestine, kidneys, arterial blood (AB, aorta), venous blood: portal veins, hepatic veins, renal veins; bile of common bile duct and urine were the study objects. Subsequently, the arterio-venous difference in urea was calculated: between arterial blood and blood of the hepatic veins (hAVD), between arterial blood and renal vein blood (rAVD); arterio-portal difference (APD: between arterial blood and portal vein blood, and port-venous difference (PVD): between the blood of portal and hepatic veins. After collection of blood from the vessels, organ perfusion was performed with a cooled 0.145 M KCl solution. The animals were sacrificed by decapitation on the background of etaminal anesthesia (40 mg etaminal-Na/kg body weight). The organs washed from the blood were removed, frozen in liquid nitrogen and melted to prepare a 10% homogenate in a 60% trichloroacetic acid solution. The homogenate was cold extracted during 30 minutes and centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes.

To obtain urine, the animals were placed into a cage for 2–4 hours, and urine samples were collected into test tubes containing 0.1 ml of a 60% TCA solution to inhibit urease activity. Each urine sample was diluted 100-fold, and the urea concentrations in the blood, tissues, bile and urine were determined by the diacetylmonoxime method [10] using a reagent kit manufactured by «LAHEMA». In the tissue, the urea content was expressed in mmol / kg of wet tissue, in biological fluids (blood, bile, urine) — in mmol/l. The results were processed statistically using the Student's *t* test and Newman-Keuls coefficient for multiple comparisons [11]. The statistical analysis was carried out using «Stastica 5.5» and «Microsoft Excel XP» software. Differences in the series of experiments were considered significant at $p < 0,05$.

Results and Discussion

As experimental studies showed, on the 3rd day of the use of HBO in animals with PHE, the urea concentration in AB, the blood of the hepatic veins, portal vein, and bile increased by 70%, 42%, 110% and 122%, respectively. The urea increase was accompanied by the retention of negative hAVD for urea. The PVD values for urea were unreliable (table 1). Meanwhile, in non-oxidized animals on the 3rd day after liver resection, hABD for urea was unreliable, and PVD values for urea were positive [6, 7]. Compared to the animals of the 2nd (reference control group) series of experiments in oxygenated rats of the 5th series, the urea concentration in AB, the blood of the hepatic veins, the portal vein and in the bile exceeded the similar parameters of the animals of the 2nd (reference) series of experiments by 63%, 96%, 46% and 72%, respectively (fig. 1, a). As for the concentrations of urea in the left (LLL) and middle (MLL) lobes of liver in the oxygenated animals of the 5th series, they signif-

Таблица 1. Влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на содержание мочевины в крови, желчи, моче крыс с резекцией печени ($M \pm m$).**Table 1. The effect of hyperbaric oxygenation (HBO) on the content of urea in the blood, bile, urine of rats with liver resection ($M \pm m$).**

Parameters	Values of parameters at the study stages			
	Intact animals <i>n</i> =10	1 (3) <i>n</i> =10	4 (7) <i>n</i> =10	11 (14) <i>n</i> =10
Days of post-HBO (postoperative) period				
Urea content (mmol/l) in the study objects:				
Blood (aorta)	3.40±0.12	5.78±0.22*	4.01±0.3 [#]	3.84±0.15 [#]
Blood <i>v. hepatica</i>	4.25±0.1	6.01±0.21*	5.16±0.4*	4.91±0.29*
Blood <i>v. porta</i>	2.71±0.13	5.69±0.4*	3.96±0.33**	4.51±0.23*
Bile (Common bile duct)	2.78±0.11	3.19±0.1*	3.38±0.28*	3.81±0.26*
hAVD	-0.83±0.11	-0.43±0.07	-1.03±0.28	-1.08±0.18 [#]
PVD	-1.22±0.38	Unreliable	-1.23±0.25	Unreliable
APD	0.74±0.14	Unreliable	Unreliable	-0.91±0.2
Blood <i>v. renalis</i>	2.63±0.19	5.83±0.32*	4.04±0.23**	3.87±0.19*
rAVD	0.77±0.08	Unreliable	Unreliable	Unreliable
Urine	34.61±3.31	46.6±3.8*	32.5±4.6 [#]	36.4±4.8

Note. hABP and rABP — hepatic and renal arterio-venous difference for urea, respectively; PVD — porto-venous difference for urea; APD — arterio-porta difference for urea; unreliable — the difference unreliable. * — $P < 0.05$ — significance of differences compared to the normal values; [#] — ($P < 0.05$) — significance of differences compared to the first day of post-HBO-period.

Примечание. Для табл. 1, 2: parameters — показатели; values of...at the study stages — значения ... на этапах исследования; days of post-HBO (postoperative) period — дни после ГБО (послеоперационного) периода; intact animals — интактные животные; urea content in the study objects — содержание мочевины в исследуемых объектах; blood — кровь. Для табл. 1 рис.: bile — желчь; urine — моча; hABP и rABP — соответственно печеночная и почечная артерио-венозные разницы по мочеине; PVD — порто-венозная разница по мочеине; APD — артерио-портальная разница по мочеине; unreliable — различие недостоверно. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с нормой; [#] — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с первыми сутками постгипероксического периода.

стойкой (табл. 1). Между тем, у неоксигенированных животных на 3-и сутки после резекции печени hABP по мочеине была недостоверной, а ПВР по мочеине — положительной величиной [6, 7]. По сравнению с животными 2-й (контрольной) серии опытов у оксигенированных крыс 5-й серии опытов концентрации мочеины в АК, крови печеночных вен, портальной вены и в желчи превышали аналогичные показатели животных 2-й (контрольной) серии опытов, соответственно, на 63, 96, 46 и 72% (рис. *a*₁). Что касается концентраций мочеины в левой (ЛДП) и средней (СДП) долях печени, то у оксигенированных животных 5-й серии они достоверно превышали не только аналогичные показатели животных 2-й (контрольной) серии (рис. *b*₁), но и нормы (табл. 2). Сопоставление полученных результатов с данными литературы [6, 7] показывает, что гипербарический кислород, стимулируя мочеинсинтетическую функцию гепатоцитов, одновременно усиливает инкрецию мочеины из оперированной печени как в кровоток, так и ее секрецию в желчные капилляры.

Повышенное поступление мочеины с желчью в желудочно-кишечный тракт на 3-и сутки сочетанного применения ЧГЭ и ГБО не вызвало достоверных изменений ее концентрации в стенке желудка, ДПК, толстой кишки относительно животных 2-й серии (рис. *b*₁). Однако, по сравнению с нормой, в указанный период обнаружено ее избирательное увеличение в стенке ДПК и толстой кишки, соответственно, на 27 и 30% (табл. 2). Между тем АПР по мочеине у оксигенированных

значительно превышало не только аналогичные параметры животных 2-й (референтной) серии (рис. 1, *b*), но и нормальные значения (табл. 2). Опубликованные данные [6, 7] и данные, полученные в этих экспериментах, показывают, что гипербарическая оксигенация стимулирует мочеинсинтетическую функцию гепатоцитов одновременно усиливает инкрецию мочеины из оперированной печени как в кровоток и ее секрецию в желчные капилляры.

Увеличение выделения мочеины с желчью в желудочно-кишечный тракт на 3-й день комбинированного использования ЧГЭ и ГБО не вызвало значительных изменений ее концентрации в стенке желудка, двенадцатиперстной кишки и толстой кишки по сравнению с животными 2-й серии (рис. 1, *b*). Однако, в сравнении с нормальными животными, ее избирательное увеличение в стенке двенадцатиперстной кишки и толстой кишки было обнаружено в этот период на 27% и 30%, соответственно (табл. 2). meanwhile, the APD for urea in oxygenated rats on the 3rd day of the postoperative period became unreliable (table 1), whereas in the same period of observation in non-oxidized animals with liver resection, APD values were negative most probably due to the stimulating effect on the urea production by enterocytes and its release into the portal bloodstream. Comparison of the obtained results with literature data [6, 7] demonstrate that due to HBO, the stimulating effect of resection on the formation of urea in the tissue of the small intestine is abrogated. At the same time, on the one hand, an increase in urea concentration in the blood of *v. porta* of operated rats under hyperoxic conditions is achieved by an increase in its concentration in AB. On the other hand, this is an activation occurred under

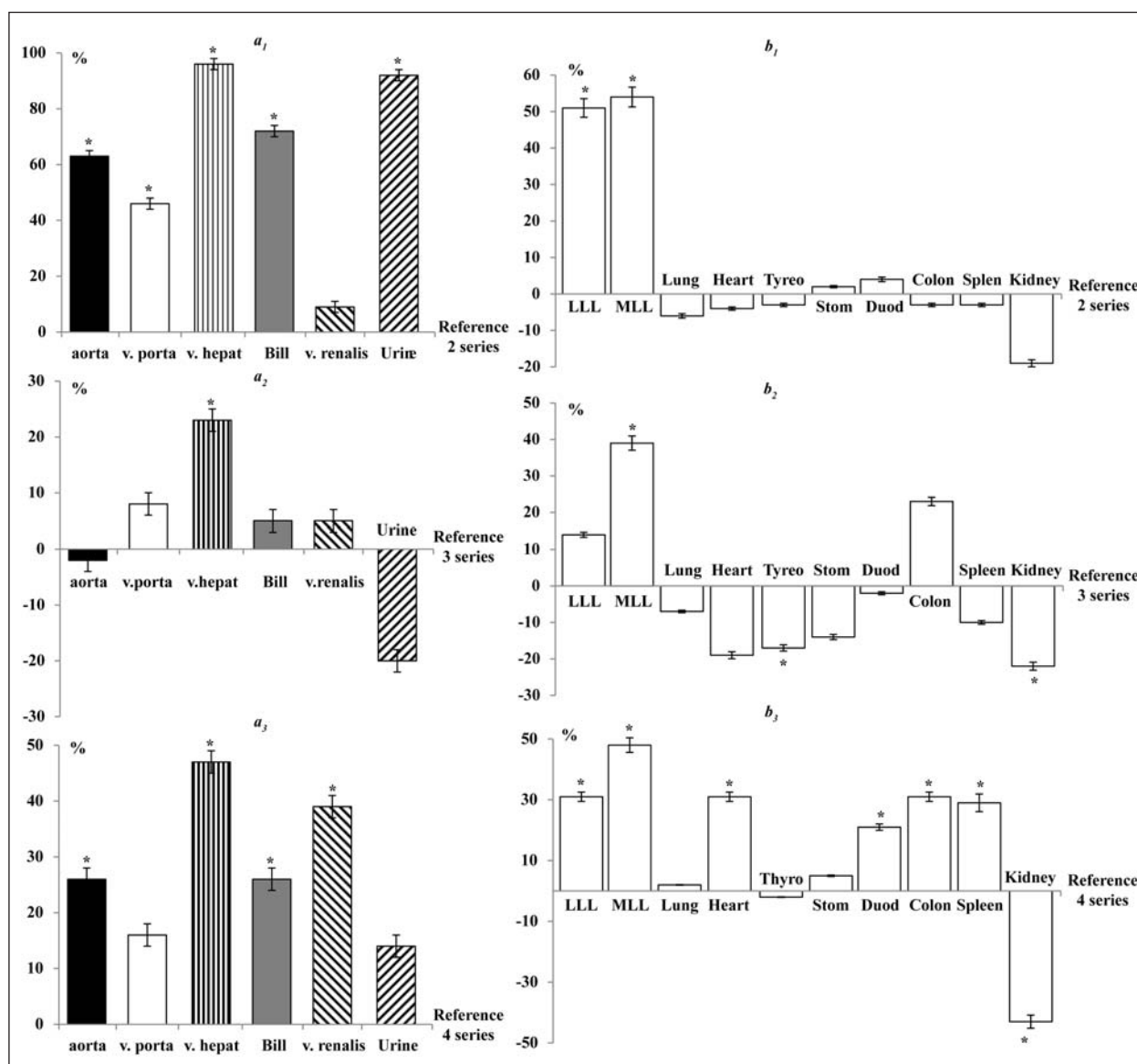


Рис. Динамика содержания мочевины в биологических жидкостях (а) и висцеральных органах (б) крыс с резекцией печени и ГБО.
Fig. Dynamics of urea content in biologically fluids (a) and visceral organs (b) of rats with liver resection and HBO.

Note. a_1, b_1 — on the first day of post-HBO period; reference: animals with liver resection without HBO, examined on the 3rd day of the postoperative period. a_2, b_2 — on 4-day of post-HBO period; reference: animals with liver resection without HBO, examined on the 7th day of the postoperative period. a_3, b_3 — on 11-day of post-HBO period; reference: animals with liver resection without HBO, examined on the 14th day of the postoperative period. For 1–3: * — $P < 0.05$ — significance of differences compared the reference group.

Примечание. a_1, b_1 — в первые сутки постгипероксического периода; контроль — неоксигенированные животные с резекцией печени, исследованные на 3-и сутки послеоперационного периода. a_2, b_2 — на 4-е сутки постгипероксического периода; контроль — неоксигенированные животные с резекцией печени, исследованные на 7-е сутки послеоперационного периода. a_3, b_3 — на 11-е сутки постгипероксического периода; контроль — неоксигенированные животные с резекцией печени, исследованные на 14-е сутки послеоперационного периода. Для 1–3: * — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с контролем.

крыс на 3-и сутки послеоперационного периода становилась недостоверной (табл. 1), тогда как в аналогичный период наблюдений у неоксигенированных животных с резекцией печени она была отрицательной величиной, благодаря стимулирующему влиянию операции на образование мочевины энтероцитами и ее поступлению из них в портальный кровоток. Сопоставление полученных результатов с данными литературы [6, 7] показывает, что в условиях курсового воздействия ГБО устраняется стимулирующее влияние резекции на образова-

the hyperoxic conditions of the liver-intestinal urea cycle, as indicated by a positive correlation ($r=0.85$, $p<0.05$) of urea content in the blood in *v. porta*, and bile values determined on the first day of post-hyperoxic period (day 3 post-surgery). At the same time, the stimulating effect of liver resection on the accumulation of urea by the tissues of the duodenum and the colon still remains under conditions of hyperoxia. In turn, the stimulating effect of hyperoxia on the secretion of gastric juice discovered earlier [12] explains the absence of an increase in the concentration of urea in

Таблица 2. Влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на содержание мочевины в висцеральных органах крыс с резекцией печени ($M \pm m$).**Table 2. The influence of hyperbaric oxygenation (HBO) on the urea content in visceral organs of rats with liver resection ($M \pm m$).**

Parameters	Values of parameters at the study stages			
	Intact animals $n=15$	1 (3) $n=10$	4 (7) $n=10$	11 (14) $n=10$
Days of post-HBO (postoperative) period				
Urea content (mmol/kg wet tissue) in the study objects:				
Thyroid gland	2,73 $\pm$ 0,15	3,35 $\pm$ 0,21	3,52 $\pm$ 0,22	3,50 $\pm$ 0,21
Lungs	2,91 $\pm$ 0,20	3,56 $\pm$ 0,25	3,46 $\pm$ 0,18	4,15 $\pm$ 0,29*
Heart	3,47 $\pm$ 0,11	3,33 $\pm$ 0,17	3,05 $\pm$ 0,19	4,53 $\pm$ 0,31*
LLL	4,83 $\pm$ 0,14	6,57 $\pm$ 0,4*	5,72 $\pm$ 0,34*	6,07 $\pm$ 0,3*
MLL	4,64 $\pm$ 0,16	6,01 $\pm$ 0,39*	5,31 $\pm$ 0,3	5,85 $\pm$ 0,2*
Stomach	3,70 $\pm$ 0,20	3,69 $\pm$ 0,18	3,25 $\pm$ 0,19	4,05 $\pm$ 0,26
Duodenum	3,68 $\pm$ 0,13	4,68 $\pm$ 0,24*	3,51 $\pm$ 0,21	4,40 $\pm$ 0,19*
Colon	3,03 $\pm$ 0,21	3,93 $\pm$ 0,33*	4,65 $\pm$ 0,3*	5,39 $\pm$ 0,32*
Spleen	3,31 $\pm$ 0,16	3,42 $\pm$ 0,22	3,21 $\pm$ 0,17	4,33 $\pm$ 0,30*
Kidneys	14,2 $\pm$ 1,01	11,0 $\pm$ 0,73	9,31 $\pm$ 0,52*	9,73 $\pm$ 0,34*

Note. LLL — the left lobe of the liver; MLL — middle lobe of the liver. * — $P < 0.05$ — significance of differences compared to the normal value.

Примечание. Wet tissue — влажная ткань. Для табл. 2 и рис.: thyroid gland — щитовидная железа; lungs — легкие; heart — сердце; LLL — левая доля печени; MLL — средняя доля печени; stomach — желудок; duodenum — двенадцатиперстная кишка; colon — толстая кишка; spleen — селезенка; kidneys — почки. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с нормой.

ние мочевины в ткани тонкого кишечника. При этом увеличение концентрации мочевины в крови *v. porta* оперированных крыс в условиях гипероксического воздействия достигается, с одной стороны, увеличением ее концентрации в АК. С другой стороны, это активация в гипероксических условиях печеночно-кишечного кругооборота мочевины, на что указывает положительная корреляция ($r=0,85$, $p<0,05$) между ее содержанием в крови *v. porta* и желчи, выявленная в первые сутки постгипероксического (3-и сутки послеоперационного) периода. Вместе с тем, в условиях гипероксии сохраняется стимулирующее влияние резекции печени на накопление мочевины тканями ДПК и толстой кишки. В свою очередь, обнаруженное ранее [12], стимулирующее влияние гипероксии на секрецию желудочного сока объясняет отсутствие увеличения концентрации мочевины в стенке желудка на фоне увеличения ее поступления к нему с артериальной кровью.

Известно, что транспорт мочевины через биологические мембраны осуществляется путем простой диффузии по градиенту концентрации [13]. Между тем увеличение концентрации мочевины в артериальной крови на 3-и сутки применения ГБО (рис. *a*,) не приводило к достоверным изменениям ее содержания в тканях селезенки, сердца и легких (рис. *b*, табл. 2). Это дает основание говорить об активации в указанных органах при гипероксии перехода «артериальной» мочевины из свободного в связанное (с белками и липопротеидами) состояние. Данная реакция является одним из механизмов адаптации организма к гипероксии [14, 15], направленных на предупреждение активации в них перекисного окисления липидов при сверхнасыщении кислородом [1].

Активация в гипероксических условиях перехода мочевины в связанное состояние, вероятно,

the gastric wall despite its increased delivery with arterial blood.

It is known that urea transport through biological membranes occurs by simple diffusion through a concentration gradient [13]. Meanwhile, an increase in the concentration of urea in the arterial blood on the 3rd day of HBO (fig. 1, *a*) did not lead to significant changes in its content in the tissues of the spleen, heart and lungs (fig. 1, *b*, table 2). These data provide an evidence of activation of the transition of «arterial» urea from free to bound (with proteins and lipoproteins) state in these organs during hyperoxia. This reaction seemingly represents a part of mechanisms of adaptation of the body to hyperoxia [14, 15] aimed at preventing the overactivation of lipid peroxidation during oversaturation with oxygen [1].

Activation of the transition of urea to the bound state under the hyperoxic conditions probably occurs in the thyrocytes explaining the decrease (by 24%) of urea concentration in the thyroid tissue compared to the animals in the 2nd series of experiments (fig. 1, *b*). It remained elevated by 20% as compared to normal values (table 1). The obtained results argue for the selective decrease in the permeability of the histohematological thyroid gland barrier for urea in operated animals under conditions of exposure to HBO.

As can be seen from fig. 1, an increase in the concentration of urea in AB did not lead to an increase in its content in the kidneys as compared to the animals of the second series of experiments. However, in comparison with the intact animals, it decreased by 22% (table 1). In the blood sampled from *v. renalis* on the 3rd day of HBO, the urea concentration increased by 72%, as compared to the animals of the 2nd series of experiments (fig. 1, *a*), becoming 222% higher than the normal level (table 1). As a result, rAVD for urea remained unreliable (table 2). Meanwhile, in the urine,

имеет место и в тироцитах, объясняя снижение (на 24%) концентрации мочевины в ткани щитовидной железы относительно животных 2-й серии опытов (рис. *b₁*). Однако, по сравнению с нормой, она оставалась повышенной на 20% (табл. 1). Полученные результаты позволяют говорить об избирательном снижении проницаемости гистогематического барьера щитовидной железы для мочевины у оперированных животных в условиях курсового воздействия ГБО.

Как видно из рис. 1, увеличение концентрации мочевины в АК не приводило к увеличению ее содержания в почках по сравнению с животными 2-й серии опытов. Однако, по сравнению с нормой, она снижалась на 22 % (табл. 1). В крови *v. renalis* на 3-и сутки применения ГБО концентрация мочевины увеличивалась на 72% по сравнению с животными 2-й серии опытов (рис. *a₁*), становясь при этом на 222% выше нормы (табл. 1). В результате гАВР по мочеvine оставалась недостоверной (табл. 2). Между тем в моче концентрация мочевины на 3-и сутки применения ГБО увеличивалась на 92% по сравнению с животными 2-й серии опытов (рис. *a₁*). Сопоставление полученных результатов с данными литературы [16, 17] свидетельствует о том, что в условиях ГБО устраняется стимулирующее влияние резекции печени на реабсорбцию мочевины в почках, но сохраняется стимулирующее влияние операции на образование мочевины клетками почечных канальцев и ее инкрецию в почечный кровоток. Это объясняет несоответствие у оперированных животных, обнаруженного при ГБО, прироста концентрации мочевины в АК и крови *v. renalis* (рис. *a₁*) на фоне нормализации ее экскреции с мочой (табл. 2).

Прекращение курса ГБО не вызывало изменения концентрации мочевины в крови *v. hepatica* на 4-е сутки постгипероксического периода, которая оставалась выше нормы на 45% (табл. 1). По сравнению с животными 3-й серии опытов ее увеличение составило 23% (рис. *a₂*). При этом гАВР по мочеvine увеличивалась по сравнению с первыми сутками постгипероксического периода (табл. 1). Это указывает на усиление к 4-м суткам постгипероксического периода стимулирующего влияния гипероксии на инкрецию мочевины из оперированного органа в кровоток. Что касается ПВР по мочеvine, то к этому сроку она нормализовалась (табл. 1). В этих условиях концентрация мочевины в ЛДП не отличалась, а в СДП превышала на 39% аналогичный показатель животных 3-й серии опытов (рис. *b₂*). По сравнению с нормой достоверное увеличение концентрации мочевины (на 18%) было отмечено только в ЛДП (табл. 2). Сопоставление полученных результатов с данными литературы [6, 8], показывает, что в оперированной печени на 4-е сутки постгипероксического периода стимулирующее влияние ГБО на синтез мочевины сохранялось в гепатоцитах неповрежденной при

the urea concentration increased by 92% on the third day of HBO as compared to the animals of the 2nd series of experiments (fig. 1, *a*). Our experiments, similarly to earlier published data, demonstrate that under the HBO the stimulating effect of liver resection on urea reabsorption in the kidneys is eliminated, however, the stimulating effect of the surgery on the formation of urea by the cells of the renal tubules and its incretion into the renal blood flow remains. This explains the discrepancy in the operated animals detected in HBO, between the increase in the concentration of urea in AB and blood in *v. renalis* (fig. 1, *a*) and normal values of its excretion with urine (table 2).

Discontinuation of the HBO did not cause any change in the urea concentration in the blood of the hepatic veins on the 4th day of the pos-hyperoxic period, which remained 45% higher than the normal one (table 1). In comparison with the animals of the third series of experiments, its increase was 23% (fig. 2, *a*). At the same time, hABD for urea increased in comparison with the first days of the posthyperoxic period (table 1). This indicates an increase in the stimulating effect of hyperoxia on the incretion of urea from the operated organ to the bloodstream by the 4th day of the posthyperoxic period. PVD for urea was normal (table 1). Under these conditions, the urea concentration in the LLL did not differ, and in the MLL it exceeded the similar parameter of the animals of the third series of experiments by 39% (fig. 2, *b*). In comparison with the normal values, a significant increase in the urea concentration (by 18%) was noted only in the LLL (table 2). Comparison of the obtained results with literature data [6, 8] shows that in the operated liver on the 4th day of the posthyperoxic period, the stimulating effect of HBO on urea synthesis was preserved in hepatocytes of intact MLL, while in the remaining part of the LLL, it was stopped after resection. Therefore, the accumulation of urea is most likely due to the partial retention of the metabolites formed by hepatocytes and delivered through the portal vein bloodstream.

In bile, the urea concentration decreased by 31% on the 4th day of the posthyperoxic period as compared to the first day after the end of the HBO course; these differences were absent in animals from the third series of experiments (Fig. 2, *a*). Therefore, on the 4th day of the posthyperoxic period, the stimulating effect of hyperoxia on the excretion of urea with bile ceases, but there remains a stimulating effect of liver resection on the release of urea from hepatocytes to the bile capillaries. As a result, its concentration in the bile on the 4th day of the posthyperoxic period (7th day of the postoperative period) exceeded the normal values by 54% (table 1).

It is evident from fig. 2, *a* that on the 4th day of the posthyperoxic period, the urea concentrations in arterial blood and *v. porta* blood do not significantly differ in animals of the third series of experiments. However, if the concentration of urea in the AB was

операции СДП, тогда как в оставшейся после резекции части ЛДП оно прекращалось. Поэтому накопление в ней мочевины вероятнее всего связано с частичной ретенцией метаболита, как образующегося ее гепатоцитами, так и поступающего к ним с кровью *v. porta*.

В желчи концентрация мочевины на 4-е сутки постгипероксического периода снижалась на 31% относительно первых суток после окончания курса ГБО, не отличаясь от аналогичного показателя животных 3-й серии опытов (рис. *a*₂). Из этого следует, что на 4-е сутки постгипероксического периода прекращается стимулирующее влияние гипероксии на выделение мочевины с желчью, но при этом сохраняется стимулирующее влияние резекции печени на поступление мочевины из гепатоцитов в желчные капилляры. Благодаря этому ее концентрация в желчи на 4-е сутки постгипероксического (7-е сутки послеоперационного) периода превышала норму на 54% (табл. 1)

Как видно из рис. *a*₂, на 4-е сутки постгипероксического периода концентрация мочевины в артериальной крови и крови *v. porta* достоверно не отличались от аналогичных показателей животных 3-й серии опытов. Но если в АК концентрация мочевины достоверно не отличалась от нормы, то в крови *v. porta* она превышала ее на 47% (табл. 1). Поэтому АПР по мочеине оставалась недостоверной. В этих условиях концентрация мочевины в тканях желудка, ДПК и селезенке достоверно не отличались от аналогичных показателей как животных 3-й серии опытов (рис. *b*₂), так и нормы (табл. 1). Только в ткани толстой кишки содержание мочевины на 4-е сутки постгипероксического периода превышало норму на 54% (табл. 2). Полученные результаты указывают на прекращение к 4-м суткам постгипероксического периода стимулирующего влияния гипероксии как на печеночно-кишечный кругооборот мочевины, так и ее повышенное образование в тканях тонкого кишечника. При этом сохранение повышенной концентрации мочевины в портальном кровотоке может достигаться за счет снижения ее секреции в просвет толстого кишечника. Это объясняет, обнаруженное нами на 4-е сутки постгипероксического периода (табл. 2), избирательное накопление мочевины в ткани толстой кишки.

На 4-е сутки постгипероксического периода содержание мочевины в легких и сердце не отличалось от аналогичного показателя животных 3-й серии опытов (рис. *b*₂) и нормы (табл. 1). В ткани щитовидной железы в указанный период наблюдений содержание мочевины было ниже на 17% относительно животных 3-й серии (рис. *b*₂), но повышено на 26% относительно нормы (табл. 1). Сопоставление полученных результатов указывает на сохранение к 4-м суткам постгипероксического периода ингибирующего влияния гипероксии на проницаемость гистогематического барьера щито-

not significantly different from the normal one, in *v. porta* blood it exceeded it by 47% (table 1). Therefore, the AVD for urea remained unreliable. Under these conditions, the concentration of urea in the tissues of the stomach, duodenum, and spleen was not significantly different from that of the animals of the third series of experiments (fig. 2, *b*) and the normal values (table 1). Only in the colon tissue, the urea content exceeded the normal values by 54% on the 4th day of the posthyperoxic period (table 2). The obtained results indicate the cessation of the stimulating effect of hyperoxia on the hepatic-intestinal urea circulation as well as its increased production in the tissues of the small intestine by the 4th day of the posthyperoxic period. In this case, the preservation of an increased concentration of urea in the portal blood flow can be achieved by reducing its secretion in the lumen of the large intestine. This explains the selective accumulation of urea in the tissues of the colon, found on the 4th day of the posthyperoxic period (table 2).

On the 4th day of the posthyperoxic period, the urea content in the lungs and heart did not differ from the similar parameters in the animals of the third series of experiments (fig. 2, *b*) and the normal values (table 1). In the tissue of the thyroid gland during the observation period, the urea content was lower by 17% as compared to the animals of the third series (fig. 2, *b*), but increased by 26% as compared to the normal ones (table 1). A comparison of the obtained results indicates that the inhibitory effect of hyperoxia on the permeability of the histohematological thyroid gland barrier for urea is maintained by the 4th day of the posthyperoxic period. In literature, we did not find any evidence on the presence of arginase in the thyroid cells. This is why the increased urea concentration in thyroid tissue found in our study might results (at least, partly) from the transition of a bound urea to the free state.

On the 4th day of the posthyperoxic period, rAVD did not recover, despite the normalization of the urea content in the AB. The reason for this fact is the retention of its increased (by 54%) content in the blood *v. renalis* (table 1). In the kidneys, its concentration was significantly reduced during this observation period, both as compared to the animals of the third series of experiments (fig. 2, *b*) and the normal values (table 2), by 22% and 35%, respectively; in the urine, the concentration was normal (table 2). The obtained results demonstrate that in oxygenated rats undergo PHE, the stimulating effect of hyperbaric oxygen on the excretion of urea in the urine stops on the 4th day of the posthyperoxic period, but the urea release by the kidney tubules in the bloodstream is activated. These circumstances explain the decrease of its concentration in the kidney tissue during early post-hypoxia period.

Later, on the 11th day of the posthyperoxic period, urea concentration in AB and blood hepatic veins exceeded the reference values by 26 and 47%,

видной железы для мочевины. Поскольку в доступной нам литературе не удалось обнаружить сведений о наличии аргиназы в тироцитах, то выявленное в этих условиях увеличение концентрации мочевины в ткани щитовидной железы следует рассматривать как результат перехода части связанной мочевины в свободное состояние.

На 4-е сутки постгипероксического периода гАВР не восстанавливалась, несмотря на нормализацию содержания мочевины в АК; причиной тому сохранение к этому сроку ее повышенного (на 54%) содержания в крови *г. renalis* (табл. 1). В почках ее концентрация в указанный период наблюдений была достоверно снижена, как относительно животных 3-й серии опытов (рис. *b*₂), так и нормы (табл. 2), соответственно, на 22 и 35%; в моче нормализовалась (табл. 2). Из полученных результатов следует, что у оксигенированных крыс с ЧГЭ на 4-е сутки постгипероксического периода прекращается стимулирующее влияние гипербарического кислорода на выделение мочевины с мочой, но при этом активируется поступление мочевины образуемой клетками почечных канальцев в кровоток, объясняя снижение в указанный период ее концентрации в почечной ткани.

На 11-е сутки постгипероксического периода концентрация мочевины в АК и крови печеночных вен превышала контроль, соответственно, на 26 и на 47% (рис. *a*₃), не отличались от нормы, хотя гАВР по мочеvine оставалась отрицательной (табл. 1). В кровь портальной вены содержание мочевины превышало норму на 67%, что делало недостоверной ПВР по мочеvine (табл. 1). Содержание метаболита в ЛДП и СДП на 11-е сутки постгипероксического периода достоверно превышало как аналогичные показатели контроля (рис. *b*₃), так и нормы (табл. 2). Аналогичные изменения наблюдались со стороны концентрации мочевины в желчи (рис. *a*₃, табл. 1). Следовательно, к 11-м суткам постгипероксического периода сохраняется стимулирующее влияние гипероксии на поступление мочевины из оставшееся после резекции части печени в кровоток и желчные капилляры. Это сопровождается частичной ретенцией в печеночной ткани «портальной» мочевины, содействуя сохранению ее накоплению в гепатоцитах.

Как видно из табл. 1, на 11-е сутки постгипероксического периода происходило формирование отрицательной АПР по мочеvine, благодаря увеличению на 67%, что ее концентрации в крови воротной вены. Это свидетельствует об увеличении в указанный период поступления в портальный кровоток мочевины из селезенки, ДПК и толстой кишки. Неслучайно ее содержание в тканях этих органов в указанный период наблюдений было достоверно увеличено как по сравнению с нормой (табл. 2), так и с контролем (рис. *b*₃). Можно говорить о нескольких механизмах, детерминирующих увеличение содержания мочевины в

respectively, (fig. 3) they did not differ from the normal ones, although hAVD remained negative for urea (table 1). The portal vein blood urea content exceeds the normal one by 67%, making PVD unreliable for urea (table 1). The content of the metabolite in the LLL and MLL significantly exceeded both similar control parameters (fig. 3, *b*) and normal ones on the 11th day posthyperoxic period (table 2). Similar changes were observed for the urea concentration in bile (fig. 3, *a*, table 1). Therefore, by the 11th day posthyperoxic period, the stimulating effect of hyperoxia on the delivery of urea from the remaining part of the liver into the blood and bile capillaries persisted. This is associated with a partial retention of «portal» urea in the liver tissue, promoting its accumulation in the hepatocytes.

As seen from the table 1, on the 11th day of the posthyperoxic period, a negative hAVD for urea was found due to a 67-percent increase of its concentration in the portal vein blood. This argues for the increased urea release from the spleen, duodenum and colon into the portal bloodstream in the specified period. It is not accidental that its content in the tissues of these organs significantly increased in comparison with both the normal animals (table 2) and the reference group in the specified period (fig. 3, *b*). We can consider several mechanisms that determine the increased urea concentration in the portal vein blood. Firstly, it is a delayed stimulating effect of HBO on the arginase of spleen macrophages known to be activated post PHE [18]. Secondly, it is the stimulating effect of PHE on the formation of urea by enterocytes of the duodenum. Thirdly, there is a decrease in the metabolism of «liver» urea in the large intestine, which explains the significant increase in its content in the colon wall as compared to tissues of the stomach and the duodenum (fig. 3, *b*).

As it is shown in fig. 3, *b*, on the 11th day of the posthyperoxic period, the urea concentration in cardiomyocytes exceeded the reference one by 31%; its concentration in the lungs and the thyroid gland did not differ from it (fig. 3, *b*). However, in comparison with the normal values, the concentration of urea increased by 31%, 43%, and 28%, respectively (table 1). Taking into account the dynamics of the urea content in the AB at this time period (table 1), it is reasonable to suggest various mechanisms that determine the changes in its concentration in several organs. If in the lungs its accumulation is determined by the retention of a metabolite synthesized by hepatocytes, then in the cardiac muscle same might be a manifestation of the delayed stimulating effect of hyperoxia on the arginase of cardiomyocytes as described earlier [19]. The lack of information on the presence of arginase in the thyroid cells provides a possibility to suggest partial retention of urea coming from AB.

On the 11th day after HBO, the urea content in AB and blood of renal veins was increased by 26%

крови воротной вены. Во-первых, отсроченное стимулирующее влияние ГБО на аргиназу селезеночных макрофагов, которая, как известно [18], активируется при ЧГЭ. Во-вторых, восстановление к указанному сроку, индуцирующего влияния ЧГЭ на образование мочевины энтероцитами ДПК и ее поступление из них в кровь. В-третьих, снижение метаболизма «печеночной» мочевины в толстой кишке, что объясняется значимый прирост ее содержания в ее стенке толстой кишки по сравнению с тканью желудка и ДПК (рис. *b*₃).

Как видно из рис. *b*₃, на 11-е сутки потсгипероксического периода концентрация мочевины в кардиомиоцитах превышала контроль на 31%, в легких и щитовидной железе не отличалась от него. Однако, по сравнению с нормой, концентрация мочевины в них увеличение в них была повышена, соответственно, на 31, 43, и 28% (табл. 1). Если учесть динамику содержания мочевины в АК к указанному сроку, то можно сделать вывод (табл. 1) о различных механизмах, детерминирующих изменения ее концентрации в указанных органах. Если в легких ее накопление детерминировано ретенцией метаболита, синтезированного гепатоцитами, то в сердечной мышце это проявление отсроченного стимулирующего влияния гипероксии на, обнаруженную ранее [19], аргиназу кардиомиоцитов. Отсутствие сведений о присутствии аргиназы в тироцитах, дает основание думать о частичной ретенции в них мочевины поступающей с АК.

На 11-е сутки после ГБО содержание мочевины в АК и крови почечных вен, по сравнению с контролем было увеличено, соответственно на 26% и 57% (рис. *a*₃), в почках на 47% снижено (рис. *b*₃). Относительно нормы содержание мочевины в почках было снижено на 31% (табл. 2), тогда как в крови почечных вен увеличено на 47%, а в моче не отличалось от нее (табл. 1). гАВР по мочеине была недостоверной (табл. 1). Из этого следует, что к указанному сроку на фоне восстановления реабсорции мочевины из почечных канальцев имеет место сохранение повышенное поступление мочевины из почечной ткани в кровоток. Это создает условия для поддержания ее сниженной концентрации в почечной ткани.

Заключение

Таким образом, трехкратное применение ГБО у животных с ЧГЭ приводит к увеличению концентрации мочевины в АК, благодаря гипероксической стимуляции поступления мочевины из оперированной печени в кровоток при сохранении активирующего влияния операции как на образование «почечной» мочевины, так и ее выделение из почечной ткани в кровь. Устраняя стимулирующее влияние резекции печени на реабсорбцию мочевины в почечных канальцах, гипербарический кислород, стимулирует выведение с мочой «артериаль-

and 57% (fig. 3, *a*), respectively, in kidneys it reduced by 47% (fig. 3, *b*). As compared to the normal values, the urea content in the kidneys reduced by 31% (table 2), whereas in the renal veins blood it increased by 47%; and in the urine, it did not differ from this value (table 1). rAVD for urea was unreliable (table 1). Therefore, by the indicated period, during the restoration of the reabsorption of urea from the renal tubules, the increased release of urea from the renal tissue into the bloodstream takes place. This creates the conditions for maintaining reduced concentration of urea in the kidney tissue.

Conclusion

Three sessions of HBO in animals with PHE lead to an increase in urea concentration in AB, due to hyperoxic stimulation of urea release from the operated liver into the blood stream while maintaining the activating effect of the surgery on the formation of «renal» urea and its release from the renal tissue into the blood. Eliminating the stimulating effect of liver resection on urea reabsorption in the renal tubules, hyperbaric oxygen stimulates the excretion of «arterial» urea with urine. At the same time, hyperbaric oxygen activates the liver-intestinal urea circulation and its accumulation in liver tissue. Under HBO, the formation of urea in the tissues of the small intestine returns to norm, but the PHE-triggered mechanisms determining the accumulation of urea in duodenum and colon cells are retained. Under hyperoxia conditions in spleen, heart, and lung tissues of operated animals, the transition of the «arterial» urea from the free to the bound state is activated. In the thyroid gland this activation is accompanied by a change in the permeability of the histohematological barrier for a given organ and metabolite.

The termination of the hyperoxic effect in the body creates conditions for the gradual normalization of the urea content in the AB on the 11th day of the posthyperoxic period while maintaining the stimulating effect of HBO on urea accumulation in the operated liver, mainly due to the retention delay of the «portal» urea in it. The stimulating effect of HBO on the liver and intestinal urea circulation stops on the 4th day for a short period of time and resumes on the 11th day of the posthyperoxic period. This is accompanied by a selective accumulation of urea in heart, spleen, lungs, duodenum and colon. By the 11th day of the posthyperoxic period, the inhibitory effect of hyperbaric oxygen on the accumulation of urea in the kidney tissue is not eliminated, but there is a delayed hyperoxic stimulation of the excretion of urea into the bloodstream from the renal tissue. Results of the study confirm the concept on hyperbaric oxygen as a regulator of adaptation mechanisms triggered in the body in response to the action of a pathogenic agent formulated earlier [1].

ной» мочевины. Одновременно гипербарический кислород активирует печеночно-кишечный кругооборот мочевины и ее накопление тканью печени. При ГБО нормализуется образование мочевины в тканях тонкого кишечника, но при этом сохраняются механизмы, запускаемые ЧГЭ и детерминирующие накопление мочевины стенке ДПК и толстой кишки. В тканях селезенки, сердца, легких оперированных животных в условиях гипероксии активируется переход «артериальной» мочевины из свободного в связанное состояние. В щитовидной железе это сопровождается изменением проницаемости гистогематического барьера органа для данного метаболита.

Прекращение гипероксического воздействия на организм создает условия для постепенной нормализации содержания мочевины в АК на 11-е сутки постгипероксического периода при сохранении к этому сроку стимулирующего влияния ГБО на ее накопление в оперированной печени, преимущественно за счет ретенционной задержкой в ней «портальной» мочевины. Стимулирующее влияние ГБО на печеночно-кишечный кругооборот мочевины кратковременно прекращается на 4-е и

возобновляется на 11-е сутки постгипероксического периода. Это сопровождается избирательным накоплением мочевины тканями сердца, селезенки, легких, ДПК и толстой кишки. К 11-м суткам постгипероксического периода не устраняется ингибирующее влияние гипербарического кислорода на накопление мочевины почечной ткани, но при этом имеет место, отсроченная по времени, гипероксическая стимуляция выделения мочевины в кровоток из почечной ткани на фоне, восстановленной ранее, экскреции «артериальной» мочевины из оперированного организма с мочой.

Полученные результаты подтверждают, сформулированное ранее [1], положение о гипербарическом кислороде как регуляторе механизмов адаптации, запускаемых в организме в ответ на действие патогенного агента. При этом, в наших исследованиях, он не только корригировал процессы, препятствующие снижению содержания мочевины в АК при нарушении ее образования в гепатоцитах, но и изменял ее обмен в почках и желудочно-кишечном тракте, а также в органах, не принимающих непосредственного участия в ее выведении из организма.

Литература

1. Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптация. Саногенез. Воронеж: изд-во ВГМА; 2006: 190. ISBN 5-91132-003-7
2. Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на метаболизм глутамин в поврежденной и неповрежденной долях оперированной печени. *Биомед. химия*. 2004; 50 (2): 164-171. PMID: 15179823
3. Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на метаболизм глутамин в печени. *Биомед. химия*. 2014; 60 (3): 364-371. DOI: 10.18097/pbmc20146003364. PMID: 25019399
4. Камышников В.С. Карманный справочник врача по лабораторной диагностике. 8-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014: 400. ISBN 978-5-00030-142-5
5. Савилов П.Н. Состояние аммиакобезвреживающей функции гепатоцитов после резекции печени в эксперименте. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2002; 4: 11-13. PMID: 12638422
6. Савилов П.Н. Образование мочевины в оперированной печени. *Биомед. химия*. 2016; 62 (1): 79-81. DOI: 10.18097/PBMC20166201079. PMID: 26973192
7. Савилов П.Н., Алейникова Т.И. Кинетика мочевины в организме при резекции печени в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (5): 23-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-23-31
8. Савилов П.Н., Леонов А.Н., Яковлев В.Н. Роль гипербарической оксигенации в механизмах детоксикации аммиака при резекции печени на фоне хронического гепатита. *Анестезиология и реаниматология*. 1994; 6: 31-34. PMID: 7733476
9. Савилов П.Н., Молчанов Д.В., Яковлев В.Н. Влияние гипербарической оксигенации на кинетику глутамин в организме при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 20-27. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-2-20
10. Richterrich D. Clinical chemistry. N.Y.: Academia Press; 1962: 256.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998: 459. ISBN 5-89816-009-4
12. Ефун С.Н. (ред.). Руководство по гипербарической оксигенации. М.: Медицина; 1986: 415.
13. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Лекции по медицинской биофизике. М.: Академкнига; 2007: 432. ISBN 978-5-211-05328-1
14. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Броновицкая З.Г. Биохимические механизмы кислородной интоксикации. Ростов-на-Дону: РГУ; 1980: 116.
15. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Внуков В.В., Дудкин С.И. Железосодержащие белки плазмы крови и протеолитическая активность в сыворотке крови при гипербарической оксигенации и защитном действии мочевины. *Бiol. науки*. 1986; 9: 30 - 36.
16. Молчанов Д.В., Савилов П.Н. Почечные механизмы элиминации аммиака при резекции печени (экспериментальное

References

1. Leonov A.N. Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis. Voronezh: VGMA; 2006: 190. ISBN 5-91132-003-7. [In Russ.]
2. Savilov P.N. Effect of hyperbaric oxygenation on glutamine metabolism in damaged and intact lobes of the operated liver. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2004; 50 (2): 164-171. PMID: 15179823. [In Russ.]
3. Savilov P.N. Effect of hyperbaric oxygenation on metabolism of glutamine in the liver. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2014; 60 (3): 364-371. DOI: 10.18097/pbmc20146003364. PMID: 25019399. [In Russ.]
4. Kamysnikov V.S. Pocket reference book of the medical doctor on laboratory diagnostics. 8-th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2014: 400. ISBN 978-5-00030-142-5. [In Russ.]
5. Savilov P.N. Ammonia-neutralizing function of hepatocytes after experimental liver resection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2002; 4: 11-13. PMID: 12638422. [In Russ.]
6. Savilov P.N. Urea formation in the after operational liver. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2016; 62 (1): 79-81. DOI: 10.18097/PBMC20166201079. PMID: 26973192. [In Russ.]
7. Savilov P.N., Aleinikova T.L. The kinetics of urea in the body after liver resection in the experiment. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (5): 23-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-23-31. [In Russ., In Engl.]
8. Savilov P.N., Leonov A.N., Yakovlev V.N. Role of hyperbaric oxygenation in the mechanism of ammonium detoxication in resection of the liver in the presence of chronic hepatitis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1994; 6: 31-34. PMID: 7733476. [In Russ.]
9. Savilov P.N., Molchanov D.V., Yakovlev V.N. Impact of hyperbaric oxygenation on body glutamine kinetics in hepatic failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (2): 20-27. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-2-20. [In Russ., In Engl.]
10. Richterrich D. Clinical chemistry. N.Y.: Academia Press; 1962: 256.
11. Glanz S. Medico-biological statistics. Moscow: Praktika; 1998: 459. ISBN 5-89816-009-4. [In Russ.]
12. Efuni S.N. (ed.). Guidelines for hyperbaric oxygenation. Moscow: Meditsina Publishers; 1986: 415. [In Russ.]
13. Vladimirov Yu.A., Proskurina E.V. Lectures on medical biophysics. Moscow: Akademkniga; 2007: 432. ISBN 978-5-211-05328-1. [In Russ.]
14. Krichevskaya A.A., Lukash A.I., Bronovitskaya Z.G. Biochemical mechanisms of oxygen intoxication. Rostov-on-Don: RGU; 1980: 116. [In Russ.]
15. Krichevskaya A.A., Lukash A.I., Vnukov V.V., Dudkin S.I. Iron-containing plasma proteins and proteolytic activity in blood serum for hyperbaric oxygenation and urea protective action. *Biologicheskie Nauki*. 1986; 9: 30-36. [In Russ.]
16. Molchanov D.V., Savilov P.N. Renal mechanisms elimination of ammonia liver resections (experimental study). *Rossiyskiy Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii*. 2013; 3 (3): 64-68. [In Russ.]

- исследование). *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиол. реаниматол.* 2013; 3 (3): 64-68.
17. Савилов П.Н., Молчанов Д.В. Влияние гипербарической оксигенации на аммиакэксcretирующую функцию почек при резекции печени в эксперименте. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (2): 56-63. DOI: 10.15360/18139779201525663
 18. Чернышова М.Д., Малыгин А.М., Фель В.Я. Индукция аргиназной активности в спленоцитах мышей СЗНА при частичной гепатэктомии. *Цитология.* 1985; 27 (2): 209 - 212. PMID: 3992661
 19. Мансурова И.Д., Калетина Л.Г. Энзимогамма сыворотки крови и распределение ферментов в структурах гепатоцита. В кн.: *Блогер А.Ф. (ред.). Успехи гепатологии.* Вып.3. Рига: Звайгзне; 1971: 80-94.
 17. Savilov P.N., Molchanov D.V. Impact of hyperbaric oxygenation on renal ammonia excretion during experimental liver resection. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2015; 11 (2): 56-63. DOI: 10.15360/18139779201525663. [In Russ., In Engl.]
 18. Chernysheva M.D., Malygin A.M., Fel V.Ya. Induction of arginase activity in the splenocytes of C3HA mice undergoing partial hepatectomy. *Tsitologiya.* 1985; 27 (2): 209 - 212. PMID: 3992661. [In Russ.]
 19. Mansurova I.D., Kaletina L.G. Enzymogram of serum and distribution of enzymes in hepatocyte structures. In: *Blyuger A.F. (ed.). Success in hepatology.* Issue #3. Riga: Zvaigzne; 1971: 80-94. [In Russ.]

Received 08.07.17

Поступила 08.07.17

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2018

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

20 сентября

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

17–18 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.fnkcrr.ru>

<http://www.niiorramn.ru>

E-mail: niiorramn@niiorramn.ru

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.*

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

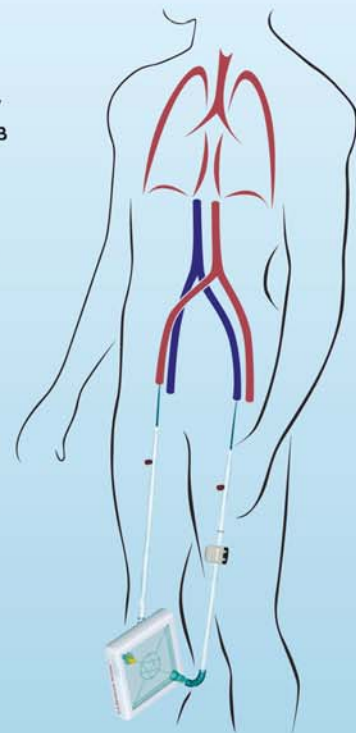
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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



www.schag.ru

– эксклюзивный дистрибьютор в России

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

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

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