



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

№ 5

Москва
Moscow
2018

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

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

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

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



novalung®

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

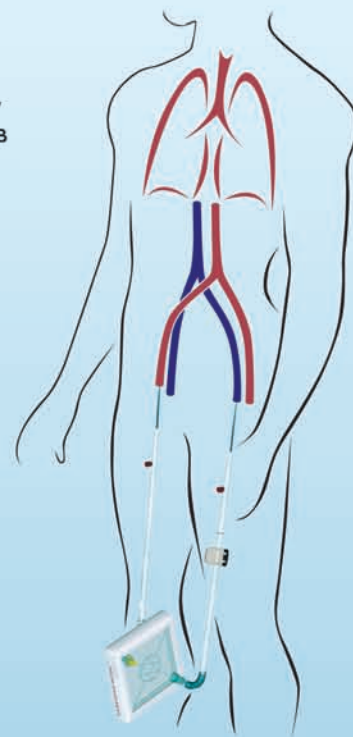
Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами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

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

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

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

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



www.schag.ru

– эксклюзивный дистрибьютор в России

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

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

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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

научно-практический рецензируемый журнал

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

РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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, ФНКИ 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, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, 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

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

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

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

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSc, Professor, Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny 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 VINCEN, Professor, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles (Belgium)

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

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

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, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Igor B. ZABOLOTSKI, 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), Institut Pasteur (Paris, France)

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

П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (США)
А. Н. КУЗОВЛЕВ, д.м.н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
Г. А. ЛИВАНОВ, д.м.н., профессор, НИИ скорой медицинской помощи им. И. И. Джanelидзе (г. С.-Петербург, Россия)
В. В. ЛИХВАНЦЕВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)
Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)
И. Ф. ОСТРЕЙКОВ, профессор, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования (г. Москва)
Г. В. ПОРЯДИН, член-корр. РАН, профессор, Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
В. И. РЕШЕТНЯК, д.м.н., профессор (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-стоматологического 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.

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: 23.10.2018

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

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

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

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

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

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

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

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

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor (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)

Abdulkhakim 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;

E-mail: journal_or@mail.ru; сайт: www.reanimatology.com

Subscription: Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»

Signed for printing: 23.10.2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

CLINICAL PRACTICE

- Оптимизация инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии
И. А. Смешной, И. Н. Пасечник, Е. И. Скобелев,
Д. А. Тимашиков, М. А. Онегин,
Ю. В. Никифоров, С. И. Контарев 4
- Объемная капнография как способ оценки эффективности альвеолярной вентиляции в клинической практике
П. Торок, Ф. Дента, В. Донич, М. Носаль,
Ш. Имреч, Я. Бенъова, К. Галкова,
М. Пауликова, М. Берешик,
М. Янкайова, М. Паулины 16
- Благоприятный исход острого тяжелого отравления метадонем (клиническое наблюдение)
Г. А. Ливанов, А. Н. Лодягин, А. А. Разина,
С. И. Глушков, А. А. Иванова,
Е. В. Волčkova, Б. В. Батоцыренов 25
- Динамика концентрации ингаляционного тобрамицина в крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости при нозокомиальной пневмонии (предварительное сообщение)
А. Н. Кузовлев, А. К. Шабанов,
И. А. Тюрин 32
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- Коммуникация нейронов поля СА3 гиппокампа головного мозга белых крыс после острой ишемии
А. С. Степанов, В. А. Акулинин,
С. С. Степанов, Д. Б. Авдеев,
А. В. Горбунова 38
- Экспериментальное обоснование применения коллоидных кровезаменителей при жировой глобулемии
А. Ю. Яковлев, М. С. Белоус,
А. А. Певнев, Д. В. Рябиков 50
- ОБЗОРЫ**
- Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор)
В. И. Решетняк, С. В. Журавель,
Н. К. Кузнецова, В. М. Писарев,
Е. В. Клычникова, В. Е. Сюткин,
Т. М. Решетняк 58
- Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор)
А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин,
А. А. Полупан, А. В. Ошоров, А. А. Потапов 85
- Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор)
Е. А. Черневская, Н. В. Белобородова 96
- Neurons Communication in the Hippocampus of Field CA3 of the White Rat Brain after Acute ischemia
Alexander S. Stepanov, Victor A. Akulinin,
Sergey S. Stepanov, Dmitry B. Avdeev,
Anna V. Gorbunova 38
- Experimental Justification of the Use of Colloidal Blood Substitutes for Fat Globulemia
Alexey Y. Yakovlev, Mikhail S. Belous,
Alexey A. Pevnev, Dmitry V. Ryabikov 50
- REVIEWS**
- The System of Blood Coagulation in Normal and in Liver Transplantation (Review)
Vasilii I. Reshetnyak, Sergey V. Zhuravel,
Natalia K. Kuznetsova, Vladimir M. Pisarev,
Elena V. Klychnikova, Vladimir E. Syutkin,
Tatiana M. Reshetnyak 58
- Hemostasis Disturbances in Patients in the Acute Period of Isolated Traumatic Brain Injury (Review)
Anastasia I. Baranich, Aleksandr A. Sychev,
Ivan A. Savin, Aleksandr A. Polupan,
Andrei V. Oshorov, Aleksandr A. Potapov 85
- Gut Microbiome in Critical Illness (Review)
Ekaterina A. Chernevskaya,
Natalia V. Beloborodova 96

Оптимизация инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии

И. А. Смешной^{1,2}, И. Н. Пасечник^{1,2}, Е. И. Скобелев¹, Д. А. Тимашков²,
М. А. Онегин², Ю. В. Никифоров^{3,4}, С. И. Контарев⁴

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ,
Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, с. 1А

² Клиническая больница Управления делами Президента РФ,
Россия, 107143, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 45

³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

⁴ Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы,
Россия, 121309, г. Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

Infusion Therapy Optimization in Selective Abdominal Surgery

Ivan A. Smeshnoi^{1,2}, Igor N. Pasechnik^{1,2}, Evgeny I. Skobelev¹,
Denis A. Timashkov², Mikhail A. Onegin², Yury V Nikiforov^{3,4}, Sergei I. Kontarev⁴

¹ The Central State Medical Academy,
19 Marshala Timoshenko Str., Bldg. 1A, 121359 Moscow, Russia

² Clinical Hospital,
45 Losinoostrovskaya Str., 107143 Moscow, Russia

³ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research
and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 51, Moscow City Healthcare Department,
7/33 Alyabieva Str., 121309 Moscow, Russia

Цель исследования — оценка влияния интраоперационной целенаправленной инфузионной терапии, управляемой на основании мониторинга вариабельности ударного объема, на послеоперационные результаты больших хирургических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 80 пациентов, подвергшихся плановым оперативным вмешательствам на органах брюшной полости с формированием межкишечного анастомоза. В группе исследования ($n=39$) проводили инфузионную терапию, согласно разработанному протоколу целенаправленной терапии, ключевым параметром которого являлась вариабельность ударного объема. В контрольной группе ($n=41$) инфузионную терапию проводили на основании данных рутинного мониторинга гемодинамики (среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений, степень кровопотери с учетом интраоперационной ситуации). В обеих группах оперативное вмешательство проводили в идентичных условиях (сочетанная анестезия, идентичные препараты для индукции и поддержания анестезии), разница заключалась в подходе к инфузионной терапии.

Результаты. В группе исследования в сравнении с контрольной группой, интраоперационный объем инфузии был меньше, достоверно ниже было число пациентов с осложнениями и общее количество осложнений, а восстановление функций желудочно-кишечного тракта происходило в более ранние сроки.

Заключение. Целенаправленная инфузионная терапия, базирующаяся на мониторинге вариабельности ударного объема в качестве ключевого параметра, позволяет оптимизировать инфузионную нагрузку и способствует снижению числа пациентов с осложнениями, а также более раннему восстановлению функций желудочно-кишечного тракта после больших хирургических абдоминальных вмешательств.

Ключевые слова: целенаправленная инфузионная терапия; вариабельность ударного объема (ВУО); функциональные гемодинамические параметры; гиповолемия; гиперволемия; доставка кислорода

Purpose. Evaluation of the influence of intra-operative targeted infusion therapy managed by the monitoring of stroke volume variability on post-operative results of major surgeries of gastrointestinal organs.

Materials and Methods. The prospective study included 80 patients subjected to selective operative interventions of abdominal organs involving entero-enteroanastomosis. In the experimental group ($n=39$), the infusion therapy was conducted according to the developed targeted therapy protocol, of which the key parameter was stroke volume variability. In the control group ($n=41$), infusion therapy was conducted based on routine hemodynamic monitoring (average arterial pressure, heart rate, blood loss level with regard to intra-operative situation). In both groups, operative intervention was carried out in identical conditions

Адресс для корреспонденции:

Иван Смешной
E-mail: iva2305@yandex.ru

Correspondence to:

Ivan A. Smeshnoi
E-mail: iva2305@yandex.ru

(combined anesthesia, identical drugs to induce and maintain anesthesia); the only differences included infusion therapy.

Results. In the experimental group versus the control group the intra-operative infusion volume was smaller, the number of patients with complications and the total number of complications were reliably lower, and the gastrointestinal tract functional recovery occurred earlier.

Conclusion. A targeted infusion therapy based on a stroke volume variability monitoring as the key parameter allows optimizing the infusion load and facilitates reduction of the number of patients with complications and earlier recovery of gastrointestinal tract functions after major operative abdominal interventions.

Keywords: *targeted infusion therapy; stroke volume variability (SVV); functional hemodynamic parameters; hypovolemia; hypervolemia; delivery of oxygen*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-4-15

Введение

Современный подход к инфузионной терапии, как в периоперационном периоде, так при критических состояниях, требует обоснованного назначения инфузионных сред (аналогично лекарственным препаратам). Необходимо учитывать множество факторов — показания и возможные противопоказания, особенности пациента, характер основной и сопутствующей патологии, состав инфузионной среды и своевременность ее применения. Не менее важной является оценка результата проводимой инфузионной терапии.

Основной целью проведения инфузии является поддержание или восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК), что позволяет обеспечивать оптимальную доставку кислорода (DO_2) за счет тканевой перфузии и оксигенации. За последние годы произошла постепенная смена парадигм в отношении подходов к периоперационной инфузионной терапии. Накопилось достаточное количество доказательных свидетельств в пользу применения «ограничительных» схем инфузионной терапии при обширных хирургических вмешательствах. Так, например, пересмотрена целесообразность компенсации потерь жидкости в связи с ее предполагаемым переходом в «третье пространство». Данный процесс не удалось достоверно верифицировать, в связи с чем дополнительная инфузионная нагрузка не требуется [1]. На основании результатов ряда актуальных исследований, можно утверждать, что стратегия нулевого баланса или умеренного дефицита ОЦК имеет ряд преимуществ перед «либеральными» схемами инфузионной терапии, неизбежно сопровождающимися перегрузкой объемом [2, 3]. Также значительно расширилось понимание о движении жидкости через эндотелиальный барьер. В соответствии с современными представлениями ведущая роль в регуляции проницаемости эндотелиального слоя для жидкости с растворенными низкомолекулярными компонентами, ранее отводимая коллоидно-осмотическому давлению интерстиция, принадлежит эндотелиальному гликокаликсу. Молекулярное «сито» гликокаликса, состоящее из гликопротеинов и протеогликанов, находится в постоянном динамическом равнове-

Introduction

The modern approaches to infusion therapy, both during the peri-operative period and critical care therapy, require reasoned prescription of infusion media similarly to drugs. Numerous factors must be carefully considered: indications and possible counter-indications, patient's peculiarities, the nature of the main and concomitant pathology, infusion medium composition, and timely manner of its application. Not less important is evaluation of the result of a performed infusion therapy.

The main purpose of doing infusion is to maintain or restore the circulating blood volume (CBV), which allows ensuring optimal delivery of oxygen (DO_2) due to tissue perfusion and oxygenation. Over recent years, the paradigms of sophisticated peri-operative infusion therapy have been gradually changing. Sufficient amount of evidence in favor of use of 'restrictive' regimens of infusion therapy during major operative interventions has been accumulated. For example, expediency of making up fluid lost due to its presumable transition to 'third space' has been revised. This process had not been verified reliably, so no additional infusion load was required [1]. Based on the results of a number of relevant studies, it can be asserted that the strategy of zero balance or moderate deficit of CBV has a number of advantages over 'liberal' regimens of infusion therapy inevitably accompanied with overload by volume [2, 3]. Understanding of fluid movement through endothelial barrier has been also significantly increased. According to contemporary views, the leading role in the regulation of endothelial layer permeability for a fluid with dissolved low-molecular components attributed to colloid osmotic pressure of interstitial tissue, belongs to endothelial glycocalyx. The molecular 'sieve' of glycocalyx, consisting of glycoproteins and proteoglycans, is in a state of continuous dynamic equilibrium with circulating plasma being a key component of regulation of the balance between forward and backward filtration of fluid. This fact instigated revision of the traditional Starling's equation and formed the backbone of the contemporary double barrier concept [4, 5]. It is worth mentioning that a direct damaging action on glycocalyx that results in dysfunction of endothelium causes atrial natriuretic peptide released by

сии с циркулирующей плазмой и является ключевым компонентом регуляции баланса прямой и обратной фильтрации жидкости. Данный факт способствовал пересмотру традиционного уравнения Старлинга и лег в основу современной концепции двойного барьера [4, 5]. Стоит отметить, что непосредственное повреждающее действие на гликокаликс с последующей дисфункцией эндотелия вызывает предсердный натрий-уретический пептид, выделяемый растянутым правым предсердием в ответ на объемную перегрузку. Это приводит к перемещению жидкости в интерстициальное пространство и развитию интерстициального отека органов и тканей [6].

Таким образом, большинство авторов обоснованно считают приоритетной рестриктивную стратегию инфузионной терапии, основывающуюся на поддержании базисной потребности пациента в жидкости (1–1,5 мл/кг/ч) с учетом перспирационных потерь операционного поля (0,5–1,0 мл/кг/ч). Видимые потери жидкости (кровопотеря, потери по зондам, дренажам) восполняются дополнительно. Несмотря на простоту и физиологичность данного подхода, сохраняется серьезный риск гиповолемии, чему способствует целый ряд факторов, связанных как с пациентом (исходное состояние, особенности патофизиологии основного заболевания, характер сопутствующей патологии, прием различных препаратов, в т.ч. гипотензивных, механическая подготовка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и предоперационное голодание), так и с особенностями анестезиологического пособия (сочетание общей анестезии с регионарными методами) и хирургического вмешательства (длительность операции, хирургическая травма, кровопотеря). При этом традиционная диагностика гиповолемии на основании данных рутинного мониторинга интегральных параметров гемодинамики зачастую неэффективна, т.к. артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) могут оставаться в пределах нормальных значений даже при значимом дефиците ОЦК, а параметр центрального венозного давления (ЦВД) в большинстве ситуаций не коррелирует со степенью гидратации [7, 8]. Негативные последствия скрытой гиповолемии, маскирующейся стабильной гемодинамикой, касаются в первую очередь органов спланхической зоны. Для нарушения перфузии в данной зоне достаточно 10–15% дефицита ОЦК, при этом ситуацию усугубляет селективная вазоконстрикция мезентериальных артериол, являющаяся важным компенсаторным механизмом поддержания системного АД при гиповолемии [9, 10]. Результатом может стать дисфункция органов ЖКТ, начиная от угнетения перистальтики и заканчивая несостоятельностью межкишечных анастомозов [11]. Либеральный подход к инфузионной терапии у данной категории пациентов не решает проблему полностью. На

stretched right atrium in response to volume overload. As a result, fluid moves to interstitial space and interstitial edema of organs and tissues develops [6].

Most authors reasonably find predominant the restrictive infusion therapy strategy, which is based on maintenance of the patient's basic requirement for fluid (1–1.5 ml/kg/hr.) with regard to perspiration losses of the operative field (0.5–1.0 ml/kg/hr.). Obvious losses of fluid (blood loss, losses through catheters, drain tubes) are made up additionally. Though this approach is simple and adapted to human physiology, there still remains a serious risk of hypovolemia promoted by a number of factors both related to the patient (baseline condition, pathophysiological peculiarities of the main disease, the nature of concomitant pathology, intake of various drugs including antihypertensive drugs, mechanic preparation of gastrointestinal tract (GIT), and pre-operative fasting), and specificity of anesthetic support (combination of general anesthesia with regional techniques) and surgical intervention (operation duration, surgical trauma, blood loss). In this instance, conventional diagnostics of hypovolemia based on routine monitoring of integral hemodynamic parameters is frequently inefficient because arterial pressure (AP) and heart rate (HR) may remain within normal limits even during considerable CBV deficit, while central venous pressure parameter (CVP) does not correlate to hydration level in most cases [7, 8]. Adverse consequences of latent hypovolemia are masked by stable hemodynamics affect, first of all, splanchnic zone organs. 10–15% deficit of CBV is sufficient to disturb perfusion in that zone, the situation being aggravated by selective vasoconstriction of mesenteric arterioles, which is an important compensatory mechanism of maintaining systemic AP during hypovolemia [9, 10]. The result may include dysfunction of GIT organs starting from suppressed peristalsis and ending with enteroenteroanastomotic leaks [11]. The liberal approach to infusion therapy in this category of patients does not fully resolve the problem. At the local level of a surgically damaged bowel wall, the amount of fluid in its interstitium increases and even minimal volumes of infusion might enlarge that edema many-fold [12]. The consequences of hypervolemia for GIT are similar to those during hypovolemia. Bowel wall edema, same as its ischemia, account for disturbance of the barrier function and synthesis of GIT mucous tissue of different acute phase proteins, cytokines and hormones acting local and systemically, which might lead to development of organ dysfunction and severe complications [13, 14].

The concept of targeted infusion therapy based on the use of functional hemodynamic parameters might be an optimal solution to the issue of peri-operative infusion therapy during selective abdominal surgery. Usual parameters of invasive hemodynamic monitoring – stroke volume (SV), cardiac output (CO), cardiac index (CI) – are of limited value be-

локальном уровне хирургически поврежденной стенки кишки увеличивается содержание жидкости в ее интерстиции и даже минимальные объемы инфузии могут кратно увеличивать этот отек [12]. Последствия гиперволемии для ЖКТ аналогичны таковым при гиповолемии. Отек стенки кишки, как и ее ишемия, служат причиной нарушения барьерной функции и синтеза слизистой ЖКТ различных острофазовых белков, цитокинов и гормонов, действующих на локальном и системном уровнях, что может приводить к развитию органной дисфункции и тяжелым осложнениям [13, 14].

Оптимальным решением проблемы периоперационной инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии можно считать концепцию целенаправленной инфузионной терапии, основанную на использовании функциональных гемодинамических параметров. Привычные параметры инвазивного мониторинга гемодинамики — ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), имеют ограниченную ценность, потому что их оценка не даст однозначного ответа на вопрос связаны ли их низкие значения с дефицитом ОЦК, либо обусловлены эффектами анестезии. В таких ситуациях эмпирическая инфузионная нагрузка будет эффективна лишь у половины пациентов, другая же половина не ответит увеличением работы сердца на увеличение преднагрузки, что будет способствовать перегрузке объемом и переходу жидкости в интерстиций [15, 16]. Для оценки состояния ОЦК и выявления пациентов, реагирующих на увеличение преднагрузки за счет инфузии, отлично подходят функциональные гемодинамические параметры вариабельности ударного объема (ВУО) или пульсового давления (ВПД). В условиях ИВЛ данные параметры позволяют прогнозировать увеличение СВ в ответ на инфузионную нагрузку с чувствительностью и специфичностью более 80%, тем самым давая возможность индивидуализировать инфузионную терапию [17]. Весомым аргументом для рутинного использования данных параметров является то, что возможность их получения реализована в ряде систем минимально инвазивного гемодинамического мониторинга, где необходима лишь катетеризация лучевой артерии и не требуется калибровка. Данный подход значительно упрощает процесс получения показателей центральной гемодинамики, способствуя как более широкому распространению инвазивного мониторинга среди специалистов, так и расширению показаний к использованию инвазивного мониторинга у плановых хирургических пациентов.

Цель исследования: оценка влияния интраоперационной целенаправленной терапии (ЦНТ), управляемой на основании мониторинга ВУО, на послеоперационные результаты больших хирургических вмешательств на органах ЖКТ.

cause their assessment does not give an unambiguous answer whether their low values are related to CBV deficit or caused by anesthesia effects. In such situations, empirical infusion load will be effective only in half of patients, the other half will not respond by cardiac function increase in response to increased preload, and that will promote overload by volume and fluid migration to interstitium [15, 16]. To assess the CBV condition and identify patients responding to increase of preload through infusion, functional hemodynamic parameters of stroke volume variability (SVV) or pulse pressure (VPP) are perfectly suitable. In ventilation environment, these parameters allow forecasting increase of CB in response to infusion load with sensitivity and specificity exceeding 80%, thus, creating an opportunity for infusion therapy customization [17]. A weighty argument for routine use of these parameters is that the faculty of receiving them is realized in a number of minimally invasive hemodynamic monitoring systems, which require only radial artery catheterization and do not need calibration. This approach simplifies considerably the process of obtaining central hemodynamics parameters, assisting both a wider use of invasive monitoring among specialists and extension of indications for use of invasive monitoring in selective surgery patients.

Purpose. To evaluate the influence of intra-operative targeted therapy (TT) controlled based on SVV monitoring on post-operative results of major operative interventions on GIT organs.

Materials and Methods

The prospective study included 80 patients. The inclusion condition was selective operative intervention that would presumably last for at least 3 hours, performed on abdominal organs and involved solution of continuity of small or large bowel and formation of enteroenteroanastomosis.

The exclusion criteria were patient's refusal to participate in the study, age younger than 50 years and older than 80 years, urgent nature of operative intervention, pronounced concomitant pathology (higher than class 3 according to ASA), cardiac rhythm disturbances, surgery on upper GIT (esophagus, stomach, duodenum).

Patients were randomized into two groups: control group and TT group. In both groups, operative intervention was performed in combined anesthesia conditions (endotracheal + epidural), using identical drugs to induce and maintain anesthesia. In the control group ($n=41$), infusion therapy was done using Ringer's solution, the baseline infusion rate was 4–5 ml/kg/hr. The infusion rate increase and additional bolus administration of solutions were performed based on routine monitoring of hemodynamics (AP, HR) and blood loss level taking into account the intra-operative situation. When the mean arterial pressure (MAP) decreased below 60 mm Hg and there was no effect from additional bolus administration of fluid (5–10 ml/kg), administration of vasoactive drugs (ephedrine 0.1–0.2 mg/kg, Mesatonum 0.25–0.5 mg) was used. If it was not possible to resolve hypotension within 20 minutes, fractional infusion of dopamine was commenced initially dosed at 5–10 g/kg/min. or noradrenaline initially dosed at 0.1 g/kg/min followed by dose titration to maintain

Материал и методы

В проспективное исследование включили 80 пациентов. Инклюзивным условием являлось плановое оперативное вмешательство с предполагаемой длительностью не менее 3 часов на органах брюшной полости с нарушением целостности тонкой или толстой кишки и формированием межкишечного анастомоза.

Критериями исключения являлись: отказ пациента от участия в исследовании, возраст менее 50 лет и более 80 лет; экстренный характер оперативного вмешательства, выраженная сопутствующая патология (выше 3 класса по шкале ASA); нарушения ритма сердца; операции на верхних отделах ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка).

Пациентов случайным образом разделили на две группы: контрольную и группу ЦНТ. В обеих группах оперативное вмешательство проводили в условиях сочетанной анестезии (эндотрахеальная + эпидуральная) с использованием идентичных препаратов для индукции и поддержания анестезии. В контрольной группе ($n=41$) инфузионную терапию проводили раствором Рингера, базисный темп инфузии 4–5 мл/кг/ч. Увеличение темпа инфузии и дополнительное болюсное введение растворов осуществляли на основании данных рутинного мониторинга гемодинамики (АД, ЧСС) и степени кровопотери с учетом интраоперационной ситуации. При снижении среднего артериального давления (САД) менее 60 мм рт. ст. и отсутствии эффекта от дополнительного болюсного введения жидкости (5–10 мл/кг), использовали введение вазоактивных препаратов (эфедрин 0,1–0,2 мг/кг, мезатон 0,25–0,5 мг). Если гипотензию не удавалось корригировать в течение 20 минут, переходили к продленной инфузии допамина с начальной дозировкой 5–10 мкг/кг/мин или норадреналина 0,1 мкг/кг/мин и последующим титрованием дозы для поддержания САД в пределах 70–90 мм рт. ст. ЧСС поддерживали на уровне не менее 50 уд. в мин, при ее снижении использовали атропин (при неэффективности — продленную инфузию допамина 5 мкг/кг/мин). В группе ЦНТ ($n=39$) базисную инфузионную терапию проводили раствором Рингера аналогично контрольной группе, а дополнительное болюсное введение растворов и применение вазоактивных препаратов проводили на основании данных инвазивного мониторинга гемодинамики (Vigileo FloTrac; Edwards Lifesciences Corporation, США). Основной целью являлось поддержание ВУО менее 13% путем болюсной инфузионной нагрузки раствором Рингера (3–5 мл/кг), направленной на достижение СИ не менее 2 л/мин/м². При ВУО менее 13% и сохраняющемся СИ менее 2 л/мин/м² для поддержания последнего использовали болюсное введение эфедрина 0,1–0,2 мг/кг или мезатона 0,25–0,5 мг. При неэффективности данных мероприятий в течение 20 минут начинали продленную инфузию допамина с начальной дозировкой 5–10 мкг/кг/мин или норадреналина 0,1 мкг/кг/мин и последующим титрованием дозы для поддержания САД в пределах 70–90 мм рт. ст., а СИ более 2,5 л/мин/м². При ВУО более 13% и неэффективности 2 попыток болюсной инфузионной нагрузки в сочетании с СИ менее 2 л/мин/м² осуществляли применение катехоламинов по вышеописанной схеме. При этом ЧСС поддерживали способами, использованными в контрольной группе. Алгоритм целенаправленной терапии в ходе исследования представлен на рис. 1.

MAP within 70–90 mm Hg. HR was maintained at a level not lower than 50 bpm, when it was lower, atropine was used (if it was ineffective — fractional dopamine infusion at 5 g/kg/min). In the TT group ($n=39$), baseline infusion therapy was performed using Ringer's solution similarly to the control group, while additional bolus administration of solutions and use of vasoactive drugs were performed based on invasive hemodynamic monitoring (Vigileo FloTrac; Edwards Lifesciences Corporation, США). The main objective was to maintain SVV less than 13% by means of bolus infusion load with Ringer's solution (3–5 ml/kg), in order to achieve CI not less than 2 l/min/m². At SVV lower than 13% and persistent CI less than 2 l/min/m², to maintain the latter, bolus administration of ephedrine at a dose of 0.1–0.2 mg/kg or Mesatonum 0.25–0.5 mg was used. When these measures were ineffective for 20 minutes, fractional dopamine infusion was commenced at the initial dose of 5–10 мкг/кг/мин or nora-drenaline at 0.1 g/kg/min followed by dose titration to maintain MAP within 70–90 mm Hg and CI — more than 2.5 l/min/m². At SVV greater than 13% and 2 ineffective attempts of bolus infusion load, combined with CI less than 2 l/min/m², catecholamines were used following the pattern described above. In this instance, HR was maintained using methods applied in the control group. The algorithm of the targeted therapy in the course of the study is shown on figure 1.

As a marker of tissue oxygenation, arterial blood lactate concentration was assessed before onset of operative intervention and after the main stage of operation, which was formation of entero-enteroanastomosis. During the first 24 hours after operative intervention, all patients were observed in the Anesthesiology and Reanimatology Unit (ARU). During that period, the baseline therapy was Ringer's solution based on 1.5–2 ml/kg/hr. Next day after ther surgery, the level of manifestation of organ dysfunctions was evaluated by SOFA scoring.

As the main clinical endpoint, the frequency of complications during 28 days after the surgery was assessed. As secondary endpoints, arterial blood lactate concentration after the main stage of operation, the level of manifestation of organ dysfunction on the next day after operation, the length of stay in ARU and hospital, the time of GIT functional recovery were evaluated.

For statistical analysis, Microsoft Excel 2013, Stat-Plus 6, IBM SPSS Statistics v.22. packages were used. Normality of distribution was evaluated by Shapiro-Wilk test. Data were presented as arithmetic mean $M \pm$ mean root square deviation σ or median Me and 25th — 75th percentiles, depending on character of distribution of variables. Significance of differences was evaluated with the help of parametric and non-parametric tests: Student t -test or Mann-Whitney U test. For the analysis of qualitative characters, χ^2 test and Fisher's exact test were used. For all tests, $p < 0.05$ was assumed statistically significant.

Results and Discussion

In both groups, patients were comparable in terms of demographic and anthropometric characters, laboratory test data, and concomitant pathology manifestations. No significant difference between the groups in terms of duration of operative intervention or blood loss volume was noted. The operation time median was 280 (230–395) minutes in the TT group and 280 (225–407.5) minutes in the control group ($p=0.9$). Blood loss in the TT group amounted to 200

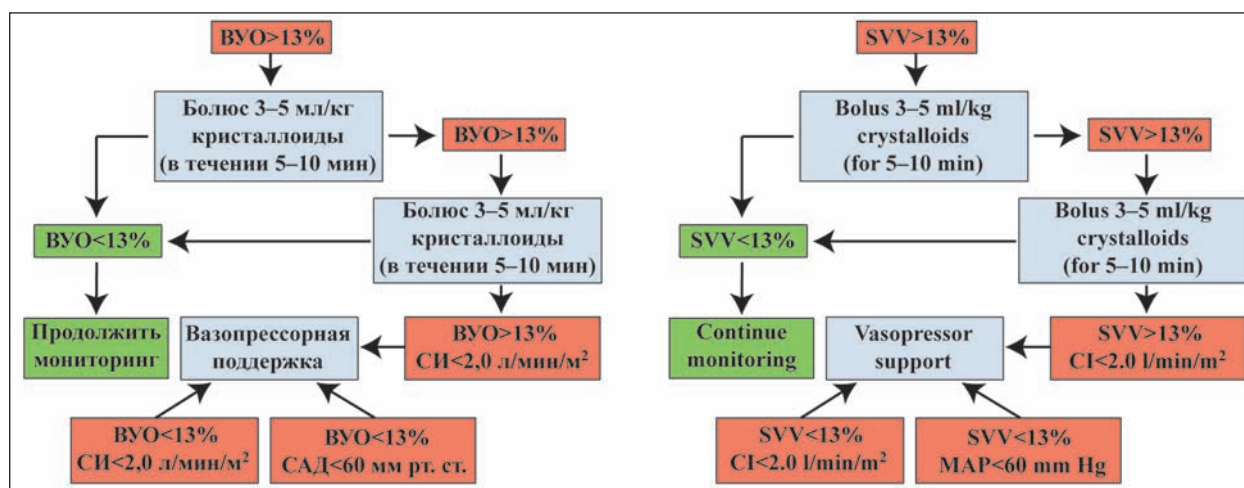


Рис. 1. Протокол интраоперационной целенаправленной инфузионной терапии.

Fig. 1. Protocol of intra-operative targeted infusion therapy.

В качестве маркера тканевой оксигенации оценивали концентрацию лактата артериальной крови до начала оперативного вмешательства и после основного этапа операции, которым условно считали формирование межкишечного анастомоза. В течение первых суток после оперативного вмешательства всех пациентов наблюдали в условиях отделения анестезиологии и реанимации (ОАР). Базисную инфузионную терапию в этот период проводили раствором Рингера из расчета 1,5–2 мл/кг/ч. На следующие сутки после операции фиксировали степень проявлений органной дисфункции по шкале SOFA.

В качестве основного клинического исхода оценивали частоту осложнений в течение 28 дней после операции. В качестве вторичных исходов оценивали концентрацию лактата артериальной крови после основного этапа операции, степень проявления органной дисфункции на следующие сутки после операции, длительность пребывания в ОАР и стационаре, сроки восстановления функций ЖКТ.

Для статистического анализа использовали пакеты программ Microsoft Excel 2013, StatPlus 6, IBM SPSS Statistics v.22. Нормальность распределения оценивали при помощи теста Шапиро-Уилка. Данные представлены как среднее арифметическое $M \pm$ среднеквадратичное отклонение σ или медиана Me (25-й и 75-й перцентили) в зависимости от распределения. Достоверность различий оценивали с помощью параметрических и непараметрических тестов: t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна-Уитни. Для анализа качественных признаков использовали тест χ^2 и точный критерий Фишера. Значение $p < 0,05$ для всех тестов считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

В обеих группах пациенты были сопоставимы по демографическим и антропометрическим показателям, данным лабораторных показателей и проявлениям сопутствующей патологии. Значимых различий между группами по продолжительности оперативного вмешательства и объему кровопотери не отметили. Медиана времени операции составила 280 (230–395) минут в группе ЦНТ и

(100–400) мл, в контрольной группе – 150 (100–300) мл ($p=0.5$). Тип оперативных вмешательств, выполненных, приведен в таблице 1.

Ультимативный объем интраоперационной инфузии в группе ЦНТ по сравнению с контрольной группой был меньше как в абсолютных цифрах, так и при переводе на массу тела и время операции: 2700 (2000–3700) мл versus 3400 (2500–4600) мл ($p=0.02$) и 6.6 ± 0.8 мл/кг/ч versus 8.8 ± 1.9 мл/кг/ч ($p < 0.001$), соответственно. Скорость диуреза во время операции не различалась между группами: 73 ± 20 мл/ч в группе ЦНТ и 69 ± 31 мл/ч в контрольной группе ($p=0.62$). В группе ЦНТ, основываясь на мониторинге SVV, 26 пациентов (67% от общего числа в группе) требовали введения жидкости для увеличения preload (на основании SVV $> 13\%$); в общей сложности, 56 случаев таких наблюдений были отмечены, включая повторные. Только у 7 пациентов такие эпизоды были сопровождались снижением MAP < 60 мм рт.ст.; остальные 19 пациентов experienced гиповолемические эпизоды при MAP > 60 мм рт.ст.

Инфузионная терапия в течение первых 24 часов после оперативного вмешательства не имела значимых различий и составила 1.7 ± 0.3 мл/кг/ч в группе ЦНТ versus 1.6 ± 0.3 мл/кг/ч в контрольной группе ($p=0.41$).

Артериальную кровь брали до хирургического разреза и после основного этапа оперативного вмешательства (формирования энтеро-энтероанастомоза). В обеих группах, исследование кислотно-основного баланса (АБО) до оперативного вмешательства не выявило значимых различий в любых из контролируемых параметров. В конце оперативного вмешательства, достоверное интрагруппное снижение pH, HCO_3^- и BE было отмечено (таблица 2). В группе ЦНТ, достоверное снижение pH с 7.35 ± 0.05 до 7.3 ± 0.06 ($p=0.01$), HCO_3^- с 24.4 ± 2.7 до 21.5 ± 2.3 ммоль/л ($p=0.03$), BE с -1.8 ± 3.2 до -4.8 (-6 – -2.9) ммоль/л ($p < 0.001$) было отмечено. В контрольной группе, pH снижались с 7.36 ± 0.06 до 7.29 ± 0.06 ($p < 0.001$), HCO_3^- с 24.5 ± 2.4 до 21.0 ± 3.0 ммоль/л ($p=0.011$), BE с -1.7 ± 3.1 до -4.9 (-6 – -2.8)

Таблица 1. Объем выполненных оперативных вмешательств.
Table 1. Scope of Operative Interventions Performed.

Operative Interventions	Groups	
	TT	Control
Resection of right colon	6	7
Resection of left colon	7	8
Resection of rectum	9	10
Radical cystprostatectomy, according to Studer	6	6
Radical cystectomy, according to Bricker	9	7
Reparative operation on colon after previous resection	2	3
Total	39	41
Including combined intervention (bladder and colon)	3	2
Including laparoscopically assisted interventions on colon	10	9

Примечание. Для табл.1–4: Groups — группы; TT — целенаправленная терапия; Control — контроль. Operative Interventions — оперативные вмешательства; Resection of right/left colon — резекция правых/левых отделов ободочной кишки; Resection of rectum — резекция прямой кишки; Radical cystprostatectomy, according to Studer — радикальная цистпростатэктомия, операция Штудера; Radical cystectomy, according to Bricker — радикальная цистэктомия, операция Брикера; Reparative operation on colon after previous resection — реконструктивная операция на ободочной кишке после предшествующей резекции; Total — Всего; Including combined intervention (bladder and colon) — в т.ч. сочетанное вмешательство (мочевой пузырь и ободочная кишка); Including laparoscopically assisted interventions on colon — в т.ч. лапароскопически-ассистируемые вмешательства на ободочной кишке.

280 (225–407,5) минут в контрольной группе ($p=0,936$). Кровопотеря в группе ЦНТ составила 200 (100–400) мл, в контрольной группе 150 (100–300) мл ($p=0,48$). Характер выполненных оперативных вмешательств представлен в табл. 1.

Итоговый объем интраоперационной инфузии в группе ЦНТ в сравнении с контрольной группой был меньше как в абсолютных значениях, так и в пересчете на массу тела и время операции: 2700 (2000–3700) мл против 3400 (2500–4600) мл ($p=0,02$) и $6,6 \pm 0,8$ мл/кг/ч против $8,8 \pm 1,9$ мл/кг/ч ($p<0,001$) соответственно. Темп диуреза интраоперационно не отличался между группами: 73 ± 20 мл/ч в группе ЦНТ и 69 ± 31 мл/ч в контрольной группе ($p=0,62$). В группе ЦНТ 26 пациентам (67% от общей численности группы) на основании мониторинга ВУО требовалось болюсное введение жидкости для увеличения преднагрузки (на основании повышения ВУО $>13\%$), всего отмечено 56 случаев таких наблюдений, включая повторные. Лишь у 7 пациентов данные эпизоды сопровождались снижением САД <60 мм рт. ст., у остальных 19 пациентов эпизоды гиповолемии отмечали при САД >60 мм рт. ст.

Инфузионная терапия в первые сутки после оперативного вмешательства не имела значимых отличий и составила $1,7 \pm 0,3$ мл/кг/ч в группе ЦНТ против $1,6 \pm 0,3$ мл/кг/ч в контрольной группе ($p=0,41$).

Забор артериальной крови проводили перед хирургическим разрезом и после основного этапа оперативного вмешательства (формирование межкишечного анастомоза). В обеих группах при исследовании кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови перед началом оперативного вмешательства не было значимых отличий ни по одному из мониторируемых параметров. В конце оперативного вмешательства отметили достоверное внутригрупповое снижение параметров pH, HCO_3^- и BE (табл. 2). В группе ЦНТ отметили

mmol/l ($p=0,001$). Also, by the end of operative intervention, there was reliable increase of potassium compared to baseline figures: in the TT group — from 3.6 ± 0.4 mmol/l to 3.9 ± 0.6 mmol/l ($p<0,001$); in the control group — from 3.8 ± 0.3 to 4.0 ± 0.6 mmol/l ($p=0,004$). Reliable intergroup differences in these parameters were not observed. In the control group, decrease of pO_2/FiO_2 correlation by the end of operation compared to the baseline figure ($p=0,047$), which was significantly lower compared to TT group: 371 ± 92 and 419 ± 85 , correspondingly, ($p=0,02$), draws attention.

Prior to onset of operative intervention, there were no significant differences between the groups in respect of lactate concentration that was used to assess tissue perfusion and oxygenation status: 0.9 ± 0.2 mmol/l in the TT group against 0.8 ± 0.2 mmol/l in the control group ($p=0,11$). After the main stage, in the control group, lactate equaled to 1.0 ($0.7–1.4$) mmol/l and was significantly higher than in the TT group — 0.7 ($0.6–0.8$) mmol/l ($p=0,02$).

Mean length of stay in ARU in both groups was 1 day (1 (1–1) in the TT group, 1 (1–2) in the control group ($p=0,25$)). The number of days of stay in the hospital after operation did not reliably differ either and amounted to 12 (8–15) days in the TT group and 14 (10–17) days in the control group ($p=0,14$).

The number of patients with organ dysfunction symptoms (≥ 1 points according to SOFA compared to pre-operative assessment) on the next day after operation in the TT group was fewer than in the control group: 15 versus 25, correspondingly ($p=0,04$). In the structure of organ dysfunction, hepatic and renal disorders were predominant (fig. 2)

GIT functional recovery, in particular, peristalsis, occurred earlier in the TT group — 16 (12–18) hours after operation on average, while in the control group, that period amounted to 20 hours (18–36) ($p<0,001$). Also, in the TT group, patients began eating proper meals earlier — on day 3 (2–4) on average, while in the control group — on day 4 (3–5) ($p=0,004$).

Таблица 2. Динамика параметров КОС и содержание лактата в артериальной крови.

Table 2. ABB and Arterial Blood Lactate Dynamics.

Parameters	Values of parameters in groups at study stages					
	TT (n=39)			Control (n=41)		
	Prior to operation	After main stage	P	Prior to operation	After main stage	P
pH	7.35±0.05	7.3±0.06	0.01	7.36±0.06	7.29±0.06	<0.001
K ⁺	3.6±0.4	3.9±0.55	<0.001	3.8±0.3	4.0±0.6	0.004
Na ⁺	137.9±2.7	138.7±2.6	0.01	138.5±2.4	139.4±3.4	0.27
pO ₂ /FiO ₂	418±109	428±82	0.14	415±90	371±92	0.047
BE	-1.8±3.2	-4.8 (-6 – -2.9)	<0.001	-1.7±3.1	-4.9 (-6 – -2.8)	0.001
HCO ₃ ⁻	24.4±2.7	21.5±2.3	0.03	24.5±2.4	21±3.0*	0.01
Lactate mmol/l	0.9±0.2	0.7 (0.6-0.8)*	—	0.8±0.2	1.0 (0.7-1.4)*	—

Note. Data are presented as arithmetic mean ± mean root square deviation or median (25–75 percentiles) and analyzed using Student t-test or Mann-Whitney U-test, depending on distribution. *P* – for intragroup differences; * – intergroup difference in lactate content after the main stage, *P*=0.02. Differences are significant at *P*<0.05. For all other parameters, no intergroup differences at both stages of the study were found (*P*>0.05).

Примечание. Values of parameters... at study stages – значения параметров... на этапах исследования; Prior to operation – до начала операции; After main stage – после основного этапа. Данные представлены в виде среднего значения ± среднеквадратичное отклонение или медианы (25–75 перцентили) и проанализированы с помощью t-теста Стьюдента или U-теста Манна–Уитни в зависимости от распределения. *p* – для внутригрупповых отличий; * – межгрупповое отличие содержания лактата после основного этапа, *p*=0,02. Отличия достоверны при *p*<0,05. Для остальных параметров межгрупповые отличия на обоих этапах исследования не выявлены (*p*>0,05).

достоверное снижение pH с 7,35±0,05 до 7,3±0,06 (*p*=0,01), HCO₃⁻ с 24,4±2,7 до 21,5±2,3 ммоль/л (*p*=0,03), BE с -1,8±3,2 до -4,8 (-6 – -2,9) ммоль/л (*p*<0,001). В контрольной группе pH снизился с 7,36±0,06 до 7,29±0,06 (*p*<0,001), HCO₃⁻ с 24,5±2,4 до 21,0±3,0 ммоль/л (*p*=0,011), BE с -1,7±3,1 до -4,9 (-6 – -2,8) ммоль/л (*p*=0,001). Также к концу оперативного вмешательства имело место достоверное повышение содержания калия в сравнении с исходными значениями: в группе ЦНТ с 3,6±0,4 ммоль/л до 3,9±0,6 ммоль/л (*p*<0,001), в контрольной группе с 3,8±0,3 до 4,0±0,6 ммоль/л (*p*=0,004). Достоверных межгрупповых отличий по данным показателям не отметили. В контрольной группе обращает внимание снижение отношения рО₂/FiO₂ к концу операции в сравнении с исходным значением (*p*=0,047), что оказалось значимо ниже в сравнении с группой ЦНТ: 371±92 и 419±85 соответственно (*p*=0,02).

Перед началом оперативного вмешательства концентрация лактата, с помощью которого оценивали состояние тканевой перфузии и оксигенации, не имела значимых отличий между группами: 0,9±0,2 ммоль/л в группе ЦНТ против 0,8±0,2 ммоль/л в контрольной группе (*p*=0,11). После основного этапа операции в контрольной группе концентрация лактата составила 1,0 (0,7–1,4) ммоль/л, что оказалось значимо больше, чем в группе ЦНТ – 0,7 (0,6–0,8) ммоль/л (*p*=0,02).

Средняя продолжительность пребывания в ОАР в обеих группах составила 1 день (1 (1–1) в группе ЦНТ, 1 (1–2) в контрольной группе (*p*=0,25). Количество дней в стационаре после операции также не имело достоверных отличий, составив 12 (8–15) дней в группе ЦНТ и 14 (10–17) в контрольной группе (*p*=0,14).

Число пациентов с признаками органной дисфункции (≥1 балла по шкале SOFA в сравне-

In the TT group, the number of patients with complications was reliably fewer than in the control group: 11 (28% of patients) versus 21 (51% of patients), correspondingly (*p*=0.03). The total number of complications in the TT group was 19 and in the control group – 40. Repeated operative intervention was required to 2 patients in the TT group (1 case of entero-enteroanastomosis leak, 1 case of ileoconduit leak) and to 4 patients in the control group (2 cases – entero-enteroanastomosis leak, 1 case – paraileostomic abscess, 1 case – subcutaneous eventration). Besides, 2 patients of the control group experienced entero-enteroanastomosis leak after rectum resection that did not require operative intervention (retroperitoneal sigmoidorectostomy). GIT complications prevailed in both groups, but in the TT group, the number of patients who had that type of complications was considerably fewer compared to the control group: 8 patients/11 complications versus 17 patients/19 complications, correspondingly (*p*=0.04). Most complications were post-surgical paresis (6 patients in the TT group and 11 in the control group). Gastrointestinal hemorrhage (GIH) developed in 1 patient of the TT group and 4 patients of the control group. In both groups, 1 lethal outcome was observed in each, which resulted from progressing multiple-organ-failure syndrome (MOFS) after entero-enteroanastomosis leak and developed peritonitis. The quantity and nature of all complications are shown in table 3.

A large number of GIT complications in both groups is quite logical. Firstly, the nature of operative intervention implied direct mechanic impact on GIT organs. Secondly, high sensitivity of GIT mucous tissue to ischemia and poor correlation of routine hemodynamic parameters with CBV volume resulted in situations when splanchnic zone organs were exposed to hypoperfusion and ischemia at the background of

нии с предоперационной оценкой) на следующие сутки после операции в группе ЦНТ было меньше, чем в контрольной группе: 15 против 25 соответственно ($p=0,04$). В структуре органной дисфункции преобладали нарушения со стороны печени и почек (рис. 2)

Восстановление функций ЖКТ, в частности перистальтики, в группе ЦНТ происходило в более ранние сроки: в среднем через 16 часов (12–18) после операции, в то время как в контрольной группе аналогичный период составил 20 часов (18–36) ($p<0,001$). Также в группе ЦНТ пациенты в более ранние сроки начинали полноценный прием пищи: в среднем на 3 (2–4) сутки, а в контрольной группе на 4 (3–5) сутки ($p=0,004$).

В группе ЦНТ число пациентов с осложнениями было достоверно меньше, чем в контрольной группе: 11 человек (28% пациентов) против 21 (51% пациентов) соответственно ($p=0,03$). Общее количество осложнений в группе ЦНТ составило 19, а в контрольной группе 40. Повторное оперативное вмешательство требовалось 2 пациентам в группе ЦНТ (1 случай несостоятельности межкишечного анастомоза, 1 случай несостоятельности илеокондуита) и 4 пациентам в контрольной группе (в 2 случаях — несостоятельность межкишечного анастомоза, в 1 случае — параилеостомический абсцесс, в 1 случае подкожная эвентрация). Помимо этого, у 2 пациентов контрольной группы имелась несостоятельность межкишечного анастомоза после резекции прямой кишки, не требовавшая оперативного вмешательства (забрюшинный сигморектальный анастомоз). Осложнения со стороны ЖКТ преобладали в обеих группах, но в группе ЦНТ число пациентов с данным видом осложнений оказалось значительно меньшим в сравнении с контрольной группой: 8 пациентов/11 осложнений против 17 пациентов/19 осложнений соответственно ($p=0,04$). Основную часть осложнений составил послеоперационный парез (6 пациентов в группе ЦНТ и 11 в контрольной группе). Желудочно-кишечное кровоотечение (ЖКК) развилось у 1 пациента группы ЦНТ и 4 пациентов контрольной группы. В обеих группах отметили по 1 летальному исходу в результате прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) после несостоятельности межкишечного анастомоза и развившегося перитонита. Количество и характер всех осложнений представлены в табл. 3.

Большое количество осложнений со стороны ЖКТ в обеих группах вполне закономерно. Во-первых, характер оперативного вмешательства подразумевал непосредственное механическое воздействие на органы ЖКТ. Во-вторых, высокая чувствительность слизистой оболочки ЖКТ к ишемии и слабая корреляция рутинных гемодинамических параметров с объемом ОЦК приводила к ситуациям, когда органы спланхической зоны подвергались гипоперфузии и ишемии

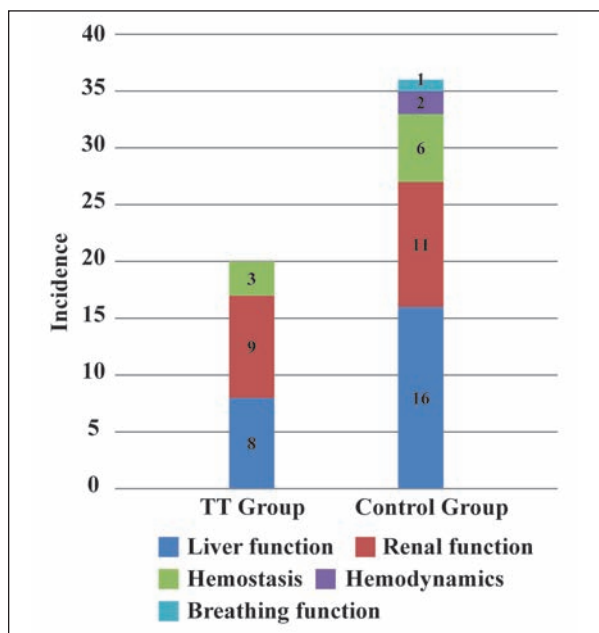


Рис. 2. Структура органной дисфункции по шкале SOFA на следующие сутки после оперативного вмешательства.

Fig. 2. Organ dysfunction structure according to SOFA on the next day after operative intervention.

Примечание. Для рис. 2 и табл. 1–4: TT/Control Group — группа ЦНТ/контрольная; Incidence — число случаев; Liver/Renal/ Breathing function — функция печени/ почек/ дыхания; Hemostasis — гемостаз; Hemodynamics — гемодинамика.

stable routine hemodynamic parameters (MAP>60 mm Hg). The number of such 'latent' episodes of hypovolemia in the TT group amounted to 45 cases in 19 patients. Thanks to their early identification with the aid of SVV monitoring, they were timely corrected by infusion load. Obviously, there were similar episodes in the control group, but they were not verified due to absence of specific monitoring, while splanchnic perfusion disturbances occurring at that background could be one of the most probable reasons for a greater number of GIT complications. This hypothesis is supported by the organ dysfunction structure (SOFA scale) next day after the operative intervention: in the control group, liver dysfunctions prevailed. The reason for high incidence of renal dysfunctions in the organ dysfunction structure in both groups (9 patients in the TT group and 11 patients in the control group), to our opinion, is use of misbalanced solutions.

Reduction of the total quantity of complications and lesser incidence of organ dysfunction in the TT group can be explained similarly to GIT. An indirect evidence of more adequate tissue perfusion and oxygenation in the TT group is a comparatively lower arterial blood lactate at the end of operation in patients of this group compared to control.

Pulmonary function at the end of operative intervention deserves particular attention. In spite of a relatively small difference in final infusion volumes (700 ml or 2.2 ml/kg/hr), it turned out to be enough for a significant decrease of pO_2/FiO_2 rela-

Таблица 3. Количество и виды выявленных осложнений у наблюдаемых пациентов.**Table 3. Quantity and Types of Detected Complications in Observed Patients.**

Operative Interventions	Groups	
	TT	Control
GIT paresis	6	11
Gastrointestinal hemorrhage	1	4
Anastomotic leak	2	4
Atrial fibrillation paroxysm	2	4
Unstable angina pectoris	1	—
Deep venous thrombosis of lower limbs	1	5
ARDS	—	1
ARF	—	1
MOFS	1	2
Surgical site infection	2	7
Hydrothorax	1	—
Subcutaneous eventration	—	1
Ileal perforation	1	—
Adhesive small bowel obstruction	1	—
Total	19	40
Re-laparotomy/repeated operation	2	4
Patient's death during the first 28 postoperative days	1	1

Note. ARDS — acute respiratory distress syndrome; ARF — acute renal failure.

Примечание. Nature of Complications — характер осложнений; GIT paresis — парез ЖКТ; Gastrointestinal hemorrhage — желудочно-кишечное кровотечение; Anastomotic leak — несостоятельность анастомоза; Atrial fibrillation paroxysm — пароксизм фибрилляции предсердий; Unstable angina pectoris — нестабильная стенокардия; Deep venous thrombosis of lower limbs — тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ARDS — острый респираторный дистресс-синдром; ARF — острая почечная недостаточность; MOFS — СПОН; Surgical site infection — инфекция послеоперационной раны; Hydrothorax — гидроторакс; Subcutaneous eventration — подкожная эвентрация; Ileal perforation — перфорация подвздошной кишки; Adhesive small bowel obstruction — спаечная тонкокишечная непроходимость; Total — всего; Re-laparotomy/repeated operation — релапаротомия/повторная операция; Patient's death during the first 28 postoperative days — смерть пациента в первые 28 суток послеоперационного периода.

на фоне стабильных рутинных показателей гемодинамики (САД > 60 мм рт. ст.). Количество таких «скрытых» эпизодов гиповолемии в группе ЦНТ составило 45 случаев у 19 пациентов. Благодаря их оперативному выявлению с помощью мониторинга ВУО, они были своевременно скорректированы инфузионной нагрузкой. Очевидно, что в контрольной группе аналогичные эпизоды так же имели место, но не верифицировались из-за отсутствия специфического мониторинга и возникавшие на этом фоне нарушения спланхической перфузии могли послужить одной из наиболее вероятных причин увеличения количества осложнений со стороны органов ЖКТ. Данную гипотезу подтверждает структура органной дисфункции (шкала SOFA) на следующие сутки после оперативного вмешательства: в контрольной группе преобладали нарушения функции печени. Причиной высокой частоты нарушений функции почек в структуре органной дисфункции в обеих группах (9 пациентов в группе ЦНТ и 11 в контрольной группе) нам видится использование несбалансированных растворов.

В целом снижение общего количества осложнений и меньшей частоты органной дисфункции в группе ЦНТ объяснимо аналогичным для ЖКТ образом. Косвенным подтверждением более адекватной тканевой перфузии и оксигенации в группе ЦНТ служит сравнительно более низкое содержание лактата артериальной крови в конце операции у пациентов данной группы в сравнении с контрольной.

Таблица 4. Пациенты с послеоперационными осложнениями согласно классификации Clavien-Dindo.**Table 4. Patients with Postoperative Complications according to Clavien-Dindo Classification.**

Level	Groups	
	TT	Control
I	4	7
II	1	2
IIIa	2	5
IIIb	1	1
Iva	2	4
Ivb	0	1
V	1	1

Примечание. Level — степень.

tion in the control group, which evidences high sensitivity of lung tissue to excessive infusion load. In spite of minimal quantity of breathing system complications within this study, this peculiarity might be decisive in certain situations [18]. Evaluation of severity of post-operative surgical complications according to the Clavien-Dindo classification is shown in table 4 [19].

Conclusion

The study results show that a targeted infusion therapy based on SVV monitoring as the key parameter allows optimizing the infusion load, which helps to reduce the number of patients with complications and earlier recovery of GIT functions after major surgical interventions on GIT organs.

Отдельно стоит обратить внимание на функцию легких к концу оперативного вмешательства. Несмотря на относительно малую разницу итоговых объемов инфузии (700 мл или 2,2 мл/кг/ч), этого оказалось достаточно для значимого снижения отношения pO_2/FiO_2 в контрольной группе, что свидетельствует о высокой чувствительности легочной ткани к избыточной инфузионной нагрузке. Несмотря на минимальное количество осложнений со стороны дыхательной системы в рамках данного исследования, данная особенность может иметь решающее значение в определенных ситуациях [18]. Оценка тяжести послеоперацион-

ных хирургических осложнений по классификации Clavien-Dindo отражена в табл. 4 [19].

Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что целенаправленная инфузионная терапия, основанная на мониторинге ВУО в качестве ключевого параметра, позволяет оптимизировать инфузионную нагрузку, что способствует снижению количества пациентов с осложнениями и более раннему восстановлению функций ЖКТ после больших хирургических вмешательств на органах ЖКТ.

Литература

1. Brandstrup B., Svendsen C., Engquist A. Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement—evidence and implications? A systematic review. *Surgery*. 2006; 139 (3): 419-432. DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.035. PMID: 16546507
2. Brandstrup B., Svendsen P.E., Rasmussen M., Belhage B., Rodt S.A., Hansen B., Møller D.R., Lundbeck L.B., Andersen N., Berg V., Thomassen N., Andersen S.T., Simonsen L. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br. J. Anaesth.* 2012; 109 (2): 191-199. DOI: 10.1093/bja/aes163. PMID: 22710266
3. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O.Jr., Cannesson M., Rocca G.D., Gan T.J., Kinsky M., Magder S., Miller T.E., Mythen M., Perel A., Reuter D.A., Pinsky M.R., Kramer G.C. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper. Med. (Lond.)*. 2015; 4: 3. DOI: 10.1186/s13741-015-0014-z. PMID: 25897397
4. Rehm M., Bruegger D., Christ F., Conzen P., Thiel M., Jacob M., Chappell D., Stoeckelhuber M., Welsch U., Reichart B., Peter K., Becker B.F. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007; 116 (17): 1896-1906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852. PMID: 17923576
5. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (3): 384-394. DOI: 10.1093/bja/aer515. PMID: 22290457
6. Bruegger D., Jacob M., Rehm M., Loetsch M., Welsch U., Conzen P., Becker B.F. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289 (5): H1993-H1999. DOI: 10.1152/ajpheart.00218.2005. PMID: 15964925
7. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis E., Faraoni D., Filipescu D.C., Fries D., Haas T., Jacob M., Lancé M.D., Pitarch J.V.L., Mallett S., Meier J., Molnar Z.L., Rahe-Meyer N., Samama C.M., Stensballe J., Van der Linden P.J.F., Wikkelsø A.J., Wouters P., Wyffels P., Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34 (6): 332-395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630. PMID: 28459785
8. Marik P.E., Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (7): 1774-1781. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd. PMID: 23774337
9. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77 (1): 50-58. DOI: 10.1093/bja/77.1.50. PMID: 8703630
10. Hamilton-Davies C., Mythen M.G., Salmon J.B., Jacobson D., Shukla A., Webb A.R. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (3): 276-281. DOI: 10.1007/s001340050328. PMID: 9083229
11. Kusano C., Baba M., Takao S., Sane S., Shimada M., Shirao K., Natsugoe S., Fukumoto T., Aikou T. Oxygen delivery as a factor in the development of fatal postoperative complications after oesophagectomy. *Br. J. Surg.* 1997; 84 (2): 252-257. DOI: 10.1002/bjs.1800840232. PMID: 9052449
12. Chan S.T., Kapadia C.R., Johnson A.W., Radcliffe A.G., Dudley H.A. Extracellular fluid volume expansion and third space sequestration at the site of small bowel anastomoses. *Br. J. Surg.* 1983; 70 (1): 36-39. PMID: 6824880
13. Swank G.M., Deitch E.A. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J. Surg.* 1996; 20 (4): 411-417. DOI: 10.1007/s002689900065. PMID: 8662128
14. Souza D.G., Lomez E.S., Pinho V., Pesquero J.B., Bader M., Pesquero J.L., Teixeira M.M. Role of bradykinin B2 and B1 receptors in the local, re-

References

1. Brandstrup B., Svendsen C., Engquist A. Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement—evidence and implications? A systematic review. *Surgery*. 2006; 139 (3): 419-432. DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.035. PMID: 16546507
2. Brandstrup B., Svendsen P.E., Rasmussen M., Belhage B., Rodt S.A., Hansen B., Møller D.R., Lundbeck L.B., Andersen N., Berg V., Thomassen N., Andersen S.T., Simonsen L. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br. J. Anaesth.* 2012; 109 (2): 191-199. DOI: 10.1093/bja/aes163. PMID: 22710266
3. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O.Jr., Cannesson M., Rocca G.D., Gan T.J., Kinsky M., Magder S., Miller T.E., Mythen M., Perel A., Reuter D.A., Pinsky M.R., Kramer G.C. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper. Med. (Lond.)*. 2015; 4: 3. DOI: 10.1186/s13741-015-0014-z. PMID: 25897397
4. Rehm M., Bruegger D., Christ F., Conzen P., Thiel M., Jacob M., Chappell D., Stoeckelhuber M., Welsch U., Reichart B., Peter K., Becker B.F. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007; 116 (17): 1896-1906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852. PMID: 17923576
5. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (3): 384-394. DOI: 10.1093/bja/aer515. PMID: 22290457
6. Bruegger D., Jacob M., Rehm M., Loetsch M., Welsch U., Conzen P., Becker B.F. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289 (5): H1993-H1999. DOI: 10.1152/ajpheart.00218.2005. PMID: 15964925
7. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis E., Faraoni D., Filipescu D.C., Fries D., Haas T., Jacob M., Lancé M.D., Pitarch J.V.L., Mallett S., Meier J., Molnar Z.L., Rahe-Meyer N., Samama C.M., Stensballe J., Van der Linden P.J.F., Wikkelsø A.J., Wouters P., Wyffels P., Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34 (6): 332-395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630. PMID: 28459785
8. Marik P.E., Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (7): 1774-1781. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd. PMID: 23774337
9. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br. J. Anaesth.* 1996; 77 (1): 50-58. DOI: 10.1093/bja/77.1.50. PMID: 8703630
10. Hamilton-Davies C., Mythen M.G., Salmon J.B., Jacobson D., Shukla A., Webb A.R. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (3): 276-281. DOI: 10.1007/s001340050328. PMID: 9083229
11. Kusano C., Baba M., Takao S., Sane S., Shimada M., Shirao K., Natsugoe S., Fukumoto T., Aikou T. Oxygen delivery as a factor in the development of fatal postoperative complications after oesophagectomy. *Br. J. Surg.* 1997; 84 (2): 252-257. DOI: 10.1002/bjs.1800840232. PMID: 9052449
12. Chan S.T., Kapadia C.R., Johnson A.W., Radcliffe A.G., Dudley H.A. Extracellular fluid volume expansion and third space sequestration at the site of small bowel anastomoses. *Br. J. Surg.* 1983; 70 (1): 36-39. PMID: 6824880
13. Swank G.M., Deitch E.A. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J. Surg.* 1996; 20 (4): 411-417. DOI: 10.1007/s002689900065. PMID: 8662128
14. Souza D.G., Lomez E.S., Pinho V., Pesquero J.B., Bader M., Pesquero J.L., Teixeira M.M. Role of bradykinin B2 and B1 receptors in the local, remote, and systemic inflammatory responses that follow intestinal ische-

- mote, and systemic inflammatory responses that follow intestinal ischemia and reperfusion injury. *J. Immunol.* 2004; 172 (4): 2542-2548. DOI: 10.4049/jimmunol.172.4.2542. PMID: 14764727
15. *Michard F., Teboul J.L.* Respiratory changes in arterial pressure in mechanically ventilated patients. In: *Vincent J.L. (ed.). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2000.* Berlin-Heidelberg: Springer; 2000: 696-704. ISBN 978-3-540-66830-5
 16. *Svensén C.H., Olsson J., Hahn R.G.* Intravascular fluid administration and hemodynamic performance during open abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (3): 671-676. DOI: 10.1213/01.ane.0000226092.48770.fe. PMID: 16931679
 17. *Marik P.E., Cavallazzi R., Vasu T., Hirani A.* Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (9): 2642-2647. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a590da. PMID: 19602972
 18. *Arslantas M.K., Kara H.V., Tuncer B.B., Yildizeli B., Yuksel M., Bostanci K., Bekiroglu N., Karamaz A., Cinel I., Batirel H.F.* Effect of the amount of intraoperative fluid administration on postoperative pulmonary complications following anatomic lung resections. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2015; 149 (1): 314-320. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.071. PMID: 25304302
 19. *Dindo D., Demartines N., Clavien P.A.* Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240 (2): 205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542
 - mia and reperfusion injury. J. Immunol.* 2004; 172 (4): 2542-2548. DOI: 10.4049/jimmunol.172.4.2542. PMID: 14764727
 15. *Michard F., Teboul J.L.* Respiratory changes in arterial pressure in mechanically ventilated patients. In: *Vincent J.L. (ed.). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2000.* Berlin-Heidelberg: Springer; 2000: 696-704. ISBN 978-3-540-66830-5
 16. *Svensén C.H., Olsson J., Hahn R.G.* Intravascular fluid administration and hemodynamic performance during open abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (3): 671-676. DOI: 10.1213/01.ane.0000226092.48770.fe. PMID: 16931679
 17. *Marik P.E., Cavallazzi R., Vasu T., Hirani A.* Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (9): 2642-2647. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a590da. PMID: 19602972
 18. *Arslantas M.K., Kara H.V., Tuncer B.B., Yildizeli B., Yuksel M., Bostanci K., Bekiroglu N., Karamaz A., Cinel I., Batirel H.F.* Effect of the amount of intraoperative fluid administration on postoperative pulmonary complications following anatomic lung resections. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2015; 149 (1): 314-320. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.071. PMID: 25304302
 19. *Dindo D., Demartines N., Clavien P.A.* Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240 (2): 205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542

Поступила 14.02.18

Received 14.02.18

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 2019

20–25 января

The 37th Annual International Symposium:
Clinical Update in Anesthesiology, Surgery and Perioperative Medicine
Oranjestad, Aruba • icahn.mssm.edu

Март

XX Выездная Сессия Московского Научного Общества Анестезиологов-Реаниматологов (МНОАР)
Голицино, Московская обл. • mnoar.med.ru

19–22 марта

39th ISICEM

Международный симпозиум по интенсивной терапии и экстренной помощи
Брюссель, Бельгия • intensive.org

14–16 апреля

ESICM: 3rd EuroAsia Conference
Тайпей • esicm.org

14–16 апреля

ESICM Live: 32nd Annual Congress
Берлин, Германия • esicm.org

13–17 мая

Anesthesiology Update 2019
Бостон, США • anesthesiology.hmscme.com

Объемная капнография как способ оценки эффективности альвеолярной вентиляции в клинической практике

П. Торок^{1,2,3}, Ф. Делта¹, В. Донич^{3,4}, М. Носаль¹, Ш. Имреч¹, Я. Бенъова¹, К. Галкова⁵,
М. Пауликова^{1,6}, М. Берешик^{1,7}, М. Янкайова^{2,3}, М. Паулины^{1,8}

Восточно-Словацкий институт кардиоваскулярных болезней

¹ Клиника анестезиологии и интенсивной медицины,

² Клиника кардиологии,

Словакия, 040 11, г. Кошице, ул. Ондавска, д. 8

Университет Сафарика

³ Медицинский факультет,

⁴ Институт физиологии человека, медицина сна,

Словакия, 040 11, г. Кошице, ул. SNP, д. 1

⁵ Университет Константина Философа

Факультет социальных наук и здравоохранения,

Словакия, г. Нитра, ул. Краскова, д. 1

⁶ Восточно-Словацкий онкологический институт

Словакия, г. Кошице, ул. Растиславова, д. 43

⁷ Католический университет,

Военная больница, клиника анестезии и интенсивной медицины

Словакия, г. Ружомберок, ул. Грабовская, д. 1

⁸ Словацкий университет здоровья, Госпиталь Дерера,

Словакия, г. Братислава, ул. Лимбова, д. 1

Volumetric Capnography As a Tool for Evaluation of Alveolar Ventilation Effectiveness in Clinical Practice

Pavol Török^{1,2,3}, Filip Depta¹, Viliam Donič^{3,4}, Martin Nosál¹, Štefan Imrecze¹,
Janka Beňová¹, Katarína Galková⁵, Monika Paulíková^{1,6},
Marián Berešík^{1,7}, Monika Jankajová^{2,3}, Matúš Paulíny^{1,8}

East Slovakian Institute of Cardiovascular Diseases,

¹ Clinic of Anaesthesiology and Intensive Medicine,

² Clinic of cardiology,

8 Ondavská Str., 040 11 Košice, Slovakia

Safarik University,

³ Faculty of Medicine

⁴ Institute of Human Physiology, Sleep medicine

1 SNP Str., Košice, Slovakia

⁵ Faculty of Social Sciences and Health Care,

Constantine Philosopher University,

1 Kraskova Str., Nitra, Slovakia

⁶ East Slovakian Oncological institute,

43 Rastislavova Str., Košice, Slovakia

⁷ Catholic university,

Military hospital, Clinic of anaesthesia and intensive medicine,

1 Hrabovská Str., Ružomberok, Slovakia

⁸ Slovak health university, Dérer's Hospital,

1 Limbová Str., Bratislava, Slovakia

Цель исследования — сравнить взаимосвязь между объемом мертвого пространства и дыхательным объемом (VD/VT) методом объемной капнографии (VCap) в режимах искусственной вентиляции легких с управляемым давлением (PCV) и поддержкой давлением (PSV) в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В обсервационное, проспективное исследование методом случайного выбора включили 30 пациентов из отделения сердечно-сосудистой хирургии, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) с экстракорпоральным кровообращением. Пациентов подключали к системе вентиляции легких сразу при поступлении в отделение интенсивной терапии. Затем проводили мониторинг VD/VT, продукции CO₂ (VECO₂), а также параметров вентиляции. Параметры вентиляции в режимах с управляемым давлением (PCV) и поддержкой давлением (PSV) статистически оценивали по *t*-критерию.

Адресс для корреспонденции:

Павол Торок
E-mail: torokp@t-zones.sk

Correspondence to:

Pavol Török
E-mail: torokp@t-zones.sk

Результаты. Не выявили достоверных различий концентрации CO_2 во выдыхаемом воздухе (ETCO_2) между режимами PCV и PSV ($p=\text{NS}$), хотя как VECO_2 , так и минутная вентиляция (MV) возрастали в режиме PSV ($p<0,01$). Отношение VD/VT в режиме PSV было ниже, чем в режиме PCV. Газообмен, представленный альвеолярной вентиляцией (VA), был лучше в режиме PSV ($p<0,01$). Показатель VA был также выше в режиме PSV ($p<0,05$). Расчетное отношение VD/VT различалось между режимами PCV и PSV ($p<0,01$).

Заключение. Объемная капнография (VCap) является средством мониторинга эффективности обмена CO_2 . Отмечали снижение VD/VT с улучшением альвеолярной вентиляции (VA) в режиме PSV. VCap представляется подходящим методом регулирования протективной вентиляции легких.

Ключевые слова: ИВЛ, объемная капнография (VCap), вентиляция с управляемым давлением (PCV), вентиляция с контролем давления (PSV)

The purpose of the study was to compare the relationship between the dead space volume and tidal volume (VD/VT) using volumetric capnography (VCap) during pressure controlled (PCV) and pressure supported (PSV) ventilation mode in the postoperative period.

Materials and methods. 30 randomly assigned cardiac surgical patients undergoing CABG (coronary artery bypass grafting) using ECC (extracorporeal circuit) were included in an observational, prospective study. Patients were connected to the ventilator immediately after ICU admission. After that, monitoring VD/VT, CO_2 production (VECO_2) as well as ventilation parameters was carried out. The parameters during PCV and PSV mode were statistically evaluated using *t*-test.

Results. Expiratory CO_2 (ETCO_2) concentration were not significantly different in both PCV or PSV ($p=\text{NS}$), although both VECO_2 and minute ventilation (MV) increased during PSV mode ($p<0.01$). VD/VT in PSV mode was lower than in PCV. Gas exchange represented by alveolar ventilation (VA) was better during PSV ($p<0.01$). VA was also higher during PSV ($p<0.05$). The calculated VD/VT ratio differed between PCV and PSV mode ($p<0.01$).

Conclusion. VCap represents a tool for monitoring of CO_2 exchange effectiveness. We registered a decrease in VD/VT with improved alveolar ventilation (VA) in PSV mode. VCap seems to be a suitable instrument for adjustment of protective lung ventilation.

Keywords: MV, volumetric capnography (VCap); pressure controlled ventilation; pressure supported ventilation

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-16-24

Введение

Альвеолярная вентиляция описывает периодический процесс вдоха воздуха из атмосферы в легкие и его выдоха, соответственно, из легких в атмосферу. Газообмен между атмосферой и легкими характеризуется следующими параметрами:

- минутной вентиляцией (MV);
- дыхательным объемом (VT);
- вентиляцией мертвого пространства (анатомического и альвеолярного (VDaw , VDalv));
- альвеолярной вентиляцией (VA);
- частотой дыхания (f).

Лишь объем воздуха, достигший альвеол, важен для газообмена, поскольку лишь альвеолы участвует в нем [1–4]. На объем анатомического мертвого пространства (VDaw) (включая верхние и нижние дыхательные пути вплоть до дыхательных бронхиол) и физиологического мертвого пространства (VDf) (альвеолярного и анатомического) влияет процент воздуха, вдыхаемого за один вдох (VT), доставляемого в альвеолы (например, $(\text{VDf} + \text{VDaw})/\text{VT} = \text{VD}/\text{VT}$) [4, 5].

Чем больше объем мертвого пространства, тем меньше воздуха доступно для газообмена в альвеолах. Данный механизм снижает эффективность искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Термин «мертвое пространство» (анатомическое) как часть

Introduction

Alveolar ventilation describes the repeating process of air inspiration and expiration to and from the lungs into the atmosphere, respectively. Gas exchange between the atmosphere and lungs is characterized by the following parameters:

- Minute ventilation (MV)
- Tidal volume (VT)
- Dead space ventilation (anatomical and alveolar (VDaw , VDalv))
- Alveolar ventilation (VA)
- Respiratory frequency (f)

Only the volume of air reaching the alveoli is important for gas exchange, because only alveolar segment is involved in the gas exchange [1–4]. The volume of anatomical dead space (VDaw) (including upper and lower respiratory airways up to respiratory bronchioles) and the functional dead space (VDf) (alveolar and anatomical) is influenced by percentage of air inhaled during one breath (VT) that is delivered to alveoli (e.g. $(\text{VDf} + \text{VDaw})/\text{VT} = \text{VD}/\text{VT}$) [4, 5].

The bigger the dead space, the less amount of air will be available for gas exchange in alveoli. This mechanism decreases the effectiveness of the mechanical lung ventilation (MV). The term «dead space» (anatomical) as a part of the respiratory space is not useless or harmful for respiration, it merely describes

дыхательного пространства не означает его вреда или бесполезности для дыхания, он лишь отражает тот факт, что воздух в его пределах не участвует в газообмене. Оно выполняет другие важные функции [3, 6–8]. Нормальное значение VD/VT в положении стоя у взрослых составляет примерно 0,3. В положении лежа на спине данное значение несколько возрастает и находится в пределах 0,33–0,35.

При заданном постоянном объеме мертвого пространства (V_{daw}) альвеолярная вентиляция может значительно различаться при изменении частоты и амплитуды дыхания, тогда как минутная вентиляция легких остается неизменной [4, 5]. Сложность измерения объемов альвеолярного и анатомического мертвого пространств представляло проблему, не позволявшую широко использовать эти данные в клинической практике [9, 10]. Однако, использование так называемой объемной капнографии (VCap) и лучшее понимание ее клинического значения помогли преодолеть ограничения, связанные с оценкой потока CO_2 и объема мертвого пространства [11, 12]. В настоящее время объем мертвого пространства можно измерить у постели больного. Данный вид мониторинга становится методом оценки эффективности вентиляции, применяемым для настройки системы вентиляции, а также средством принятия решений и оценки показателей гемодинамики в отделениях интенсивной терапии [13, 14].

Объемная капнография (VCap) — метод измерения кинетики CO_2 за один выдох. Анализ объемов капнограммы дает широкую физиологическую информацию об образовании CO_2 в процессе обмена, его транспортировке, элиминации, отчасти о циркуляции, а также позволяет оценить изменение различных объемов в легких с течением времени [15–17].

Объемная капнография (VCap) — лучший способ измерения объема мертвого пространства (V_{Daw} и V_{df}) в клинической практике, позволяющий проводить подробный анализ функциональных компонентов в каждом дыхательном объеме (VT). На рис. 1 показан пример мониторинга различных функциональных объемов легких.

Цель исследования — сравнение взаимосвязи между объемом мертвого пространства и дыхательным объемом (VD/VT) методом объемной капнографии (VCap) в режимах искусственной вентиляции легких с управляемым давлением (PCV) и поддержкой давлением (PSV) в послеоперационном периоде.

Материал и методы

Использовали аппарат ИВЛ с системой автоматического управления (Auga-V Chirana Ltd., Словакия), содержащий встроенный модуль объемной капнографии (VCap), который позволяет отслеживать образование CO_2 ($VECO_2$), объем CO_2 за один выдох (VT_{CO_2}), а также отношение VD/VT с помощью VCap. При ведении пациента, находящегося под анестезией, а также в послеоперационном периоде мы используем строгий протокол

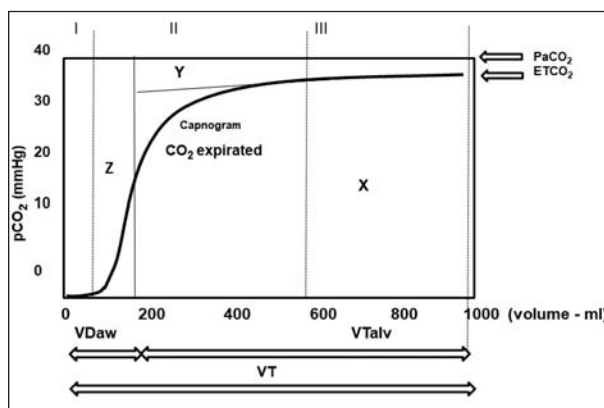


Рис. 1. Мониторинг различных функциональных объемов легких.

Fig.1. Monitoring of different functional lung volumes.

Note. V_{daw} — the volume of the anatomical dead space; VT — tidal volume; VT_{alv} — alveolar tidal volume; $EtCO_2$ — concentration of carbon dioxide (CO_2) at the end of an exhaled breath; CO_2Exp — the volume of exhaled CO_2 (capnogram); $PaCO_2$ — partial pressure of CO_2 in arterial blood; PCO_2 — partial pressure of CO_2 ; Phase I of the capnogram; phase II of the capnogram; phase III of the capnogram; z — the specified part of the anatomical dead space; x — the specified part of the volume exhaled from the alveolar space; y — part of the alveolar dead space.

Примечание. V_{daw} — объем анатомического мертвого пространства; VT — дыхательный объем; VT_{alv} — альвеолярный дыхательный объем; $EtCO_2$ — объем CO_2 в конце выдоха; CO_2Exp — объем выдыхаемого CO_2 (капнограмма); $PaCO_2$ — парциальное давление CO_2 в артериальной крови; PCO_2 — парциальное давление CO_2 . I фаза капнограммы; II фаза капнограммы; III фаза капнограммы; z — указанная часть анатомического мертвого пространства; x — указанная часть объема, выдыхаемого из альвеолярного пространства; y — часть альвеолярного мертвого пространства.

the fact that air inside the dead space does not participate in the gas exchange. It has other important functions [3, 6–8]. The normal VD/VT value in upright position is approximately 0.3 in adults. In the supine position, this value slightly increases and ranges between 0.33–0.35.

In constant dead space volume given (V_{Daw}), alveolar ventilation could vary significantly with changing frequency and amplitude, while minute ventilation will remained constant [4, 5]. Measurements of alveolar and anatomical dead space volumes were problematic that prevented from using them in clinical practice [9, 10] However, recent achievements in so-called volumetric capnography (VCap) and better understanding of its clinical impact helped in overcoming restrictions related to the CO_2 flow and the dead space [11, 12]. At present, we are able to measure the dead space at the bedside. This monitoring tool becomes a tool for decision-making as a method for assessment of the ventilation efficiency used for adjustment of ventilator settings as well as hemodynamic evaluation tool in intensive care units [13, 14].

Volumetric capnography (VCap) is a method for the measurement of CO_2 kinetics during one breath (in expiration). Capnogram volume analysis provides wide

Таблица 1. Демографические данные.**Table 1. Demographic parameters.**

Parameters	Average±SD
Weight, kg	79±13
Height, cm	166±7
Age, year	63±10
BMI (body mass index)	28±3
IBV (ideal body weight)	74±8
VDcalc 2 ml/kg IBV	147±16
LIS (lung injury score)	0.5±0.25
Men/Women	18/12

Примечание. Для табл. 1–3 и рис. 1–4: Parameter(s) — параметр(ы); SD — стандартное отклонение. Для табл. 1, 2: Average — среднее; Weight — вес; Height — рост; Age, year — возраст, лет; BMI — индекс массы тела; IBV — идеальный вес тела; LIS — баллы по шкале повреждения легких; Men/Women — муж-чин/женщин.

протективной вентиляции легких с целью достижения минимально возможного пикового давления ($P_{aw} < 25$ см H_2O) (давление в режиме управляемого давления (Ppc), давление в режиме поддержки давлением (Pps), удельный дыхательный объем (VT_{spec} в мл/кг) — $VTs \geq 6,0 \pm 0,5$ мл/кг для идеальной массы тела (ИМТ). Положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) задавали в пределах 0,8 — 1,1 см H_2O /10 кг ИМТ (не ниже 5 см H_2O), концентрацию вдыхаемого кислорода (FiO_2) постепенно доводили до достижения SpO_2 не менее 93% (как правило, $FiO_2 = 0,4 \pm 0,05$). Результаты сравнивали с теоретической и математической моделью, полученной на основе демографических данных наших пациентов.

В исследование последовательно и методом случайного выбора включили 30 пациентов из отделения сердечно-сосудистой хирургии, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) с искусственным кровообращением (ИК). Операции проводили в период с 15.11.2017 г. по 31.01.2018 г. Критериями исключения были ФВЛЖ $< 30\%$, ХОБЛ III и IV ст. (Gold), бронхиальная астма, наличие хронической почечной недостаточности, требующей гемодиализа, и повреждение легких средней тяжести (более 0,75 баллов по шкале LIS). Расчетное значение VD_{aw} в нашей группе пациентов составило 147 мл. Демографические данные приведены в табл. 1.

После достижения стабильного состояния при вентиляции легких в режиме управляемого давления (PCV) или поддержки давлением (PSV) измеряли основные параметры вентиляции, а также, методом объемной капнографии (VCap), — параметры газообмена, $VECO_2$ и VD/VT . Легкую седацию пациентов осуществляли путем введения раствора 1% пропофола (по Ричмондской шкале седации-ажитации RASS-2-0). В течение первых 30–35 минут у пациентов не было признаков самостоятельной дыхательной активности вследствие остаточной анестезии, релаксации и седации.

Основная настройка аппарата ИВЛ была исключительно протективной. При возобновлении у пациентов самостоятельной дыхательной активности использовали поддержку давлением (поточный триггер = 1 л/мин, давление поддержки (Pps) задавали в пределах $VT_{spec} 5,1–6,1$ мл/кг ИМТ).

Делали акцент на сравнение изменений параметров искусственной вентиляции легких, в основном по значению VD/VT , измеренного методом капнографии (VCap), а также $ETCO_2$ и $VECO_2$ в процессе управле-

physiologic information regarding metabolic production of CO_2 , its transport, elimination and partially information about its circulation; it also permits to assess changes in different lungs volumes with time [15–17].

Volumetric capnography (Vcap) is the best clinical tool for dead space (VD_{aw} and VD_f) measurement allowing detailed analysis of functional components in each tidal volume (VT). Fig. 1 presents monitoring of different functional lung volumes.

The purpose of the study was to compare the relationship between the dead space volume and tidal volume (VD/VT) by using volumetric capnography (VCap) during pressure controlled (PCV) and pressure supported (PSV) ventilation mode in the post-operative period.

Materials and Methods

We used a ventilator (Aura V—Chirana Ltd.SK, Slovakia) that contains integrated volumetric capnography (VCap) and up to now we are able to monitor CO_2 production ($VECO_2$), CO_2 volume in one breath (VT_{CO_2}), as well as VD/VT using VCap. While managing a patient during anesthesia and also postoperatively, we use a strict protocol for protective lung ventilation aiming at the smallest peak pressure possible ($P_{aw} < 25$ см H_2O) (Pressure of pressure control (Ppc), pressure of pressure support (Pps), specific tidal volume (VT_{spec} in ml/kg) $VTs \leq 6,0 \pm 0,5$ мл/кг for the ideal body weight (IBV). Positive end expiratory pressure (PEEP) is set for 0.8–1.1 см H_2O /10kg IBV, (not lower than 5 см H_2O) and we titrate inspiratory oxygen concentration (FiO_2) to obtain saturation of O_2 (SpO_2) of at least 93% (usually $FiO_2 = 0,4 \pm 0,05$). We compared these results with theoretical and mathematical model that we obtained from demographic data in our patients.

We randomly included 30 consecutive cardiac surgical patients undergoing CABG surgery using extracorporeal circulation (ECC). Surgical procedures were performed over the period from 15.11.2017 to 31.1.2018. Exclusion criteria were LVEF $< 30\%$, COPD III and IV (Gold), bronchial asthma, CRF patients requiring hemodialysis and patients with lung injury score (LIS) of more than 0.75 (moderate lung injury). The calculated VD_{aw} was 147 ml in our patients group. Demographic data are presented in Table 1.

When the steady state was reached in pressure controlled (PCV) or pressure support (PS) ventilation modes, we measured basic ventilation parameters and gas exchange parameters, $VECO_2$ and VD/VT using VCap. Patients were slightly sedated using 1% propofol administration (Richmond Agitation-Sedation Scale RASS-2-0). During the first 30–35 minutes, patients had no spontaneous respiratory activity as a result of residual anesthesia, relaxation and sedation.

Basic ventilator setting was strictly protective. When patients resumed spontaneous respiratory activity, pressure support was used (flow trigger = 1 л/мин, Pressure of pressure support (Pps) was set to obtain VT_{spec} ranging from 5.1–6.1 мл/кг IBV).

We focused on comparing changes in mechanical ventilation but mainly on VD/VT measured using VCap as well as $ETCO_2$ and $VECO_2$ during controlled and spontaneous (supported) ventilation. Measurement was done 15 minutes after the parameters were stable in the pressure controlled ventilation (PCV) mode and we averaged the results. The duration

мой и самостоятельной (поддерживаемой) вентиляции. Измерения проводили через 15 минут после стабилизации параметров в режиме вентиляции с управляемым давлением (PCV), результаты усредняли. Длительность измерения параметров составляла 15 минут. После восстановления самостоятельной вентиляции те же измерения повторяли в течение 15 минут в режиме вентиляции с поддержкой давлением (PSV). Данные, полученные в режимах PCV и PSV, сравнивали (70±10 минут после поступления из операционной) по *t*-критерию. Фактические данные, полученные при измерении VD/VT, сравнивали с данными математической модели.

Данное наблюдательное исследование было утверждено Этическим комитетом Восточно-Словацкого института сердечно-сосудистых болезней (VŠCH a.s.), Кошице, и зарегистрировано за номером 15/11/2017 (председатель комитета — доктор медицины Станислав Юхас (Stanislav Juhás)).

Результаты и обсуждение

Сравнивали именно параметры вентиляции легких, а также параметры кинетики обмена CO₂ между режимами управляемого и поддерживаемого давления методом объемной капнографии (VCap). В расчетной математической модели представлены теоретические значения. Результаты приведены на рис. 1–4 и в табл. 2, 3.

Измеренные и заданные параметры аппарата ИВЛ представлены в табл. 2.

Сравнили удельный дыхательный объем в мл/кг (VTspec) и частоту дыхания (*f*) в обеих группах пациентов и обнаружили, что только частота дыхания достоверно различалась между режимами PCV и PSV ($p<0,05$), VTspec ($p=NS$). Очевидно, что математически рассчитанные значения были постоянными, хотя и отличались от измеренных значений ($p<0,01$) (рис. 1).

Сравнили также средние значения ETCO₂ в режимах вентиляции PCV и PSV, но не обнаружили достоверных различий ($p=NS$) (рис. 2).

Сравнили параметр образования CO₂ в минуту (IVECO₂) и обнаружили его достоверное различие при режимах PCV и PSV ($p<0,01$). Отметим повышенное образование CO₂ в режиме поддержки давлением (PSV) при наличии некоего триггера для пациента и прекращении действия остаточной анестезии (рис. 3).

Сравнили значения VD/VT, измеренные методом VCap, в режимах PCV и PSV и выявили их достоверные различия ($p<0,01$) (рис. 4).

Отметили статистически достоверное различие в значениях VCap ($p<0,01$) и VA ($p<0,05$) при вентиляции с управляемым давлением (PVC) по сравнению с режимом поддержки давлением (PSV). Значения VD/VT, измеренные методом VCap, а также расчетные показатели альвеолярной вентиляции VA в режимах PCV и PSV показаны в табл. 3.

Представленные результаты позволяют предположить, что протективная вентиляция легких с

Таблица 2. Измеренные и заданные параметры аппарата ИВЛ.

Table 2. Measured and set ventilator parameters.

Parameters	Average±SD
<i>f</i> (breath/min) mathematical model	17±0
<i>f</i> (breath/min) controlled ventilation	19±1.5
<i>f</i> (breath/min) ventilatory support	19±2.4
VT (ml) mathematical model	433±48
VT (ml) controlled ventilation	378±56
VT (ml) ventilatory support	400±68
MV (l/min) mathematical model	7±0.8
MV (l/min) controlled ventilation	7±1.2
MV (l/min) ventilatory support	8±1.2
VT spec (ml/kg) mathematical model	5.8±0.3
VT spec (ml/kg) controlled ventilation	5.1±0.4
VT spec (ml/kg) ventilatory support	5.4±0.7
IVECO ₂ c (ml/min/m ²) controlled ventilation	102±25
IVECO ₂ s (ml/min/m ²) ventilatory support	109±26
PEEP (cm H ₂ O) cca 1 cm H ₂ O/10 kg	7±1
FiO ₂	0.4±0.05
Paw max (cm H ₂ O)	< 20

Примечание. Breath/min — дыханий в мин. Для табл. 2, 3: mathematical model — математическая модель; controlled ventilation — режим вентиляции с управляемым давлением; ventilatory support — режим вентиляции с поддерживаемым давлением.

Таблица 3. Значения VD/VT, измеренные методом VCap, и расчетные показатели альвеолярной вентиляции VA в режимах PCV и PSV.

Table 3. VD/VT values measured using VCap as well as calculated alveolar ventilation VA parameters in PCV and PSV ventilation modes.

Parameters	Value	± SD	<i>P</i>
VD calc/VT mathematical model	0.34	0.000	—
VCap VD/VT controlled ventilation	0.43	0.032	
VCap VD/VT ventilatory support	0.39	0.028	<0.01
VA calc (l/min) mathematical model	4.90	0.79	—
VA (l/min) controlled ventilation	4.25	0.69	
VA (l/min) ventilatory support	4.60	0.72	<0.05

Примечание. Value — значение.

of the measurement was 15 minutes. After recovery of spontaneous ventilation, we repeated the same measurement over 15 minutes in the pressure support ventilation mode (PSV). We compared our data obtained from PCV with data obtained in the PSV mode (70±10 minutes after admission from the operating theatre) using *t*-test. We compared actual measured VD/VT data with data obtained using a mathematical model.

Our observation trial was approved by ethical committee of the East Slovakian Institute of Cardiovascular Diseases in Košice registered under No. 15/11/2017, with Dr. Stanislav Juhás being head of the committee.

Results and Discussion

We compared lung ventilation parameters as well as kinetic parameters of CO₂ exchange between controlled ventilation and support ventilation mode using VCap. The calculated mathematical model represents the theoretical value. The results are presented in tables 2, 3 and figures 1–4 below.

Measured and set ventilator parameters are presented in table 2.

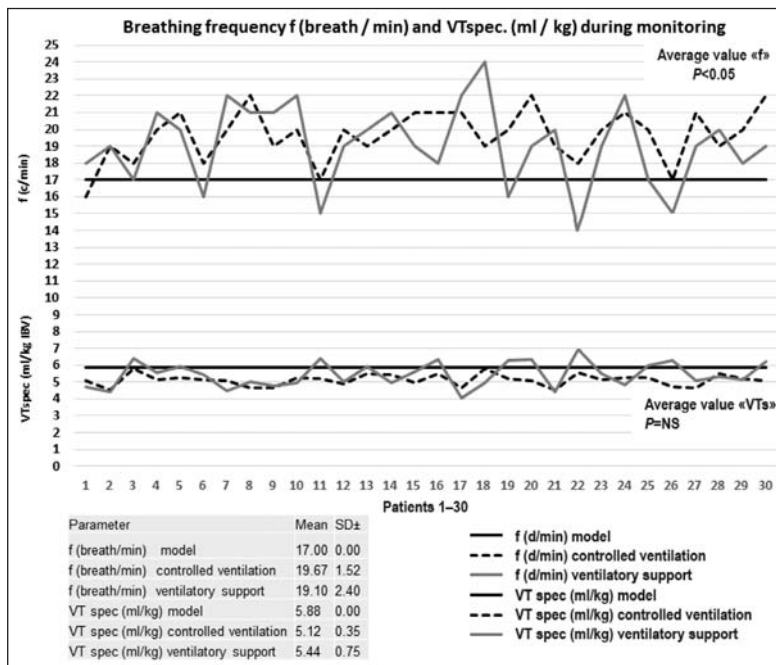


Рис.1. Сравнение частоты дыхания и VTspec между режимами вентиляции с управляемым и поддерживаемым давлением.

Fig. 1. Comparison of breathing frequency and VTspec between controlled ventilation and ventilatory support mode.

Примечание. Для рис. 1–4: Patients — пациенты; Mean — значение.

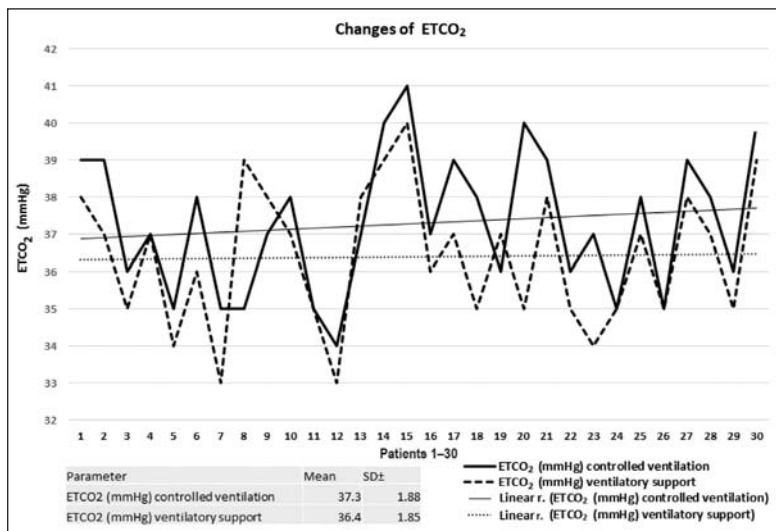


Рис. 2. Изменения CO_2 в конце выдоха (ETCO_2) при вентиляции в режимах с управляемым и поддерживаемым давлением.

Fig. 2. Changes of end tidal CO_2 (ETCO_2) between controlled ventilation and ventilatory support mode.

низкими дыхательными объемами вызывает повышение значения VD/VT , что считается нормальным. Выявили статистически достоверное различие по значениям VD/VT между режимами PCV и PSV. Объем мертвого пространства VD/VT больше при режиме PCV, чем при PSV. При этом, как показано в табл. 3, в режиме PSV возрастала альвеолярная вентиляция, а также повышалось образование CO_2 .

We compared the specific tidal volume in ml/kg (VT_{spec}) and respiratory frequency (f) in both patient groups, and we found that only respiratory frequency differed significantly between PCV and PSV ($p < 0.05$), VT_{spec} ($p = \text{NS}$). It is obvious that mathematically calculated values were constant, although different from measures values ($p < 0.01$) (Fig. 1).

We compared average ETCO_2 values in PCV and PSV ventilation mode, but these did not show significant difference ($p = \text{NS}$) (Fig. 2).

We compared the specified parameter of CO_2 production per minute (IVECO_2) and found, that the values were significantly different between PCV and PSV ($p < 0.01$) (Fig. 3). There was an increased CO_2 production during PSV with a certain trigger for a patient as well as discontinuation of residual anesthesia.

We compared VD/VT measured using VCap during PCV and PSV, the results were significantly different ($P < 0.01$) (Fig. 4).

There was a statistically significant difference of VCap value ($P < 0.01$) as well as VA values ($P < 0.05$) in PVC vs. PSV ventilation mode. Changes in the VD/VT values measured using VCap as well as calculated alveolar ventilation VA parameters in PCV and PSV ventilation modes are presented in Table 3.

Comparison of VD/VT and VA during controlled ventilation and ventilator support using VCap .

The calculated values of $\text{VD}_{\text{calc}}/\text{VT}$ and VA_{calc} obtained from the mathematical model are presented.

The presented results suggest that the protective lung ventilation with low tidal volumes caused increased VD/VT values, which is considered normal. There is a statistical difference between VD/VT values in PCV vs. PSV. The dead space VD/VT is greater in the PCV mode than that in the PSV mode. At that, there was increased alveolar ventilation, but also increased CO_2 production during PSV as it is shown in Table 3.

Alveolar ventilation is ventilation taking place in the alveolar segment which is responsible for gas exchange [1, 2]. Changes in tidal volume (VT) and frequency with unchanged alveolar dead space (VD_{aw}) caused changes in alveolar ventilation. A higher res-

Альвеолярная вентиляция — вентиляция, происходящая в альвеолярном отделе, «ответственном» за газообмен [1, 2]. Изменения дыхательного объема (VT) и частоты дыхания при неизменном объеме альвеолярного мертвого пространства (VDaw) приводили к изменениям в альвеолярной вентиляции. Повышение частоты дыхания и уменьшение дыхательного объема (VT) вызывали уменьшение альвеолярной вентиляции (VA) [1, 4, 15] $VA = (VT - (VDaw + VD_{alv})) \cdot f$. Без данных мониторинга кинетики CO₂ методом VCap мы оценивали объем мертвого пространства (VDaw) дыхательных путей примерно примерно в 2 мл/кг, не располагая, однако, данными об объеме альвеолярного мертвого пространства (VD_{alv}). Альвеолярную вентиляцию оценивали по анализу газов крови. VDaw представляет собой часть дыхательного объема, заполняющего проводящие дыхательные пути, не участвующего в газообмене в альвеолярном отделе [16–18]. VDaw играет важную роль в перемешивании, согревании, увлажнении и очистке вдыхаемого газа. С другой стороны, объем мертвого альвеолярного пространства (VD_{alv}) представляет собой часть мертвого объема альвеолярного отдела, имеющуюся при патологии и не принимающую участия в газообмене (например, при обструкции дыхательных путей, неоднородности распределения газов, нарушении капиллярного кровотока) [19, 20]. Физиологическое мертвое пространство (VD_f) является суммой объемов VD_{alv} и VDaw. Капнография сама по себе является ценным инструментом для оценки вентиляции и перфузии за счет измерения ETCO₂ и получения капнограммы [7, 21]. Можно измерить объем выделяемого CO₂ за один выдох (VTCO₂) или образование CO₂ со временем (VECO₂). Капнограмма, регулярно оцениваемая в клинической практике, отражает сложные физиологические процессы, взаимодействующие и влияющие друг на друга. Анализ объемов CO₂ за один выдох (VTCO₂) на капнограмме позволяет изучить некоторые из данных процессов и получить дополнительные представления об их патофизиологических механизмах [3, 4]. В качестве основного метода измерения функционально-

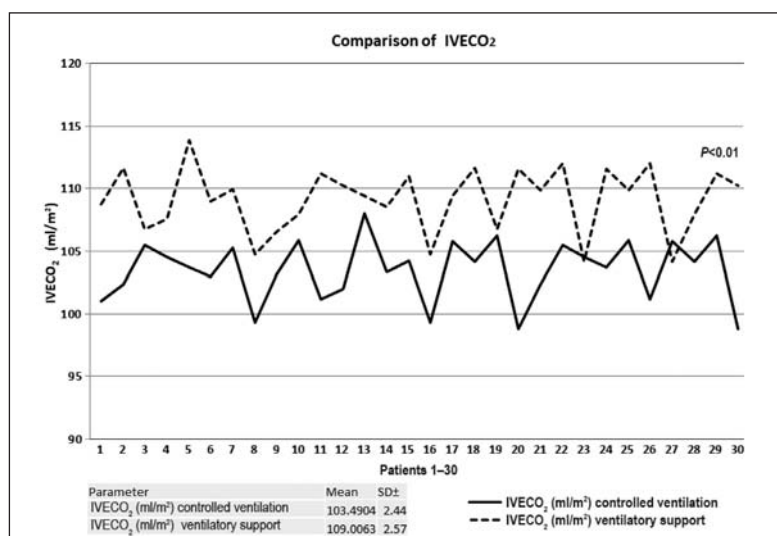


Рис. 3. Сравнение указанного параметра образования CO₂ (IVCO₂) между режимами вентиляции с управляемым и поддерживаемым давлением.

Fig. 3. Comparison of the specified parameter of CO₂ production (IVCO₂) between controlled ventilation and ventilatory support mode.

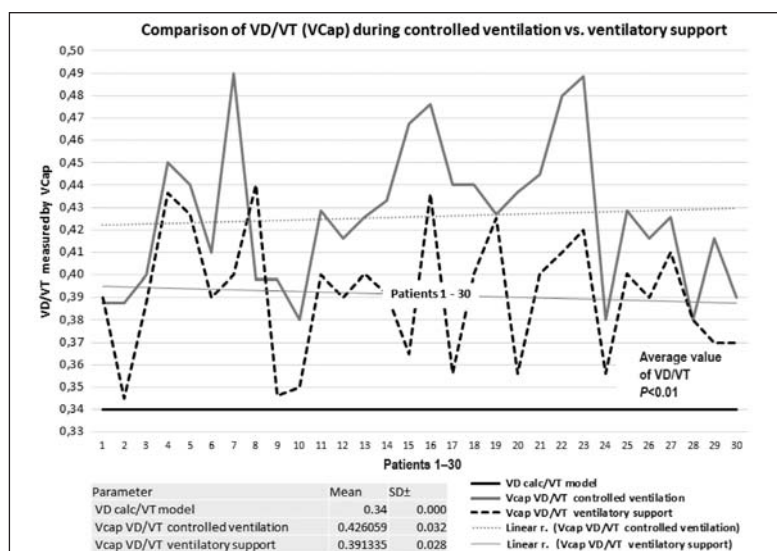


Рис. 4. Сравнение значения VD/VT, измеренного методом VCap, при вентиляции в режимах с управляемым и поддерживаемым давлением.

Fig. 4. Comparison of VD/VT measured by VCap between controlled ventilation and ventilatory support mode.

piratory frequency and lower tidal volume (VT) caused lower alveolar ventilation (VA) [1, 4, 15] $VA = (VT - (VDaw + VD_{alv})) \cdot f$. Without CO₂ kinetics monitoring by Vcap, we estimated airway dead space volume (VDaw) roughly to be 2 ml/kg. However, we have no information about alveolar dead space (VD_{alv}). We estimated the alveolar ventilation based on the blood gas test. VDaw is a part of tidal volume filling up the conductive airways and not participating in gas exchange in the alveolar segments [16–18]. VDaw plays important roles in mixing, warming, humidifying and purifying the inhaled gas. On the other hand, alveolar dead space (VD_{alv}) represents the part

го мертвого пространства используют объемную капнографию (VCap), поскольку метод основан на анализе концентрации CO_2 во выдыхаемом газе и его объеме. Для анализа VCap существуют необходимые условия, которые следует учитывать. Выдыхаемый газ не должен содержать CO_2 (просроченная натриевая известь может повлиять на достоверность результатов). Необходимо понимать, что каждая из миллионов альвеол имеет свое соотношение вентиляции и перфузии (V/Q) и какие бы то ни было изменения локального отношения V/Q соответствуют некоторому объему мертвого пространства. Отношение VD/VT , измеренное методом VCap, является весьма точным способом оценки вентиляции легких при стабильном образовании CO_2 и постоянной ИВЛ [10]. Изменения механики легочного дыхания, ведущие к изменению параметра $VT\text{CO}_2$ (ателектаз, коллапс, отек легкого и т.п.), с высокой чувствительностью определяются методом VCap. Состояние легких по изменениям положительного давления в конце выдоха (РЕЕР) также можно определить на основе VD/VT . CO_2 поступает в альвеолы посредством кровотока в легочных капиллярах, и показатель $VT\text{CO}_2$, как и VD/VT , может служить индикатором нарушений гемодинамики (низкая легочная перфузия, эмболия сосудов легких и т.п.) [22, 23]. Полученные результаты указывают на то, что слабовыраженная легочная недостаточность ($LIS = 0,5$ баллов) и постоянное образование CO_2 (например, после операции на сердце) сопровождаются статистически достоверными изменениями VD/VT при вентиляции с поддержкой давлением (PSV). Отмечается уменьшение VD/VT и, следовательно, улучшение альвеолярной вентиляции после переключения режима вентиляции с управляемого давления на поддержку давления.

Заключение

Представленные данные подтверждают важность параметра VCap, практически не доступного для применения в клинической практике. Последние технические разработки позволили включить анализ VCap в конструкцию и программное обеспечение аппарата ИВЛ. После первого знакомства с методом VCap мы согласны с авторами, считающими данный метод хорошим способом выяснения кинетики элиминации CO_2 . Метод не только позволяет оценить обмен и элиминацию CO_2 , но и предоставляет ценные данные для настройки параметров аппарата ИВЛ и положительного давления в конце выдоха.

При вентиляции легких в режиме поддержки давлением PSV с триггером спонтанного дыхания можно видеть уменьшение отношения VD/VT и повышение выведения CO_2 из-за роста альвеолярной вентиляции. Представляется целесообразным использовать режимы вентиляции

of dead space in the alveolar segment, which is pathological and does not take part in gas exchange (e.g. airways obstruction, inhomogeneity of gas distribution or impaired capillary perfusion) [19, 20]. Functional dead space (VD_f) is a sum of VD_{alv} and VD_{aw} . Capnography itself provides valuable tool for evaluation of ventilation and perfusion by measuring $ET\text{CO}_2$ and by obtaining capnograms [7, 21]. We can measure the volume of eliminated CO_2 in one breath ($VT\text{CO}_2$) or CO_2 production in time ($VE\text{CO}_2$). A capnogram routinely assessed in clinical practice reflects complex physiological processes which interact with and affect each other. The CO_2 volume analysis of one breath ($VT\text{CO}_2$) using a caprogram permits to analyze some of these processes and provides further data on pathophysiological mechanisms [3, 4]. VCap is used as a main tool for the functional dead space measurement, because it is based on CO_2 concentration analysis in exhaled gas and its volume. There are preconditions in VCap analysis, which need to be considered. Inspired gas must not contain any CO_2 (sodium lime after the expiry date can compromise the results). It is necessary to realize that any of millions of alveoli has its own ventilation perfusion (V/Q) ratio and any changes in local V/Q ratio represent a certain dead space volume. VD/VT measured by VCap represents very precise tool for lung ventilation assessment during stable CO_2 production and constant mechanical lung ventilation [10]. Changes in lung mechanics that make $VT\text{CO}_2$ changes (lung atelectasis, collapse, edema etc.) are detected by Vcap with a high sensitivity. Lung condition based on changes in PEEP is also well-detected by VD/VT . CO_2 is brought into the alveoli by pulmonary capillary perfusion and $VT\text{CO}_2$ but also VD/VT could be an indicator of impaired hemodynamics (low pulmonary perfusion, embolism, etc.) [22, 23]. Our results point out to the fact that mild lung failure ($LIS = 0.5$ pts) and constant CO_2 production (e.g. after cardiac surgery) is accompanied with statistically significant changes in VD/VT in pressure support ventilation (PSV). There is a drop in VD/VT and therefore improvement in alveolar ventilation after switching from pressure controlled to pressure support ventilation.

Conclusion

The data presented confirm the importance of VCap, which was not available for the use in clinical practice. The recent technical achievements make it possible to include the VCap analysis into the ventilator hardware and software. After the first experiences with VCap, we agree with those authors who consider VCap a very good tool for assessment of CO_2 elimination kinetics. It is a tool for CO_2 exchange and elimination assessment, but also provides valuable information for adjustment of ventilator parameters and PEEP.

In the PSV mode with spontaneous respiration trigger, we can see a decreased VD/VT ratio and in-

легких с поддержкой давлением (PSV) во всех возможных случаях.

Метод объемной капнографии (VCap) представляется подходящим инструментом для настройки и оценки протективной вентиляции легких не только при легочных патофизиологических процессах.

References

- Čandík P., Rybár D., Sabol F., Kolesár A., Saladiak S., Imrecze Š., Beňová J., Galková K. Influence of ALV parameters during anaesthesia on mechanical energy absorbed by lungs. *Anesteziologie a Intenzivní Medicina*. 2016; 5 (2): 67–70. ISSN 1339-0155
- Tusman G., Sipmann F.S., Böhm S.H. Rationale of dead space measurement by volumetric capnography. *Anesth. Analg.* 2012; 114 (4): 866–874. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318247f6cc. PMID: 22383673
- Tusman G., Gogniat E., Böhm S.H., Scandurra A., Suarez-Sipmann F., Torroba A., Casella F., Giannasi S., Roman E.S. Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals. *J. Clin. Monit. Comput.* 2013; 27 (3): 281–288. DOI: 10.1007/s10877-013-9433-x. PMID: 23389294
- Bohr C. Ueber die Lungenathmung. *Acta Physiol.* 1891; 2 (1): 236–268. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1891.tb00581.x
- Robertson H.T. Dead space: the physiology of wasted ventilation. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (6): 1704–1716. DOI: 10.1183/09031936.00137614. PMID: 25395032
- Fowler W.S. Lung function studies; the respiratory dead space. *Am. J. Physiol.* 1948; 154 (3): 405–416. DOI: 10.1152/ajplegacy.1948.154.3.405. PMID: 18101134
- Fletcher R., Jonson B., Cumming G., Brew J. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br. J. Anaesth.* 1981; 53 (1): 77–88. DOI: 10.1093/bja/53.1.77. PMID: 6779846
- Maisch S., Reissmann H., Fuellekrug B., Weismann D., Rutkowski T., Tusman G., Böhm S.H. Compliance and dead space fraction indicate an optimal level of positive end-expiratory pressure after recruitment in anesthetized patients. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (1): 175–181. DOI: 10.1213/01.ane.0000287684.74505.49. PMID: 18165575
- Tusman G., Böhm S.H., Suarez-Sipmann F. Dead space during one-lung ventilation. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2015; 28 (1): 10–17. DOI: 10.1097/ACO.000000000000153. PMID: 25517622
- Hubble C.L., Gentile M.A., Tripp D.S., Craig D.M., Meliones J.N., Cheifetz I.M. Dead-space to tidal volume ratio predicts successful extubation in infants and children. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (6): 2034–2040. DOI: 10.1097/00003246-200006000-00059. PMID: 10890660
- Sinha P., Soni N. Comparison of volumetric capnography and mixed expired gas methods to calculate physiological dead space in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (10): 1712–1717. DOI: 10.1007/s00134-012-2670-5. PMID: 22893221
- Čandík P., Rybár D., Nosá M., Saladiak S., Imrecze Š., Beňová J., Galková K., Paulíková M. Volumetric kapnography. *Anesteziologie a Intenzivní Medicina*. 2018; 29 (7). in press. ISSN: 1214-2158
- Doorduyn J., Nollet J.L., Vugts M.P., Roesthuis L.H., Akankan F., van der Hoeven J.G., van Hees H.W., Heunks L.M. Assessment of dead-space ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study. *Crit. Care.* 2016; 20 (1): 121–128. DOI: 10.1186/s13054-016-1311-8. PMID: 27145818
- Siobal M.S., Ong H., Valdes J., Tang J. Calculation of physiologic dead space: comparison of ventilator volumetric capnography to measurements by metabolic analyzer and volumetric CO2 monitor. *Respir. Care.* 2013; 58 (7): 1143–1151. DOI: 10.4187/respcare.02116. PMID: 23232740
- Čandík P., Drbjáková E., Lakatoš I., Toya P., Šalantay J. Comparison of efficacy of CPAP and high-frequency jet ventilation by the nasopharyngeal mask (VFDV-M) in the treatment of lung edema. *Anesteziologie a Intenzivní Medicina*. 2005; 16: 284–290. ISSN: 1214-2158
- Eriksson L., Wollmer P., Olsson C.G., Albrechtsson U., Larusdottir H., Nilsson R., Sjögren A., Jonson B. Diagnosis of pulmonary embolism based upon alveolar dead space analysis. *Chest.* 1989; 96 (2): 357–362. DOI: 10.1378/chest.96.2.357. PMID: 2752819
- Böhm S.H., Maisch S., von Sandersleben A., Thamm O., Passoni I., Martinez Arca J., Tusman G. The effects of lung recruitment on the Phase III slope of volumetric capnography in morbidly obese patients. *Anesth. Analg.* 2009; 109 (1): 151–159. DOI: 10.1213/ane.0b013e31819bcb55. PMID: 19535705
- Tusman G., Groisman I., Fiolo F.E., Scandurra A., Arca J.M., Krumrick G., Böhm S.H., Sipmann F.S. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients: the role of pulse oximetry and volumetric capnography. *Anesth. Analg.* 2014; 118 (1): 137–144. DOI: 10.1213/01.ane.0000438350.29240.08. PMID: 24356163
- Blanch L., Lucangelo U., Lopez-Aguilar J., Fernandez R., Romero P.V. Volumetric capnography in patients with acute lung injury: effects of positive endexpiratory pressure. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (5): 1048–1054. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.13e19.x. PMID: 10414403
- Fengmei G., Jin C., Songqiao L., Congshan Y., Yi Y. Dead space fraction changes during PEEP titration following lung recruitment in patients with ARDS. *Respir. Care.* 2012; 57 (10): 1578–1585. DOI: 10.4187/respcare.01497. PMID: 22417650
- Hermely A., Jakubová M., Šalantay J., Čandík P., Sopko I., Májek M., Čecherová J., Török P. Non-invasive airway cleansing with application of expulsion effect of HFJV (High Frequency Jet Ventilation). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (6): 71–78. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-6-71
- Verschuren F., Sanchez O., Righini M., Heinonen E., Le Gal G., Meyer G., Perrier A., Thys F. Volumetric or time-based capnography for excluding pulmonary embolism in outpatients? *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8 (1): 60–67. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03667.x. PMID: 19874457
- Unzueta C., Tusman G., Suarez-Sipmann F., Böhm S., Moral V. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (3): 517–524. DOI: 10.1093/bja/aer415. PMID: 22201185

Received 09.05.18

Благоприятный исход острого тяжелого отравления метадонном (клиническое наблюдение)

Г. А. Ливанов¹, А. Н. Лодягин¹, А. А. Разина², С. И. Глушков¹,
А. А. Иванова², Е. В. Волчкова³, Б. В. Батоцыренов¹

¹ НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,

Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава России
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Favorable Outcome of Severe Acute Methadone Poisoning (Clinical Case)

Georgy A. Livanov¹, Alexey N. Lodyagin¹, Anna A. Razina², Sergey I. Glushkov¹,
Alexandra A. Ivanova², Elizabeth V. Volchkova³, Bair V. Batotsyrenov¹

¹ I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine,

3 Budapeshtskaya Str., 192242 Saint-Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

³ I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,
6–8 Lev Tolstoy Str., 197022 St. Petersburg, Russia

Цель: способствовать снижению степени метаболических расстройств, связанных с гипоксией, путем включения в схему интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадонном, осложненного синдромом позиционного сдавления, препарата-корректора тканевого метаболизма из группы сукцинатов.

Материалы и методы. Изучили в динамике клиническую картину острого отравления метадонном, осложненным развитием синдрома позиционного сдавления: изменения клинко-биохимических показателей, данные коагулограммы, газового состава крови и кислотно-основного состояния, ЭКГ и рентгенологической картины.

Результаты. К 7-м суткам от момента поступления пациента в ОРИТ наблюдали стабилизацию гемодинамики, восстановление спонтанного дыхания и сознания, уменьшение отеков и начало формирования пролежней, к 8-м суткам — восстановление диуреза и характера мочи. На 12-е сутки пациента в состоянии средней тяжести, с положительной динамикой всех клинических показателей перевели в отделение токсикологии.

Заключение. Включение в схему инфузионной терапии препарата, обладающего свойствами антиоксиданта/антигипоксанта, позволяет снизить степень метаболических расстройств, связанных с гипоксией, и тем самым повысить эффективность лечения: улучшить клинко-лабораторную картину и сократить сроки пребывания пациента в палате ОРИТ.

Ключевые слова: острые отравления; метадон; синдром позиционного сдавления; янтарная кислота; реамберин

Purpose: to contribute to relief of metabolic disorders associated with hypoxia by including a succinate correcting tissue metabolism into the scheme of intensive care of acute severe methadone poisoning complicated by the crush syndrome.

Materials and methods. We examined the dynamics of clinical manifestation of acute methadone poisoning complicated by crush syndrome: changes in clinical and biochemical parameters, coagulation test findings, blood gas composition and acid-base state, ECG and X-ray findings.

Results. By the 7th day after patient's admission in the ICU, stabilization of hemodynamics, recovery of spontaneous breathing and consciousness, reduction of swelling and the beginning of the formation of pressure ulcers were observed; on the 8th day, restoration of urination and characteristics of urine were registered. On the 12th day, the patient was transferred to the toxicology unit being in a state of moderate severity and demonstrating positive changes in all clinical parameters.

Conclusion. The inclusion of a drug with antioxidant/antihypoxant properties in the infusion therapy scheme allows to relieve metabolic disorders associated with hypoxia, and thereby increase the effectiveness of treatment: i.e. to relief clinical and laboratory manifestations and reduce the ICU stay.

Keywords: acute poisoning; methadone; crush syndrome; succinic acid; reamberin

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-25-31

Адресс для корреспонденции:

Баир Батоцыренов
E-mail: bbair@mail.ru

Correspondence to:

Bair V. Batotsyrenov
E-mail: bbair@mail.ru

Введение

В последнее время отмечены изменения в структуре острых химических отравлений: снижение общего количества отравлений лекарственными препаратами и техническими жидкостями и увеличение — веществами нейродепримирующего действия [1]. Клиническое течение последних отличается более частым развитием осложнений и сохраняющейся на высоком уровне летальностью [2]. Известно, что тяжесть состояния больных с острыми отравлениями опиоидными наркотическими средствами помимо специфических механизмов действия токсиканта, обусловлена развитием тяжелой гипоксии [2, 3]. Наряду с гипоксическими поражениями головного мозга, часто имеет место острое повреждение почек, обусловленное развитием синдрома позиционного сдавления и/или системного рабдомиолиза [4–6]. В случае острого повреждения почек при отравлении опиоидами, важными являются вопросы ранней диагностики и коррекции метаболических нарушений с целью профилактики развития тяжелой острой почечной недостаточности [7–13].

Приведенное ниже клиническое наблюдение представляет интерес с позиции особенностей интенсивной терапии пациента с острым тяжелым отравлением метадонем, осложненным развитием синдрома позиционного сдавления. Комплекс мероприятий интенсивной терапии данной патологии, включающий проведение общереанимационных мероприятий (искусственная вентиляция легких (ИВЛ), инфузионная и синдромальная терапии и т.д.), был дополнен корректором тканевого метаболизма из группы сукцинатов — реамберин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» г. Санкт-Петербург). Реамберин представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, изотоничен плазме крови и обладает буферными свойствами. Содержит натрий N-метилглюкаминую соль янтарной кислоты, магния хлорид, калия хлорид, натрия хлорид, натрия гидроксид. Препарат является носителем резервной щелочности, что способствует ощелачиванию мочи и, как следствие — предотвращению дальнейшего повреждения почек, которое развивается в результате перехода миоглобина на фоне ацидоза в нерастворимый солянокислый гематин, пагубно влияющий на эпителий канальцев [14]. Янтарная кислота — это мощный антиоксидант и антигипоксикант. Как мембранопротектор, положительно зарекомендовала себя в клинической токсикологии, особенно при отравлениях нейротропными ядами. Благодаря отсутствию кальция раствор хорошо переносится больными, не обуславливает нежелательных сосудистых реакций, совместим со всеми лекарствами. Вместо кальция, который преобладает в составе клеточных микроэлементов в состоянии гипоксии и ацидоза, в реамберине содержится его антагонист — магний. Это позволяет раствору иметь полноценный

Introduction

Changes in the structure of acute chemical poisoning have been observed recently: a decrease in the total number of poisonings with drugs and fluids and an increase in the number of poisonings with neurodepressing substances [1]. The clinical course of the latter is characterized by more frequent development of complications and a higher mortality rate [2]. It is known that the severity of patients' state with acute opioid poisoning depends on the development of severe hypoxia in addition to the specific mechanisms of action of the toxicant [2, 3]. Along with hypoxic brain injuries, there is often acute kidney damage caused by the crush syndrome or systemic rhabdomyolysis [4–6]. In the case of acute kidney damage in opioid poisoning, issues of early diagnosis and correction of metabolic disorders for prevention of severe acute renal failure are important [7–13].

The following clinical case is of interest due to peculiarities of intensive care of a patient with severe acute methadone poisoning complicated by the crush syndrome. The intensive therapy of this disorder including resuscitation measures (mechanical ventilation, infusion and syndromic therapy, etc.) was supplemented by a succinate Reamberin, a tissue metabolism corrector (LLC «POLYSAN», Saint-Petersburg). Reamberin is a balanced infusion solution; it is isotonic to blood plasma and has buffer properties. It contains sodium N-methylglucamine salt of succinic acid, magnesium chloride, potassium chloride, sodium chloride, sodium hydroxide. The drug is a source of reserve alkalinity, which contributes to urine alkalization and, as a result, to prevention of further kidney damage, which develops as a result of the transition of myoglobin to insoluble acid hematin on the background of acidosis adversely affecting the tubular epithelium [14]. Succinic acid is a potent antioxidant and antihypoxant. As a membrane protective agent, it demonstrated positive results in clinical toxicology, especially in case of neurotropic poisoning. Due to the absence of calcium, the solution is well tolerated by patients, does not cause adverse vascular reactions, and is compatible with all drugs. Instead of calcium which prevails among cellular minerals in the state of hypoxia and acidosis, Reamberin contains its antagonist, magnesium. This allows the solution to have a good ionic composition, which is especially important for critically ill patients with underlying low plasma magnesium concentrations; however, Reamberin demonstrates the most pronounced effect on the body oxygen balance, which is manifested at the tissue level and is confirmed by the growth of such parameters as oxygen consumption, oxygen use and utilization coefficient, as well as an increase in the arteriovenous difference for oxygen [15, 16].

Purpose: to evaluate in a case study whether the inclusion of a succinate drug correcting tissue metabolism into the scheme of intensive care of acute severe

ионный состав, что особенно актуально для больных, находящихся в критическом состоянии на фоне имеющихся низких концентраций магния в плазме крови, однако наиболее полно антигипоксические эффекты реамберина отражаются на показателях кислородного баланса организма, что проявляется на тканевом уровне и подтверждается ростом таких показателей, как потребление кислорода, коэффициент его утилизации, а также увеличением артерио-венозной разницы по кислороду [15, 16].

Цель — способствовать снижению степени метаболических расстройств, связанных с гипоксией, путем включения в схему интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадонем, осложненного синдромом позиционного сдавления, препарата-корректора тканевого метаболизма из группы сукцинатов.

Материал и методы

Объем проведенных исследований — по показаниям, в динамике:

1. Исследование газового состава, кислотно-основного состояния кровью время проведения ИВЛ на аппарате Engstrom, (США);

2. Лабораторные исследования в динамике: общеклинический анализ крови с определением СОЭ и лейкоцитарной формулы и биохимические параметры (трансаминазы, общий билирубин, мочевины, креатинин, креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа-МВ, глюкоза), анализы мочи (общий анализ и на присутствие метадона)

3. Инструментальные исследования: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, электрокардиографическое исследование.

Больной Ф., 27 лет. Поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология) ГБУ «СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе» 28.07.2017 18:00 в крайне тяжелом состоянии.

Из анамнеза заболевания (со слов врача бригады СМП): больной был обнаружен в квартире без сознания в положении лежа на спине, рядом находился труп неизвестного мужчины. В связи с наличием острой дыхательной недостаточности (брадипноэ до 4–6 дыхательных движений в минуту), больному на догоспитальном этапе проводили масочную ИВЛ при помощи мешка Амбу, с целью антидотной терапии — внутривенно инъекция Sol. Naloxoni 1 мл (0,4 мг).

На момент поступления в ОРИТ по данным объективного исследования: состояние — крайне тяжелое. Сознание на уровне кома 1 (8 баллов по шкале ком Глазго-Питтсбург). Зрачки D=S, миоз, фотореакция отсутствует. Атония скелетной мускулатуры. Кожные покровы бледные, теплые и сухие на ощупь. Видимые слизистые бледноватые, цианотичные. При осмотре выявили позиционное сдавление в области обеих нижних конечностей, обеих лопаток и ягодиц, участки сдавления гиперемизованы, плотные на ощупь: в области правой лопатки размерами 16×17 см (272 см²), левой лопатки — 14×17 см (238 см²), крестца и ягодиц — 10×15 см (150 см²), обеих бедер 10×10 (2•100 см²), обеих пяток с переходом на латеральные поверхности стоп 3×7 см (2•21 см²). Площадь поверхности тела определяли по формуле Мостеллера [16], она

methadone poisoning complicated by the crush syndrome may contribute to relief of metabolic disorders in these patients with hypoxia.

Materials and Methods

The number of tests was performed as needed for the follow up:

1. Blood gas composition, acid-base status of the central circulation during mechanical ventilation (Engstrom, United States);

2. Follow-up lab tests: complete blood count with ESR, differential and blood chemistry tests (transaminases, total bilirubin, urea, creatinine, creatine phosphokinase (CPK), creatine phosphokinase-MV), glucose), urinalysis (general test and test for methadone)

3. Instrumental tests: chest X-ray, sonography of the abdominal cavity and small pelvis floor organs, electrocardiography.

Male patient F., 27 years old. The patient was admitted to I. I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine in a grave condition at 6 pm on July 28, 2017.

Medical history (as told by a paramedic): the patient was found unconscious in an apartment lying on his back, next to the corpse of an unknown man. Due to acute respiratory failure (bradypnea up to 4–6 respiratory movements per minute), bag-valve-mask ventilation was performed at the prehospital stage and Sol. Naloxoni 1 ml (0.4 mg) was injected as an antidote.

Objective findings at admission to the ICU: critical state. The consciousness is at the level of coma 1 (8 points according to Glasgow-Pittsburgh Coma Scale scoring). Pupils D=S, myosis; no photo-reaction is registered. Atrophy of skeletal muscles. Skin is pale, warm and dry to touch. Visible mucous membranes are pale and cyanotic. The examination demonstrated the crush syndrome in the lower limbs, both scapulae and buttocks; the compressed areas are hyperemic and dense to touch: around the right scapula — 16×17 cm (272 cm²), left scapula — 14×17 cm (238 cm²), sacrum and buttocks — 10×15 cm (150 cm²), both hips — 10×10 cm (2•100 cm²), both heels with the transition to the lateral surface of feet — 3×7 cm (2•21 cm²). The body surface area was determined using Mosteller formula [16] and it was equal to 1.94 m². The area of edema was 4.6–5.0% of the body surface area.

Central circulation parameters are stable: the heart rate is 106 beats / min; the pulse is rhythmic and full; BP is 120/70 mm Hg. Tracheal intubation was performed due to acute respiratory failure, the patient was switched to the ventilator (Engstrom, USA) in CMV mode according to the parameters: MVL — 8 l/min, PEEP — 5 cmH₂O, FiO₂ — 60%. There was severe impairment of gas-exchange functions of the lungs, which manifested itself in a decrease in the Horowitz oxygenation index to 131. The study of the gas composition and acid-base state of the blood showed decompensated combined respiratory and metabolic acidosis: pH — 6.996, pCO₂ — 59.9 mmHg, pO₂ — 79 mmHg, SatO₂ — 90.3%, HCO₃ — 14.3 mmol/l, BEex — 19.3 mmol/l.

The blood test demonstrated signs of toxic damage: increased hemoglobin to 18.3 g/dl and RBC count to 5.91•10¹²/l; hematocrit was 55.7%, leukocytosis (12.07•10⁹/l), neutrophilia (up to 10.1•10⁹/l — 83.6%) with a shift towards the stab forms (33%), the presence of metamyelocytes up to 3%; ESR=10 mm / h. Blood chemistry test find-

составила 1,94 м². Площадь отека составила 4,6–5,0 % от площади поверхности тела.

Показатели кровообращения стабильны, ЧСС — 106 уд. в мин, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения; АД 120/70 мм рт. ст. В связи с наличием острой дыхательной недостаточности больному выполнили интубацию трахеи с переводом дыхания больного на ИВЛ (аппарат Engstrom, США) в режиме CMV с параметрами: MOD — 8 л/мин., РЕЕР — 5 см вод. ст., FiO₂ — 60%. Отмечали выраженные нарушения газообменных функций легких, которые проявлялись в снижении индекса оксигенации Горовица до 131 мм рт. ст. Исследование газового состава и кислотно-основного состояния крови показало наличие декомпенсированного смешанного ацидоза: pH — 6,996, PaCO₂ — 59,9 мм рт. ст., PaO₂ — 79 мм рт. ст., SatO₂ — 90,3%, HCO₃ — 14,3 ммоль/л, BEex — -19,3 ммоль/л.

Исследование крови выявило наличие признаков токсических повреждений: повышение содержания гемоглобина до 183 г/л, эритроцитов — до $5,91 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит составил 55,7%, лейкоцитоз — $12,07 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилез — до $10,1 \cdot 10^9$ /л (83,6%) со сдвигом в сторону палочкоядерных форм (33%), наличие метамиелоцитов — до 3%, СОЭ — 10 мм/ч. В биохимических показателях отмечали: выраженное повышение уровня мочевины — до 13,9 ммоль/л и креатинина — до 383 мкмоль/л и повышение трансаминаз (АЛТ до 156,9 Ед/л и АСТ до 433,9 Ед/л).

При поступлении по катетеру было получено 100 мл мутной мочи, отмечали протеинурию (5 г/л) и глюкозурию ($\geq 1,7$ ммоль/л). По результатам химико-токсикологического исследования в моче обнаружили следы метадона.

Исходя из клинико-лабораторной картины при поступлении выставили диагноз: «Острое отравление веществом нейротропного действия тяжелой степени. Токсико-гипоксическая энцефалопатия. Осложнение: Острая церебральная недостаточность. Острая дыхательная недостаточность. Синдром позиционного сдавления в области обеих нижних конечностей, обеих лопаток и ягодиц».

В ОРИТ проводили следующее лечение: инфузионная терапия включала в себя Sol. Natrii hydrocarbonatis 5% — 200,0 № 4. Расчет необходимого количества гидрокарбоната производили по формуле Мелленгарда-Аструпа: количество ммоль гидрокарбоната натрия равно произведению BE Ч масса тела в кг Ч 0,3 [16]. По данным расчета, количество необходимого гидрокарбоната составило 467,4 ммоль, то есть в пересчете на 5% раствор гидрокарбоната — 780 мл.

Кроме того, пациент получал внутривенно: Sol. Glucosae 10% — 500 мл + Sol. Magnii sulf. 25% — 10 мл + Insulini 12 ED № 3/сут; Sol. Natrii chloridi 0,9% — 1000 мл/сут; Sol. Reamberini 1,5% — 400 мл № 2/сут с интервалом 12 часов; Sol. L-lysina Aescinati 0,1% — 10 мл + Sol. Natrii chloridi 0,9% — 100 мл № 2/сут. Объем инфузионной терапии рассчитывали с учетом потерь жидкости, которые состояли из должного количества мочи из расчета 1 мл/кг/в час ($1 \times 80 \times 24 = 1920,0$ /сут), а также перспирационных потерь из расчета 0,5 мл/кг в час и повышение температуры тела до 38°C ($0,5 \times 80 \times 24 + 500,0 = 1460,0$). В итоге объем потерь составил 3380 мл/сут. Далее расчет инфузионной терапии корректировали в зависимости от изменений центрального венозного давления, которое поддерживалось на уровне 8–10 см вод. ст., и темпа ди-

ings: a pronounced increase in urea (up to 13.9 mmol/l) and creatinine (up to 383 mmol/l) levels and increased transaminases (ALT up to 156.9 U/l and AST up to 433.9 U/l).

Upon admission, 100 ml of turbid urine was obtained through a catheter; proteinuria (5 g/l) and glucosuria (≥ 1.7 mmol/l) were found. Chemical and toxicological tests demonstrated traces of methadone in the urine.

Based on the clinical and laboratory manifestations at admission, the following was diagnosed: «Acute severe neurotropic poisoning. Toxic-hypoxic encephalopathy. Complications: Acute brain failure. Acute respiratory failure. Crush syndrome in both low limbs, both scapulae and buttocks.»

The following treatment was performed in the ICU: infusion therapy included Sol. Natrii hydrocarbonatis 5% (200.0, # 4). The required amount of sodium bicarbonate was calculated using the Mellengaard-Astrup formula: sodium bicarbonate (mmol) = BE x body weight (in kg) × 0.3 [16]. According to the calculations, the required amount sodium bicarbonate was 467.4 mmol, that is, 780 ml of 5% of sodium bicarbonate solution.

In addition, the following medications were administered intravenously: Sol. Glucosae 10% — 500 ml + Sol. Magnii sulf. 25% — 10 ml + Insulini 12 ED tid; Sol. Natrii chloridi 0.9% — 1000 ml/day; Sol. Reamberini 1.5% — 400 ml bid with a 12-hour interval; Sol. L-lysina Aescinati 0.1% — 10 ml + Sol. Natrii chloridi 0.9% — 100 ml bid. The volume of the infusion therapy was determined taking into account fluid loss, which consisted of a corresponding amount of urine at a rate of 1 ml / kg / hour ($1 \times 80 \times 24 = 1920.0$ / day), as well as perspiration loss at a rate of 0.5 ml / kg per hour and an increase in body temperature to 38°C ($0.5 \times 80 \times 24 + 500.0 = 1460.0$). Eventually, the losses amounted to 3380 ml/day. Then the volume of infusion therapy was adjusted depending on changes in central venous pressure, which was maintained at the level of 8–10 cmH₂O, and the urination rate, which averaged 50–100–150 ml/hour. In response to the infusion therapy on the first day, the volume of daily urine output was 2900 ml / day.

Diuretics, corticosteroids, proton pump inhibitors, B vitamins, antibacterial drugs of the cephalosporin family (Ceftriaxone 2.0 twice a day), and a direct-acting anticoagulant (heparin) were also included in the therapy. The following drugs were included in the treatment scheme within the first 10 days: Reamberin (intravenous dripping, 400 ml twice a day with a 12-hour interval) and L-Lysine Escinate (diluted with 100 ml of 0.9% sodium chloride solution, injected intravenously twice a day with a 12-hour interval). The GIT was cleaned through a probe gastric lavage and laxatives were prescribed (duphalac 50.0 ml via nasogastric tube) in addition to infusion-detoxification therapy, taking into account the enterohepatic circulation of opioids.

Results and Discussion

On the 2nd day of the ICU stay, worsening of patient's state was registered due to increased hemodynamics instability, BP drop to 92/40 mm Hg, and increased heart rate up to 115 beats/min. Biochemical parameters: a marked increase in the activity of CPK (up to 80,250 U/l), lactate level (up to 9.2 mmol/l) on the background of slight positive changes in the ALT (246.8 U/l, urea (13.4 mmol/l) and creatinine (255 mmol/l) levels. In this regard, along with the infusion therapy, inotropic dopamine support was initiated at

уреза, который составлял в среднем 50–100–150 мл/час. В ответ на проводимую инфузионную терапию в первые сутки объем суточного диуреза составил 2900 мл/сут.

Также в терапию включили диуретики, кортикостероиды, ингибиторы протонной помпы, витамины группы В, антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда (Цефтриаксон 2,0 №2/сут), антикоагулянт прямого действия (гепарин). В течение первых 10-и суток в схему терапии включили: реамберин (внутривенно капельно по 400 мл 2 раза в сутки с интервалом 12 часов) и L-Лизина Эсцинат (в разведении хлоридом натрия 100 мл — 0.9% раствора, вводился внутривенно капельно 2 раза в сутки с интервалом 12 часов). Помимо инфузионно-детоксикационной терапии, с учетом энтерогепатической циркуляции опиоидов, больному провели очищение ЖКТ путем зондового промывания желудка, назначили слабительные средства (дюфалак 50,0 мл через назогастральный зонд).

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии на 2-е сутки пребывания в ОРИТ отметили ухудшение состояния пациента за счет нарастания нестабильности гемодинамики, снижения АД до 92/40 мм рт. ст. м., учащения пульса до 115 уд. в мин. Биохимические показатели: выраженное повышение активности КФК (до 80 250 ЕД/л), содержания лактата (до 9,2 ммоль/л) на фоне незначительной положительной динамики содержания АЛТ (246,8 ЕД/л, мочевины (13,4 ммоль/л) и креатинина (255 мкмоль/л). В связи с этим, наряду с проводимой инфузионной терапией, больному была начата инотропная поддержка дофамином в дозе 15 мкг/кг/мин. В течение последующих 2-х дней состояние оставалось крайне тяжелым, сознание — кома 1 (7 баллов по шкале ком Глазго-Питтсбург), гемодинамику стабилизировали за счет введения дофамина 20 мкг/кг/мин. Сохранялись признаки позиционного сдавления в области обеих нижних конечностей, лопаток и ягодиц. Диурез адекватный. Сохранялась протеинурия. В биохимических показателях отметили рост содержания АСТ до 1105,7 ЕД/л, АЛТ до 229,3 ЕД/л, мочевины — до 17,3 ммоль/л, креатинина до 309 мкмоль/л.

На 4-е сутки пребывания на отделении у пациента на обзорной рентгенограмме легких выявили признаки двусторонней нижнедолевой пневмонии. На УЗИ исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства — диффузные изменения поджелудочной железы и свободная жидкость в правом и левом плевральных синусах в небольшом количестве.

На 7-е сутки терапии на фоне стабильной гемодинамики отметили положительную динамику состояния больного (восстановление спонтанного дыхания и появление кашлевого рефлекса на интубационную трубку), позволившую отключить инотропную поддержку и отключить пациента от ИВЛ. На этом фоне отметили уменьшение выраженности явлений токсико-гипоксической энце-

phalopathy. During the next 2 days, the condition remained extremely severe; the consciousness was at coma 1 level (7 points according Glasgow-Pittsburgh Coma scoring); the hemodynamics was stabilized by the introduction of dopamine 20 µg/kg/min. Signs of crush syndrome in both low limbs, both scapulae and buttocks persisted. The urine output was adequate. Proteinuria persisted. The biochemical parameters demonstrated an increase in the AST (to 1105.7 U/l), ALT (to 229.3 U/l), urea (to 17.3 mmol/l), creatinine (to 309 µmol/l) levels.

On the 4th day of the ICU stay, the signs of bilateral lower lobe pneumonia were found by lung X-ray. Abdominal and retroperitoneal sonography demonstrated diffuse changes in the pancreas and a small amount of free fluid in the right and left pleural sinuses.

On the 7th day of therapy, positive changes in the patient's condition were observed (restoration of spontaneous breathing and the appearance of a cough reflex to the intubation tube), which allowed to withdraw the inotropic support and disconnect the patient from the ventilator. There was a relief of toxic-hypoxic encephalopathy symptoms, from coma to obtundation (13–15 points according to the Glasgow-Pittsburgh Coma Scale). The severity of the crush syndrome (hyperemia and edema) decreased; formation of superficial bedsores was observed. ECG demonstrated sinus tachycardia up to 110/min and moderate early ventricular repolarization syndrome.

Lab test findings: hemoglobin — 10.4 g/dl, RBC — $3.31 \cdot 10^{12}/l$, thrombocytopenia ($94 \cdot 10^9/l$) lymphocytopenia ($0.8 \cdot 10^9/l$), AST — 604.6 U/l, ALT — 195.3 U/l, creatinine — 165 µmol/l, urea — 15.9 mmol/l, CPK — 11025 U/l, CPK-MV — 136 U/l. The average daily urine output was 3.6 l/day.

Gas and acid-base state of the blood demonstrated stabilization of the following parameters: pH — 7.451, PaCO₂ — 40.4 mmHg, PaO₂ — 157.3 mmHg, SatO₂ — 99.4%, HCO₃ — 27.5 mmol/l, BEex — 3.3 mmol/l. FiO₂ was 50%; improvement in gas exchange functions of the lungs was also observed, which was registered by an increase in the Horowitz oxygenation index to 315 mm Hg.

On the 12th day, the patient was transferred to toxicology unit 1 being in a state of moderate severity and demonstrating positive changes in all clinical parameters with the following diagnosis: «Main diagnosis: Acute severe poisoning by a mixture of neurotropic substances (methadone, amphetamines, methamphetamines). Toxic-hypoxic encephalopathy. Complications: acute brain failure, acute respiratory failure, bilateral pneumonia. Acute cardiovascular collapse. Crush syndrome in both lower limbs, scapulae and buttocks.»

Laboratory and instrumental data at the discharge from the ICU: hemoglobin — 12.3 g/dl, RBC — $3.98 \cdot 10^{12}/l$, platelets — $368 \cdot 10^9/l$, lymphocytes — $2.050 \cdot 10^9/l$, AST — 121.1 U/l, ALT — 139.8 U/l,

фалопатии — до оглушения (по шкале ком Глазго-Питтсбург — 13–15 баллов). Выраженность синдрома позиционного сдавления (гиперемия и отек) уменьшилась, отметили формирование поверхностных пролежней. На ЭКГ исследовании — синусовая тахикардия до 110, умеренно выраженный синдром ранней реполяризации желудочков.

Из лабораторных данных: гемоглобин — 104 г/л, эритроциты — $3.31 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцитопения ($94 \cdot 10^9$ /л) лимфоцитопения ($0,8 \cdot 10^9$ /л), АСТ — 604,6 Ед/л, АЛТ — 195,3 Ед/л, креатинин — 165 мкмоль/л, мочевины — 15,9 ммоль/л и КФК — 11025 Ед/л, КФК-МВ — 136 Ед/л. Суточный диурез, в среднем, составлял 3,6 л/сут.

При исследовании газового и кислотно-основного состояния крови отметили стабилизацию показателей: pH — 7,451, PaCO_2 — 40,4 мм рт. ст., PaO_2 — 157,3 мм рт. ст., SatO_2 — 99,4%, HCO_3^- — 27,5 ммоль/л, BE_{ex} — 3,3 ммоль/л. FiO_2 составлял 50%, а также отметили улучшение газообменных функций легких, что регистрировали по увеличению индекса оксигенации Горовица до 315 мм рт. ст.

На 12-е сутки от момента поступления пациента в состоянии средней тяжести, с положительной динамикой всех клинических показателей перевели в отделение токсикологии №1 с диагнозом: «Основной: Острое отравление смесью веществ нейротропного действия (метадон, амфетамины, метамфетамины) тяжелой степени. Токсико-гипоксическая энцефалопатия. Осложнения: острая церебральная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, двухсторонняя пневмония. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Синдром позиционного сдавления в области обеих нижних конечностей, лопаток и ягодиц».

Лабораторно-инструментальные данные на момент перевода на отделение: гемоглобин — 123 г/л, эритроциты — $3,98 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты — $368 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты — $2,050 \cdot 10^9$ /л, АСТ — 121,1 Ед/л, АЛТ — 139,8 Ед/л, креатинин — 124 мкмоль/л, КФК — 1507 Ед/л, КФК-МВ — 43,4 Ед/л. Рентгенограмма органов грудной клетки — положительная рентгенологическая динамика пневмонии. Темп диуреза соответствовал объему и скорости проводимой инфузии.

Важным аспектом повышения эффективности терапии отравлений химической этиологии является коррекция нарушений метаболизма, связанных с развитием гипоксии и гиповолемии. Основные звенья этиопатогенеза отравления метадонном, осложненного синдромом позиционного сдавления, составляют преренальные и ренальные категории причин, способствующие развитию острой почечной недостаточности за

creatinine — 124 $\mu\text{mol/l}$, CPK — 1507 U/l, CPK-MV — 43.4 U/l. Chest X-ray demonstrated positive dynamics of pneumonia due to reduction of its prevalence and intensity. The urination rate corresponded to the infusion volume and rate.

Correction of metabolic disorders associated with hypoxia and hypovolemia is an important aspect of improving the effectiveness of treatment of chemical poisoning. The main elements of the etiopathogenesis of methadone poisoning complicated by the crush syndrome include prerenal and renal causes that contribute to acute renal failure due to damage to muscle fibers, release of myoglobin and its transformation into insoluble complexes with an adverse effect on the epithelium of the renal tubules. Prevention of acute renal and cardiovascular insufficiency includes correction of metabolic acidosis by the introduction of sodium bicarbonate, massive infusion therapy (taking into account all possible fluid losses), ensuring optimal perfusion of organs and tissues and elimination of key symptoms of hypoxia.

Conclusion

The inclusion of Reamberin, a drug with antioxidant/antihypoxant properties, in the infusion therapy scheme resulted in a relieve of a metabolic alterations associated with hypoxia, and thereby increased the effectiveness of treatment including the relief from clinical and laboratory manifestations and reduction of the ICU stay.

счет повреждения мышечных волокон, выходу миоглобина и превращению его в нерастворимые комплексы с пагубным влияем на эпителий почечных канальцев. Профилактика развития острой почечной и сердечно-сосудистой недостаточности включает коррекцию метаболического ацидоза с помощью введения гидрокарбоната натрия, массивной инфузионной терапии (с учетом всех возможных потерь жидкости), обеспечение оптимальной перфузии органов и тканей и устранение ключевых звеньев гипоксии.

Закключение

Включение в схему инфузионной терапии антиоксиданта/антигипоксанта реамберина позволяет снизить степень метаболических расстройств, связанных с гипоксией, и тем самым повысить эффективность лечения: улучшить клинико-лабораторную картину и сократить сроки пребывания пациента в палате ОРИТ.

Литература

1. Кузнецов Б.В., Лодыгин А.Н., Батоцыренов Б.В., Неженцева И.В., Баранов Д.В. Особенности клинического течения острых отравлений метадонном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза. *Токсиколог. вестник*. 2015; 4: 38–43.

References

1. Kuznetsov B.V., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Nezhentseva I.V., Baranov D.V. Features of clinical course of acute methadone poisoning, complicated with acute compartment syndrome and systemic rhabdomyolysis. *Toksikologicheskyy Vestnik*. 2015; 4: 38–43. [In Russ.]

2. Blackburn D.J., Alix J.J., Sarrigiannis P., Hoggard N., Bandmann O. Delayed toxic-hypoxic encephalopathy. *Pract. Neurol.* 2013; 13 (2): 114-119. DOI: 10.1136/practneurol-2012-000402. PMID: 23468562
3. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадонном (долфином) (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 48-63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
4. Alinejad S., Ghaemi K., Abdollahi M., Mehrpour O. Nephrotoxicity of methadone: a systematic review. *Springerplus*. 2016; 5 (1): 2087. DOI: 10.1186/s40064-016-3757-1. PMID: 28018795
5. Khajavi Rad A., Mohebbati R., Hosseini S. Drug-induced nephrotoxicity and medicinal plants. *Iran J. Kidney Dis.* 2017; 11 (3): 169-179. PMID: 28575877
6. Недашковский С.М., Кучма А.Б., Струк В.Ф., Богомол А.Г. Острая почечная недостаточность при тяжелых отравлениях метадонном. *Медицина неотложных состояний*. 2015; 1: 106-110.
7. Eizadi-Mood N., Naeini S.A., Hedayati M., Sabzghabae A.M., Moudi M. Prevalence of pulmonary edema among the deceased cases with acute Methadone poisoning: a report from Iran. *J. Res. Pharm. Pract.* 2016; 5 (4): 290-293. DOI: 10.4103/2279-042X.192454. PMID: 27843967
8. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Казонов И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015). Национальные рекомендации. часть I. *Почки*. 2016; 2 (16): 63-84.
9. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Казонов И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015). Национальные рекомендации. часть II. *Почки*. 2016; 3 (17): 39-52. DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76539
10. Михальчук М.А., Шилов В.В., Калмансон М.Л., Великова В.Д. Синдром позиционного сдавления. Этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение. СПб.: изд-во Политехнического университета; 2009: 16-41, 59-65. ISBN 978-5-7422-2129-6
11. Иевлева В.И., Бугаков И.Е. Синдром позиционного сдавления. *Медицина неотложных состояний*. 2010; 6: 101-102.
12. Zhou Y., Hui X., Li N., Zhuang W., Liu G., Wu T., Wei M., Wu X. Saponins from Chinese Buckeye Seed reduce cerebral edema: metaanalysis of randomized controlled trials. *Planta Med.* 2005; 71 (11): 993-998. DOI: 10.1055/s-2005-871299. PMID: 16320198
13. Никонов В.В., Савицкая И.Б., Павленко А.Ю. Аспекты лечения отека мозга с помощью препарата L-Лизина эсцинат. *Укр. нейрохирург. журнал*. 2008; 1: 63-70.
14. Mosteller R.D. Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317 (17): 1098. DOI: 10.1056/NEJM198710223171717. PMID: 3657876
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International supplements*. 2012; 2 (1): 19-22.
16. Тепаев Р.Ф., Ластовка В.А., Пытал А.В., Савлук Ю.В. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 384-389. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1612
2. Blackburn D.J., Alix J.J., Sarrigiannis P., Hoggard N., Bandmann O. Delayed toxic-hypoxic encephalopathy. *Pract. Neurol.* 2013; 13 (2): 114-119. DOI: 10.1136/practneurol-2012-000402. PMID: 23468562
3. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute poisoning with methadone (dolphin) (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 48-63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63. [In Russ., In Engl.]
4. Alinejad S., Ghaemi K., Abdollahi M., Mehrpour O. Nephrotoxicity of methadone: a systematic review. *Springerplus*. 2016; 5 (1): 2087. DOI: 10.1186/s40064-016-3757-1. PMID: 28018795
5. Khajavi Rad A., Mohebbati R., Hosseini S. Drug-induced nephrotoxicity and medicinal plants. *Iran J. Kidney Dis.* 2017; 11 (3): 169-179. PMID: 28575877
6. Nedashkivskyi S.M., Kuchma A.B., Struk V.F., Bohomol A.H. Acute renal failure in severe poisonings with methadone. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii*. 2015; 1: 106-110. [In Ukr.]
7. Eizadi-Mood N., Naeini S.A., Hedayati M., Sabzghabae A.M., Moudi M. Prevalence of pulmonary edema among the deceased cases with acute Methadone poisoning: a report from Iran. *J. Res. Pharm. Pract.* 2016; 5 (4): 290-293. DOI: 10.4103/2279-042X.192454. PMID: 27843967
8. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kagonov I.G., Kucher A.G., Esayan A.M. Acute kidney injury: basic principles of the diagnosis, prevention and treatment (2015). National guidelines. Part I. *Pochki*. 2016; 2 (16): 63-84. [In Russ.]
9. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kagonov I.G., Kucher A.G., Esayan A.M. Acute kidney injury: basic principles of the diagnosis, prevention and treatment (2015). National guidelines. Part II. *Pochki*. 2016; 3 (17): 39-52. DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76539. [In Russ.]
10. Mikhalkhuk M.A., Shilov V.V., Kalmanson M.L., Velikova V.D. Syndrome of positional compression. Etiology, pathogenesis, diagnostics, clinical presentation, treatment. Sankt Peterburg: izd-vo Politekhicheskogo Universiteta; 2009: 16-41, 59-65. ISBN 978-5-7422-2129-6. [In Russ.]
11. Ievleva V.I., Bugakov I.E. Crush-syndrome. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii*. 2010; 6: 101-102. [In Russ.]
12. Zhou Y., Hui X., Li N., Zhuang W., Liu G., Wu T., Wei M., Wu X. Saponins from Chinese Buckeye Seed reduce cerebral edema: metaanalysis of randomized controlled trials. *Planta Med.* 2005; 71 (11): 993-998. DOI: 10.1055/s-2005-871299. PMID: 16320198
13. Nikonov V.V., Savitskaya I.B., Pavlenko A.Yu. Aspects of treatment of cerebral edema with the drug L-Lysine escinate. *Ukrainsky Neurokhirurgicheskyy Zhurnal*. 2008; 1: 63-70. [In Russ.]
14. Mosteller R.D. Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317 (17): 1098. DOI: 10.1056/NEJM198710223171717. PMID: 3657876
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International supplements*. 2012; 2 (1): 19-22.
16. Tepaev R.F., Lastovka V.A., Pytal A.V., Savluk Yu.V. Metabolic acidosis: diagnostics and treatment. *Pediatricheeskaya Farmakologiya*. 2016; 13 (4): 384-389. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1612. [In Russ.]

Поступила 12.01.18

Received 12.01.18

Динамика концентрации ингаляционного тобрамицина в крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости при нозокомиальной пневмонии (предварительное сообщение)

А. Н. Кузовлев¹, А. К. Шабанов^{1,2}, И. А. Тюрин²

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

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

Dynamics of Inhaled Tobramycin Concentration in Blood and Bronchoalveolar Lavage Fluid during Nosocomial Pneumonia (Preliminary Report)

Artem N. Kuzovlev¹, Aslan K. Shabanov^{1,2}, Igor A. Tyurin²

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

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

Цель исследования — оценка в динамике концентрации тобрамицина в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и крови после его ингаляции у пострадавших с нозокомиальной пневмонией.

Материалы и методы. Исследование представлено в виде серии клинических наблюдений: в исследование включили 5 пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой, которые находились на лечении в отделении общей реанимации (мужчины 4 (87,5%), женщины 1 (12,5%); возраст 36 ± 12 лет; тяжесть повреждений по шкале Injury Severity Score (ISS) $40,9 \pm 8,3$ баллов; объем острой кровопотери 2356 ± 997 мл; средний койко-день 12,50 сут.; летальность 16,7%). Статистический анализ провели с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Достоверность различий принимали при $p < 0.05$.

Результаты. Динамика концентраций тобрамицина была следующей: 1 ч. кровь/БАЛ $0,96 \pm 0,44$ мкг/мл / $49,6$ мкг/мл; 3 ч. кровь/БАЛ $0,98 \pm 0,82$ мкг/мл / $15,5$ мкг/мл; 5 ч. кровь/БАЛ $0,79 \pm 0,83$ мкг/мл / $3,5$ мкг/мл.

Заключение. Полученные результаты подтверждают значительные локальные концентрации тобрамицина в мокроте и низкие в крови, что коррелирует с данными фармакокинетических исследований и результатами клинических исследований эффективности ингаляционного тобрамицина. В настоящее время продолжается набор материала исследования.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, тобрамицин; концентрация

This study was aimed to evaluate the dynamics of inhaled tobramycin concentration in bronchoalveolar lavage fluid and blood in victims with nosocomial pneumonia.

Materials and Methods. The study is presented as a series of clinical observations: 5 patients with severe concomitant craniocerebral injury were included, who were treated in the general resuscitation unit (men 4 (87.5%), women 1 (12.5%); age 36 ± 12 years; Injury Severity Score (ISS) 40.9 ± 8.3 ; acute blood loss volume 2356 ± 997 ml; mean bed-days 12.50 days; mortality 16.7%). Statistical analysis of data obtained was carried out using Statistica 10.0 software. Difference was considered significant at $p < 0.05$.

Results. The dynamics of tobramycin concentrations was as follows: 1 hr. blood/BAL 0.96 ± 0.44 µg/ml / 49.6 µg/ml; 3 hrs. blood/BAL 0.98 ± 0.82 µg/ml / 15.5 µg/ml; 5 hrs. blood/BAL 0.79 ± 0.83 µg/ml / 3.5 µg/ml.

Conclusion. The results obtained confirm significant local concentrations of tobramycin in sputum and low in blood, which corresponds to the results of pharmacokinetic studies and clinical studies of inhaled tobramycin efficacy. At present, gathering of material for the study continues.

Keywords: nosocomial pneumonia; tobramycin; concentration

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-32-37

Адресс для корреспонденции:

Артем Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

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

Введение

Ингаляционные антибиотики (ИА, тобрамицин, амикацин, колистин и др.) в качестве дополнения к системным рекомендованы в Российских национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» 2016 г. как один из режимов антибиотикотерапии нозокомиальной пневмонии (НП). В данных национальных рекомендациях отмечена возможность ингаляционного применения при НП цефтазидима — 25 мг/кг 3 раза в сутки, амикацина — 400–500 мг 2 раза в сутки (в России нет официально зарегистрированной лекарственной формы цефтазидима и амикацина); тобрамицина — 300 мг 2 раза в сутки; колистинметата натрия (колистин, полимиксин Е) — 2–3 млн. МЕ (160–240 мг) 2 раза в сутки. Необходимо принимать во внимание то, что в соответствии с Российским законодательством решение о назначении ингаляционной антибиотикотерапии должен принимать консилиум федеральной специализированной медицинской организации при условии наличия добровольного информированного согласия пациента или его законных представителей (Приказ Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 г. №494 «О применении лекарственных средств у больных по жизненным показаниям») [1–3]. В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2016 г. ИА можно применять в комбинации с внутривенными при наличии чувствительности только к аминогликозидам или колистину [4].

К важным теоретическим преимуществам ИА при лечении НП у пациентов в критических состояниях относят доставку антибактериального препарата непосредственно в легкие (высокая концентрация антибиотика в очаге инфекции) при минимальном системном воздействии. Клинических исследований, подтверждающих высокие локальные концентрации ИА при низких системных концентрациях у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, практически нет.

Цель исследования — оценка в динамике концентрации тобрамицина в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и крови после его ингаляции у пострадавших с нозокомиальной пневмонией.

Исследование представлено в виде серии клинических наблюдений.

Материал и методы

Данное обсервационное одноцентровое исследование было проведено в 2017–2018 гг. на базе НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ РР (Москва, Россия) и Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. В исследование были включены 5 пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой, которые находились на лечении в отделении общей реанимации (мужчины 4, женщины 1; возраст 36 ± 12 лет; тяжесть повреждений по шкале Injury

Introduction

Inhaled antibiotics (IA, tobramycin, amikacin, colistin etc.), as adjuvant to systemic therapy, are recommended in Russian National Guidelines «Nosocomial Pneumonia in Adults», 2016, as one of the regimens of antibiotic therapies for nosocomial pneumonia (NP). These national guidelines note possibility of use for NP of inhaled ceftazidime 25 mg/kg 3 times a day, amikacin 400–500 mg twice a day (in Russia, there is no officially registered dosage form of ceftazidime or amikacin); tobramycin 300 mg twice a day; colistimethate sodium (colistin, polymyxin E) 2–3 mln. IU (160–240 mg) twice a day. It should be taken into account that pursuant to the Russian legislation, the decision to prescribe inhaled antibiotic therapy must be taken by a case conference of a federal specialist of medical organization subject to voluntary informed consent of a patient or his lawful representatives (Order of the Russian Ministry of Healthcare and Social Development «On Use of Medicines in Patients for Life Saving» dated 09.08.2005, No.494) [1–3]. According to Guidelines of Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2016, IA can be applied in combination with intravenous thereapy when there is sensitivity only to aminoglycosides or colistin [4].

Important theoretic advantages of IA for NP in critically ill patients include antibacterial drug delivery directly to lungs (high concentration of antibiotic in nidus of infection) at minimal systemic impact [4–7]. There are almost no clinical studies supporting high local concentrations of IA at low systemic concentrations in patients with severe concomitant injuries.

The purpose of this study was to evaluate dynamics of tobramycin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid and blood after its inhalation in victims with nosocomial pneumonia.

The study is presented as a series of clinical observations.

Materials and Methods

This observational single-center study was carried out in 2017–2018 in the facilities of V. A. Negovsky General Resuscitation Research Institute, Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation (Moscow, Russia) and N. V. Sklifosovsky Emergency Care Research Institute. The study included 5 victims with severe concomitant craniocerebral injury, who were treated in the general resuscitation unit (4 men, 1 woman; age 36 ± 12 years; Injury Severity Score (ISS) 40.9 ± 8.3 ; acute blood loss volume 2356 ± 997 ml; mean bed-days 12.50 days; mortality 16.7%). Excluded from the study were the deceased within 12 hrs. since injury, victims suffering from combined injury, damages of hollow organs, massive crushed wound of soft tissues and purulent-septic nidi of non-pulmonary location, which formed early. In two observations, the mechanism of injury was road traffic accidents, in two — fall from a height, in one — train injury.

As adjuvant therapy to systemic antibiotics (ciprofloxacin 800 mg a day and metronidazole 1 500 mg a day), all victims received inhaled tobramycin in a dose of

Severity Score (ISS) — $40,9 \pm 8,3$ баллов; объем острой кровопотери — 2356 ± 997 мл; средний койко-день — 12,50 сут.; летальность — 16,7%). Из исследования исключены умершие в течение 12 ч с момента травмы, пострадавшие с комбинированной травмой, повреждениями полых органов, массивным размождением мягких тканей и гнойно-септическими очагами внелегочной локализации, сформировавшимися в ранние сроки. В 55,6% наблюдений механизм травмы являлись дорожно-транспортные происшествия, в 29,6% — падение с высоты, в 11,1% — поездная травма, в 3,7% — бытовые происшествия.

Все пострадавшие в качестве дополнения к системным антибиотикам (ципрофлоксацин 800 мг в сутки и метронидазол 1 500 мг в сутки) получали ингаляционный тобрамицин в дозе 300 мг 2 р/сут. Режим системной антибактериальной терапии при назначении ингаляционных антибиотиков не изменялся. Перед началом ингаляции антибиотика проводили санацию трахеобронхиального дерева и аппаратное удлинение фазы вдоха дыхательного цикла. Введение ингаляционного тобрамицина осуществлялось при помощи небулайзера «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ирландия) в соответствии с инструкциями производителя. Использовали дыхательный контур без увлажнителя; удаляли фильтр-теплообменник на время ингаляции, размещали его на клапане выдоха; небулайзер помещали на аппарат искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в месте присоединения линии вдоха или на линию вдоха контура в 30 см от тройника; использовали дыхательный объем около 500 мл, поток газа около 40 л/мин, соотношение вдоха к выдоху более 1, выключали потоковый триггер; ингаляцию проводили в течение 30 мин. После завершения ингаляции проверяли остаточный объем препарата в небулайзере и проводили его дезинфекцию [1–2].

У всех пациентов, включенных в исследование, в день включения в исследование, на 5-е и 7-е сут. исследования был выполнен забор бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) для количественного микробиологического исследования (бактериологический анализатор «VITEK Compact», Biomerieux, Франция). Диагностическим считался титр микроорганизмов в БАЛ более 10^4 КОЕ/мл. Критерием полирезистентности микроорганизма была его нечувствительность к трем и более классам антибиотиков. Забор крови у пациентов проводили из периферической вены с соблюдением правил асептики. Для одного исследования одновременно отбирали по 10 мл крови в два флакона: для аэробных бактерий — Bactec™ Plus Aerobic/F Culture Vials; для анаэробных микроорганизмов — Bactec™ Plus Anaerobic/F Culture Vials. Полученные образцы доставляли в лабораторию и помещали в анализатор гемокультуры Bactec 9050. Стандартный протокол культивирования флаконов в приборе — 7 суток для аэробных и анаэробных флаконов. При отсутствии роста бактерий в течение 7 суток выдавали отрицательный результат исследования. При выявлении роста микроорганизмов проводили микроскопию мазка из содержимого флакона, окрашенного по Граму. Затем содержимое флакона высевали на плотные питательные среды (агар Шадлера, 5% кровяной агар, маннит-солевой агар, среды Эндо, Сабуро). Идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам проводили с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40. Основными возбудителями НП (результаты посевов БАЛ) были граммотрицательные

300 мг 2 times/day. Prescription of inhaled antibiotics did not change the systemic antibacterial therapy regimen. Prior to antibiotic inhalation, tracheobronchial tree suction and ventilator inspiratory phase elongation were performed. Inhaled tobramycin was administered with the aid of nebuliser «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ireland) following the manufacturer's instructions. Moistener-free breathing circuit was used; for the period of inhalation, filter/heat and moisture exchanger was removed and placed on the expiratory valve; the nebuliser was placed on the lung ventilator (LV) at the point of inspiratory line connection or on the circuit inspiratory line at a distance of 30 cm from the T-piece; breathing volume of about 500 ml was used, gas flow was about 40 l/min, inspiration to expiration ratio was more than S, flow trigger was switched off; inhalation was carried out for 30 min. At the end of inhalation, the residual volume of the drug in the nebuliser was checked and decontamination of the latter was performed [1–2].

In all patients included in the study, on the inclusion day, days 5 and 7 of the study, bronchoalveolar lavage fluid (BAL) was sampled for microbiological assay (bacteriological analyzer «VITEK Compact», Biomerieux, France). Titer of microorganisms in BAL exceeding 10^4 CFU/ml was considered diagnostic. The criterion of microorganism's multiple drug resistance was its resistance to three classes of antibiotics and more. Blood was sampled from patients' peripheral vein by aseptic techniques. For one analysis, 10 ml of blood was sampled into two vials each: for aerobic bacteria — Bactec™ Plus Aerobic/F Culture Vials; for anaerobic microorganisms — Bactec™ Plus Anaerobic/F Culture Vials. The specimens received were delivered to the laboratory and placed into hemoculture analyzer Bactec 9050. The standard protocol of vial culture in the instrument is 7 days for aerobic and anaerobic vials. In the absence of bacterial growth during 7 days, a negative test result was issued. Upon detection of growth of microorganisms, Gram-stained smear from the vial was analyzed under microscope. Thereafter, the vial content was plated on solid media (Schaeffer agar, 5% blood agar, mannitol salt agar, Endo agar, Sabouraud agar). Identification of microorganisms and detection of their sensitivity to antibiotics were performed using automatic microbiological analyzer WalkAway 40. The main NP agents (BAL culture results) were gram-negative bacteria and their associations — *Acinetobacter* spp. (3 patients), *K. pneumoniae* (2 patients), and *P. aeruginosa* (2 patients).

In all victims, blood serum and BAL were sampled before the next administration of antibiotics and in dynamics: at 1 hour, 3 hours, and 5 hours after administration of inhaled tobramycin. The concentration of antibiotic in the biological matrix was determined by HPLC-MS-MS technique. Samples were analyzed using liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity interfaced with mass-detector Sciex QTrap 6500+ (Sciex, USA).

Preparation of samples. Samples were prepared by precipitation with cold acetonitrile. Into 1.5-ml centrifuge tube, 100 ml of analyzed sample plasma was placed, 400 ml of acetonitrile was added, mixed on vibration shaker, kept for one minute in a freezer at -20°C . Thereafter, samples were centrifuged and supernatant was taken for subsequent analysis; when concentration of analytes in a sample was beyond the calibration curve limits, the extract was diluted with the mobile phase to an acceptable response, and concentration was re-calculated.

Chromatographic conditions — fixed phase: column Kinetex C18 (particle size 2.6 mm, 100 mm×3 mm, Phe-

бактерии — *Acinetobacter* spp. (30,5%), *K. pneumoniae* (22,0%), *B. cepacia* (13,2%) и *P. aeruginosa* (10,2%).

У всех пострадавших проводили отбор образцов сыровотки крови и БАЛ до очередного введения антибиотика и в динамике: после ингаляционного введения тобрамицина через 1 час, 3 и 5 часов. Для определения концентрации антибиотиков в биологической матрице применяли метод жидкостной хроматомасс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС-МС). Пробы анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity, сопряженном с масс-детектором Sciex QTrap 6500+ (фирма Sciex, США).

Пробоподготовка образцов. Образцы готовили преципитацией холодным ацетонитрилом. В центрифужную пробирку на 1,5 мл вносили 100 мкл плазмы анализируемого образца, добавляли 400 мкл ацетонитрила, перемешивали на вибровстряхивателе, выдерживали в течение минуты в морозильной камере при -20°C . Затем образцы центрифугировали и отбирали супернатант для последующего анализа, при концентрации аналитов в образце, выходящей за пределы калибровочной кривой, экстракт разбавляли подвижной фазой до приемлемого отклика и пересчитывали концентрацию.

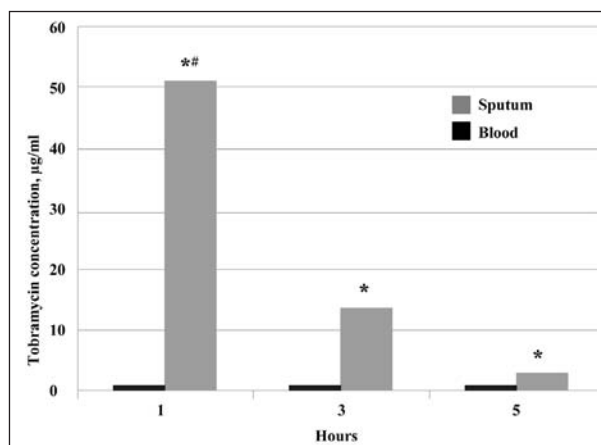
Условия хроматографического анализа — стационарная фаза колонка Kinetex C18 (размер частиц 2,6 мкм, 100 мм×3 мм, Phenomenex, США). Подвижная фаза А — 0,2% муравьиная кислота в воде, В — ацетонитрил. Градиент начинался с 60% фазы А и доходил до 98%, скорость 0,3 мл/мин. Температура колонки — 30°C . Объем вводимого образца — 5 мкл. Общее время анализа — 5 мин.

Условия масс-спектрометрического определения — детектор с ионизацией электрораспылением (ESI) работал в режиме положительной полярности, температура нагревания источника составляла 550°C , потоки инертного газа (азота) от 35 до 45 л/мин, сила тока на небулайзере 3А. Детектор фиксировал следующие MRM-переходы 468,2→163,1 для тобрамицина и 267→74 для атенолола (внутренний стандарт), потенциал декластеризации (DP) для определяемых веществ составлял 40–61В, потенциал выхода (EP) -10–18В, энергия столкновения (CE) для определяемых аналитов составляла от 25 до 35В. Время выхода тобрамицина при данных условиях — $1,98 \pm 0,2$ мин., внутреннего стандарта $2,25 \pm 0,2$ мин. Методика соответствовала всем требованиям, предъявляемым к аналитическим методам. Матричный эффект значимого влияния не оказывал.

Статистический анализ полученных данных выполняли при помощи пакета Statistica 10.0. Использовали общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), Mann-Whitney тест. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика концентрации тобрамицина в крови и мокроте представлена на рисунке. В течение всего периода измерений концентрация тобрамицина в БАЛ была закономерно выше концентрации тобрамицина в крови. В связи с малой выборкой достоверных различий между концентрациями тобрамицина в крови и БАЛ выявлено не было. Динамика концентраций тобрамицина была следующей:



Динамика концентрации тобрамицина в крови и мокроте.

Dynamics of tobramycin concentration in blood and sputum.

Note. * — reliable difference between antibiotic concentration in blood and sputum in each point of measurement ($P < 0,05$, Mann-Whitney test). # — reliable difference in blood antibiotic concentration between hr. 1 and hr. 5 after inhalation ($P < 0,05$, Mann-Whitney test).

Примечание. Tobramycin concentration, µg/ml — концентрация тобрамицина, мкг/мл; Blood — кровь; Sputum — мокрота; hrs — часы. * — достоверное различие между концентрацией антибиотика в крови и мокроте в каждой точке измерения ($p < 0,05$, тест Манна–Уитни). # — достоверное различие между концентрацией антибиотика в крови на 1 ч и 5 ч после ингаляции ($p < 0,05$, тест Манна–Уитни).

phenomenex, USA); mobile phase A — 0.2% aqueous formic acid, B — acetonitrile. Gradient was phase A 60% up to 98%, flow rate was 0.3 ml/min. Column temperature was 30°C . Injected sample volume was 5 ml. The total time of analysis was 5 min.

Mass-spectrometry conditions — electrospray ionization (ESI) detector ran in positive polarity mode, source heating temperature was 550°C , inert gas (nitrogen) flow rate was 35 to 45 l/min, current strength to nebulizer was 3A. The detector recorded the following MRM-transitions: 468.2→163.1 for tobramycin and 267→74 for atenolol (in-house reference sample), declustering potential (DP) for analytes amounted to 40–61V, exit potential (EP) -10–18C, collision energy (CE) for assayed analytes was 25 to 35V. Tobramycin exit time under these conditions was 1.98 ± 0.2 min., that of the in-house reference sample — 2.25 ± 0.2 min. The method complied with all requirements to analytical methods. The matrix effect did not render significant influence.

Statistical analysis of data obtained was performed using Statistica 10.0 software. Generally recognized mathematic and statistical methods of calculating basic characteristics of sampling distributions were used: arithmetic mean (M), standard deviation (σ), non-parametric tests (Mann-Whitney test). Difference was considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

The dynamics of tobramycin concentration in blood and sputum is shown in Fig. During the whole period of measurements, BAL tobramycin concentration was expectedly higher than blood tobramycin concentration. A reliable decrease of sputum tobramycin concentration by hour 5 versus hour 1 was recorded ($P = 0.0000$, Mann-Whitney test).

1 ч. кровь/БАЛ $0,96 \pm 0,44$ мкг/мл / $49,6$ мкг/мл;
3 ч. кровь/БАЛ $0,98 \pm 0,82$ мкг/мл / $15,5$ мкг/мл;
5 ч. кровь/БАЛ $0,79 \pm 0,83$ мкг/мл / $3,5$ мкг/мл.

Применение ингаляционного тобрамицина в качестве дополнения к системным сопровождается снижением титра микроорганизмов в мокроте вплоть до их эрадикации (72% пациентов), что косвенно доказывает высокую местную концентрацию антибиотика; минимальным количеством системных побочных эффектов, что косвенно доказывает минимальную системную адсорбцию антибиотика [3, 5]. Известно, что при ингаляционном применении тобрамицин преимущественно остается в дыхательных путях, не проникает через эпителий. Биодоступность тобрамицина зависит от техники ингаляции и состояния дыхательных путей [6–7]. По данным немногочисленных исследований, большинство из которых носят экспериментальный характер или выполнены в категории пациентов муковисцидозом, его концентрация колеблется в широких пределах [6–10]. Через 10 мин после ингаляции 300 мг ИТ средняя концентрация тобрамицина в мокроте составляет 1237 мкг/г (данные крайне вариабельны — 35–7414 мкг/г) [6–11]. Через 2 ч после ингаляции концентрация тобрамицина составляет 14% от концентрации через 10 мин. Средняя сывороточная концентрация тобрамицина через 1 ч после ингаляции 300 мг ИТ у больных с муковисцидозом составляет 0,95 мкг/мл [12–15]. Тобрамицин, как и все аминогликозиды, в значительной степени связывается с тканями, что определяет его токсичность, но не накапливается в мокроте. Выводится преимущественно с мочой, незначительная часть — путем клубочковой фильтрации. $T_{1/2}$ тобрамицина из сыворотки — примерно 2 ч [16–20].

Заключение

Полученные результаты подтверждают высокие локальные концентрации тобрамицина в мокроте и низкие в крови, что коррелирует с данными фармакокинетических исследований и результатами клинических исследований эффективности ингаляционного тобрамицина: концентрация тобрамицина в мокроте значительно (в 20–25 раз) превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства вобудителей НП, при этом концентрация тобрамицина в крови минимальна. Продолжается набор материала данного исследования.

Литература

1. Гельфанд Б.Р. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. 2-е изд. М.: МИА; 2016: 176. ISBN 978-5-9986-0284-9
2. Кузовлев А.Н., Гречко А.В. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии: состояние, проблемы и перспективы развития (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 69–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-69-84
3. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (4): 55–61. PMID: 26596034

The dynamics of tobramycin concentrations was as follows:

1 hr. blood/BAL 0.96 ± 0.44 mg/ml / 51.1 ± 1.43 mg/ml ($P=0.02$, Mann-Whitney test);

3 hrs. blood/BAL 0.98 ± 0.82 mg/ml / 13.7 ± 0.98 mg/ml ($P=0.02$, Mann-Whitney test);

5 hrs. blood/BAL 0.79 ± 0.83 mg/ml / 3.4 ± 1.23 mg/ml ($P=0.02$, Mann-Whitney test).

Application of inhaled tobramycin as adjuvant to systemic therapy is accompanied with decreased titer of microorganisms in sputum down to eradication (72% of patients), which indirectly proves high local concentration of antibiotic; minimal systemic side-effects, which indirectly proves minimal systemic adsorption of antibiotic [3, 5]. It is known that when inhaled, tobramycin remains mostly in the respiratory tract, it does not penetrate through epithelium. Tobramycin bioavailability depends on inhalation technique and respiratory tract condition [6–7]. According to few studies, most of them being experimental or performed in mucoviscidosis patients, the concentration varies within a wide range [6–10]. 10 minutes after inhalation of 300 mg of IT, the mean concentration of tobramycin in sputum equals to 1237 mg/g (the data are extremely variable — 35–7414 mg/g) [6–11]. 2 hours after inhalation, tobramycin concentration equals to 14% of the 10 min. concentration. Mean serum tobramycin concentration 1 hr. after inhalation of 300 mg of IT in mucoviscidosis patients amounts to 0.95 mg/g [12–15]. Tobramycin, as all aminoglycosides, largely binds with tissues, which determines its toxicity, but it is not accumulated in sputum. It is eliminated mostly with sputum, a minor fraction — by glomerular filtration. Serum tobramycin $T_{1/2}$ is 2 hours approximately [16–20].

Conclusion

The results obtained confirm high local concentrations of tobramycin in sputum and low concentrations in blood, which corresponds to pharmacokinetic studies and clinical studies of the efficacy of inhaled tobramycin: sputum tobramycin concentration exceeds significantly (20–25 times) the minimal suppressing concentration for most NP agents, blood tobramycin concentration being minimal. Gathering of material in this study continues.

References

1. Gelfand B.R. (ed.). Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines. 2-nd ed. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2016: 176. ISBN 978-5-9986-0284-9. [In Russ.]
2. Kuzovlev A.N., Grechko A.V. Inhaled antibiotics in reanimatology: problem state and development prospects (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 69–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-69-84. [In Russ., In Engl.]
3. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M. Inhaled antibiotics in treatment of nosocomial pneumonia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015; 60 (4): 55–61. PMID: 26596034. [In Russ.]

4. Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., Luyt C., Riera J., Palmer L., Pereira J., Felton T., Dhanani J., Bassetti M., Welte T., Roberts J. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (9): 629-639. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. PMID: 28412382
5. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Черненко Т.В., Тарабрин Е.А., Кузовлев А.Н. Раннее назначение ингаляционного тобрамицина пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 211-216.
6. Bos A.C., Mouton R.W., van Westreenen M., Andrinopoulou E.R., Janssens H.M., Tiddens H.A.W.M. Patient-specific modelling of regional tobramycin concentration levels in airways of patients with cystic fibrosis: can we dose once daily? *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (12): 3435-3442. DOI: 10.1093/jac/dkx293. PMID: 29029057
7. Falagas M.E., Trigkidis K.K., Vardakas K.Z. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: a systematic review. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015; 45 (3): 221-233. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.008. PMID: 25533880
8. Li M., Byron P.R. Tobramycin disposition in the rat lung following airway administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 347 (2): 318-324. DOI: 10.1124/jpet.113.207415. PMID: 24008335
9. Marchand S., Grégoire N., Brillault J., Lamarche I., Gobin P., Couet W. Bio-pharmaceutical characterization of nebulized antimicrobial agents in rats: 3. Tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59 (10): 6646-6647. DOI: 10.1128/AAC.01647-15. PMID: 26239992
10. Griese M., Eismann C., Börner G., Denk O., Schierholz J.M., Keller M., Mazurek H., Kappler M. A pharmacokinetics and safety comparison of a highly concentrated tobramycin solution with TOBI. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (3): 185-192. DOI: 10.1089/jamp.2012.1022. PMID: 23789705
11. van Velzen A.J., Bos A.C., Touw D.J., Tiddens H.A., Heijerman H.G., Janssens H.M. Pharmacokinetics and tolerability of once daily double dose tobramycin inhalation in cystic fibrosis using controlled and conventional nebulization. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (3): 273-280. DOI: 10.1089/jamp.2015.1259. PMID: 26716357
12. Orizondo R.A., Fabilli M.L., Morales M.A., Cook K.E. Effects of emulsion composition on pulmonary tobramycin delivery during antibacterial perfluorocarbon ventilation. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (3): 251-259. DOI: 10.1089/jamp.2015.1235. PMID: 26741303
13. Hoppentocht M., Akkerman O.W., Hagedoorn P., Alfenaar J.W., van der Werf T.S., Kerstjens H.A., Frijlink H.W., de Boer A.H. Tolerability and pharmacokinetic evaluation of inhaled dry powder tobramycin free base in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0149768. DOI: 10.1371/journal.pone.0149768. PMID: 26959239
4. Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., Luyt C., Riera J., Palmer L., Pereira J., Felton T., Dhanani J., Bassetti M., Welte T., Roberts J. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (9): 629-639. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011. PMID: 28412382
5. Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K., Chernenkaya T.V., Tarabrin E.A., Kuzovlev A.N. Early administration of inhaled tobramycin to victims with severe multiple trauma. *Pulmonologiya*. 2015; 25 (2): 211-216. [In Russ.]
6. Bos A.C., Mouton R.W., van Westreenen M., Andrinopoulou E.R., Janssens H.M., Tiddens H.A.W.M. Patient-specific modelling of regional tobramycin concentration levels in airways of patients with cystic fibrosis: can we dose once daily? *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (12): 3435-3442. DOI: 10.1093/jac/dkx293. PMID: 29029057
7. Falagas M.E., Trigkidis K.K., Vardakas K.Z. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: a systematic review. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015; 45 (3): 221-233. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.008. PMID: 25533880
8. Li M., Byron P.R. Tobramycin disposition in the rat lung following airway administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 347 (2): 318-324. DOI: 10.1124/jpet.113.207415. PMID: 24008335
9. Marchand S., Grégoire N., Brillault J., Lamarche I., Gobin P., Couet W. Bio-pharmaceutical characterization of nebulized antimicrobial agents in rats: 3. Tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59 (10): 6646-6647. DOI: 10.1128/AAC.01647-15. PMID: 26239992
10. Griese M., Eismann C., Börner G., Denk O., Schierholz J.M., Keller M., Mazurek H., Kappler M. A pharmacokinetics and safety comparison of a highly concentrated tobramycin solution with TOBI. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (3): 185-192. DOI: 10.1089/jamp.2012.1022. PMID: 23789705
11. van Velzen A.J., Bos A.C., Touw D.J., Tiddens H.A., Heijerman H.G., Janssens H.M. Pharmacokinetics and tolerability of once daily double dose tobramycin inhalation in cystic fibrosis using controlled and conventional nebulization. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (3): 273-280. DOI: 10.1089/jamp.2015.1259. PMID: 26716357
12. Orizondo R.A., Fabilli M.L., Morales M.A., Cook K.E. Effects of emulsion composition on pulmonary tobramycin delivery during antibacterial perfluorocarbon ventilation. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016; 29 (3): 251-259. DOI: 10.1089/jamp.2015.1235. PMID: 26741303
13. Hoppentocht M., Akkerman O.W., Hagedoorn P., Alfenaar J.W., van der Werf T.S., Kerstjens H.A., Frijlink H.W., de Boer A.H. Tolerability and pharmacokinetic evaluation of inhaled dry powder tobramycin free base in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0149768. DOI: 10.1371/journal.pone.0149768. PMID: 26959239

Поступила 09.05.18

Received 09.05.18

Уважаемые Авторы журнала «Общая реаниматология»!

Обращаем ваше внимание на обновление Правил для авторов.

Обновленные Правила для авторов в редакции 25 сентября 2018 г. содержат разъяснения по оформлению аффилиации авторов, рисунков и таблиц; дополнения в разделах «правовые и этические аспекты публикации рукописи», «отправка материалов для публикации», «структурные разделы статей и рекомендации по их описанию», «библиография».

Обновленные Правила для авторов размещены на сайте журнала: www.reanimatology.com

Коммуникация нейронов поля СА3 гиппокампа головного мозга белых крыс после острой ишемии

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

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

Neurons Communication in the Hippocampus of Field CA3 of the White Rat Brain after Acute ischemia

Alexander S. Stepanov, Victor A. Akulinin, Sergey S. Stepanov,
Dmitry B. Avdeev, Anna V. Gorbunova

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

Цель: сравнительное изучение пирамидных нейронов, их отростков и синапсов в stratum lucidum, stratum radiatum и stratum lacunosum молекулярного слоя поля СА3 гиппокампа головного мозга белых крыс в норме и после острой ишемии, вызванной 20-минутной окклюзией общих сонных артерий.

Материалы и методы. В эксперименте с помощью гистологических (гематоксилин и эозин, окраска по Нисслю), иммуногистохимических (p38, MAP-2) методов и электронной микроскопии были изучены пирамидные нейроны поля СА3, их отростки и синапсы в stratum lucidum, stratum radiatum и stratum lacunosum молекулярного слоя. Основную группу составили животные в реперфузионном периоде (1, 3, 7, 14, 21 и 30 сут; $n=30$), группу сравнения — ложнооперированные животные ($n=20$). Морфометрический анализ проведен с помощью программы ImageJ 1.46, проверка статистических гипотез — программы Statistica 8.0.

Результаты. После окклюзии общих сонных артерий (ООСА) в СА3 гиппокампа отметили реактивную, компенсаторную и репаративную реорганизацию пирамидных нейронов и структур их коммуникации. Сначала (1 сут) происходило уменьшение, а затем (3–14 сут) восстановление общего количества синапсов и площади срезов p38-позитивного материала. По данным электронной микроскопии, в раннем постишемическом периоде общая численная плотность синаптических контактов в stratum lacunosum молекулярного слоя уменьшалась на 44,8%, а через 14 сут восстанавливалась до контроля. В stratum lucidum через 1 сут площадь p38-позитивного материала уменьшалась на 8,8%, а через 3–7 сут восстанавливалась.

Заключение. После ООСА происходила реорганизация систем коммуникации пирамидных нейронов СА3 гиппокампа белых крыс. Нейроны СА3 обладали высокой толерантностью к ишемии и способностью к восстановлению межнейронных отношений после реперфузии. В сохранившихся нейронах выявили высокое содержание маркера цитоскелета (MAP-2) и синаптических пузырьков (p38). Это свидетельствовало о структурно-функциональной сохранности всех компонентов системы коммуникации значительной части пирамидных нейронов при острой ишемии. После реперфузии наиболее выражено перестраивались межнейронные синапсы в stratum lacunosum и radiatum молекулярного слоя.

Ключевые слова: головной мозг; ишемия; поле СА3 гиппокампа; нейроны; синапсы; иммуногистохимия; синаптофизин; MAP-2; ультраструктура; морфометрия

The aim of this study was to compare the pyramidal neurons, their processes and synapses in the stratum lucidum, stratum radiatum and stratum lacunosum of the molecular layer of the field CA3 of the hippocampus of the brain of white rats in the normal state and after acute ischemia caused by a 20-minute occlusion of the common carotid arteries.

Materials and methods. In the experiment, using histological methods (hematoxylin and eosin, staining by Nissle and immunohistochemistry for p38, MAP-2) and electron microscopy, the pyramidal neurons of field CA3, their processes and synapses in stratum lucidum, stratum radiatum and stratum lacunosum of the molecular layer were studied. The main group included animals in the reperfusion period (1, 3, 7, 14, 21, and 30 days; $n=30$), comparison group — falsely operated animals ($n=20$). Morphometric analysis was performed using ImageJ 1.46, the verification of statistical hypotheses — Statistica 8.0.

Results. After occlusion of the common carotid arteries (CCAO) in the field CA3 of hippocampus, reactive, compensatory and reparative reorganization of pyramidal neurons and their communication structures was noted. On day 1, there was a decrease, and then (days 3–14) restoration of the total number of synapses and of P38-positive material within the area of synapses. According to electron microscopy, in the early post-ischemic period, the total

Адресс для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

numerical density of synaptic contacts in the stratum lacunosum of the molecular layer decreased by 44.8%, and after 14 days recovered to control. In stratum lucidum, the area of P38-positive material decreased by 8.8% after 1 day, and recovered after 3–7 days.

Conclusion. After the CCAO, the communication systems of the pyramid neurons of the field CA3 hippocampus of white rats were reorganized. Neurons of the field CA3 had high tolerance to ischemia and ability to restore interneural relations after reperfusion. In the surviving neurons, high levels of the cytoskeleton (MAP-2) marker and synaptic vesicles (p38) were detected. Data demonstrate structural and functional safety of all components of the communication system of a significant part of pyramidal neurons in acute ischemia. After reperfusion, the most significant alterations included the reconstructed interneuron synapses in the stratum radiatum and the lacunosum molecular layer.

Keywords: brain; ischemia; hippocampus field CA3; neurons; synapses; immunohistochemistry; synaptophysin; MAP-2; ultrastructure; morphometry

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-38-49

Введение

Цито- и синаптоархитектоника гиппокампа хорошо изучены. Известно, что мощные апикальные дендриты пирамидных нейронов поля CA3 разделяются недалеко от перикариона и покрыты гигантскими шипиковыми выростами. Эти шипики пирамидных нейронов CA3 образуют синаптические контакты с гигантскими аксонами гранулярных нейронов зубчатой фации (мшистыми волокнами). Аксоны пирамидных нейронов CA3 дают так называемые коллатерали Шаффера, контактирующие с апикальными дендритами пирамид CA1. Упомянутые связи являются двумя основными ассоциативными путями гиппокампа, соединяющими воедино его основные элементы, и составляют так называемый трисинаптический путь. Поле CA3 гиппокампа является точкой конвергенции потоков информации от ассоциативной коры и филогенетически древних образований ствола мозга [1–6]. Хорошо изучены нейромедиаторные системы гиппокампа [7]. Большое значение для реорганизации межнейронных отношений и коммуникации пирамидных нейронов гиппокампа имеет его высокая синаптическая пластичность [8].

Известно, что гиппокамп является структурой, играющей ключевую роль в осуществлении когнитивных функций головного мозга [9, 10]. В связи с этим он привлекает внимание исследователей в случаях развития когнитивного дефицита при различных патологических состояниях, включая и ишемию мозга [11, 12].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных морфологии гиппокампа головного мозга белых крыс, особенности коммуникации пирамидных нейронов поля CA3 после 20-минутной окклюзией общих сонных артерий в сравнительном аспекте (аксодендритические синапсы stratum lucidum, radiatum, lacunosum молекулярного слоя и аксосоматические синапсы слоя пирамид) не изучены.

Цель исследования — сравнительное изучение пирамидных нейронов, их отростков и синапсов в stratum lucidum, stratum radiatum и stratum lacunosum молекулярного слоя поля CA3 гиппокампа головного мозга белых крыс в норме и после

Introduction

Cyto- and synptoarchitectonics of hippocampus have been well studied. It is known that the strong apical dendrites of pyramidal neurons in field CA3 are separated near perikaryon and covered with giant synapses outgrowths. These spines of the pyramid neurons in field CA3 form synaptic contacts with giant axons of granular neurons of the serrated fascia (mossy fibers). The axons of the field CA3 pyramidal neurons give the so-called Schaffer collaterals in contact with apical dendrites of field CA1 pyramids. Mentioned relationships are two of the main associative pathways in the hippocampus, connecting together its major elements, which constitute the so-called three synaptic pathways. The field CA3 of the hippocampus is a point of convergence of information flows from the associative cortex and phylogenetically ancient brain stem formations [1–6]. Neurotransmitter systems in the hippocampus are well studied [7]. High synaptic plasticity of hippocampal pyramid neurons is of great importance for the reorganization of interneural relations and communication [8].

It is known that the hippocampus is a structure that plays a key role in the implementation of cognitive functions of the brain [9, 10]. In this regard, it attracts the attention of researchers in cases of cognitive deficit in various pathological conditions, including brain ischemia [11, 12].

Despite a large number of studies devoted to the morphology of hippocampus of the brain of white rats, the features of communication of pyramidal neurons within the field CA3 after 20-minute occlusion of the common carotid arteries in the comparative aspect (axodendritic synapses of stratum lucidum, radiatum, lacunosum of the molecular layer and axosomatic synapses of the pyramid layer) have not been studied.

The aim of this study was to compare the pyramidal neurons, their processes and synapses in the stratum lucidum, stratum radiatum and stratum lacunosum of the molecular layer of the field CA3 of the hippocampus of the brain of white rats in the normal state and after acute ischemia caused by a 20-minute occlusion of the common carotid arteries.

острой ишемии, вызванной 20-минутной окклюзией общих сонных артерий.

Материал и методы

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

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

В экспериментальном исследовании провели оценку структурно-функционального состояния систем коммуникации пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа белых крыс (основная группа, $n=30$) через 1, 3, 7, 14, 21 и 30 сут после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий (ООСА; 2-сосудистая модель неполной глобальной ишемии без гипотонии) [13]. Контролем (группа сравнения, $n=20$) служили ложнооперированные животные, которым после анестезии и разреза кожи клипирование сонных артерий не выполняли. Моделирование острой ишемии проводили на фоне премедикации (сульфат атропина 0,1 мг/кг, подкожно) и общей анестезии (Zoletil 100, 10 мг/кг).

Головной мозг животных фиксировали путем перфузии 4% раствора параформа на 0,1 М фосфатном буфере (рН — 7,4) и 5% раствора сахарозы через восходящую часть дуги аорты под давлением 90–100 мм рт. ст. в течение 15 мин. Затем мозг извлекали, выделяли, согласно атласу [14], поле СА3 гиппокампа. Для гистологического и иммуногистохимического исследования полученный материал заключали в парафин, изготавливали серийные фронтальные срезы толщиной 2–4 мкм. Окраску гематоксилином&эозином и по Нисслю использовали для обзорной качественной оценки нервной ткани и определения количества нейронов (общая численная плотность и плотность нормохромных нейронов). С помощью иммуногистохимии выявляли синаптические терминалы и состояние цитоскелета нейронов. Для этой цели использовали первичные антитела (Bond™ Ready-to-Use Primary Antibody) против синаптофизина (27G12) и Microtubule-Associated Protein-2 (ab32454) (производитель: Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания). Окраску проводили согласно рекомендациям фирмы производителя реагентов. На иммуногистохимических препаратах определяли количество и распределение гранул маркера в поле зрения препарата [15, 16]. При светооптическом гистологическом и иммуногистохимическом исследовании с помощью микроскопа Leica DM 1000 делали цифровые микрофотографии размером изображения 2048×1536

Materials and Methods

The work was carried out at the Omsk State Medical University facilities. This study was approved by the ethical committee of the FGBOU VO, the Omsk State Medical University.

White Wistar rats (males) weighing 180–200 g were used in experiments. The animals were kept in the traditional vivarium in conditions regulated by the requirements of the Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 51 of August 29, 2014 «Sanitary and epidemiological requirements for the device, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivarium).» The qualitative and quantitative composition of the ration was determined according to the norms approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 163 of 10.03.1996. The studies were carried out in accordance with the «Rules for carrying out work using experimental animals» (Appendix to Order № 755 of the USSR Ministry of Health of 12.08.1977) and with the recommendations of the International Committee on Laboratory Animals Science, supported by European Parliament Directive № 2010/63/EU from 22.09.2010 «On the protection of animals used for scientific purposes».

The experimental study assessed the structural and functional state of communication systems of the pyramid neurons of field CA3 of the white rat hippocampus (main group, $n=30$) 1, 3, 7, 14, 21, and 30 days after 20-minute occlusion of the common carotid arteries (CCAO; 2-vascular model of incomplete global ischemia without hypotension) [13]. Control (comparison group, $n=20$) were false-operated animals, which, after anesthesia and skin incision, were not subjected to clipping of carotid arteries. Modeling of acute ischemia was performed against the background of premedication (atropine sulfate 0.1 mg/kg, subcutaneously) and general anesthesia (Zoletil 100, 10 mg/kg).

The brain of animals was fixed by perfusion of 4% solution of paraformaldehyde on 0.1 M phosphate buffer (pH — 7.4) and 5% solution of sucrose through the ascending part of the aortic arch at a pressure of 90–100 mm Hg. for 15 minutes, then the brain was extracted, isolated, according to Atlas [14], the field CA3 of the hippocampus. For histological and immunohistochemical studies, the obtained material was enclosed in paraffin, serial frontal sections 2-4 μ m thick were made. Hematoxylin & eosin and Nissle staining were used for qualitative review of neural tissue and determination of the number of neurons (total numerical density and density of normochromic neurons). With the help of immunohistochemistry, synaptic terminals and the state of the cytoskeleton of neurons were detected. For this purpose, primary antibodies (Bond™ Ready-to-Use Primary Antibody) against synaptophysin (27G12) and Microtubule-Associated Protein-2 (ab32454) were used. Staining was carried out according to the recommendations of the reagent manufacturer. For immunohistochemical preparations, the number and distribution of the granules of the marker in the field of view were determined [15, 16]. Histological and immunohistochemical examinations were performed with the aid of Leica DM 1000 microscope and digital microphotographs with image size of 2048×1536 pixels made for quantitative evaluation of the material using ImageJ 1.46 software.

For electron microscopy, hippocampus field CA3 was dissected into blocks 1, 5×1, 5×2 mm, contrasted for 1–2 hrs. in 1% non-buffered solution of osmium tetroxide, washed, dehydrated and enclosed in a epon-araldite mixture.

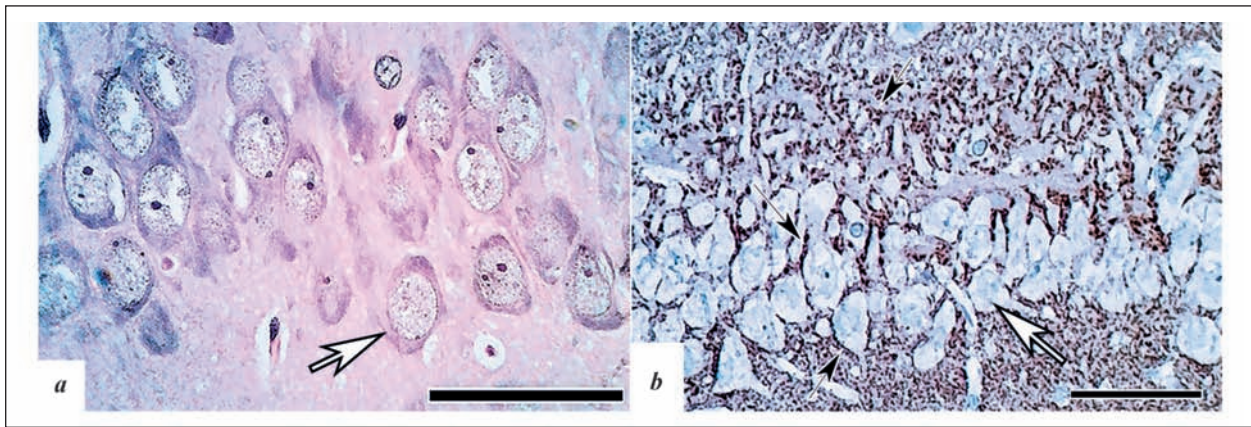


Рис. 1. Поле СА3 гиппокампа белой крысы в норме: экранное образование.

Fig.1. Field CA3 of the hippocampus of white rats in norm: screen education.

Note. The layers of pyramidal neurons — white arrows; *a* — review the hematoxylin&eosin; *b* — immunohistochemical colouring of the terminals on synaptophysin (black arrows, labels, surround the dendrites and body of neurons). Lens $\times 100$ (*a*) and $\times 40$ (*b*), scale — 50 μm .

Примечание. Слои пирамидных нейронов — белые стрелки; *a* — обзорная окраска гематоксилином и эозином; *b* — иммуногистохимическая окраска терминалей на синаптофизин (черные стрелки, метки окружают дендриты и тела нейронов). Объектив $\times 100$ (*a*) и $\times 40$ (*b*), шкала — 50 мкм.

пикселей для количественной оценки материала с помощью программы ImageJ 1.46.

Для электронной микроскопии СА3 гиппокампа рассекали на блоки $1,5 \times 1,5 \times 2$ мм, которые контрастировали 1–2 ч в 1% незабуференном растворе четырехокиси осмия, промывали, обезживали и заключали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие (70–100 нм) срезы окрашивали уранилацетатом и цитратом свинца. В каждом случае фотографировали по 10 полей зрения (на пленки 9×12 см) при разном увеличении. Использовали ультрамикротом LKB-8800 (Швеция) и микроскоп Hitachi-600H (Япония). На оцифрованных электронограммах проводили качественную оценку нейронов, отростков, синапсов, а также подсчитывали общую численную плотность синаптических контактов.

Получение основных количественных показателей, определение характера распределения вариационных рядов, проверку статистических гипотез осуществляли с помощью программ MedCalc© и StatSoft Statistica 8.0 [17]. Использовали непараметрические критерии (Манна-Уитни, однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, χ^2 — критерий Пирсона). Материал представлен как медиана (*Me*), нижний (*Ql*) и верхний (*Qu*) квартили. В ходе проведения статистического анализа нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В норме пирамидные нейроны в поле СА3 гиппокампа — крупные клетки с большим ядром, 1–2 ядрышками, расположены рыхло, площадь перикариона — $125,3$ ($113,7$ – $165,5$) μm^2 (рис. 1, *a*). Тела и апикальные дендриты этих нейронов покрыты плотно расположенными синапсами, терминали которых заполнены гранулами меченного синаптофизина (рис. 1, *b*).

Коммуникация пирамидных нейронов поля СА3 с другими отделами головного мозга осуществляется за счет аксосоматических, аксодендритических и аксошипиновых синапсов, которые

Ultrathin (70–100 nm) sections were stained with uranyl acetate and lead citrate. In each case, 10 fields of view (on 9×12 cm films) were photographed under different magnifications. We used ultramicrotome LKB-8800 (Sweden) and microscope Hitachi-600H (Japan). The qualitative assessment of neurons, processes, synapses, and calculation of the total numerical density of synaptic contacts were carried out on the digital electronograms.

Getting the basic quantitative indicators, determining the nature of the distribution of the variation rows of the verification of statistical hypotheses was carried out using software MedCalc© StatSoft Statistica 8.0 [17]. Nonparametric tests (Mann-Whitney, one-way ANOVA Kruskal-Wallis, and Pearson correlations) were used. The data were presented as median (*Me*), lower (*Ql*) and upper (*Qu*) quartiles. In the course of statistical analysis, the null hypothesis was rejected at $p < 0.05$.

Results and Discussion

Normally, the pyramid neurons in hippocampus field CA3 are represented by large cells with a large nucleus, 1–2 nucleoli, located loosely within the pericarrion area — 125.3 (113.7 – 165.5) μm^2 (fig. 1, *a*). The bodies and apical dendrites of these neurons are covered with densely located synapses, the terminals of which are filled with granules of labeled synaptophysin (fig. 1, *b*).

The communication of the pyramidal neurons of field CA3 with other parts of the brain become visible due to axosomatic, axodendritic and axospine synapses, which are located in the layer of the bodies of pyramidal neurons, in the stratum radiatum (trunks of apical dendrites) and lacunosum (terminal branching of apical dendrites) of the molecular layer. Immunohistochemical detection of synaptophysin (p38-positive material) in the field CA3 clearly shows a special zone (stratum lucidum), which consists of apical sites of dendrites of pyramidal neurons and

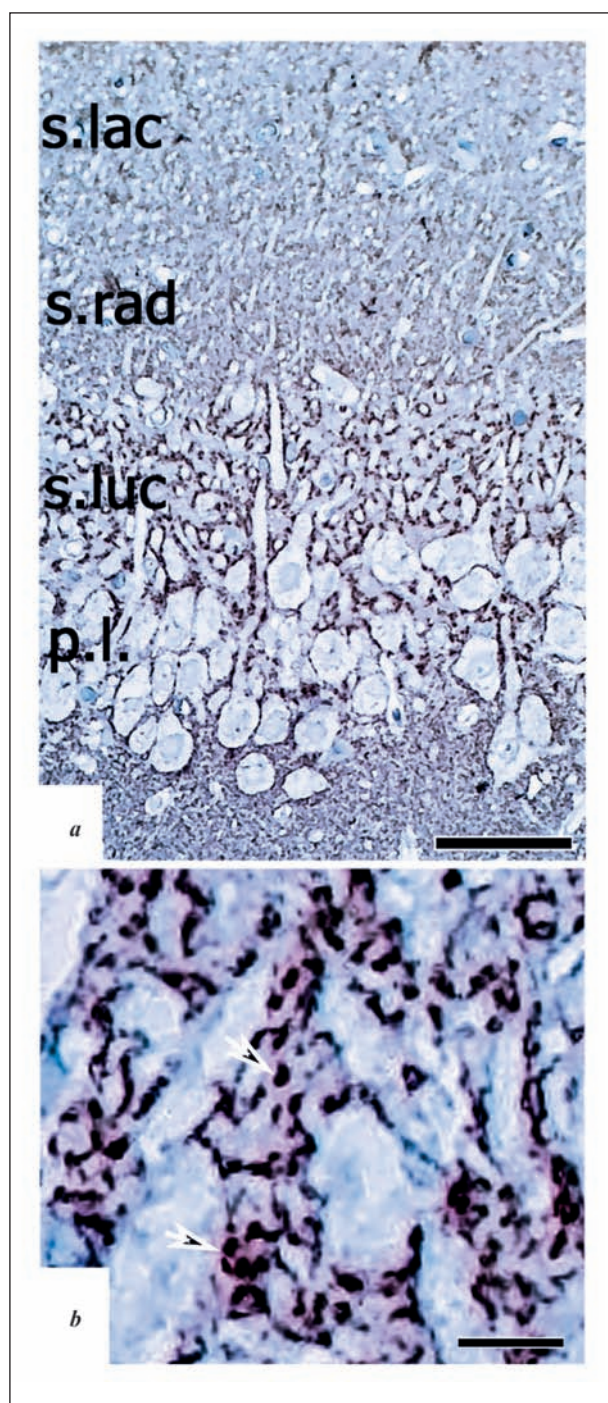


Рис. 2. Поле CA3 гиппокампа белой крысы в норме: основные зоны локализации синапсов.

Fig. 2. Field CA3 of the hippocampus of white rats in the norm: the main areas of localization of synapses.

Note. a — s.lac — stratum lacunosum; s.rad — stratum radiatum; s.luc — stratum lucidum; p.l. — layer of bodies of pyramidal neurons; b — the giant terminals (marked by arrows) stratum lucidum. Immunohistochemistry (synaptophysin). Lens $\times 40$, scale — 50 μm (a) and 20 μm (b).

Примечание. а — s.lac — stratum lacunosum; s.rad — stratum radiatum; s.luc — stratum lucidum; p.l. — слой тел пирамидных нейронов; б — гигантские терминалы (отмечено стрелками) stratum lucidum. Иммуногистохимия (синаптофизин). Объектив $\times 40$, шкала — 50 мкм (а) и 20 мкм (б).

giant synapses formed by axons of the mossy fibers of the serrated fascia (fig. 2).

Thus, the peculiarity of the hippocampal field CA3 is the presence of giant synapses on apical dendrites of pyramidal neurons in stratum lucidum (fig. 2, b). The area of sections of one p38-positive particle varied from 1.5 to 6.6 μm^2 (diameter from 1.4 to 2.9 μm). This was sufficient to perform an accurate morphometric analysis of the terminal area in stratum lucidum and the body layer of pyramidal neurons using light microscopy of immunohistochemical preparations (fig. 2).

In stratum radiatum and lacunosum of the molecular layer of field CA3, only the largest p38-positive particles (axospinal and axodendritic terminals) were visible in the light-optical study, and the use of electron microscopy was necessary for the study of other synapses (fig. 3, a, b, c).

A 20-minute CCAO resulted in a statistically significant decrease in the density of pyramidal neurons in field CA3 of white rat hippocampus (table 1). Elimination of irreversibly damaged neurons by phagocytosis has become evident due to increasing the reactive, dystrophic (swelling, vacuolation, hypochromia, hyperchromia without wrinkling and homogenization) and necrobiotic (hyperchromia-wrinkling with homogenization of the nucleus and cytoplasm, transformation into shadow cells) processes of altered cells within the nervous tissue field CA3. The maximum decrease in the number of normochromic neurons was observed in 1, 3 and 7 days. Then, in the process of structural and functional restoration of nervous tissue, the content of normochromic neurons in field CA3 increased after 30 days this relative figure up to 91.6%. However, there was no recovery to the control level. At the same time, the total numerical density of pyramid neurons in the field CA3 decreased only by 17.4% during the entire observation period (30 days) (table 1).

Thus, within 30 days after 20-minute CCAO, only a small part of field CA3 pyramidal neurons was subjected to irreversible changes and complete utilization by phagocytosis.

Throughout the studied post-ischemic period, reversible dystrophic changes of neurons (acute swelling of neurons, hydropic dystrophy of nerve cells with moderate cytoplasm vacuolation, focal and subtotal chromatolysis, hyperchromatosis) prevailed. Dark not wrinkled and shrivelled neurons without homogenization of the core prevailed. In shrivelled neurons, due to dehydration, there has been compression of the cytoplasm without degradation of the cytoskeleton and nucleus. This was especially evident in immunohistochemical verification of the cytoskeleton with antibodies against MAP-2 (fig. 4, a, b).

According to electron microscopy, in the stratum radiatum of the molecular layer, due to the presence of large trunks of apical dendrites of pyramidal neurons, the total numerical density of synaptic contacts (in the

Таблица 1. Общая плотность (на 1 мм²) всех и нормохромных нейронов поля СА3 в норме и постгемическом периоде, Me (Ql–Qu).**Table 1. Total density (per 1 mm²) of all and normochromic neurons of the field CA3 in normal and postischemic period, Me (Ql–Qu).**

Groups	Neurones	
	All	Normochromic
Comparison group, n=20	1983 (1755–2106)	1926 (1704–2045)
Main group, n=30		
day 1, n=5	1754 (1541–1902)*	447 (356–543)*
day 3, n=5	1699 (1432–1712)**	517 (412–628)**
day 7, n=5	1650 (1415–1720)*	746 (587–901)**
day 14, n=5	1662 (1398–1734)*	1486 (1222–1653)*#
day 21, n=5	1624 (1267–1658)*	1467 (1205–1653)*
day 30, n=5	1638 (1178–1702)*	1501 (1221–1709)*
ANOVA	df=6; H=17.5; P=0.03**	df=6; H=38.8; P=0.01**

Note. * – comparison with falsely operated animals; # – comparison with the previous term (Mann–Whitney and Kolmogorov–Smirnov test); ** – comparison between all terms (ANOVA). Differences are statistically significant at $P<0.05$. Me – median; Ql – lower; Qu – upper quartiles; ANOVA – one-way ANOVA Kruskal–Wallis.

Примечание. Для табл. 1–3: Groups – группы; Comparison – сравнения; Main – основная; day – сутки; All – все; Normochromic – нормохромные. * – сравнение с ложнооперированными животными; # – сравнение с предыдущим сроком (критерий Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова); ** – сравнение между всеми сроками (ANOVA). Различия статистически значимы при $p<0,05$. Me – медиана; Ql – нижний; Qu – верхний квартили; ANOVA – однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса.

располагаются в слое тел пирамидных нейронов, в stratum radiatum (стволы апикальных дендритов) и lacunosum (терминальные ветвления апикальных дендритов) молекулярного слоя. При иммуногистохимическом выявлении синаптофизина (p38-позитивный материал) в СА3 четко видна особая зона (stratum lucidum), которая состоит из апикальных участков дендритов пирамидных нейронов и гигантских синапсов, сформированных аксонами мшистых волокон зубчатой фасции (рис. 2).

Таким образом, особенностью поля СА3 гиппокампа является наличие гигантских синапсов на апикальных дендритах пирамидных нейронов в stratum lucidum (рис. 2, b). Площадь срезов одной p38-позитивной частицы варьировала от 1,5 до 6,6 мкм² (диаметр от 1,4 до 2,9 мкм). Это было вполне достаточно для проведения точного морфометрического анализа площади терминалей в stratum lucidum и слое тел пирамидных нейронов с помощью световой микроскопии иммуногистохимических препаратов (рис. 2).

В stratum radiatum и lacunosum молекулярного слоя поля СА3, при светооптическом исследовании, были видны только самые крупные p38-позитивные частицы (аксошипиковые и аксодендритические терминали), а для изучения остальных синапсов необходимо применение электронной микроскопии (рис. 3, a, b, c).

20-минутная ООСА приводила к статистически значимому снижению плотности пирамидных нейронов в поле СА3 гиппокампа белых крыс (табл. 1). Элиминация необратимо поврежденных нейронов путем фагоцитоза происходила на фоне увеличения реактивно, дистрофически (набухание, вакуолизация, гипохромия, гиперхромия без сморщивания и гомогенизации) и некробиотически (гиперхромия-сморщивание с гомогенизацией ядра и цитоплазмы,

unit of field of view, 100 μm²) was naturally 1.3–1.4 times lower than the stratum lacunosum (table 2).

In the acute post-ischemic period, synapses of field CA3 were subjected to light (edematous) type of destruction. The terminal was swollen, brightened, it decreased the content of synaptic vesicles (SV), and the remaining SV were agglutinated, grouped either in the center or near the active zones. The most resistant to ischemia was postsynaptic of the seal and the substance is the synaptic cleft. All kinds of synapses in the layer of pyramidal neurons, stratum radiatum and stratum lacunosum of the molecular layer – axosomatic, axodendritic and axospines – suffered. Manifestation of edema neuropile was noted. After 1 and 3 days from ischemia, at all levels of the dendritic tree of neurons in the studied parts of the brain, a large number of swollen mitochondria appeared with destroyed crystals, membranes, and matrix vacuolation. (fig. 5, a, b).

Part of the synapses of the molecular layer was completely destroyed already on day 1: in the stratum lacunosum – to 41.3%, in the stratum radiatum – to 17.8%. After 3 days, deficiency of synapses in both zones reached its maximum – 44.9% and 41.5%, respectively (table 2). Restoration of the total numerical density of synaptic contacts to the level of the control value in stratum lacunosum and stratum radiatum of the molecular layer of field CA3 occurred 14–21 days after acute ischemia (table 2).

According to the immunohistochemical study, 1 day after CCAO in stratum lucidum (apical dendrites) of field CA3, the relative cross-sectional area of p38-positive terminals was significantly reduced by 8.8% (95% CI: 0.59–16.9%) compared to the control. After 3, 7, 14 and 30 days from ischemia, this pattern did not differ from the control value (table 3). It should be noted that the relative area of p38-positive particles decreased only in the zone of dendrites of the field

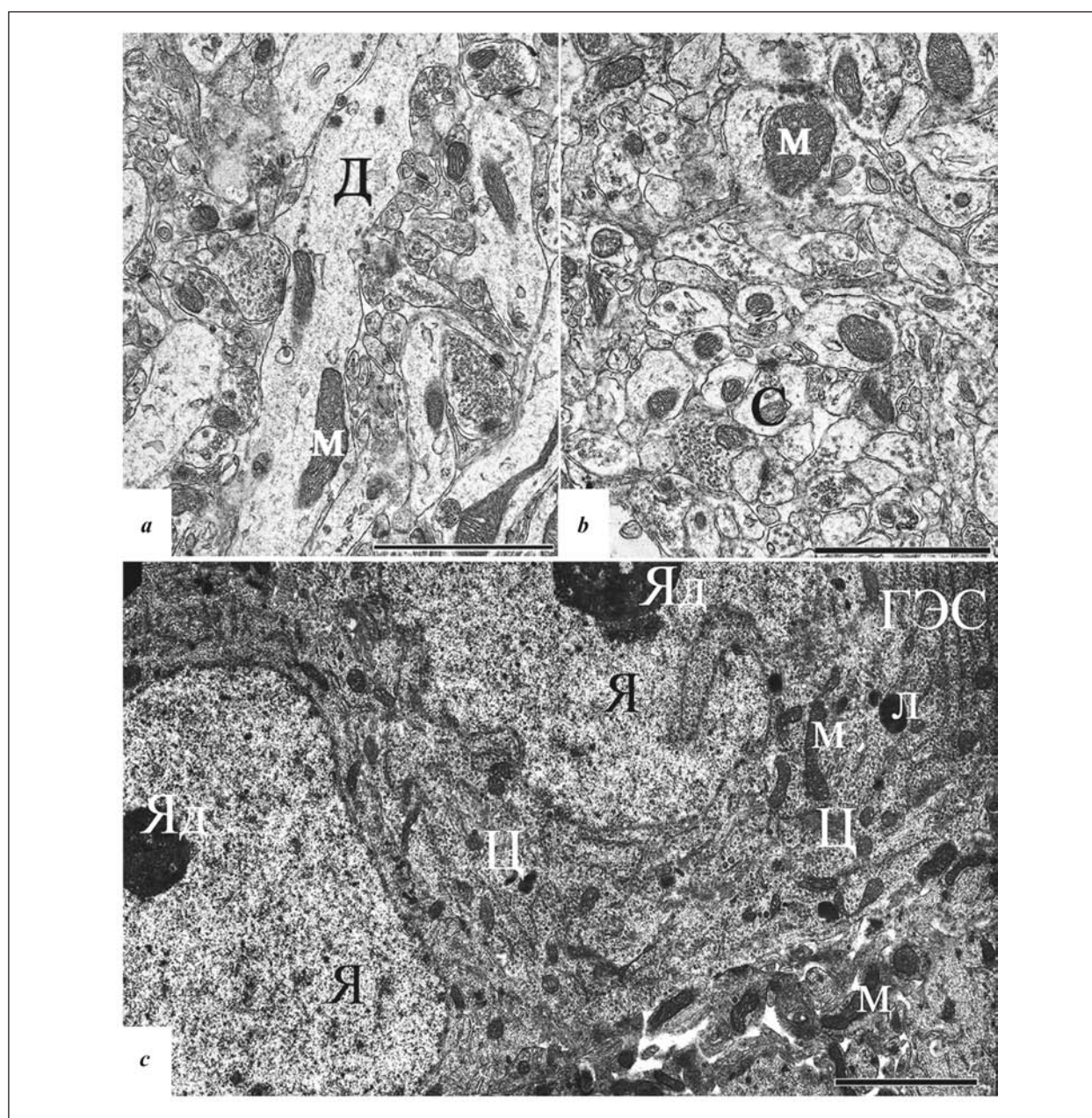


Рис. 3. Поле CA3 гиппокампа белой крысы в норме: ультраструктура всех составляющих нейропиля, дендритов и перикарионов.

Fig. 3. Field CA3 of the hippocampus of white rats in norm: ultrastructure of all components neuropile, dendrites and perikaryon.

Note. No signs of damage. Stratum radiatum (a), stratum lacunosum (b) of the molecular layer and the layer of pyramidal neurons (c). ГЭС – granular endoplasmic reticulum (Nissle body); Д – dendrites; Л – lysosomes; М – mitochondria; С – synapses; Ц – cytoplasm; Я – core; Яд – nucleolus. Coloring with uranylacetate and lead citrate. Magnification $\times 15000$ (a, b) and $\times 8000$ (c), scale – 2 μm .

Примечание. Без признаков повреждения. Stratum radiatum (a), stratum lacunosum (b) молекулярного слоя и слой пирамидных нейронов (c). ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть (тельца Ниссля); Д – дендриты; Л – лизосомы; М – митохондрии; С – синапсы; Ц – цитоплазма; Я – ядро; Яд – ядрышко. Окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Увеличение $\times 15000$ (a, b) и $\times 8000$ (c), шкала – 2 μm .

превращение в клетки-тени) измененных клеток нервной ткани CA3. Максимальное уменьшение количества нормохромных нейронов отмечали через 1, 3 и 7 сут. Затем, в процессе структурно-функционального восстановления нервной ткани, содержание нормохромных нейронов в CA3 увеличивалось и через 30 сут этот относительный показатель соста-

CA3, and this feature was not revealed in the zone of accumulation of bodies of pyramid neurons (table 3).

Thus, in the acute post-ischemic period (1, 3 days), in the field CA3 of the hippocampus there was a significant increase in the share of afferents on neuronal bodies due to uneven damage of axosomatic and axo-dendritic synapses. The destruction of the interneuron

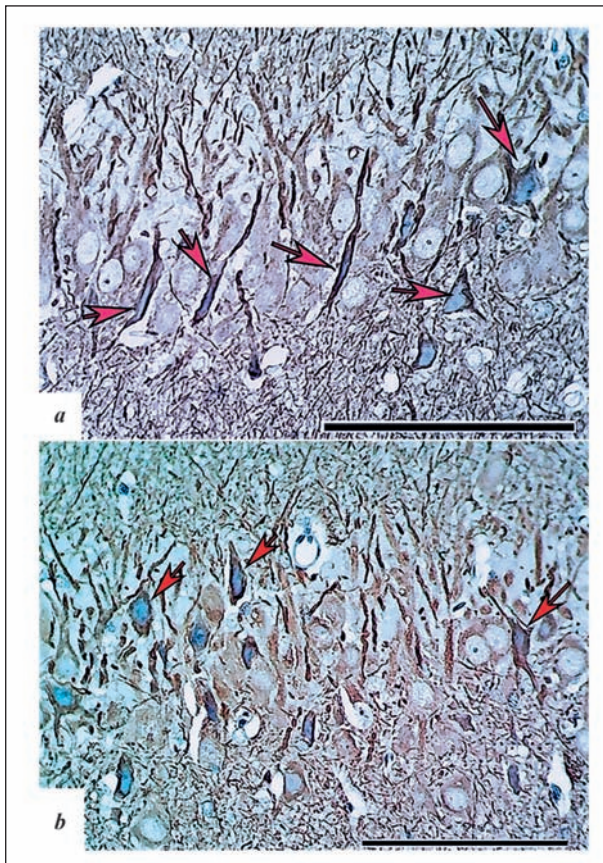


Рис. 4. Цитоскелет пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа белой крысы в постинишемическом периоде.

Fig. 4. The cytoskeleton of the pyramidal neurons of the field CA3 of the hippocampus of white rats in the post-ischemic period.

Note. *a* — day 3; *b* — day 30. Part of the pericarions has an increased label density due to the dehydration compression of the cytoplasm without destroying the cytoskeleton, apical dendrites in stratum lucidum are surrounded by light material (giant synapses). Immunohistochemistry (MAP-2); lens $\times 40$; scale — 100 μm .

Примечание. *a* — 3-и сут., *b* — 30-е сут. Часть перикарионов имеет повышенную плотность метки за счет дегидратационного сжатия цитоплазмы без разрушения цитоскелета, апикальные дендриты в stratum lucidum окружены светлым материалом (гигантские синапсы). Иммуногистохимия (MAP-2); объектив $\times 40$; шкала — 100 мкм.

вил 91,6%. Однако, восстановления до контрольного уровня не происходило. При этом за весь период наблюдения (30 сут) общая численная плотность пирамидных нейронов в поле СА3 уменьшилась только на 17,4% (табл. 1).

Таким образом, в течение 30 сут после 20-минутной ООСА только незначительная часть ишемически измененных пирамидных нейронов СА3 подвергалась необратимой деструкции и полной утилизации путем фагоцитоза.

На протяжении всего изученного постишемического периода преобладали обратимые дистрофические изменения нейронов (острое набухание нейронов, гидропическая дистрофия нервных клеток с умеренной вакуолизацией цитоплазмы, очаговый и субтотальный хроматолит, гиперхрома-

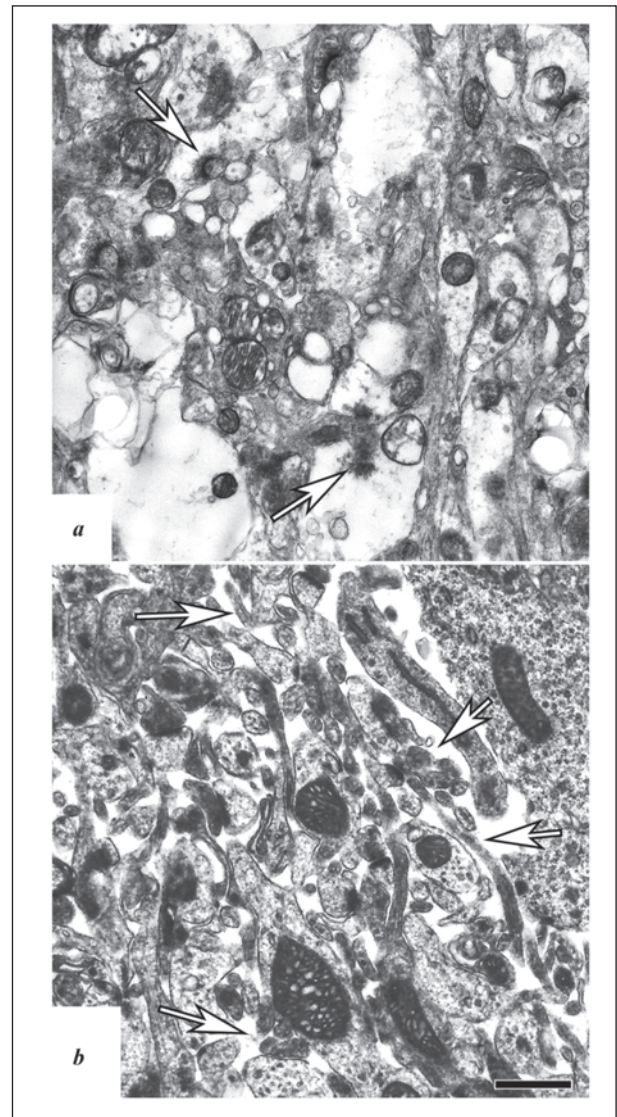


Рис. 5. Типичные ультраструктурные изменения синапсов.

Fig. 5. Typical ultrastructural changes of synapses.

Note. Stratum lacunosum (*a*), stratum radiatum (*b*) of the molecular layer 1 day after acute ischemia. Edema and swelling of the terminals (the light type of destruction) in axosomatic, axodendritic and axospinous synapses (*a*, arrows) on the background of neuropile edema (*b*, arrows) of field CA3 of the hippocampus. Coloring with uranylacetate and lead citrate. Scale — 500 nm.

Примечание. Stratum lacunosum (*a*), stratum radiatum (*b*) молекулярного слоя через 1 сут после острой ишемии. Отек и набухание терминалей (светлый тип деструкции) в аксосоматических, аксодендритических и аксошпиновых синапсах (*a*, стрелки) на фоне отека нейропила (*b*, стрелки) поля СА3 гиппокампа. Окраска уранилацетатом и цитратом свинца. Шкала — 500 нм.

synapses occurred at all levels of the molecular layer (stratum lacunosum, radiatum and lucidum). However, small synapses stratum lacunosum and stratum radiatum suffered to a greater extent. This can be considered as one of the mechanisms of change of interneuronic relations in the early period after acute ischemia.

The key structures associated with the activation of necrosis and apoptosis of the nervous tissue of the mammalian brain are the synapses between neurons.

Таблица 2. Общая плотность межнейронных контактов молекулярного слоя поля СА3 гиппокампа белых крыс в норме и в постишемическом периоде, Me (QL–QH).**Table 2. The total density of the interneuronic contacts of the molecular layer of the field CA3 of the hippocampus of white rats in the normal and post-ischemic period, Me (QL–Qu).**

Groups	Indicators in areas, per 100 μm^2	
	Stratum lacunosum	Stratum radiatum
Comparison group, $n=5$	36.1 (29.6–43.7)	25.3 (20.5–30.6)
Main group, $n=18$		
day 1	21.2 (13.5–31.6) =0.001*	20.8 (9.2–25.1) $p=0.01^*$
day 3	19.9 (9.6–21.6) $P=0.0001^*$; $P=0.02^{\#}$	14.8 (10.1–16.8) $P=0.0001^*$; $P=0.02^{\#}$
day 7	20.8 (16.1–22.6) $P=0.0001^*$; $P=0.1^{\#}$	19.9 (12.4–22.5) $P=0.001^*$; $P=0.01^{\#}$
day 14	31.1 (25.3–36.2) $P=0.2^*$; $P=0.001^{\#}$	21.8 (16.8–33.4) $P=0.2^*$; $P=0.1^{\#}$
day 21	35.4 (29.4–37.2) $P=0.1^*$; $P=0.03^{\#}$	24.8 (20.6–26.1) $P=0.4^*$; $P=0.3^{\#}$
day 30	32.8 (27.2–38.9) $P=0.2^*$; $P=0.06^{\#}$	23.0 (19.1–27.5) $P=0.4^*$; $P=0.3^{\#}$
ANOVA	$df=5$; $H=22.7$; $P=0.001^{**}$	$df=5$; $H=18.5$; $P=0.004^{**}$

Note. Uranylacetate and lead citrate. * – comparison with falsely operated animals; $^{\#}$ – comparison with the previous term (Mann–Whitney and Kolmogorov–Smirnov test); ** – comparison between all terms (ANOVA). Differences are statistically significant at $P<0.05$.

Примечание. Для табл. 2, 3: Indicators in areas – показатели в зонах. Окраска уранилацетатом и цитратом свинцы. * – сравнение с ложнопериоперированными животными; $^{\#}$ – сравнение с предыдущим сроком (критерий Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова); ** – сравнение между всеми сроками (ANOVA). Различия статистически значимы при $p<0,05$.

тоз). Больше всего было темных несморщенных и сморщенных нейронов без гомогенизации ядра. В последних, за счет дегидратации, происходило различной степени сжатие цитоплазмы без деструкции цитоскелета и ядра. Особенно наглядно это было видно при иммуногистохимической верификации цитоскелета с помощью антител против MAP-2 (рис. 4, a, b).

По данным электронной микроскопии, в stratum radiatum молекулярного слоя, из-за присутствия крупных стволов апикальных дендритов пирамидных нейронов, общая численная плотность синаптических контактов (в единице поля зрения, 100 μm^2) закономерно была в 1,3–1,4 раза ниже, чем в stratum lacunosum (табл. 2).

В остром постишемическом периоде синапсы поля СА3 подвергались светлomu (отечному) типу деструкции. Терминаль набухла, просветлялась, в ней уменьшалось содержание синаптических пузырьков (СП), а оставшиеся СП подвергались агглютинации, группировались либо в центре, либо около активных зон. Наиболее устойчивыми к ишемии были постсинаптические уплотнения и вещество синаптической щели. Страдали все виды синапсов в слое пирамидных нейронов, stratum lacunosum и stratum radiatum молекулярного слоя – аксосоматические, аксодендритические и аксошипиковые. Отмечали проявления отека нейрона. Через 1 и 3 сут после ишемии на всех уровнях дендритного дерева нейронов изученных отделов головного мозга появлялось большое количество набухших митохондрий с разрушенными кристами, мембранами, вакуолизацией матрикса. (рис. 5, a, b).

Часть синапсов молекулярного слоя полностью разрушалась уже в течение 1-х суток: в stratum lacunosum – 41,3%, в stratum radiatum – 17,8%. Через 3 сут дефицит синапсов в обеих зонах дости-

This is due to the fact that excitatory neurotransmitters, after damage to synaptic bubbles and release into the intercellular space, trigger calcium-dependent excitotoxic mechanisms of neuronal death [18, 19].

In this study, new data on the regularities of the reorganization of interneuronic bonds in field CA3 of the hippocampus after acute ischemia caused by 20-minute occlusion of the common carotid arteries were obtained. According to the literature, such information is important for understanding the causes of changes in cognitive functions of the brain in the post-ischemic period [9, 10].

The study of interneuronal communication was performed with the help of immunohistochemistry and electron microscopy. It was found that after 1 and 3 days from ischemia, a significant (up to 45%) part of the synapses of the neuropyl was destroyed by light (edematous) type of destruction. The most sensitive part of the synapses was the terminal one, which swelled and was brightened, characterized by decreased content of synaptic bubbles. All types of synapses seemed altered, mainly in stratum lacunosum and radiatum. With the aid of immunohistochemistry (synaptophysin), we have shown that after 1 day of reperfusion in the field CA3 of the hippocampus, pathological changes were made to the terminals of giant synapses on apical dendrites of pyramidal neurons. The area of p38-positive structures (synaptic bubbles) in stratum lucidum decreased by 8.8% (95% CI: 0.59–16.9%) compared to control. However, these axodendritic synapses, unlike stratum lacunosum and radiatum synapses, were characterized by rapid recovery after 3–7 days. Axosomatic synapses in the layer of pyramids were subjected to minor changes, while the content of synaptophysin in them were not changed. Full recovery of the overall numerical density of synapses in all field CA3 became evident only on days 14–21 after the ischemia through activation of neosynaptogenesis and reorganization of functionally mature

Таблица 3. Относительная площадь (%) частиц p38-позитивного материала в поле СА3 гиппокампа белых крыс в норме и в постшемическом периоде.**Table 3. Relative area (%) of p38-positive particles in the field CA3 of hippocampus of white rats in normal and postischemic period.**

Groups	Indicators in areas, per 100 μm^2	
	Stratum lacunosum	Stratum radiatum
Comparison group, $n=20$	24.6 (CI: 18.8–31.2)	14.9 (CI: 10.3–20.6) $\chi^2=5.3$; $P=0.021^*$
Main group, $n=30$		
day 1	15.8 (CI: 11.0–21.6) $\chi^2=4.3$; $P=0.038^{\#}$	16.5 (CI: 11.6–22.4) $\chi^2=0.003$; $P=0.95^*$ $\chi^2=0.1$; $P=0.76^{\#}$
day 3	22.0 (CI: 16.5–28.4) $\chi^2=0.2$; $P=0.61^{\#}$ $\chi^2=2.1$; $P=0.15^{**}$	14.8 (CI: 10.2–20.5) $\chi^2=3.0$; $P=0.08^*$ $\chi^2=0.0$; $P=0.99^{\#}$ $\chi^2=0.1$; $P=0.74^{**}$
day 7	29.2 (CI: 23.0–36.0) $\chi^2=0.9$; $P=0.36^{\#}$ $\chi^2=2.4$; $P=0.12^{**}$	16.8 (CI: 11.9–22.7) $\chi^2=8.0$; $P=0.005^*$ $\chi^2=0.2$; $P=0.70^{\#}$ $\chi^2=0.1$; $P=0.74^{**}$
day 14	22.3 (CI: 16.7–28.7) $\chi^2=0.2$; $P=0.67^{\#}$ $\chi^2=2.1$; $P=0.14^{**}$	17.1 (CI: 10.7–20.6) $\chi^2=1.4$; $P=0.23^*$ $\chi^2=0.2$; $P=0.64^{\#}$ $\chi^2=0.0$; $P=0.96^{**}$
day 30	28.2 (CI: 22.1–35.0) $\chi^2=0.5$; $P=0.48^{\#}$ $\chi^2=1.6$; $P=0.21^{**}$	16.7 (CI: 11.8–22.6) $\chi^2=5.3$; $P=0.021^*$ $\chi^2=0.2$; $P=0.70^{\#}$ $\chi^2=1.0$; $P=0.98^{**}$

Note. 200 fields of view for each term, immunohistochemistry against synaptophysin. * — comparison with stratum lucidum; # — comparison with false-operated; ** — comparison with the previous period. Differences are statistically significant at $P \leq 0.05$ (criterion χ^2). CI — 95% confidence interval.

Примечание. Pyramidal neurons bodies layer — слой тел пирамидных нейронов. По 200 полей зрения на каждый срок, иммуногистохимия против синаптофизина. * — сравнение с stratum lucidum; # — сравнение с ложнооперированными; ** — сравнение с предыдущим сроком. Различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ (критерий χ^2). CI — 95% доверительный интервал.

гал максимума — 44,9% и 41,5% соответственно (табл. 2). Восстановление общей численной плотности синаптических контактов до уровня контрольного значения в stratum lacunosum и stratum radiatum молекулярного слоя поля СА3 происходило через 14–21 сут после острой ишемии (табл. 2).

По данным иммуногистохимического исследования, через 1 сут после ООСА в stratum lucidum (апикальные дендриты) СА3 относительная площадь срезов p38-позитивных терминалей статистически значимо уменьшилась на 8,8% (95% ДИ: 0,59–16,9%) по сравнению с контролем. Через 3, 7, 14 и 30 сут после ишемии этот показатель не отличался от контрольного значения (табл. 3). Необходимо отметить, что относительная площадь p38-позитивных частиц уменьшалась только в зоне дендритов СА3, а в зоне скопления тел пирамидных нейронов СА3 этого не было выявлено (табл. 3).

Таким образом, в остром постшемическом периоде (1, 3 сут) в поле СА3 происходило значительное увеличение доли афферентов на телах нейронов за счет неравномерного повреждения аксономатических и аксодендритических синапсов. Разрушение межнейронных синапсов происходило на всех уровнях молекулярного слоя (stratum lacunosum, radiatum и lucidum). Однако в большей степени страдали мелкие синапсы stratum lacunosum и stratum radiatum. Это можно рассматривать

synapses. Various variants of such changes have been described earlier in the neocortex [11, 12]. It is likely that after ischemia there was a restructuring of interneuronic relationships in the local neural networks of field CA3 of hippocampus and within other parts of the brain (in particular, toothed fascia). After the death of a significant part of synapses in the acute period, all the basic associative connections in the hippocampus were rebuilt. However, field CA3 of the hippocampus quickly restored its primary function, the convergence of the flow of information from associative cortex and the phylogenetically ancient formations of the brain stem.

Therefore, synapses of field CA3 of the hippocampus are highly sensitive to ischemia and plasticity after reperfusion. This provides recovery of functions and compensatory restructuring of interneuronal relations of the brain after ischemia. Research in this direction is promising and may exhibit a potential of practical value.

Conclusion

Thus, after a 20-minute CCAO there was a reorganization of communication systems of the pyramid neurons of the field CA3 of the hippocampus of white rats. Neurons of field CA3 had high tolerance to ischemia and ability to restore interneuronal relations after reperfusion. In the surviving neurons, high levels

как один из механизмов изменения межнейронных отношений в раннем периоде после острой ишемии.

Ключевыми структурами, связанными с активацией механизмов некроза и апоптоза нервной ткани головного мозга млекопитающих, являются межнейронные синапсы. Это обусловлено тем, что возбуждающие нейромедиаторы, после повреждения синаптических пузырьков и выхода в межклеточное пространство, запускают кальций-зависимые эксайтотоксические механизмы гибели нейронов [18, 19].

В настоящем исследовании были получены новые данные о закономерностях реорганизации межнейронных связей в поле САЗ гиппокампа после острой ишемии, вызванной 20-минутной окклюзией общих сонных артерий. По данным литературы, подобная информация имеет большое значение для понимания причин изменения когнитивных функций головного мозга в постишемическом периоде [9, 10].

Изучение межнейронной коммуникации мы проводили с помощью иммуногистохимии и электронной микроскопии. Было установлено, что через 1 и 3 сут после ишемии значительная (до 45%) часть синапсов нейропиля разрушалась путем светлого (отечного) типа деструкции. Наиболее чувствительной частью синапсов была терминаль, которая набухла, просветлялась, в ней уменьшалось содержание синаптических пузырьков. Страдали все виды синапсов, но в большей степени — аксошипиновые в *stratum lacunosum* и *radiatum*. С помощью иммуногистохимии (синаптофизин) нами показано, что через 1 сут реперфузии в поле САЗ патологическим изменениям подвергались и терминали гигантских синапсов на апикальных дендритах пирамидных нейронов. Площадь р38-позитивных структур (синаптические пузырьки) в *stratum lucidum* уменьшилась на 8,8% (95% ДИ: 0,59–16,9%) по сравнению с контролем. Однако для этих аксодендритических синапсов, в отличие от синапсов *stratum lacunosum* и *radiatum*, было характерно быстрое восстановление уже через 3–7 сут. Аксосоматические синапсы в слое пирамид подвергались незначительным изменениям, при этом содержание синаптофизина в них не изменялось. Полное восстановление общей численной плотности синапсов во всех зонах САЗ происходило только через 14–21 сут после ишемии за счет активации неосинаптогенеза и реорганизации функционально зрелых синапсов. Различные варианты подобных изменений описаны ранее в неокортексе [11, 12]. Вполне вероятно, что после ишемии происходила перестройка межнейронных взаимоотношений в локальных нейронных сетях САЗ гиппокампа и с другими отделами головного мозга (в частности зубчатой фасцией). После гибели значительной части синапсов в остром периоде перестраивались все основные ассоциативные связи гиппокампа в

рамках трисинаптического пути. Однако, поле САЗ гиппокампа быстро восстанавливало свою основную функцию — конвергенцию потоков информации от ассоциативной коры и филогенетически древних образований ствола мозга.

Таким образом, синапсы поля САЗ обладают высокой чувствительностью к ишемии и пластичностью после реперфузии. Это обеспечивает восстановление функций и компенсаторную перестройку межнейронных отношений головного мозга после ишемии. Исследования в этом направлении перспективны и имеют практическое значение.

Заключение

После 20-минутной ООСА происходила реорганизация систем коммуникации пирамидных нейронов САЗ гиппокампа белых крыс. Нейроны САЗ обладали высокой толерантностью к ишемии и способностью к восстановлению межнейронных отношений после реперфузии. В сохранившихся нейронах выявлялось высокое содержание маркера цитоскелета (MAP-2) и синаптических пузырьков (p38). Это свидетельствовало о структурно-функциональной сохранности всех компонентов системы коммуникации значительной части пирамидных нейронов при острой ишемии. Наиболее выражено перестраивались межнейронные синапсы в *stratum lacunosum* и *radiatum* молекулярного слоя. Практическое значение данного исследования заключается в том, что оно подтверждает наличие естественных механизмов защиты нервной ткани головного мозга, целенаправленная активация которых позволит уменьшить степень необратимых процессов после острой ишемии.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК» №14 от 15.12.2017 г. и внутреннего гранта ГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета №574 от 24.11.2017 г.

Литература

1. Holmes G.L. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*. 1997; 38 (1): 12–30. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01074.x. PMID: 9024181
2. Попов В.И., Медведев Н.И., Рогачевский В.В., Игнатьев Д.А., Стюарт М.Г., Фесенко Е.Е. Трехмерная организация синапсов и астроглии в гиппокампе крыс и сусликов: новые структурно-функциональные парадигмы работы синапса. *Биофизика*. 2003; 48 (2): 289–308. PMID: 12723356
3. Grieves R.M., Duvelle É., Wood E.R., Dudchenko P.A. Field repetition and local mapping in the hippocampus and the medial entorhinal cortex. *J. Neurophysiol.* 2017; 118 (4): 2378–2388. DOI: 10.1152/jn.00933.2016. PMID: 28814638
4. Legédy C.R. On the 'data stirring' role of the dentate gyrus of the hippocampus. *Rev. Neurosci.* 2017; 28 (6): 599–615. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0080. PMID: 28593904
5. Moser E.I., Moser M.B., McNaughton B.L. Spatial representation in the hippocampal formation: a history. *Nat. Neurosci.* 2017; 20 (11): 1448–1464. DOI: 10.1038/nn.4653. PMID: 29073644
6. Rose C.R., Felix L., Zeug A., Dietrich D., Reiner A., Henneberger C. Astroglial glutamate signaling and uptake in the hippocampus. *Front. Mol. Neurosci.* 2018; 10: 451. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00451. PMID: 29386994
7. Pelkey K.A., Chittajallu R., Craig M.T., Tricoire L., Wester J.C., McBain C.J. Hippocampal GABAergic inhibitory interneurons. *Physiol. Rev.* 2017; 97 (4): 1619–1747. DOI: 10.1152/physrev.00007.2017. PMID: 28954853
8. Leal G., Bramham C.R., Duarte C.B. BDNF and hippocampal synaptic plasticity. *Vitam. Horm.* 2017; 104: 153–195. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.004. PMID: 28215294
9. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гиппокамп и нарушения познавательной деятельности. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2007; 107 (7): 72–77.
10. Raven F., Van der Zee E.A., Meerlo P., Havekes R. The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: implications for memory and cognitive function. *Sleep Med. Rev.* 2018; 39: 3–11. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.05.002. PMID: 28641933
11. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). М.: Директ-Медиа; 2014: 499. ISBN 978-5-87367-132-8
12. Степанов А.С. Сравнительная характеристика синаптоархитектоники неокортекса, гиппокампа и миндалевидного комплекса белых крыс в норме и после острой ишемии. *Журн. анатомии и гистопатологии*. 2017; 6 (4): 47–54.
13. Hossmann K.A. Cerebral ischemia: models, methods and outcomes. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 257–270. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.004. PMID: 18222496
14. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6-th ed. San Diego (California): Elsevier Academic Press; 2007: 456. ISBN 978-0080475158
15. Степанов А.С., Акулинин В.А., Степанов С.С., Мыщик А.В. Иммуногистохимическая характеристика структур коммуникации нейронов коры головного мозга человека в норме и после реперфузии. *Журн. анатомии и гистопатологии*. 2016; 5 (4): 61–68.
16. Степанов А.С., Акулинин В.А., Степанов С.С., Авдеев Д.Б. Методические особенности морфометрической характеристики синаптоархитектоники неокортекса человека при иммунофлуоресцентном выявлении нейромодулина. *Морфология*. 2018; 153 (1): 65–70.
17. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. 2-е изд. СПб.: Питер; 2003: 688. ISBN 5-272-00078-1
18. Baron J.C., Yamauchi H., Fujioka M., Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34 (1): 2–18. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.188. PMID: 24192635
19. Maurer L.L., Philbert M.A. The mechanisms of neurotoxicity and the selective vulnerability of nervous system sites. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 131: 61–70. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00005-6. PMID: 26563783

Поступила 25.06.18

References

1. Holmes G.L. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*. 1997; 38 (1): 12–30. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01074.x. PMID: 9024181
2. Popov V.I., Medvedev N.I., Rogachevsky V.V., Ignatyev D.A., Styuart M.G., Fesenko E.E. Three-dimensional synapses and astroglia in the hippocampus of rats and ground squirrels: new structural-functional paradigms on the functioning of the synapse. *Biofizika*. 2003; 48 (2): 289–308. PMID: 12723356. [In Russ.]
3. Grieves R.M., Duvelle É., Wood E.R., Dudchenko P.A. Field repetition and local mapping in the hippocampus and the medial entorhinal cortex. *J. Neurophysiol.* 2017; 118 (4): 2378–2388. DOI: 10.1152/jn.00933.2016. PMID: 28814638
4. Legédy C.R. On the 'data stirring' role of the dentate gyrus of the hippocampus. *Rev. Neurosci.* 2017; 28 (6): 599–615. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0080. PMID: 28593904
5. Moser E.I., Moser M.B., McNaughton B.L. Spatial representation in the hippocampal formation: a history. *Nat. Neurosci.* 2017; 20 (11): 1448–1464. DOI: 10.1038/nn.4653. PMID: 29073644
6. Rose C.R., Felix L., Zeug A., Dietrich D., Reiner A., Henneberger C. Astroglial glutamate signaling and uptake in the hippocampus. *Front. Mol. Neurosci.* 2018; 10: 451. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00451. PMID: 29386994
7. Pelkey K.A., Chittajallu R., Craig M.T., Tricoire L., Wester J.C., McBain C.J. Hippocampal GABAergic inhibitory interneurons. *Physiol. Rev.* 2017; 97 (4): 1619–1747. DOI: 10.1152/physrev.00007.2017. PMID: 28954853
8. Leal G., Bramham C.R., Duarte C.B. BDNF and hippocampal synaptic plasticity. *Vitam. Horm.* 2017; 104: 153–195. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.004. PMID: 28215294
9. Arushanyan E.B., Beier E.V. Hippocampus and cognitive disturbances. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S.S.Korsakova*. 2007; 107 (7): 72–77. [In Russ.]
10. Raven F., Van der Zee E.A., Meerlo P., Havekes R. The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: implications for memory and cognitive function. *Sleep Med. Rev.* 2018; 39: 3–11. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.05.002. PMID: 28641933
11. Semchenko V.V., Stepanov S.S., Bogolepov N.N. Synaptic plasticity of the brain (fundamental and applied aspects). Moscow: Direkt-Media; 2014: 499. ISBN 978-5-87367-132-8. [In Russ.]
12. Stepanov A.S. Comparative characteristics of the white rats neocortex, hippocampus and amygdale complex synaptoarchitectonics in norm and after acute ischemia. *Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2017; 6 (4): 47–54. [In Russ.]
13. Hossmann K.A. Cerebral ischemia: models, methods and outcomes. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 257–270. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.004. PMID: 18222496
14. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6-th ed. San Diego (California): Elsevier Academic Press; 2007: 456. ISBN 978-0080475158
15. Stepanov A.S., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Mytsik A.V. Immunohistochemical characterization of the neurons communication structures in the human brain cortex in normal conditions and after reperfusion. *Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2016; 5 (4): 61–68. [In Russ.]
16. Stepanov A.S., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Avdeyev D.B. Methodological peculiarities of the morphometric characterization of human neocortex synaptoarchitectonics based on immunofluorescent demonstration of neuromodulin. *Morfologiya*. 2018; 153 (1): 65–70. [In Russ.]
17. Borovikov V.P. Statistica. The art of machine data-analysis. 2nd ed. Sankt Peterburg: Piter; 2003: 688. ISBN 5-272-00078-1. [In Russ.]
18. Baron J.C., Yamauchi H., Fujioka M., Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34 (1): 2–18. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.188. PMID: 24192635
19. Maurer L.L., Philbert M.A. The mechanisms of neurotoxicity and the selective vulnerability of nervous system sites. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 131: 61–70. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00005-6. PMID: 26563783

Received 25.06.18

Экспериментальное обоснование применения коллоидных кровезаменителей при жировой глобулемии

А. Ю. Яковлев¹, М. С. Белоус¹, А. А. Певнев¹, Д. В. Рябиков²

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

² Городская клиническая больница № 13, Нижний Новгород, Россия, 603018, г. Нижний Новгород, ул. Патриотов, д. 51

Experimental Justification of the Use of Colloidal Blood Substitutes for Fat Globulemia

Alexey Yu. Yakovlev¹, Mikhail S. Belous¹, Alexey A. Pevnev¹, Dmitry V. Ryabikov²

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

² City Clinical Hospital № 13, 51 Patriotov Str., 603018 Nizhny Novgorod, Russia

Цель исследования — оценить влияние коллоидных кровезаменителей на жировые глобулы в крови больных с тяжелой сочетанной травмой *in vitro*.

Материалы и методы. Перфторан, 5% раствор альбумина, декстран-40, декстран-60, модифицированный желатин, гидроксиэтилкрахмалы 200/0,5 и 130/0,42 вносили в кровь 19 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в соотношении 1:20, 1:10, 1:5 и 1:3, что соответствовало добавлению к 0,3 мл крови в пробирке 0,015 мл, 0,03 мл, 0,06 мл, 0,1 мл изучаемого кровезаменителя. Микроскопирование препаратов с оценкой количества и площади жировых глобул проводили с помощью микровизора медицинского проходящего света mVizo-101 (ЛОМО, Россия) через 30 минут экспозиции крови и кровезаменителя и последующей окраски препарата суданом IV. Обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы JMicroVision 1.2.7.

Результаты. Декстран-60, гидроксиэтилкрахмалы 200/0,5 и 130/0,42 *in vitro* приводят к снижению количества жировых глобул в крови пострадавших с тяжелой сочетанной травмой пропорционально степени разведения. Модифицированный желатин, декстран-40, 5% раствор альбумина и перфторан обладают выраженным дополнительным эмульгирующим действием на жировые глобулы. Максимальный эмульгирующий эффект получен при добавлении в кровь Перфторана.

Заключение. Полученные в эксперименте данные о влиянии 5% раствора альбумина, модифицированного желатина, декстран-40 и Перфторана на жировые глобулы открывают перспективу для их дальнейшего клинического применения для профилактики и лечения жировой эмболии.

Ключевые слова: жировая эмболия; жировые глобулы; перфторан; декстран-40; декстран-60; модифицированный желатин; альбумин; гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 и 130/0,42

The purpose of the study is to assess *in vitro* the effect of colloidal blood substitutes on fat globules in the blood of patients with severe polytrauma.

Materials and methods. Perftoran, 5% albumin solution, dextran-40, dextran-60, modified gelatin, hydroxyethyl starches 200/0.5 and 130/0.42 were added to the blood of 19 patients with severe polytrauma at ratios 1:20, 1:10, 1:5 and 1:3, respectively, which corresponded to the addition of 0.015 ml, 0.03 ml, 0.06 ml, 0.1 ml of the blood substitute under test to 0.3 ml of blood in a tube. Microscopy of the samples with assessment of the number and area of fat globules was carried out using a transmitted-light medical microvisor mVizo-101 (LOMO, Russia) 30 minutes after the blood and blood substitute exposure and subsequent staining with Sudan IV. The findings were processed using JMicroVision 1.2.7 software.

Results. Dextran-60, hydroxyethyl starch 200/0.5 and 130/0.42 *in vitro* lead to a decrease in fat globules in the blood of patients with severe polytrauma in proportion to the dilution degree. Modified gelatin, dextran-40, 5% albumin solution and Perftoran have a significant additional emulsifying effect on the fat globules. The maximum emulsifying effect was obtained after addition of Perftoran to the blood.

Conclusion. The experimental data on the effect of 5% albumin solution, modified gelatin, dextran-40, and Perftoran on fat globules justify the prospect for their further clinical application for prevention and treatment of fat embolism in an extended clinical trials.

Keywords: fat embolism; fat globules; Perftoran; dextran-40; dextran-60; modified gelatin; albumin; hydroxyethyl starch 200/0.5 and 130/0.42.

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-50-57

Адресс для корреспонденции:

Алексей Яковлев
E-mail: aritnnru@list.ru

Correspondence to:

Alexey Y. Yakovlev
E-mail: aritnnru@list.ru

Введение

Жировая эмболия (ЖЭ) клиническое состояние, которое характеризуется нарушением функции легких и центральной нервной системы вследствие обтурации микрососудов крупными глобулами жира, наступающее преимущественно после тяжелых травм с переломами длинных трубчатых костей или костей таза [1, 2], но, встречающееся также и при других заболеваниях [3–5].

Несмотря на тот факт, что первые упоминания о наличии жира в капиллярах легких погибшего от торакоабдоминальной травмы датируются серединой XIX века, вопрос этиологии, патогенеза, лечения и профилактики жировой эмболии до сих пор остается открытым [6]. Вследствие того, что пока еще остается неизвестным основной источник появления в крови жировых глобул при тяжелой сочетанной травме, наряду с механической теорией до середины XX века было предложено несколько теорий развития ЖЭ. Одна из них связывает нарушение стабильности эмульсии эндогенных жиров в крови с резким изменением ее коллоидного состава, в том числе и за счет потери альбумина [7].

Результаты клинического применения у больных с тяжелой сочетанной травмой с целью профилактики ЖЭ глюкокортикостероидов, гепарина, этилового спирта, липостабила, эссенциале, препаратов для парентерального питания с разветвленными аминокислотами, декстрана-40 и других препаратов не дают однозначного ответа об эффектах и механизмах действия применяемых препаратов на жировые глобулы [8–11]. Поэтому до сих пор нет четких рекомендаций по лекарственной терапии и профилактики ЖЭ [12]. Инфузионные препараты широко применяются на догоспитальном и раннем госпитальном этапах оказания помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой. При выборе инфузионного коллоидного препарата для коррекции гиповолемии при травматическом шоке врачи в первую очередь ориентированы на онкотические характеристики кровезаменителя, его влияние на систему гемостаза и жизненно важные органы без учета воздействия на циркулирующие жировые глобулы [13]. Ранее нами было проведено пилотное экспериментальное исследование влияния 0,9% раствора NaCl, модифицированного желатина, 6% раствора гидроксиэтилкрахмала 130/0,42, декстрана 40 и декстрана 60 на жировые глобулы в соотношении 1 мл крови : 0,5 мл исследуемого кровезаменителя [14]. Полученные результаты послужили основанием для детального изучения влияния коллоидных кровезаменителей на жировые глобулы в соотношениях, позволяющих применять исследуемые растворы в клинике без превышения предельной суточной дозировки.

Цель исследования — оценить влияние коллоидных кровезаменителей на жировые глобулы в крови пострадавших с тяжелой сочетанной травмой *in vitro*.

Introduction

Fat embolism (FE) syndrome is a clinical condition characterized by impaired lung and central nervous system functions due to obturation of microvessels by large fat globules; it develops mainly after severe injuries with fractures of long tubular bones or pelvic bones [1, 2], but also develops in other diseases and conditions [3–5].

Despite the fact that the first mentioning of the presence of fat in the lung capillaries of the deceased from thoracoabdominal trauma dates back to the middle of the XIX century, the question of etiology, pathogenesis, treatment and prevention of fat embolism still remains open [6]. Since the main source of fat globules in the blood after severe polytrauma is still unknown, several concepts of the FE have been proposed by the middle of the XX century in addition to the mechanical theory. One of them links the instability of the emulsion of endogenous blood fats with a sharp change in its colloidal composition, including that due to the loss of albumin [7].

Results of the clinical use of glucocorticosteroids, heparin, ethanol, Lipostabil, Essentiale, drugs for parenteral nutrition with branched-chain amino acids, dextran-40 and other drugs in patients with severe polytrauma for prevention of FE did not provide a clear answer about their effects and mechanisms of action on fat globules [8–11]. Therefore, there are still no clear recommendations on the drug treatment and prevention of FE [12]. Infusion drugs are widely used at prehospital and early hospital stages of care for patients with severe polytrauma. When choosing an infusion colloidal drug to correct hypovolemia in traumatic shock, doctors are primarily focused on the oncotic characteristics of the blood substitute, its effect on the hemostatic system and vital organs without taking into account the impact on circulating fat globules [13]. Previously, we conducted a pilot experimental study of the effect of 0.9% NaCl solution, modified gelatin, 6% hydroxyethyl starch solution 130/0.42, dextran-40 and dextran-60 on fat globules at a ratio of 1 ml of blood: 0.5 ml of the blood substitute under test [14]. The obtained results became the basis for a detailed study of the effect of colloidal blood substitutes on fat globules at ratios that allow the use of the tested solutions in the clinical practice without exceeding the maximum daily dosage.

The purpose of the study is to assess *in vitro* the effect of colloidal blood substitutes on fat globules in the blood of patients with severe polytrauma.

Materials and Methods

A prospective, randomized, limited clinical study was conducted on 665 specimens obtained from the blood of 19 patients with severe polytrauma. A day after the trauma, 15 ml of blood was sampled from the central vein into vacuum BD Vacutainer tubes (Becton Dickinson and Company, USA) with 3.2% sodium citrate. 7 series of 7 tubes was

Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование провели на 665 препаратах, полученных из крови 19 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Через сутки после травмы кровь в количестве 15 мл забирали из центральной вены в вакуумные пробирки BD Vacutainer (Becton Dickinson and Company, США) с 3,2 % цитратом натрия. Было сформировано 7 серий по 7 пробирок, в каждую из которых добавляли по 0,3 мл крови. В 1-й серии в кровь добавляли препарат модифицированного желатина («Гелофузин», В.Браун, Германия), во 2-й серии — препарат декстрана-40 («Декстран 40», «Истфарм», Россия), в 3-й серии — препарат декстрана-60 («Полиглюкин», «Биохимик», Россия), в 4-й серии — препарат 6% гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 130/0,42 («Венофундин», В.Браун, Германия), в 5-й серии — препарат 6% ГЭК 200/0,5 («Гемохес», В.Браун, Германия), в 6-й серии — 5% раствор альбумина («Микроген», Россия), в 7-й серии — перфторан (НПФ «Перфторан», Россия). В каждой серии в кровь добавляли исследуемые препараты в следующих соотношениях: 1:20, 1:10, 1:5, 1:3, что соответствовало добавлению к 0,3 мл крови в пробирке 0,015 мл, 0,03 мл, 0,06 мл, 0,1 мл изучаемого кровезаменителя. Препарат и кровь перемешивали путем пятикратного переворачивания пробирки. Экспозиция крови и введенного препарата в пробирке составляла 30 минут. После этого кровь в течение 10 минут центрифугировали при 2 тыс. оборотах. Из самого поверхностного слоя микропипеткой забирали 50 мкл плазмы и вносили ее в пробирку с 50 мкл красителя судан IV. Проводили смешивание плазмы и красителя трехкратным переворачиванием пробирки. Через 1 минуту из полученной смеси забирали 10 мкл, наносили на предметное стекло и исследовали препарат под микроскопом в луче дневного света. При увеличении в 100 раз данное количество препарата образует в среднем 16 полей зрения. Для микроскопического исследования проводили цифровое микрофотографирование всех полей зрения с помощью микровизора медицинского проходящего света mVizo-101 (ЛОМО, Россия) с обработкой результатов с помощью компьютерной программы JMicroVision 1.2.7.

Проводили подсчет всех жировых глобул размером более 1 мкм, дифференцированный подсчет глобул размером 1–7 мкм, 8–20 мкм, 21–50 мкм и более 50 мкм. Отдельно проводили подсчет эмбоопасных глобул размером более 7 мкм, а также суммарной площади жировых глобул размером более 1 мкм.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 по критериям непараметрической статистики, используя критерий сравнения Шапиро Уилка. Разницу считали статистически значимой при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что при добавлении в кровь больных препаратов декстран-60, ГЭК 200/0,5 и ГЭК 130/0,42 происходило снижение количества жировых глобул только пропорционально возникающей гемодилюции (табл. 1).

Следовательно, можно сделать вывод об отсутствии дополнительного эмульгирующего влияния этих препаратов на жировую глобулемию и перспектив их целенаправленного использования для

formed; 0.3 ml of blood was added to each of them. In the 1st series, a modified gelatin preparation was added to blood («Gelofusine», B. Braun, Germany); in the 2nd series, dextran-40 («Dextran 40», «East Pharm», Russia); in the 3rd series, a dextran-60 preparation («Polyglucin», «Biokhimik», Russia); in the 4th series, 6% hydroxyethyl starch (HES) 130/0.42 («Venofundin», B. Braun, Germany); in the 5th series, 6% HES 200/0.5 («Hemohes», B. Braun, Germany); in the 6th series, 5% albumin solution («Microgen», Russia); and in the 7th series, Perftoran was added (NPF «Perftoran», Russia). In each series, the drugs under test were added to the blood at the following ratios: 1:20, 1:10, 1:5 and 1:3, respectively, which corresponded to the addition of 0.015 ml, 0.03 ml, 0.06 ml, 0.1 ml of the blood substitute under test to 0.3 ml of blood in a tube. The drug and blood were mixed by a five-fold inversion of the tube. The exposure of blood and the introduced drug in the test tube was 30 minutes. After that, the blood was centrifuged for 10 minutes at 2 thousand rpm. 50 µl of plasma was taken from the surface layer with a micropipette and introduced into a test tube with 50 µl of Sudan IV. The plasma was mixed with the stain by a three-fold inversion of the tube. 10 µl of the obtained mixture was taken in a minute, then it was applied onto a slide, and the specimen was examined by a microscope in a beam of daylight. This amount of the drug forms an average of 16 fields of vision at the 100-fold magnification. Digital microphotography of all fields of vision was carried out for microscopic examination using a medical transmitted-light microvisor mVizo-101 (LOMO, Russia) with subsequent processing of the findings using JMicroVision 1.2.7 software.

All fat globules larger than 1 µm were counted; differential count of globules with a size of 1–7 µm, 8–20 µm, 21–50 µm and 50 µm was carried out. Globules with embolic potential larger than 7 µm and the total area of fat globules larger than 1 µm were calculated separately.

The statistical processing of the findings was performed by means of Microsoft Excel and Statistica 6.0 software by non-parametric statistics criteria using Shapiro Wilk test. Differences were considered to be statistically significant at $P \leq 0.05$.

Results and Discussion

Studies have shown that the addition of dextran-60, HES 200/0.5 and HES 130/0.42 to patient's blood resulted in a decrease in the number of fat globules only in proportion to the hemodilution (table).

Therefore, it can be concluded that there is no additional emulsifying effect of these drugs on fat globulemia and there are no prospects of their targeted use for the prevention and treatment of fat embolism in severe polytrauma, because the daily dosage of these drugs permitted in the clinic is less than the ratio of 1:3 studied in the experiment.

After *in vitro* addition of modified gelatin, dextran-40 and 5% albumin solution to the blood, we observed approximately the same effect on reduction of the number of large globules larger than 50 µm and 21–50 µm. A decrease in the number of globules larger than 50 µm after introduction of modified gelatin to the blood at a ratio of 1:3 was equal to 79%, after addition of dextran-40 and 5% albumin solution it was 85.7% and 79.7%, respectively. At that, the number of

Влияние инфузионных сред на состояние жировых глобул *in vitro*.
The effect of infusion media on the state of fat globules *in vitro*.

Series	Infusion drug	Baseline	Values of parameters			
			Infusion drug: blood ratio			
			1:20	1:10	1:5	1:3
The number of globules larger than 1 µm in the sample, pcs.						
1	Modified gelatin	105.6±11.6	111.3±14.5 ³⁴⁵⁷	116.7±10.5 ³⁴⁵⁷	149.8±16.8 ^{*3457}	183.2±20.2 ^{*3457}
2	Dextran-40	104.7±10.5	116.4±14.0 ³⁴⁵⁷	123.0±11.1 ^{*3457}	151.0±18.1 ^{*3457}	179.8±18.0 ^{*3457}
3	Dextran-60	106.5±7.5	101.2±10.1 ¹²⁶⁷	95.9±8.6 ^{*1267}	85.2±8.5 ^{*1267}	74.6±5.2 ^{*1267}
4	HES 130/0.42	102.8±13.4	97.7±12.7 ¹²⁶⁷	92.5±8.3 ^{*1267}	82.2±10.7 ^{*1267}	72.0±9.4 ^{*1267}
5	HES 200/0.5	103.8±12.5	98.6±7.9 ¹²⁶⁷	93.4±8.4 ¹²⁶⁷	83.0±6.6 ^{*1267}	72.7±8.7 ^{*1267}
6	5% albumin solution	106.8±13.9	110.7±13.3 ³⁴⁵⁷	119.8±10.2 ³⁴⁵⁷	141.3±17.0 ^{*3457}	155.8±20.3 ^{*3457}
7	Perftoran	103.1±13.4	190.5±17.1 ^{*123456}	270.3±24.3 ^{*123456}	471±42.4 ^{*123456}	605.2±78.7 ^{*123456}
The number of globules larger than 50 µm in the sample, pcs.						
1	Modified gelatin	11.4±1.1	9.9±1.2 ^{*3457}	8.4±0.8 ^{*3457}	4.8±0.6 ^{*345}	2.4±0.2 ^{*345}
2	Dextran-40	12.9±0.9	10.5±1.1 ^{*3457}	9.0±0.8 ^{*3457}	5.1±0.5 ^{*345}	2.1±0.1 ^{*345}
3	Dextran-60	12.6±1.6	12.0±1.4 ¹²⁶⁷	11.3±1.0 ¹²⁶⁷	10.1±1.3 ^{*1267}	8.8±1.1 ^{*1267}
4	HES 130/0.42	13.1±1.6	12.4±1.0 ¹²⁶⁷	11.8±1.1 ¹²⁶⁷	10.5±0.8 ^{*1267}	9.2±1.1 ^{*1267}
5	HES 200/0.5	11.4±1.5	10.8±1.3 ¹²⁶⁷	10.3±0.9 ¹²⁶⁷	9.1±1.1 ^{*1267}	8.0±0.8 ^{*1267}
6	5% albumin solution	12.3±1.6	10.7±1.0 ^{*3457}	9.1±0.8 ^{*3457}	4.9±0.4 ^{*345}	2.5±0.3 ^{*345}
7	Perftoran	11.5±1.3	5.1±0.7 ^{*123456}	1.3±0.1 ^{*123456}	—	—
The number of 21–50 µm globules in the sample, pcs.						
1	Modified gelatin	14.3±1.0	12.8±1.3 ³⁴⁵⁷	11.3±1.0 ^{*3457}	6.5±0.6 ^{*3457}	3.1±0.2 ^{*3457}
2	Dextran-40	14.9±1.9	13.4±1.7 ³⁴⁵⁷	11.9±1.1 ^{*3457}	7.5±1.3 ^{*3457}	4.3±1.1 ^{*3457}
3	Dextran-60	15.7±1.8	14.9±1.2 ¹²⁶⁷	14.1±1.3 ¹²⁶⁷	12.6±1.0 ^{*1267}	11.0±1.3 ^{*1267}
4	HES 130/0.42	15.4±2.0	14.6±1.8 ¹²⁶⁷	13.9±1.2 ^{*1267}	12.3±1.5 ^{*1267}	10.8±1.4 ^{*1267}
5	HES 200/0.5	15.9±2.1	15.1±1.4 ¹²⁶⁷	14.3±1.3 ^{*1267}	12.7±1.1 ^{*1267}	11.1±1.4 ^{*1267}
6	5% albumin solution	15.2±1.7	13.7±1.8 ³⁴⁵⁷	10.9±1.1 ^{*3457}	7.7±1.0 ^{*3457}	4.5±0.4 ^{*3457}
7	Perftoran	14.4±1.4	10.1±1.2 ^{*123456}	4.5±0.4 ^{*123456}	1.7±0.2 ^{*123456}	0.5±0.1 ^{*123456}
The number of 8–20 µm globules in the sample, pcs.						
1	Modified gelatin	25.6±3.3	24.5±3.2 [*]	23.4±2.1 [*]	21.2±2.8 [*]	19.0±2.5 [*]
2	Dextran-40	25.9±3.1	24.5±2.0 [*]	23.1±2.1 [*]	20.3±1.6 [*]	17.5±2.1 [*]
3	Dextran-60	26.1±3.4	24.8±3.0 [*]	23.5±2.1 [*]	20.9±2.5 [*]	18.3±2.4 [*]
4	HES 130/0.42	26.4±3.4	25.1±2.3 [*]	23.8±2.1 [*]	21.1±1.9 [*]	18.5±2.4 [*]
5	HES 200/0.5	26.8±2.9	25.5±3.3 [*]	24.1±2.2 [*]	21.4±2.8 [*]	18.8±2.1 [*]
6	5% albumin solution	27.1±2.8	26.0±3.1 [*]	24.9±2.2 [*]	22.7±2.7 [*]	20.5±2.1 [*]
7	Perftoran	25.7±2.8	35.0±3.5 ^{*123456}	41.4±3.7 ^{*123456}	22.1±2.2 [*]	15.2±1.1 ^{*123456}
The number of 1–7 µm globules in the sample, pcs.						
1	Modified gelatin	54.3±6.5	64.1±5.1 ^{*3457}	73.6±6.6 ^{*3457}	117.3±9.4 ^{*3457}	158.7±19.0 ^{*3457}
2	Dextran-40	51.0±6.6	68.0±8.2 ^{*3457}	79.0±7.1 ^{*3457}	118.1±14.2 ^{*3457}	155.9±17.1 ^{*3457}
3	Dextran-60	52.1±6.8	49.5±4.5 ^{*1267}	46.9±4.2 ^{*1267}	41.7±3.8 ^{*1267}	36.5±4.7 ^{*1267}
4	HES 130/0.42	47.9±5.3	45.5±5.9 ^{*1267}	43.13.9 ^{*1267}	38.3±5.0 ^{*1267}	33.5±3.3 ^{*1267}
5	HES 200/0.5	49.7±5.0	47.2±5.7 ^{*1267}	44.7±4.0 ^{*1267}	39.8±4.8 ^{*1267}	34.8±3.4 ^{*1267}
6	5% albumin solution	52.2±3.9	60.3±6.0 ^{*3457}	79.6±6.2 ^{*3457}	106.0±10.1 ^{*3457}	128.3±10.0 ^{*3457}
7	Perftoran	51.5±6.7	124.3±16.2 ^{*123456}	190.5±17.1 ^{*123456}	417.3±54.2 ^{*123456}	573.7±74.6 ^{*123456}
The number of globules larger than 7 µm in the sample, pcs.						
1	Modified gelatin	51.3±6.7	47.2±5.7	43.1±3.9 ^{*345}	32.5±3.9 ^{*3457}	24.5±3.2 ^{*3457}
2	Dextran-40	53.7±7.0	48.4±4.4	44.0±4.0 ^{*345}	32.9±3.0 ^{*3457}	23.9±3.1 ^{*3457}
3	Dextran-60	54.4±6.0	51.7±6.7	49.0±4.8 ^{*1267}	43.5±5.7 ^{*1267}	38.1±4.0 ^{*1267}
4	HES 130/0.42	54.9±5.5	52.2±6.3	49.4±4.6 ^{*1267}	43.9±5.3 ^{*1267}	38.4±3.8 ^{*1267}
5	HES 200/0.5	54.1±3.8	51.4±5.1	48.7±4.5 ^{*1267}	43.3±4.3 ^{*1267}	37.7±3.7 ^{*1267}
6	5% albumin solution	54.6±7.1	50.4±6.6	42.4±5.5 ^{*345}	35.3±4.6 ^{*3457}	27.5±2.9 ^{*3457}
7	Perftoran	51.6±6.2	50.2±4.0	38.4±4.6 ^{*12345}	23.8±1.9 ^{*123456}	15.7±1.9 ^{*123456}

Note. * — statistical significance in relation to the baseline; ¹²³⁴⁵⁶⁷ — statistical significance in relation to the corresponding experimental series at the same study stages.

Примечание. Для табл. и рис.: Series — серии; Infusion drug — инфузионный препарат; Baseline — исходные значения; blood — кровь; ratio — соотношение; Values of parameters — значения параметров; The number of globules ... in the sample, pcs. — количество глобул размером ... в препарате, шт.; larger than — более чем; Modified gelatin — модифицированный желатин. * — статистическая значимость относительно исходного состояния; ¹²³⁴⁵⁶⁷ — статистическая значимость относительно соответствующей серии эксперимента на одинаковых этапах исследования.

профилактики и лечения жировой эмболии при тяжелой сочетанной травме, так как разрешенные в клинике суточные дозировки этих препаратов меньше изучаемого соотношения 1:3 в эксперименте.

При добавлении *in vitro* в кровь препарата модифицированного желатина, декстрана-40 и 5%

globules larger than 1 µm increased by 73.5%, 71.7% and 45.9%, respectively. The growth in the number of globules was due to an increase in the number of small globules ranging in size from 1 to 7 µm, which confirms the emulsifying effect of the studied drugs. The number of globules with embolic potential larger than 7 µm de-

раствора альбумина нами отмечено примерно одинаковое влияние на снижение количества крупных глобул размером более 50 мкм и 21–50 мкм. При введении препарата модифицированного желатина в кровь в соотношении 1:3 снижение количества глобул размером более 50 мкм составило 79%, декстрана-40 — 85,7 и 5% раствора альбумина — 79,7%. При этом количество глобул размером более 1 мкм увеличилось на 73,5, 71,7 и 45,9% соответственно. Рост числа глобул произошел за счет увеличения количества мелких глобул размером от 1 до 7 мкм, что подтверждает эмульгирующее действие изучаемых препаратов. Количество потенциально эмболоопасных глобул размером более 7 мкм при добавлении модифицированного желатина в кровь в соотношении 1:3 уменьшилось на 52,3%, декстрана-40 — на 55,5 и 5% раствора альбумина — на 49,7%. Учитывая, что при добавлении в кровь препарата модифицированного желатина общая суммарная площадь жировых глобул размером более 7 мкм в препарате снизилась на 75,3%, можно утверждать, что количество эмболоопасного жира в крови уменьшилось соответственно полученному результату. Сходную динамику получили при добавлении в кровь декстрана-40 и 5% раствора альбумина.

Основное действие на жировые глобулы препарата модифицированного желатина, декстрана-40 и 5% раствора альбумина возможно основано на связывании доменами желатина, декстрана и альбумина свободных жирных кислот, входящих в состав жировых глобул и участвующих в слиянии глобул с увеличением их размера [15]. Альбумин участвует в мицеллярном катализе вазоактивных форм оксида азота. Каталитическая способность альбумина при связывании со свободными жирными кислотами снижается. В результате этого уменьшается количество низкомолекулярных S-нитрозотиолов, что может приводить к усугублению нарушений микроциркуляции в клинике [16, 17].

При добавлении *in vitro* Перфторана в кровь в соотношении 1:3 нами отмечено снижение количества глобул размером более 7 мкм на 69,6%. При соотношении 1:10 количество крупных глобул размером более 50 мкм уменьшилось на 88,5%, а при увеличении соотношения препарат:кровь — наиболее опасные в отношении эмболии артериол системы микроциркуляции крупные глобулы не определялись. Эмульгирующее действие Перфторана на жировые глобулы *in vitro* многократно превысило таковое у препарата модифицированного желатина, декстрана-40 и 5% раствора альбумина. Количество глобул размером более 1 мкм увеличилось в 2,6 раза за счет пропорционального снижения количества глобул размером более 7 мкм, с резким увеличением глобул размером от 1 до 7 мкм. Снижение суммарной площади крупных глобул после добавления Перфторана в кровь в соотношении 1:10 было сопоставимо с результатами,

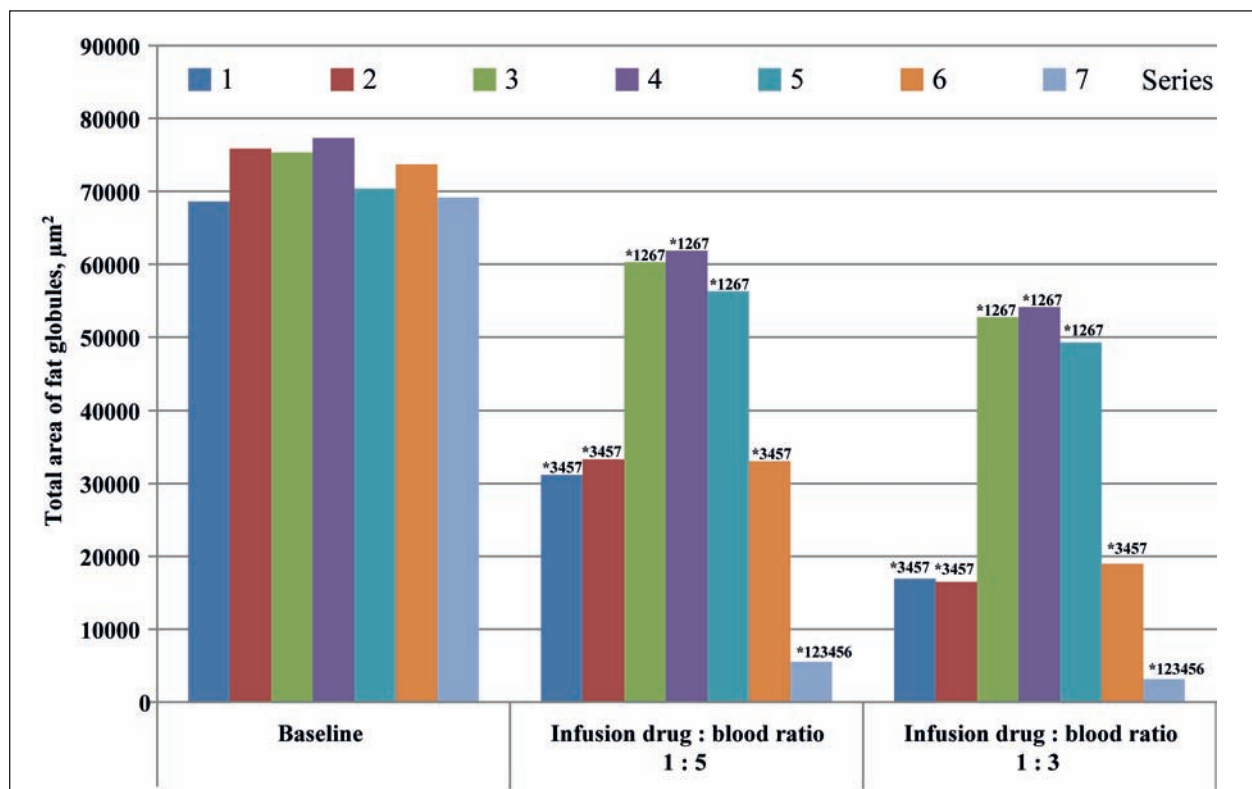
возросшей на 52,3% после добавления модифицированного желатина в кровь в соотношении 1:3, на 55,5% после добавления декстрана-40 и на 49,7% после 5% раствора альбумина. Поскольку общая площадь жировых глобул размером более 7 мкм в препарате снизилась на 75,3% после добавления модифицированного желатина в кровь, можно заключить, что количество жира с эмболическим потенциалом в крови снизилось в соответствии с полученным результатом. Сходная динамика была получена после добавления декстрана-40 и 5% раствора альбумина в кровь.

Основным эффектом модифицированного желатина, декстрана-40 и 5% раствора альбумина на жировые глобулы является, возможно, связывание свободных жирных кислот (которые являются частью жировых глобул и участвуют в слиянии глобул с последующим увеличением их размера) с желатином, декстраном и альбумином [15]. Альбумин участвует в мицеллярном катализе вазоактивных форм оксида азота. Каталитическая способность альбумина снижается при связывании со свободными жирными кислотами. В результате, количество низкомолекулярных S-нитрозотиолов уменьшается, что может усугублять нарушения микроциркуляции в клинической практике [16, 17].

При добавлении Перфторана *in vitro* в кровь в соотношении 1:3, мы наблюдали 69,6% снижение количества глобул размером более 7 мкм. При соотношении 1:10, количество крупных глобул размером более 50 мкм снизилось на 88,5%; и при увеличении соотношения препарат:кровь, наиболее опасные в отношении эмболии артериол системы микроциркуляции крупные глобулы не определялись. Эмульгирующий эффект Перфторана на жировые глобулы *in vitro* превысил тот, который был достигнут с модифицированным желатином, декстраном-40, и 5% раствором альбумина. Количество глобул размером более 1 мкм увеличилось в 2,6 раза за счет пропорционального снижения количества глобул размером более 7 мкм, с резким увеличением глобул размером от 1 до 7 мкм. Снижение общей площади крупных глобул после добавления Перфторана в кровь в соотношении 1:10 было сопоставимо с результатами,

увеличенной на 52,3% после добавления модифицированного желатина в кровь в соотношении 1:3, на 55,5% после добавления декстрана-40 и на 49,7% после 5% раствора альбумина.

Значительно более выраженное эмульгирующее действие Перфторана, найденное в исследовании, может быть связано не только со связыванием свободных жирных кислот, но и с присутствием поверхностно-активного вещества проксанол-286 в лекарственной формуле [18]. Кроме того, к основным свойствам перфторуглеродных соединений относится их способность предотвращать развитие гиперкоагуляционной фазы синдрома ДВС [19, 20]. Снижение общей площади жировых глобул после добавления модифицированного желатина, декстрана-40, 5% раствора альбумина, и особенно Перфторана — прямое свидетельство уменьшения количества жира с эмболическим потенциалом в крови, несмотря на увеличение количества глобул размером более 1 мкм.



Влияние коллоидных препаратов на суммарную площадь жировых глобул в препарате, мкм².

The effect of colloidal preparations on the total area off fat globules in a sample, μm².

Note. * — statistical significance in relation to the baseline; ¹²³⁴⁵⁶⁷ — statistical significance in relation to the corresponding experimental series at the same study stages.

Примечание. Total area of fat globules, μm² — суммарная площадь жировых глобул, мкм². * — статистическая значимость относительно исходного состояния; ¹²³⁴⁵⁶⁷ — статистическая значимость относительно соответствующей серии эксперимента на одинаковых этапах исследования.

полученными при введении модифицированного желатина, декстрана-40 и 5% раствора альбумина в кровь в соотношении 1:3.

Влияние коллоидных препаратов на суммарную площадь жировых глобул в препарате представлено на рисунке.

Обнаруженный достоверно более выраженный эмульгирующий эффект Перфторана может быть связан не только со связыванием свободных жирных кислот, но и с наличием в составе препарата поверхностно активного вещества проксанол-286 [18]. Помимо основных кислороднотранспортных свойств перфторуглеродных соединений известно их корригирующее действие на мембраны эритроцитов, препятствующее развитию гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома [19, 20]. Уменьшение суммарной площади жировых глобул при добавлении препарата модифицированного желатина, декстрана-40, 5% раствора альбумина и особенно Перфторана является прямым свидетельством уменьшения количества потенциально эмболоопасного жира в крови, несмотря на увеличение количества глобул размером более 1 мкм. В прогностическом плане данная ситуация потенциально намного благоприятнее для пострадавших

From the prognostic point of view, this situation is potentially much more favorable for patients with severe polytrauma and other conditions dangerous for the development of fat embolism. When using colloidal drugs for the prevention and treatment of fat embolism, it is necessary to take into account not only the possibility of their potential impact on fat globules, but also the impact on systemic hemodynamics, hemostasis, organ dysfunction and the maximum permitted dosage of blood substitutes in the clinical practice.

Conclusion

Dextran-60, hydroxyethyl starch 200/0.5 and 130/0.42 *in vitro* lead to a decrease in fat globules in the blood of patients with severe polytrauma in proportion to the dilution degree. Modified gelatin, dextran-40, 5% albumin solution and Perftpran have a pronounced additional emulsifying effect on the fat globules. Addition of 5% albumin solution, modified gelatin and dextran-40 to the blood at a ratio of 1: 3 leads to a decrease in the number of fat globules with embolic potential larger than 7 μm by 52.3%, 55.5% and 49.7%, respectively, which opens up prospects for the use of these colloidal blood substitutes for the early prevention of fat embolism in patients with se-

с тяжелой сочетанной травмой и другими состояниями, опасными в отношении развития жировой эмболии. При использовании коллоидных препаратов для предупреждения и лечения жировой эмболии необходимо учитывать не только возможность их потенциального воздействия на жировые глобулы, но и воздействие на системную гемодинамику, гемостаз, органную дисфункцию и максимально разрешенные в клинике дозировки кровезаменителей.

Заключение

Препараты декстран-60, ГЭК 200/0,5 и ГЭК 130/0,42 *in vitro* приводят к снижению количества жировых глобул в крови пострадавших с тяжелой сочетанной травмой пропорционально степени разведения. Модифицированный желатин, декстран-40, 5% раствор альбумина и перфторан обладают выраженным дополнительным эмульгирующим действием на жировые глобулы. Добавление 5% раствора альбумина, модифицированного желатина и декстрана-40 в кровь в соотношении 1:3 приводит к снижению количества потенциально эмбоопасных жировых глобул размером более 7 мкм соответственно на 52,3, 55,5 и 49,7%, что открывает перспективы применения этих коллоидных кровезаменителей с целью ранней профилактики жировой эмболии у больных с тяжелой сочетанной травмой с

vere polytrauma, taking into account the maximum permitted daily dosage of the drug. Among the studied drugs, *in vitro* Perftoran has the maximum emulsifying effect, reducing the amount of fat globules larger than 7 µm by 69.6% when added to the blood at a ratio of 1:3 and completely emulsifying globules larger than 50 µm, which allows to continue the research on the clinical efficacy of this drug not only for the prevention of fat embolism, but also for its treatment.

The obtained results open up new opportunities for targeted use of infusion drugs in patients with severe polytrauma.

учетом максимально разрешенной суточной дозировки препарата. Перфторан обладает максимальным эмульгирующим действием среди изученных препаратов *in vitro*, снижая количество жировых глобул размером более 7 мкм при добавлении в кровь в соотношении 1:3 на 69,6%, полностью эмульгируя глобулы размером более 50 мкм, что позволяет продолжить исследования клинической эффективности этого препарата не только с целью профилактики жировой эмболии, но и для ее лечения.

Полученные результаты открывают новые возможности целенаправленного применения инфузионных препаратов у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Литература

1. Kwiatt M.E., Seamon M.J. Fat embolism syndrome. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2013; 3 (1): 64–68. DOI: 10.4103/2229-5151.109426. PMID: 23724388
2. Kosova E., Bergmark B., Piazza G. Fat embolism syndrome. *Circulation.* 2015; 131 (3): 317–320. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010835. PMID: 25601951
3. George J., George R., Dixit R., Gupta R.C., Gupta N. Fat embolism syndrome. *Lung India.* 2013; 30 (1): 47–53. DOI: 10.4103/0970-2113.106133. PMID: 23661916
4. Cárdenas-Camarena L., Gerardo L. P. A., Durán H., Bayter-Marín J. E. Strategies for reducing fatal complications in liposuction. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2017; 5 (10): e1539. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001539. PMID: 29184746
5. Dhakal L.P., Bourgeois K., Barrett K.M., Freeman W.D. The “starfield” pattern of cerebral fat embolism from bone marrow necrosis in sickle cell crisis. *Neurohospitalist.* 2015; 5 (2): 74–76. DOI: 10.1177/1941874414554300. PMID: 25829988
6. Zenker F.A. Beitrage zur Anatomie und Physiologie der Lunge. *J. Braunsdorf.* 1861.
7. Lehman E.P., Moore R.M. Fat embolism, including experimental production without trauma. *Arch. Surg.* 1927; 14: 621. DOI: 10.1001/archsurg.1927.01130150002001
8. Agarwal A.K., Sen R., Tripathy S.K., Aggarwal S., G N., Gupta D. Is there any role of inhalational corticosteroids in the prophylaxis of post-traumatic fat embolism syndrome? *Cureus.* 2015; 7 (9): e332. DOI: 10.7759/cureus.332. PMID: 26543690
9. Sen R.K., Tripathy S.K., Krishnan V. Role of corticosteroid as a prophylactic measure in fat embolism syndrome: a literature review. *Musculoskelet. Surg.* 2012; 96 (1): 1–8. DOI: 10.1007/s12306-011-0156-1. PMID: 21773697
10. Sen R.K., Prakash S., Tripathy S.K., Agarwal A., Sen I.M. Inhalational Ciclesonide found beneficial in prevention of fat embolism syndrome and improvement of hypoxia in isolated skeletal trauma victims. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2016; 43 (3): 313–318. DOI: 10.1007/s00068-016-0633-1. PMID: 26781645
11. Liu X.M., Huang J.C., Wang G.D., Lan S.H., Wang H.S., Pan C.W., Zhang J.P., Cai X.H. Clinical effectiveness analysis of dextran 40 plus dexamethasone on the prevention of fat embolism syndrome. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7 (8): 2343–2346. PMID: 25232433

References

1. Kwiatt M.E., Seamon M.J. Fat embolism syndrome. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2013; 3 (1): 64–68. DOI: 10.4103/2229-5151.109426. PMID: 23724388
2. Kosova E., Bergmark B., Piazza G. Fat embolism syndrome. *Circulation.* 2015; 131 (3): 317–320. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010835. PMID: 25601951
3. George J., George R., Dixit R., Gupta R.C., Gupta N. Fat embolism syndrome. *Lung India.* 2013; 30 (1): 47–53. DOI: 10.4103/0970-2113.106133. PMID: 23661916
4. Cárdenas-Camarena L., Gerardo L. P. A., Durán H., Bayter-Marín J. E. Strategies for reducing fatal complications in liposuction. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2017; 5 (10): e1539. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001539. PMID: 29184746
5. Dhakal L.P., Bourgeois K., Barrett K.M., Freeman W.D. The “starfield” pattern of cerebral fat embolism from bone marrow necrosis in sickle cell crisis. *Neurohospitalist.* 2015; 5 (2): 74–76. DOI: 10.1177/1941874414554300. PMID: 25829988
6. Zenker F.A. Beitrage zur Anatomie und Physiologie der Lunge. *J. Braunsdorf.* 1861.
7. Lehman E.P., Moore R.M. Fat embolism, including experimental production without trauma. *Arch. Surg.* 1927; 14: 621. DOI: 10.1001/archsurg.1927.01130150002001
8. Agarwal A.K., Sen R., Tripathy S.K., Aggarwal S., G N., Gupta D. Is there any role of inhalational corticosteroids in the prophylaxis of post-traumatic fat embolism syndrome? *Cureus.* 2015; 7 (9): e332. DOI: 10.7759/cureus.332. PMID: 26543690
9. Sen R.K., Tripathy S.K., Krishnan V. Role of corticosteroid as a prophylactic measure in fat embolism syndrome: a literature review. *Musculoskelet. Surg.* 2012; 96 (1): 1–8. DOI: 10.1007/s12306-011-0156-1. PMID: 21773697
10. Sen R.K., Prakash S., Tripathy S.K., Agarwal A., Sen I.M. Inhalational Ciclesonide found beneficial in prevention of fat embolism syndrome and improvement of hypoxia in isolated skeletal trauma victims. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2016; 43 (3): 313–318. DOI: 10.1007/s00068-016-0633-1. PMID: 26781645
11. Liu X.M., Huang J.C., Wang G.D., Lan S.H., Wang H.S., Pan C.W., Zhang J.P., Cai X.H. Clinical effectiveness analysis of dextran 40 plus dexamethasone on the prevention of fat embolism syndrome. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7 (8): 2343–2346. PMID: 25232433

12. Плехотина Е.Н., Боcharов С.Н., Творогова С.С., Дмитриева Л.А., Родионова Л.В., Кинаш И.Н. Эффективность лечения экспериментальной жировой эмболии наиболее часто применяемыми в клинической практике препаратами. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2005; 6: 157–161.
13. Li S., Zou D., Qin Z., Liu N., Zhang J., Li Z., Shao Y., Deng K., Chen Y., Huang P. Non fracture-associated pulmonary fat embolism after blunt force fatality: case report and review of the literature. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* 2015; 36 (2): 61–65. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000142. PMID: 25651164
14. Певнев А.А., Белоус М.С., Чистяков С.И., Яковлев А.Ю. Влияние коллоидных инфузионных растворов на жировые глобулы *in vitro*. *Соврем. технологии в медицине*. 2016; 8 (4): 306–308.
15. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелиюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин (патогенез, диагностика и лечение). М.: Инфра-М; 2016: 198. ISBN 978-5-16-011325-8
16. Rafikova O., Sokolova E., Rafikov R., Nudler E. Control of plasma nitric oxide bioactivity by perfluorocarbons: physiological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2004; 110 (23): 3573–3580. DOI: 10.1161/01.CIR.0000148782.37563.F8. PMID: 15557364
17. Rafikova O., Rafikov R., Nudler E. Catalysis of S-nitrosothiols formation by serum albumin: the mechanism and implication in vascular control. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (9): 5913–5918. DOI: 10.1073/pnas.092048999. PMID: 11983891
18. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Герасимов Л.В., Остапченко Д.А., Еришова Л.И., Лиховецкая З.М., Горбунова Н.А. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (1): 5–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-1-5-11
19. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 66–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65
20. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Афанасьев А.В., Зарзешский Ю.В., Рыжков И.А., Козлова Е.К., Черныш А.М. Влияние перфторана на наноструктуру мембран дискоцита и стоматоцита после острой кровопотери. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (2): 32–39. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-32-39
12. Plakhotina E.N., Bocharov S.N., Tvorogova S.S., Dmitrieva L.A., Rodionova L.V., Kinash I.N. The effectiveness of experimental fat embolism treatment with preparations more often used in clinical practice. *Byulleten VSNTs SO RAMN*. 2005; 6: 157–161. [In Russ.]
13. Li S., Zou D., Qin Z., Liu N., Zhang J., Li Z., Shao Y., Deng K., Chen Y., Huang P. Non fracture-associated pulmonary fat embolism after blunt force fatality: case report and review of the literature. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* 2015; 36 (2): 61–65. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000142. PMID: 25651164
14. Pevnev A.A., Belous M.S., Chistyakov S.I., Yakovlev A.Yu. *In vitro* effect of colloid infusion solutions on fat globules. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*. 2016; 8 (4): 306–308. [In Russ.]
15. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, hyperglycemia and insulin (pathogenesis, diagnosis and treatment). Moscow: Infra-M; 2016: 198. ISBN 978-5-16-011325-8. [In Russ.]
16. Rafikova O., Sokolova E., Rafikov R., Nudler E. Control of plasma nitric oxide bioactivity by perfluorocarbons: physiological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2004; 110 (23): 3573–3580. DOI: 10.1161/01.CIR.0000148782.37563.F8. PMID: 15557364
17. Rafikova O., Rafikov R., Nudler E. Catalysis of S-nitrosothiols formation by serum albumin: the mechanism and implication in vascular control. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (9): 5913–5918. DOI: 10.1073/pnas.092048999. PMID: 11983891
18. Moroz V.V., Molchanova L.V., Gerasimov L.V., Ostapchenko D.A., Yershova L.I., Likhovetskaya Z.M., Gorbunova N.A. Blood rheological and hemolytic effects of perfluorane in patients with severe injury and blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2006; 2 (1): 5–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-1-5-11. [In Russ., In Engl.]
19. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (review, part I). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 66–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65. [In Russ., In Engl.]
20. Moroz V.V., Novoderzhkina I.S., Afanasyev A.V., Zarzhetsky Y.V., Ryzhkov I.A., Kozlova E.K., Chernysh A.M. Effect of perfloran on membrane nanostructure of discocyte and stomatocyte after acute blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (2): 32–39. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-32-39. [In Russ., In Engl.]

Поступила 02.04.18

Received 02.04.18

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 2019

17–19 мая

XVI Всероссийская научно-образовательная конференция

«Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии»

Геленджик, Россия • www.conf-airkuban.ru

1–3 июня

ЕВРОАНЕСТЕЗИЯ 2019 — Euroanaesthesia 2019 (Европейский анестезиологический конгресс)

Вена, Австрия • www.esahq.org

22–23 июня

Беломорский симпозиум VIII Всероссийская конференция с международным участием

Архангельск, Россия • www.anesth.ru

4–6 сентября

ЕАСТА Annual Congress 2019

Гент, Бельгия • www.eacta.org

4–6 октября

III съезд анестезиологов-реаниматологов северо-запада с участием медицинских сестер анестезистов и IX Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии»

Санкт-Петербург, Россия • www.anesth.ru

ноябрь

XI Euro Neuro

www.euroneuro2019.org

Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор)

В. И. Решетняк¹, С. В. Журавель², Н. К. Кузнецова²,
В. М. Писарев¹, Е. В. Клычникова², В. Е. Сюткин², Т. М. Решетняк³

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

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

³ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой,
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

The System of Blood Coagulation in Normal and in Liver Transplantation (Review)

Vasiliy I. Reshetnyak¹, Sergey V. Zhuravel², Natalia K. Kuznetsova², Vladimir M. Pisarev¹,
Elena V. Klychnikova², Vladimir E. Syutkin², Tatiana M. Reshetnyak³

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

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

³ V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology,
34A Kashirskoye highway, Moscow 115522, Russia

Обзор посвящен проблеме нарушений в системе гемостаза и их коррекции в периоперационном периоде у пациентов, подвергающихся трансплантации печени. Обсуждаются: физиология системы гемостаза; нарушения функции свертывающей системы крови у пациентов на различных стадиях операции трансплантации печени; коррекция нарушений гемостаза во время и после ортотопической трансплантации печени. Трансплантация печени выполняется пациентам с заболеваниями печени в терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности. При этом изменения в системе гемостаза этих больных представляют значительный риск развития, как кровотечений, так и тромбозов во время и после трансплантации печени. Коррекция нарушений гемостаза при трансплантации печени должна проходить с учетом нозологической формы повреждения печени, механизмов развития нарушений гемостаза реципиента и этапа операции.

Ключевые слова: гемостаз; трансплантация печени; свертывающая система крови; периоперационный период

The review dwells on the problem of hemostatic disorders in patients undergoing liver transplantation and their correction in the perioperative period. The physiology of the hemostatic system, disorders of the blood coagulation system in patients at various stages of liver transplantation, correction of hemostatic disorders during and after orthotopic liver transplantation are discussed. Liver transplantation is performed in patients with liver diseases in the terminal stage of liver failure. At the same time, changes in the hemostatic system of these patients pose a significant risk of developing bleeding and/or thrombosis during and after liver transplantation. The hypothesis is suggested that the personalized correction of hemostasis disorder in liver transplantation should be based on considering the nosological forms of the liver damage, mechanisms of development of recipient's hemostatic disorders, and the stage of the surgery.

Keywords: hemostasis; liver transplantation; coagulation; perioperative period

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-58-84

Введение

Первая ортотопическая трансплантация печени (ОТП) человеку была выполнена в Денвере (США) в марте 1963 года [1]. За полвека клинического применения ОТП количество выполняемых

Introduction

The first orthotopic liver transplantation (OLT) was performed in Denver, CO (USA) in March 1963 [1]. The list of indications for OLT for half a century of its clinical application has become longer from sev-

Адресс для корреспонденции:

Василий Решетняк
E-mail: vasilii.reshetnyak@yandex.ru

Correspondence to:

Vasiliy I. Reshetnyak
E-mail: vasilii.reshetnyak@yandex.ru

операций в мире постоянно растет и показания включают более 50 нозологических форм. Изменения в системе гемостаза пациентов с различными нозологическими формами заболеваний, приводящих к необходимости трансплантации печени, могут представлять собой значительный риск развития, как тромбозов, так и кровотечений во время и после операции трансплантации печени. Причины тромбоза или массивной кровопотери при трансплантации печени носят многофакторный характер и определяются предоперационным состоянием гемостаза у реципиента, а также ролью анестезиологических и хирургических методов.

Физиология системы гемостаза

Гемостаз — это одна из защитных функций и систем организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой — образование тромбов при повреждении стенки сосудов для остановки кровотечения и предотвращения кровопотери. Условно система гемостаза может быть подразделена на 3 компонента: свертывания, противосвертывания и фибринолиза. Условно, так как в действительности эти системы тесно взаимосвязаны, а их разделение является лишь способом изложения материала.

В печени синтезируются многие факторы свертывания (рис. 1): фибриноген (фактор I), протромбин (фактор II), фактор V, фактор VII, фактор IX, фактор X, фактор XI, фактор XII, фактор XIII, а также ингибиторы свертывания и фибринолиза.

Шероховатый эндоплазматический ретикулум гепатоцитов является основным местом синтеза белков свертывающей системы. Синтез протромбина и факторов VII, IX и X зависит от наличия витамина K — жирорастворимый витамин, вырабатываемый кишечными бактериями. Содержание витамина K сопряжено с всасыванием жиров в кишечнике.

Витамин K активирует ферменты эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, катализирующие гамма-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в предшественниках факторов свертывания [2–4]. Благодаря гамма-карбоксилированию, в частности, возрастает способность протромбина связывать ионы кальция и фосфолипиды и быстро превращаться в тромбин в присутствии факторов V и X. Недостаточность витамина K приводит к нарушению карбоксилирования проферментов прокоагулянтного пути и сопровождается кровоточивостью, подкожными и внутренними кровоизлияниями.

Все ферменты прокоагулянтного пути являются сериновыми протеазами, синтезируются в печени в виде неактивных проферментов и в такой форме циркулируют в крови. В циркулирующей крови содержатся проферменты протеолитических ферментов:

eral diseases (liver tumors, liver cirrhosis, congenital pathology) to a large list of over 50 nosological forms. Changes in the hemostatic system of patients with different liver disease that require it transplantation represent a significant risk of development of thrombosis or bleeding during and after surgery. The causes of thrombosis or massive blood loss in liver transplantation are multifactorial and are determined by the preoperative state of hemostasis in the recipient, as well as the role of anesthesiological and surgical techniques.

Physiology of the hemostatic system

Hemostasis represents one of the protective functions and systems of the body, ensuring, on the one hand, blood preservation in the bloodstream in the liquid aggregate state, and, on the other, the formation blood clots in cases of vessel wall injury to stop bleeding and to prevent blood loss. Hemostatic system includes three components: coagulation, anticoagulation and fibrinolysis. In reality, however, majority of components this system are closely interrelated, and their separation is only a way to present the material.

Multiple coagulation factors are synthesized in the liver: fibrinogen (factor I), prothrombin (factor II), factor V, factor VII, factor IX, factor X, factor XI, factor XII, factor XIII, and inhibitors of coagulation and fibrinolysis. The rough endoplasmic reticulum of hepatocytes is the main site of synthesis of proteins related to the coagulation system. The synthesis of prothrombin and factors VII, IX and X depends on the presence of vitamin K, a fat-soluble vitamin produced by intestinal microbiota. The content of vitamin K is associated with the absorption of fats in the intestine (fig. 1).

Vitamin K activates enzymes of the endoplasmic reticulum of hepatocytes that catalyze the gamma-carboxylation of glutamic acid residues of coagulation factor precursors [2–4]. Due to gamma-carboxylation, the ability of prothrombin to bind calcium ions and phospholipids is increased and it rapidly converts into thrombin in the presence of factors V and X. Vitamin K deficiency leads to disruption of carboxylation of pro-enzyme procoagulant pathways and is accompanied by subcutaneous and internal hemorrhages.

Enzymes of the procoagulant pathway are serine proteases that synthesized in the liver as inactive proenzymes capable to circulate in the blood. The peripheral blood contains zymogenes of proteolytic enzymes: factor II (prothrombin), factor VII (proconvertin), factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor). During thrombogenic signaling, the zymogens (factors VII, IX, X, and II) convert to active enzymes via partial proteolysis. Blood factors Va (accelerin) and VIIIa (antihemophilic factor), as well as membrane protein tissue factor (TF, factor III) are the activator proteins of these enzymes

Tissue factor (factor III) is a complex consisting of protein and phosphatidylserine. It is one of the key molecules of hemostasis [5]. The protein portion of the

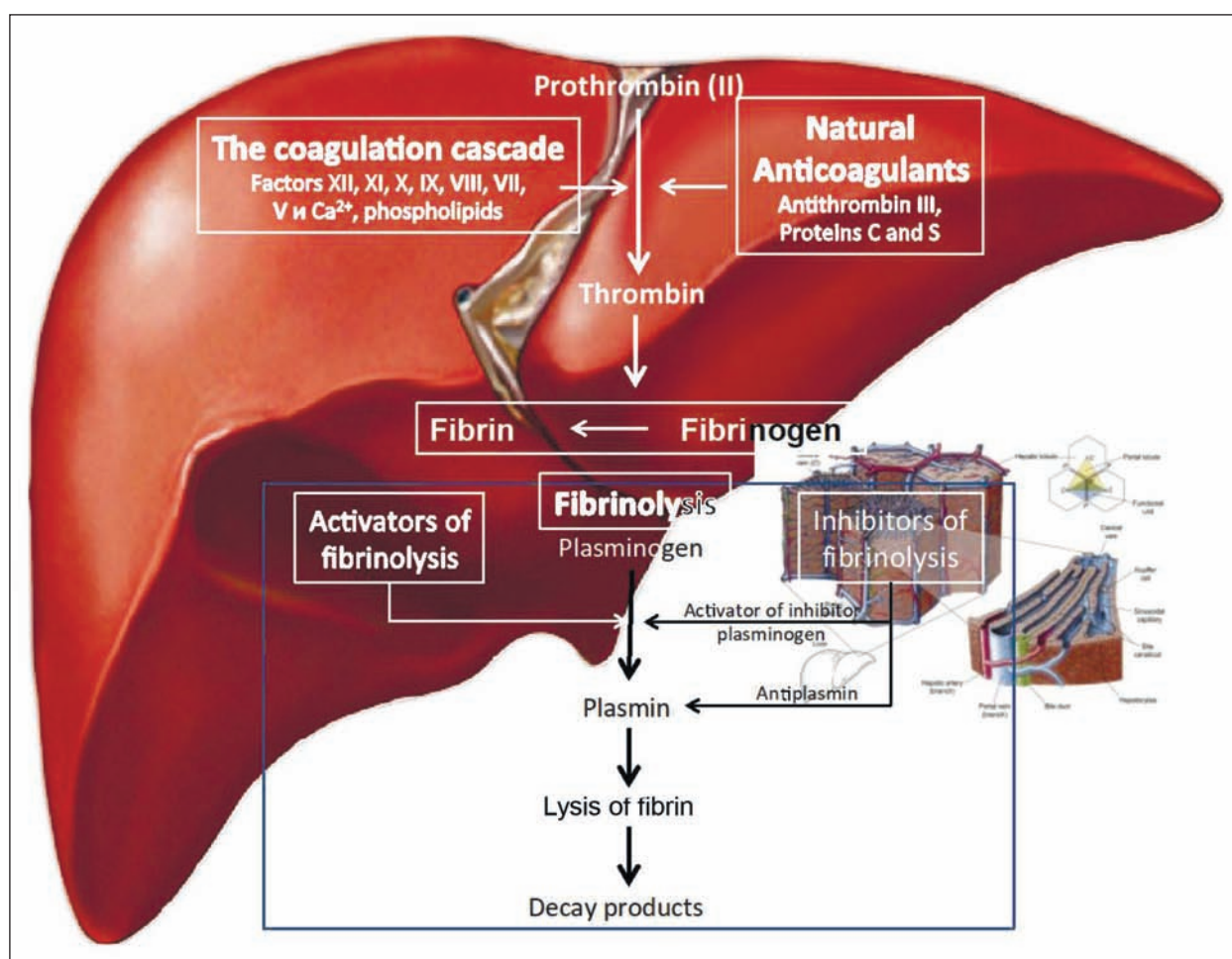


Рис. 1. Роль печени в функционировании компонентов системы гемостаза.
Fig. 1. Role of the liver in functioning of hemostasis system components.

фактор II (протромбин), фактор VII (проконвертин), фактор IX (Кристалла), фактор X (Стюарта). В процессе реализации тромботического сигнала проферменты (факторы VII, IX, X и II) за счет частичного протеолиза превращаются в активные ферменты. Находящиеся в крови факторы Va (акцелерин) и VIIIa (антигемофильный фактор), а также мембранный белок — тканевый фактор (ТФ, фактор III) являются белками-активаторами этих ферментов.

Тканевый фактор (фактор III) представляет собой комплекс, состоящий из белка и фосфатидилсерина. Он является одной из ключевых молекул системы гемостаза [5]. Белковая часть тканевого фактора (апопротеин III) экспонирована на поверхности многих клеток (мозга, легких, печени, селезенки и др.) и связана с фосфатидилсерином плазматических мембран. Однако появление апопротеина III на поверхности клеток, соприкасающихся с кровью (эндотелиальных и моноцитов), происходит только при определенных условиях: при повреждении сосуда и/или нарушении нормальной асимметрии их плазматических мембран. Тканевый фактор в протеолитической активации не нуждается.

tissue factor (apoprotein III) is exposed on the surface of different cells (brain, lungs, liver, spleen, etc.) and is associated with phosphatidylserine of plasma membranes. However, apoprotein III appears on the surface of blood-contacting cells (endotheliocytes) only under certain conditions: vessel damage and/or an alteration of the normal asymmetry of plasma membranes. The tissue factor does not require proteolytic activation for expressing the activity.

Thrombin performs a number of important physiological functions. It is an enzyme of the procoagulant and contact pathways of blood clotting that initiates reactions of the anticoagulant phase, causes platelet aggregation and provides a promitogenic effect contributing to proliferation and repair of cells. Being one of the key factors of coagulation, thrombin possesses dual anti-thrombotic and post-thrombotic capabilities that has been defined as a «thrombin paradox» [6]. The specificity of thrombin action is determined by its concentration. At low concentrations, thrombin is involved in inducing activity of protein C and is considered as an antithrombotic agent. Since the thrombin concentration in the blood is increasing, it converts fibrinogen into fibrin that leads to activation of factors

Тромбин выполняет ряд важных физиологических функций: является ферментом прокоагулянтного и контактного путей свертывания крови, инициирует реакции антикоагулянтной фазы, вызывает агрегацию тромбоцитов и оказывает митогенное действие, участвуя в пролиферации и репарации клеток. Тромбин, являясь одним из ключевых факторов свертывания, в тоже время выступает как с анти- так и с посттромботической способностью, что определило термин «тромбиновый парадокс» [6]. Концентрация тромбина определяет его специфичность. В низкой концентрации он участвует в активации протеина С и является антитромботическим агентом. При возрастании в крови его концентрации, он конвертирует фибриноген в фибрин, активируя факторы V и VIII. В данном случае он экспрессирует протромботическую способность. При очень высокой его концентрации экспрессируется антифибринолитическая активность, за счет активации тромбином ингибитора тромбин-индуцированного фибринолиза (TAFI) и фактора XIII.

Частичным протеолизом активируются также факторы V и VIII, превращаясь, соответственно, в факторы Va и VIIIa. В результате активации этих факторов изменяется их конформация и повышается сродство к фосфолипидам мембран и ферментам, которые они активируют.

Фактор V и фактор VIII — доменные белки, циркулирующие в крови. Оба фактора активируются частичным протеолизом под действием тромбина. Фактор VIII в плазме крови находится в комплексе с белком — фактором фон Виллебранда. Фактор фон Виллебранда в этом комплексе стабилизирует фактор VIII, препятствуя его разрушению протеолитическим ферментом антикоагулянтной фазы.

Фактор фон Виллебранда, который играет важную роль в гемостатических процессах, синтезируется в эндотелиальных клетках, а фактор VIII синтезируется как гепатоцитами, так и внепеченочными синусоидальными эндотелиоцитами. Фактор Виллебранда играет ключевую роль в адгезии и агрегации тромбоцитов. Он способствует связи тромбоцита с субэндотелием и стабилизирует фактор VIII, защищая его от инактивации и одновременно транспортирует фактор VIII к месту повреждения. Фактор VIII всегда связан с фактором Виллебранда.

Физиологические ингибиторы свертывания крови играют важную роль в поддержании гемостаза, так как они сохраняют кровь в жидком состоянии и препятствуют распространению тромба за его пределы. Свертывание крови должно быть ограничено не только в пространстве, но и во времени. Антикоагулянтная фаза ограничивает время существования активных факторов в крови и инициируется самим тромбином. Следовательно, тромбин, с одной стороны, ускоряет свертывание крови, являясь последним ферментом каскада

V and VIII. In this case, thrombin exhibits strong prothrombotic ability. Further, at a very high concentration, antifibrinolytic activity is expressed due to activation of thrombin inducible fibrinolysis inhibitor (TAFI) and factor XIII by thrombin.

Factors V and VIII are also activated by partial proteolysis, being converted into factors Va and VIIIa, respectively. Activation of these factors causes a change in their conformation and an increase in affinity for membrane phospholipids and enzymes, which they activate.

The factor V and factor VIII are blood-circulating domain proteins. Both factors are activated by thrombin via partial proteolysis. Factor VIII circulates in plasma in complex with the von Willebrand factor. The latter stabilizes factor VIII preventing it from destruction by the proteolytic enzyme of the anticoagulant phase.

Endothelial cells synthesize the von Willebrand factor, which plays an important role in hemostatic processes, whereas factor VIII is synthesized by both hepatic and extrahepatic sinusoidal endotheliocytes. The von Willebrand factor plays a key role in the adhesion and aggregation of platelets.

It promotes platelet binding to subendothelium and stabilizes factor VIII, protecting it from inactivation and simultaneously transports factor VIII to the site of injury. Factor VIII is always associated with the von Willebrand factor.

The physiological inhibitors of blood coagulation play an important role in maintaining hemostasis, as they keep blood liquid and prevent the spread of a blood clot beyond its limits. The clotting of blood should be limited not only within the local site, but also by time. The anticoagulant phase limits the time of active factors in the blood and is initiated by thrombin itself. On the one hand, thrombin accelerates the coagulation of blood being the last enzyme of the cascade of coagulation reactions. On the other hand, it inhibits the coagulation causing the formation of enzyme complexes of the anticoagulant phase on the intact vascular endothelium. This stage represents a short cascade of reactions in which, in addition to thrombin, the activating protein thrombomodulin (Tm), the vitamin K-dependent serine protease protein C, the activator protein S and the factors Va and VIIIa are involved. Natural anticoagulants that affect the coagulation cascade are also synthesized by the liver cells (fig. 1). Anticoagulant phase causes inhibition of the cascade of blood clotting reactions, and inhibitors of clotting enzymes inactivate active enzymes in the bloodstream.

The important function of phospholipids in blood clotting became known since it was shown that a mixture of phospholipids could replace platelets when blood clotting was activated *in vitro* [7–9]. James Morrissey from University of Illinois notes that biochemists have known for decades that the interaction of proteins — coagulation factors with the cell membranes is necessary to initiate clotting [10, 11]. It

реакций коагуляции, а с другой — тормозит его, вызывая образование ферментных комплексов антикоагулянтной фазы на неповрежденном эндотелии сосудов. Этот этап представляет собой короткий каскад реакций, в котором кроме тромбина участвуют белок-активатор тромбомодулин (Тм), витамин К-зависимая сериновая протеаза протеин С, белок-активатор S и факторы Va и VIIa. Естественные антикоагулянты, влияющие на каскад свертывания, также синтезируются печенью. Антикоагулянтная фаза вызывает торможение каскада реакций свертывания крови, а ингибиторы ферментов свертывания инактивируют активные ферменты в кровяном русле.

Важная функция фосфолипидов в свертывании крови стала известной после того, как было показано, что смесь фосфолипидов может заменить тромбоциты при активации свертывания крови *in vitro* [7–9]. Джеймс Моррисси (James Morrissey) из Университета Иллинойса отмечает, что десятилетиями биохимики знали, что для «запуска» свертывания крови необходимо взаимодействие белков — факторов свертывания — с мембранами клетки [10, 11]. Было показано, что у каждого фактора свертывания крови в структуре имеется участок — γ -carboxyglutamic acid-rich (GLA) domain, взаимодействующий со специфическими липидами клеточной мембраны, инициируя химические процессы, отвечающие за свертывание крови [12].

Тканевый фактор, фактор Va и фактор VIIa имеют центры связывания с фосфолипидами мембран и ферментами VIIa, IXa и Xa, соответственно (рис. 2). При связывании с белками-активаторами в результате конформационных изменений активность этих ферментов повышается [11].

Взаимодействие ферментных комплексов с клеточными мембранами происходит с участием ионов Ca^{2+} . Все проферменты прокоагулянтного пути (II, VII, IX, X) содержат остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты, образующиеся в результате посттрансляционной модификации этих белков в эндоплазматическом ретикуле гепатоцитов. Остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты в факторах VIIa, IXa и Xa обеспечивают взаимодействие этих ферментов посредством Ca^{2+} с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран.

Ферментные мембранные комплексы прокоагулянтного пути образуются только при наличии на внешней поверхности плазматической мембраны клеток тканевого фактора и отрицательно заряженных фосфолипидов (рис. 2). Поперечная асимметрия плазматических мембран, в частности, определяется преобладанием в наружном слое нейтральных фосфолипидов (фосфатидилхолина и сфингомиелина), а во внутреннем — отрицательно заряженных (фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина). Специальная ферментная система обеспечивает трансмембранный перенос и такое

has been shown that each blood coagulation factor in the structure has a γ -carboxyglutamic acid-rich (GLA) domain that interacts with specific lipids in the cell membrane, by initiating the chemical processes that are responsible for blood clotting [12].

Tissue factor, factor Va, and factor VIIa have binding centers for membrane phospholipids and the enzymes VIIa, IXa and Xa, respectively (fig. 2). When binding to the activator proteins due to conformational changes, the activity of these enzymes increases [11].

The interaction of enzyme complexes with cell membranes occurs with the participation of Ca^{2+} ions. All zymogens of the procoagulant factors II, VII, IX, X contain γ -carboxyglutamic acid residues arising from the posttranslation modification of these proteins in the endoplasmic reticulum of hepatocytes. The residues of γ -carboxyglutamic acid of factors VIIa, IXa and Xa are involved in interaction with negatively charged phospholipids of cell membranes with the aid of Ca^{2+} cations. Enzyme membrane complexes of the procoagulant pathway are solely formed in the presence of both tissue factor and negatively charged phospholipids on the outer surface of the cell membrane (fig. 2). Specifically, the transverse asymmetry of cell membranes is determined by the predominance of neutral phospholipids within the outer layer, and by negatively charged phospholipids in the internal layer. A special enzyme system provides a transmembrane transfer and a distribution of phospholipids in the cell membranes, in which the outer surface of plasma cell membranes is usually not charged.

The interactions of enzyme complexes with cell membranes occur under the action of Ca^{2+} cations. All the proenzymes of the procoagulant pathways (Factors II, VII, IX, X) contain the residues of γ -carboxyglutamic acid formed as a result of post-translational modification of these proteins in the endoplasmic reticulum of hepatocytes.

Negatively charged phospholipids, phosphatidylserine (PS) and phosphatidylethanolamine (PE) provide the most procoagulant activity. The GLA domain interacts with phosphatidylserine as a part of the cell membrane [10, 12]. In itself, the fragile binding of PS to the clotting factor becomes much stronger in the presence of another phospholipid - phosphatidylethanolamine. Both phospholipids, PS and PE, at high concentrations are localized in the inner petal of lipid bilayer of the resting cell cytoplasmic membrane. This location prevents them from contacting to the clotting factors. When the cell membrane is damaged, PS and PE interact with coagulation factors initiating the coagulation process. Presumably, under the activation of platelets and endothelial cells, PS and PE move from the inner to the outer petal of lipid bilayer of cytoplasmic membrane and the negatively charged phospholipids become exposed to the outside surface of the cells.

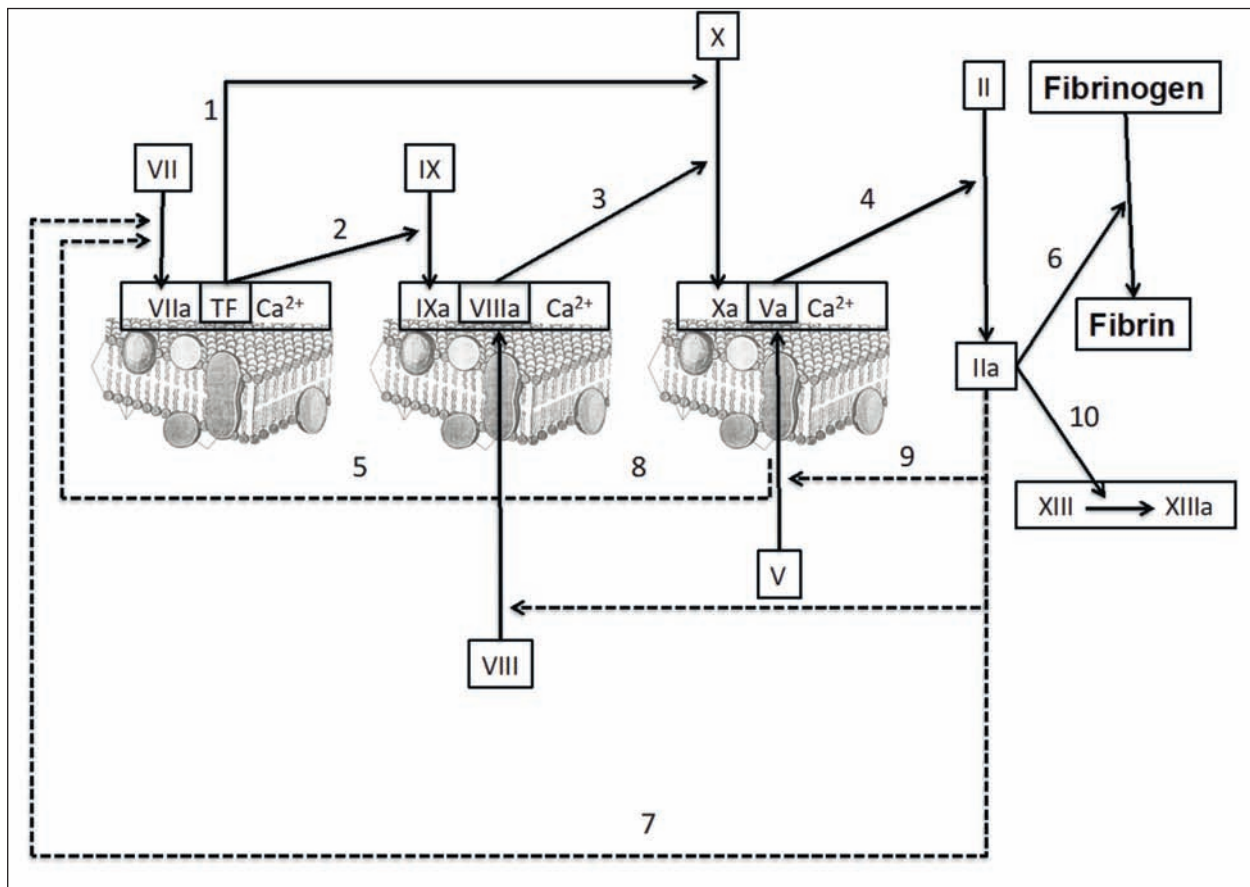


Рис. 2. Прокоагулянтный путь свёртывания крови.

Fig. 2. Procoagulant blood coagulation pathway.

Note. → — activation of clotting factors;> — activation of coagulation factors by the positive feedback;  — Membrane phospholipid component of enzyme complexes. TF—tissue factor, Va, VIIIa are activating proteins. 1, 2 — factor VIIa of the VIIa-TF-Ca²⁺ membrane complex activates factors IX and X; 3 — factor IXa of the IXa-VIIIa-Ca²⁺ membrane complex activates factor X; 4, 5 — factor Xa of the Xa-Va-Ca²⁺ membrane complex converts prothrombin (factor II) to thrombin (factor IIa) and activates factor VII; 6—10 — thrombin (factor IIa) converts insoluble fibrinogen into soluble fibrin, activates Factors VII, VIII, V and XIII.

Примечание. → — активация факторов свертывания крови;> — активация факторов свертывания крови по принципу положительной обратной связи;  — мембранный фосфолипидный компонент ферментных комплексов. TF — тканевой фактор (tissue factor), Va, VIIIa — белки-активаторы. 1, 2 — фактор VIIa мембранного комплекса VIIa-TF-Ca²⁺ активирует факторы IX и X; 3 — фактор IXa мембранного комплекса IXa-VIIIa-Ca²⁺ активирует фактор X; 4, 5 — фактор Xa мембранного комплекса Xa-Va-Ca²⁺ превращает протромбин (фактор II) в тромбин (фактор IIa) и активирует фактор VII; 6—10 — тромбин (фактор IIa) превращает нерастворимый фибриноген в растворимый фибрин, активирует факторы VII, VIII, V и XIII.

распределение фосфолипидов в клеточных мембранах, при котором в норме внешняя поверхность плазматических мембран клеток не заряжена.

Наибольшей коагуляционной активностью обладают отрицательно заряженные фосфолипиды: фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин. GLA-домен взаимодействует с фосфатидилсерином [phosphatidylserine (PS)], входящим в состав мембраны клетки [10, 12]. Само по себе непрочное связывание фосфатидилсерины (PS) с фактором свертывания становится гораздо более прочным в присутствии другого фосфолипида — фосфатидилэтаноламина (PE). Оба фосфолипида — PS и PE в больших концентрациях присутствуют на внутреннем лепестке цитоплазматической мембраны покоящейся клетки. И это затрудняет их контакт с факторами свертывания. При повреждении клеточной мембраны PS и PE взаимодействуют с фак-

Fibrinolysis

The thrombus is dissolving within a few days after the formation. Fibrinolysis is the enzymatic cleavage of fibrin fibers to form soluble peptides that are removed from the vascular bed. The destruction of fibrin in the thrombus is caused by the serine protease plasmin. Dissolution of the fibrin clot occurs during the interaction of fibrin, plasminogen and tissue-type plasminogen activator (tPA). All proteins involved in the fibrinolysis process, except tPA and the plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), are synthesized in the liver. The decrease in fibrinolytic activity of the blood is accompanied by thrombosis.

There are several theoretical concepts of blood clotting:

- The classical theory of coagulation [13, 14];
- Waterfall theory or cascade theory [15, 16];

торами свертываемости, инициируя процесс коагуляции. Предположительно при активации тромбоцитов и эндотелиоцитов происходит перемещение PS и PE с внутреннего на внешний лепесток его цитоплазматической мембраны и происходит экспонирование отрицательно заряженных фосфолипидов наружу.

Фибринолиз

Тромб растворяется в течение нескольких дней после образования. Фибринолиз — ферментативное расщепление волокон фибрина с образованием растворимых пептидов, которые удаляются из сосудистого русла. Разрушение фибрина в составе тромба происходит под действием сериновой протеазы плазмина. Растворение фибринового сгустка происходит при взаимодействии фибрина, плазминогена и тканевого активатора плазминогена (ТАП). Нарушение разрушения фибринового сгустка может быть вызвано наследственным дефицитом плазминогена или генетическим дефектом его структуры, снижением поступления в кровь активаторов плазминогена, повышением содержания в крови ингибиторов фибринолиза (и-ТАП-1, и-ТАП-2, α_2 -антиплазмина). Все протеины, вовлеченные в процесс фибринолиза, за исключением ТАП и ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП-1), синтезируются в печени. Снижение фибринолитической активности крови сопровождается тромбозами.

Существует несколько теорий свертывания крови:

- Классическая теория свертывания [13, 14];
- Теория водопада или каскадная теория [15, 16];
- Пересмотренная теория коагуляции [17];
- Клеточная модель гемостаза [18].

Теории свертывания крови рассматривают последовательность событий, которые происходят после повреждения сосудистой стенки до момента образования фибринового сгустка. При повреждении сосуда «включается» каскадный механизм активации ферментов с последовательным образованием трех связанных с фосфолипидами клеточной мембраны ферментных комплексов. Каждый комплекс состоит из протеолитического фермента, белка-активатора и ионов Ca^{2+} : VIIa-TF- Ca^{2+} , IXa-VIIIa- Ca^{2+} (теназа), Xa-Va- Ca^{2+} (протромбиназа) (рис. 2). Комплекс Xa-Va- Ca^{2+} (протромбиназный комплекс) активирует протромбин (фактор II). Каскад ферментативных реакций завершается образованием мономеров фибрина и последующим формированием тромба.

В активации ферментов каскада выделяют три основных механизма: частичный протеолиз, взаимодействие с белками-активаторами и взаимодействие с модифицированными клеточными мембранами. Свертывание крови обеспечивается взаимодействием белков плазмы (факторов) и клеток

- The revised coagulation theory [17];
- Cell-based model of hemostasis [18].

The theories of blood coagulation consider the sequence of events that occur after damage to the vascular wall until the formation of the fibrin clot. When the vessel is damaged, the cascade mechanism of activation of enzymes is initiated that includes sequential formation of three enzyme complexes linked to phospholipids. Each complex consists of a proteolytic enzyme, an activator protein, and Ca^{2+} ions: VIIa-TF- Ca^{2+} , IXa-VIIIa- Ca^{2+} (tenase), Xa-Va- Ca^{2+} (fig. 2). Complex Xa-Va- Ca^{2+} (prothrombinase complex) activates prothrombin (factor II). The cascade of enzymatic reactions is completed by the formation of fibrin monomers followed by formation of a thrombus.

There are three main mechanisms of the activation of cascade enzymes that include partial proteolysis, interactions with activator proteins, and interaction with modified cell membranes. Blood coagulation occurs due to multiple interactions of plasma proteins (factors) and blood cells (platelets and monocytes) with damaged endothelium or subendothelial components. Normally, all proteins and blood cells involved in blood clotting are latent state; they are activated when the integrity of the vessel wall is damaged. It is believed that when the endothelium is injured, the platelets react first. The ability of platelets to adhere to the damaged surface of the vessel wall (adhesion) and to each other (aggregation), bind to fibrin, form a platelet thrombus, and secrete the hemostatic factors at the site of injury determine their role in hemostasis. Activation of platelets is accompanied by the appearance on the surface of the plasma membrane of negatively charged local areas formed by phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine.

The main inducers of platelet activation and aggregation are von Willebrand factor, collagen, thrombin, ADP. The platelet plasmatic membrane contains several types of von Willebrand factor receptors. This factor, interacting with the receptors, acts on the platelets through the inositol phosphate signal transfer system. As a result, thrombocytes acquire a spiked shape that facilitates their interaction with each other and with the surface of the damaged endothelium. The most important primary inducers of platelet activation are thrombin and collagen. The interaction of these proteins with specific receptors of the plasmatic membrane of platelets leads to the mobilization of Ca^{2+} from the tubular system into the cytoplasm, which ultimately causes their adhesion and aggregation.

Activation of platelets is accompanied by a change in their metabolism and the release of biologically active substances. These substances cause morphological changes, adhesion and aggregation of platelets that contribute to formation of thrombus.

Alterations of the functional activity of receptors and the secondary platelet mediators lead to a changes of functional activity of platelets that might contribute to pathogenesis of various diseases accompa-

крови (тромбоциты и моноциты) с поврежденным эндотелием или субэндотелиальными структурами. В норме все белки и клетки крови, участвующие в свертывании крови, находятся в латентном состоянии и активируются при нарушении целостности стенки сосудов. Считается, что при повреждении эндотелия, первыми реагируют тромбоциты. Способность тромбоцитов прилипать к поврежденной поверхности стенки сосуда (адгезия) и друг к другу (агрегация), связываться с фибрином, образуя тромбоцитарный тромб, и секретировать в месте повреждения сосуда гемостатические факторы определяет их роль в гемостазе. Активация тромбоцитов сопровождается появлением на поверхности плазматической мембраны отрицательно заряженных участков, образованных фосфатидилсеринем.

Основные индукторы активации и агрегации тромбоцитов — фактор фон Виллебранда, коллаген, тромбин, АДФ. Плазматическая мембрана тромбоцитов содержит несколько типов рецепторов фактора фон Виллебранда. Этот фактор, взаимодействуя с рецепторами, действует на тромбоциты через инозитолфосфатную систему передачи сигнала. В результате этого тромбоциты приобретают шиповидносферическую форму, облегчающую их взаимодействие друг с другом и с поверхностью поврежденного эндотелия. Наиболее важные первичные индукторы активации тромбоцитов — тромбин и коллаген. Взаимодействие этих белков со специфическими рецепторами плазматической мембраны тромбоцитов приводит к мобилизации Ca^{2+} из плотной тубулярной системы в цитоплазму, что в конечном итоге вызывает их адгезию и агрегацию.

Активация тромбоцитов сопровождается изменением их метаболизма и освобождением биологически активных веществ. Эти вещества вызывают морфологические изменения, адгезию, агрегацию тромбоцитов и участвуют в образовании тромба.

Нарушение функциональной активности рецепторов и системы вторичных посредников тромбоцитов приводит к изменению их функции и может явиться причиной ряда заболеваний, сопровождающихся тромбозами или кровотечениями. Тромбоциты, скапливаясь в месте повреждения, образуют тромбоцитарную пробку, которая может остановить кровотечение из мелких сосудов. Стабилизация тромбов зависит от появления тромбина, который вызывает образование нитей фибрина, стабилизирующих тромбоцитарные агрегаты в артериях и являющихся основным компонентом венозных тромбов. Образование тромбина происходит в результате серии последовательных реакций, в которых участвуют 12 белков — факторов свертывания, ионы Ca^{2+} и фосфолипиды. Все факторы системы гемостаза, в активированной форме являются специализированными ферментами — сериновыми протеазами, а фактор XIII — трансклутаминой. Про-

nied by thrombosis or bleeding. Platelets accumulating at the site of injury form a platelet plug, which can stop bleeding from small vessels. Stabilization of thrombus depends on the appearance of thrombin, which causes the formation of fibrin filaments stabilizing platelet aggregation in the arteries or the venous. The formation of thrombin occurs as a result of a series of consecutive reactions, which include interactions of 12 proteins-clotting factors, Ca^{2+} ions and phospholipids. All factors of hemostasis system in activated form are serine proteases and factor XIII is transglutaminase. The process of coagulation is commonly subdivided into sequential stages, each of which ensures the activation of a certain component. Thereby, the blood coagulation represents a self-regulating process with multiple feedbacks that provide fast (positive), local (negative) and timing (fibrinolysis) thrombosis of damaged vessels. The figure 3 shows the general scheme of activation of the hemocoagulation cascade.

Factors V and VIII significantly accelerate two key stages of blood clotting: the activation of factor X and prothrombin. Both factors ensure the formation of multicomponent complexes on the surface of phospholipids.

Coagulation factors include fibrinogen, which under the influence of thrombin turns into insoluble fibrin, which is the structural basis of thrombus. Aggregation of platelets is one of the initial stages of the haemostatic process, which can stop bleeding from injured small vessels. In platelet aggregation, fibrinogen acts as a bridge between activated platelets.

Seasonal changes in concentration of fibrinogen are maximum in winter and minimum in the summer months. The most likely causes of increased fibrinogen in the winter months include increased incidence of respiratory diseases and the number of neutrophils in circulation [19–21].

M. Hoffman and D. M. Monroe propose a model in which coagulation is regulated by cell surface patterns [18]. Authors propose that coagulation occurs not as a «cascade», rather as three overlapping stages:

1. Initiation, which occurs on surface of TF expressing cells. Coagulation begins from the TF expressing cells like fibroblasts. If the procoagulant stimuli are sufficiently strong, optimal amount of factors Xa, IXa and thrombin are formed to successfully initiate the coagulation.

2. Amplification, in which platelets and cofactors are activated to generate thrombin on a large scale. Amplification of the coagulant response occurs as the «action» moves from the TF expressing cell to the platelet surface. The procoagulant stimulus is amplified as platelets adhere, become activated and accumulate activated cofactors on their surfaces (fig. 4).

Propagation, in which large amounts of thrombin are generated on the platelet surface. In the propagation phase, the active proteases combine with their cofactors on the platelet surface best adapted for generating he-

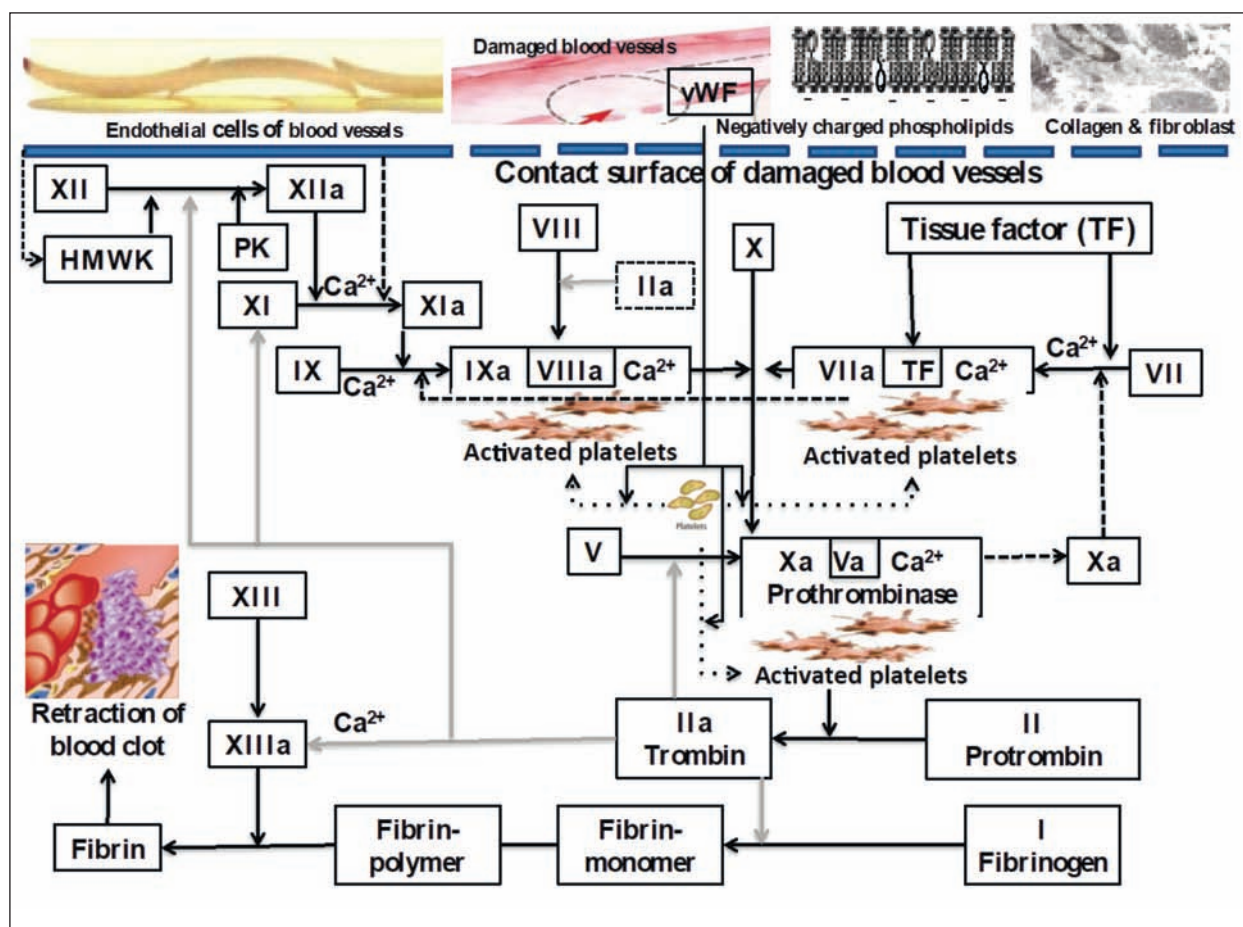


Рис. 3. Каскадный механизм свертывания крови.

Fig. 3. Cascade mechanism of hemocoagulation.

Note. → — Activation of factors blood clotting;> — activation of platelets; HMWK — High-molecular-weight kininogen; PK — Prokallikrein; vWF — von Willebrand factor.

Примечание. → — активация факторов свертывания крови (Activation of factors blood clotting);> — активация тромбоцитов (Activation of platelets); HMWK — Высокомолекулярный кининоген (High molecular weight kininogen); PK — Прокалликреин (Prokallikrein); vWF — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor).

процесс свертывания принято делить на последовательные стадии, каждая из которых состоит в превращении определенного компонента в его активную форму. Процесс свертывания — сложно регулируемый процесс со множественными обратными связями, обеспечивающими быстрое (положительные), локальное (отрицательные) и временное (фибринолиз) тромбирование поврежденных сосудов.

На рис. 3 представлена общая схема активации каскада гемокоагуляции.

Факторы V и VIII значительно ускоряют две ключевые стадии свертывания крови: активацию фактора X и протромбина. Оба фактора обеспечивают образование многокомпонентных комплексов на поверхности фосфолипидов.

К числу факторов свертывания относят и фибриноген, который под воздействием тромбина превращается в нерастворимый фибрин, составляющий структурную основу тромба.

Агрегация тромбоцитов является одной из начальных стадий гемостатического процесса, кото-

mostatic amounts of thrombin. Increased procoagulant complexes activities produce the burst-like thrombin formation that results in fibrin polymerization.

M. Hoffman cell-based model of coagulation explains some aspects of hemostasis *in vivo* that should be taken into account when interpreting the results of laboratory coagulation tests.

- *In vivo*, the process of blood clotting is unified and is associated with hemostatic reactions of platelets. Platelets not only participate in the activation of coagulation factors, but also serve as a regulatory element for the entire blood clotting process.

- The coagulation under physiological conditions is localized within the zone of the vessel injury. Its non-spreading character is promoted by an anticoagulant system and normally functioning endotheliocytes.

- Excessive thrombin amount in biological liquids is inactivated by antithrombin III, which is also active against factors IXa, Xa, XIa, XIIa.

- The maintenance of blood in the liquid state is facilitated by the reticuloendothelial system and he-

рая может остановить кровотечение при повреждении мелких сосудов. В агрегации тромбоцитов фибриноген выполняет роль мостиков, связывающих между собой активированные тромбоциты.

Для фибриногена описаны сезонные изменения концентрации с максимумом в зимние и минимумом в летние месяцы. Наиболее вероятной причиной повышения фибриногена в зимние месяцы является увеличение частоты респираторных заболеваний и количества нейтрофилов [19–21].

M Hoffman and DM Monroe III предложили клеточную модель свертывания крови (cell-based model of coagulation). Она предполагает, что процесс коагуляции регулируется за счет изменений свойств клеточной поверхности [18]. Клеточная модель свертывания крови включает три фазы:

1. Инициация. В первую фазу происходит активация фактора VII на поверхности клеток, содержащих тканевой фактор (TF). К таким клеткам относятся фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов, моноциты, нейтрофилы. Клетки, несущие TF, начинают контактировать с плазмой. При повреждении сосудистой стенки обнажаются субэндотелиальные структуры (коллаген), что приводит к скоплению в этой области тромбоцитов (адгезия). TF связывается с фактором VII с образованием комплекса TF/VIIa, который локально на поверхности TF-несущих клеток активирует факторы X и IX. Фактор IXa мигрирует и связывается с поверхностью тромбоцитов, в то время как фактор Xa остается на поверхности клеток, несущих TF. Фактор Xa активирует фактор V. В результате, образовавшийся на поверхности TF-несущих клеток комплекс Xa/Va расщепляет протромбин (фактор II) с образованием небольшого количества тромбина, ключевого фактора последующего усиления активации системы свертывания.

2. Амплификация. Реакции фазы «Амплификации» происходят на поверхности тромбоцитов. Небольшое количество тромбина, образовавшегося в фазу «Инициации», активирует тромбоциты, факторы V, VIII, XI. Тромбин способствует высвобождению фактора VIII из комплекса с фактором Виллебранда, в результате образуется VIIIa. Активированные небольшим количеством образовавшегося в фазу «Инициации» тромбина факторы в следующую фазу (фазу «Распространения») обеспечивают формирование на тромбоцитарной матрице огромного количества тромбина, которое способно перевести фибриноген в фибрин.

3. Распространение. На поверхности активированных тромбоцитов формируются теназный (VIIIa/IXa) и протромбиназный (Va/Xa/кальций/фактор III тромбоцитов) комплексы, что провоцирует так называемый «тромбиновый взрыв». Тромбин переводит Фибриноген в Фибрин, а также активирует фактор XIII, обеспечивающий стабилизацию фибриновых нитей и образование множества ковалентных перекрестных связей между ними.

patocytes that specifically remove the activated clotting factors and fibrinogen from circulation with no effect on the precursors. The limitation of spreading the coagulation is ensured by contribution of tissue factor pathway inhibitor, thrombomodulin, and heparin-like glycosaminoglycans on the surface of endotheliocytes.

In norm, the hemostasis system is in a dynamic equilibrium. Excess or insufficient number of thrombogenic factors or lacks of anticoagulant are the main cause of hemostasis disorders.

Changes in the hemostatic system in surgery phases of the liver transplantation

Liver transplantation is performed under general anesthesia with propofol, inhalational anesthetics, xenon and other drugs [22]. At the terminal stage of hepatic failure, various mechanisms can impair the anesthesia drug pharmacokinetics. Influence of anesthetics on the hemostatic system should be considered because:

- activities of virtually all enzyme systems contributing to hepatic metabolism and excretion of drugs are suppressed;
- alteration of intrahepatic blood circulation and the development of portal hypertension leads to an increased concentration of drugs in the systemic blood flow because of impaired metabolism in the liver;
- impairment of the protein synthesis in hepatocytes leads to decreased concentration of albumin in the blood and a reduction in its ability to bind drugs; and
- increase in the proportion of drugs not bound to albumin is accompanied by increased activity and/or faster elimination of the drug.

One of most important principles of anesthesia is the anticipatory or preventive nature of treatment options, the choice of which is based upon the results of detailed preoperative assessment of the patient's condition. Since the severity of pharmacodynamic effects and the duration of the action of anesthetic drugs in liver transplantation are still not sufficiently predictable, it is advisable to monitor both the depth of anesthesia and neuromuscular conduction, and the state of the hemostatic system.

Liver transplantation is a surgical operation with a high risk of massive blood loss, possibly necessitating transfusion therapy. The volume of blood loss varies significantly, and in most studies it correlates with high mortality, poor graft function and risk of infection [23, 24]. In recent years, improvements in anesthetic maintenance, surgical techniques, methods of graft conservation, and methods of monitoring and correction of the hemostatic system have reduced the average volume of blood loss and led to a significant reduction in cases requiring hemotransfusions [25,

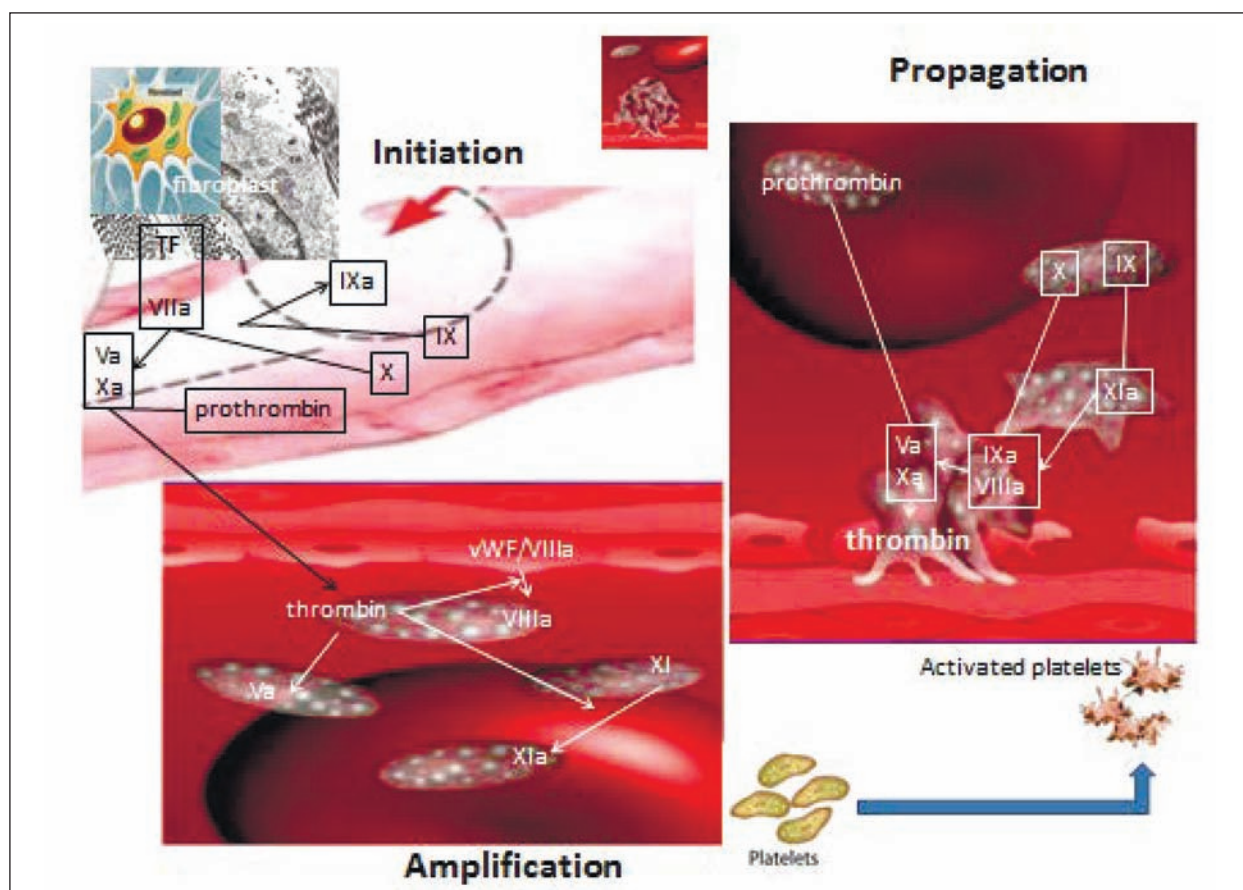


Рис. 4. Клеточная модель свертывания крови.

Fig. 4. Cell-based model of coagulation.

Note. The three phases of coagulation occur on different cell surfaces: Initiation on the tissue factor-bearing cell; Amplification on the platelet as it becomes activated; and Propagation on the activated platelet surface.

Примечание. Три фазы свертывания крови происходят на различных поверхностях клетки: Инициация — на ТФ-несущих клетках; Амплификация — на тромбоцитах, по мере их активирования; и Распространение — на активированной поверхности тромбоцитов.

Три фазы свертывания крови происходят на различных поверхностях клетки: Инициация — на ТФ-несущих клетках; Амплификация — на тромбоцитах, по мере их активирования; и Распространение — на активированной поверхности тромбоцитов.

Клеточная модель свертывания крови (рис. 4), призвана описать процессы гемокоагуляции *in vivo* и объяснить ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов лабораторных коагуляционных тестов.

- *In vivo* процесс свертывания крови является единым и связан с гемостатическими реакциями тромбоцитов. Тромбоциты не только участвуют в активации коагуляционных факторов, но и выполняют функцию регуляции всего процесса свертывания крови.

- Коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его нераспространению способствуют противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты.

- Избыток тромбина в организме человека инактивируется антитромбином III, который также активен в отношении факторов XIIa, XIa, IXa, Xa.

26]. Minimizing blood loss in the intraoperative period is a great achievement because the need for massive hemotransfusions is associated with adverse outcomes in patients with OLT [27, 28]. Currently, cases with very high blood loss during liver transplantation are extremely rare, and in some cases it has become possible to perform liver transplantation even without transfusion of erythrocyte mass.

Transplantation of the liver is characterized by clearly delineated stages of the procedural implementation. The initial stage of the operation, right up to the ligation of the portal vein and the hepatic artery, is typically called the «preanhepatic phase». The next stage, the «anhepatic phase», continues until the beginning of reperfusion of the graft. The final stage is the «postanhepatic phase». From the point of view of an anesthesiologist, it is also important to consider the period of time immediately prior to the surgery beginning, when the recipient is prepared for surgery and general anesthesia.

To prevent complications due to blood coagulation (bleeding or thrombosis), constant monitoring of the hemostatic system is obligatory in each surgery phase. Disturbances of hemostasis during the operation

- Поддержанию крови в жидком состоянии способствуют ретикулоэндотелиальная система и гепатоциты посредством специфического удаления активированных факторов свертывания крови и фибриногена без какого-либо влияния на предшественники, путем ограничения распространения коагуляции при участии ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor path way inhibitor, TFPI), тромбомодулина, гепариноподобных гликозаминогликанов поверхности эндотелиоцитов.

В норме система гемостаза находится в динамическом равновесии. Избыточное или недостаточное количество тромбогенных факторов или недостаточность антикоагулянтных — основная причина нарушений гемостаза.

Изменения в системе гемостаза на различных этапах операции трансплантации печени

Трансплантация печени проводится под общей анестезией с применением пропофола, ингаляционных анестетиков, ксенона и других препаратов [22]. При терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности формируется ряд общих механизмов, нарушающих фармакокинетические свойства лекарственных препаратов:

- Происходит подавление активности практически всех ферментных систем, необходимых для печеночного метаболизма и выведения лекарственных средств.
- Нарушение внутрипеченочной гемоциркуляции и развитие портальной гипертензии приводит к попаданию всосавшихся в кишечнике лекарственных препаратов сразу в системный кровоток, минуя печень.
- Снижение белково-синтетической функции гепатоцитов приводит к уменьшению концентрации альбумина в крови и связыванию с ним лекарственных препаратов.
- Увеличение доли несвязанных с альбумином лекарственных веществ может сопровождаться повышением их активности или способствовать более быстрой элиминации.

Важнейшим принципом анестезиологического пособия является опережающий или превентивный характер лечебных мер, выбор которых основан на результатах детальной предоперационной оценки состояния пациента. Тяжесть исходного состояния и травматичность операции определяют многообразие и выраженность острых расстройств витальных функций при трансплантации печени. Учитывая, что выраженность фармакодинамических эффектов и длительность действия анестезиологических препаратов при трансплантации печени недостаточно предсказуемы, целесообразно использовать не только мониторинг глубины анестезии и нервно-мышечной проводимости, но и состояние системы гемостаза.

may constitute a consequence of the initial coagulopathy, massive blood loss and hemodilution, pathological alterations of the hemostatic system during the anhepatic phase and, later, during the reperfusion of the graft, as well as from progressive metabolic disorders or hypothermia. During surgical intervention, the processes of clotting and fibrinolysis are activated.

Preanhepatic phase

Massive hemorrhage is a serious complication of liver transplantation. Blood loss in the first phase of the operation depends on the basic disease, severity of portal hypertension, alterations of the system of hemostasis, and surgical technique. Neither preoperative coagulation tests nor fibrinolysis markers during surgery are informative enough to suggest the volume of intraoperative blood loss [29]. The latter depends on the development of collateral circulation due to portal hypertension and the presence of adhesions with organs of the abdominal cavity because of previous operations.

Scoring by the Child-Turcotte-Pugh scale or numerical scale has been used to prioritize adult liver transplant candidates. The model for end-stage liver disease (commonly known as MELD) score used in the preoperative period might be useful for prediction of blood loss risk. However, data have demonstrated that MELD scores do not predict blood losses nor an estimation of required blood product for patients during the liver transplant surgery [30]. On the other hand, levels of hemoglobin [29, 31–33], thrombocytopenia [33, 34] and hypofibrinemia, and increased international normalized ratio values might serve as predictors of hemotransfusion volume during the surgery [35–38].

The first stage of the operation is characterized by enhanced traumatism due to dissection of the adhesions and the intersection of a multitude of collateral vessels. Alterations in the integrity of the vascular wall can dramatically shift the fragile compensatory balance of the hemostatic system, thereby increasing the risk of bleeding or thrombosis. Comorbidities that might impact the coagulation system presurgery in concert with a degree of correction of preexisting disorders prior to the operation might significantly affect risk of bleeding or developing thrombosis.

The improvement of surgical techniques and the accumulation of experience in liver transplantation are of decisive importance for reducing intraoperative blood loss. We now know that the use of venous-venous shunting is a risk factor for increased blood loss and need for blood transfusion [39,40], and that use of the alternative «piggyback» surgical technique results in reduced volume of blood transfusions [41–43].

Disturbances in the hemocoagulation status during the preanhepatic phase of the operation correlate with preoperative changes in the hemostatic system of the recipient (basic hypocoagulation or hypercoagulation, increased fibrinolytic activity, etc.) and the pharmacological effects that accompany any surgical

Трансплантация печени является операцией с высокими факторами риска массивной кровопотери и необходимостью трансфузионной терапии. Объем кровопотери сильно варьирует, и в большинстве исследований коррелирует с высокой летальностью, плохой функцией трансплантата и риском инфекционных осложнений [23, 24].

Улучшения в анестезиологическом обеспечении, совершенствование хирургической техники и консервации органа, улучшение методов мониторинга и коррекции системы гемостаза сократили объем кровопотери и позволили в последние годы значительно снизить потребность в гемотрансфузиях [25, 26]. Минимизация кровопотери в интраоперационном периоде является большим достижением, в связи с тем, что необходимость массивной гемотрансфузии ассоциируется с неблагоприятными исходами у пациентов при ОТП [27, 28]. В настоящее время трансплантация печени редко сопровождается массивной кровопотерей и в ряде случаев операция выполняется вообще без трансфузии компонентов аллогенной крови.

Трансплантация печени характеризуется четко очерченными этапами ее выполнения. Начальный этап операции, вплоть до лигирования воротной вены и печеночной артерии, принято называть «добеспеченочным». Следующий этап — «беспеченочный», продолжается до начала реперфузии трансплантата. Завершающий этап — «постбеспеченочный». С позиции анестезиолога важно рассмотреть также и период непосредственной подготовки к операции и общей анестезии.

Для предупреждения осложнений со стороны свертывающей системы крови (развитие кровотечений или тромбозов), на каждом из этих этапов важно учитывать состояние системы гемостаза. Нарушения гемостаза во время операции — следствие исходной коагулопатии, массивной кровопотери и гемодилюции, патологических изменений системы гемостаза во время беспеченочного периода и на этапе реперфузии трансплантата, а так же прогрессирующих метаболических расстройств и гипотермии. Во время хирургического вмешательства активируются процессы свертывания и фибринолиза.

Добеспеченочный период

Кровопотеря на первом этапе операции зависит от исходного заболевания, выраженности портальной гипертензии, изменений в системе гемостаза и хирургической техники. Ни предоперационные коагуляционные тесты, ни маркеры фибринолиза во время операции не позволяют предположить объем интраоперационной кровопотери [29]. Он может возрастать при наличии у пациента спаек (одна из причин — операции в анамнезе) или множественных коллатералей вследствие портальной гипертензии.

intervention [44]. As a rule, moderate coagulation disorders and moderate blood loss occur, associated with the complexity of hepatectomy, the extent of hypocoagulation and the intensity of corrections before surgery. The cause of a liver disease affects blood loss and, accordingly, the need for transfusion. Coagulopathy and the severity of portal hypertension in noncholestatic cirrhosis are associated with the development of intraoperative hemorrhage to a greater extent than disorders of the hemostatic system in cholestatic liver diseases [45].

In pediatric liver transplantation to address biliary atresia, coagulation disorders are not as significant as for patients with cirrhosis of another etiology.

Anhepatic phase

Changes in the hemostatic system during the anhepatic phase of surgery are due to the absence of synthetic, detoxification and elimination functions of the liver. The course of the anhepatic phase is characterized by a progressive decrease in the fibrinogen content in the blood and clotting factors synthesized by the liver (factors II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII), in combination with activation of fibrinolysis and a severe deficit of antipain [46–48]. During the anhepatic phase of the operation there is a decreased excretion of activated proteins belonging to blood coagulation components and their inhibitors. Since the half-life of certain clotting factors is short, the state of hypocoagulation at this stage is enhanced.

During this period, blood loss is minimal, since the main vessels are constricted, but bleeding may develop due to changes in the hemostasis. Sometimes, persistent thrombocytopenia of unclear etiology persists. One of the causes of coagulopathy in recipients may include preexisting alloimmunization to class I HLA antigens, which otherwise serve to reduce the activity of HLA-expressing platelets. With the use of venous-venous bypass, thrombocytopenia increases as a result of adhesion of platelets to the endothelial cells of the main vessels [49, 50]. Moreover, bleeding may be increased due to heparin leakage from the heparin-coated venous-venous bypass cannula.

The presence of hyperfibrinolysis during this period of the operation has also been demonstrated [46, 51]. There is an increase of tPA concentration in the bloodstream, which is not eliminated by the liver. The simultaneous decrease of α_2 -antipain and plasminogen and increase of degradation products of fibrin and fibrinogen might reflect the active fibrinolytic process.

Hypothermia, which is considered an integral companion of any surgical intervention and anesthesia, significantly impacts the state of the hemostatic system. Severe hypothermia in liver transplantation is associated with the duration of surgical intervention and anesthesia. Through the surgical access point (a large wound surface), thermal losses and fluid losses are re-

Прогностическое значение шкалы MELD (model for end-stage liver disease) в отношении предполагаемой интраоперационной кровопотери в последних исследованиях подвергается сомнению [30]. А уровень гемоглобина [29, 31–33], тромбоцитопения [33, 34], гипофибриногенемия и повышение МНО могут служить предикторами для определения объема гемотрансфузии во время операции [35–38].

Совершенствование хирургических методик и накопление опыта при трансплантации печени имеет определяющее значение для снижения интраоперационной кровопотери. Использование методики вено-венозного шунтирования является фактором увеличения кровопотери и гемотрансфузии [39, 40]. Использование хирургической техники «piggyback» (комбинированная, совмещенная) позволило сократить объем гемотрансфузий [41–43] по сравнению с классической методикой в условиях применения вено-венозного шунтирования. Данная техника подразумевает отделение печени от позадипеченочного отдела нижней полой вены, что нередко представляет значительные технические трудности. Все мелкие печеночные вены, дренирующие хвостатую долю, и добавочные правые печеночные вены раздельно лигируются и пересекаются по направлению снизу вверх до уровня основных печеночных вен. Таким образом, нижняя полая вена реципиента сохраняется на всем протяжении. Выполняется гепатэктомия без пережатия нижней полой вены.

Нарушения в гемокоагуляционном статусе во время добеспеченочного периода операции коррелируют с предоперационными изменениями в системе гемостаза реципиента (базовая гипо- или гиперкоагуляция, усиленная фибринолитическая активность и т. п.) и фармакологическими воздействиями, которыми сопровождается любая общая анестезия [44]. Как правило, наблюдаются умеренные нарушения коагуляции и умеренная кровопотеря, которая коррелирует со сложностью гепатэктомии, степенью выраженности гипокоагуляции и ее скорректированности до операции. Этиология заболевания печени влияет на кровопотерю и, соответственно, на потребность в трансфузии. Коагулопатии и выраженность портальной гипертензии при циррозах печени не-холестатической этиологии в большей степени способствуют развитию интраоперационного кровотечения, чем нарушения в системе гемостаза при холестатических заболеваниях печени [45].

При трансплантации у детей по поводу билиарной атрезии нарушения коагуляции не столь значительны, как при циррозе другой этиологии.

Беспеченочный период

Изменения в системе гемостаза во время беспеченочного периода обусловлены отсутствием

ализи, both of which require adequate replenishment. Despite the use of thermal mattresses, foil wrapping and heating of solutions, after 5–6 h of anesthesia, the temperature in the rectum and esophagus of the recipient decreases from 36.6°C to 34.9°C and the peripheral temperature at the fingertip diminishes from 34°C to 26°C [52, 53]. The temperature decrease continues through the operation stage, during which the donor liver is extracted from ice storage and transferred to inside the abdominal cavity of the recipient.

Hypothermia leads to coagulopathy, increased bleeding time and inhibition of platelet function by altering the release of thromboxane A₂. The decrease in temperature by itself might inhibit the function of the enzymes of the coagulation cascade [54–56]. Hypothermia more than 2°C severely increases intraoperative blood loss and the need for hemotransfusion [57, 58].

Postanhepatic phase and the reperfusion and postreperfusion stage

After a short period following the initiation of a blood flow through the transplant, it is possible to preevaluate the functionality of the transplant by considering the color, turgor pressure and presence or absence of bile secretion. Certainly, the parameters of the blood coagulation system, which react sensitively to the functional capabilities of the transplant, might also be of informative value. Since the function of the transplant is recovering in the 30–40 min after the start of reperfusion, the coagulation index of the blood, as a rule, begins to stabilize, showing gradual improvement at first. Reperfusion is the key point of the operation, and it can significantly alter the blood coagulation, possibly resulting in severe coagulopathy soon after the blood flow through the transplant begins. Nonretractive coagulopathy associated with the progressive fibrinolysis is typical for the primary non-functioning graft.

After the liver transplant is included into the bloodstream flow, disorders of hemostasis are determined by the condition of various systems of the recipient's body, quality of the transplanted organ, severity of the reperfusion syndrome, and release of exogenous heparin and endogenous heparin-like substances from the donor liver [59].

Storage of the donor liver from the withdrawal time to the initiation of reperfusion initiation is accompanied by transplant ischemia [60]. In this period, natural anticoagulants and unidentified coagulation inhibitors can accumulate in the donor liver. A definite contribution can be made by heparin and heparin-like substances eluted from the donor liver [61]. Heparin, which is used during the withdrawal and preservation of the donor liver, enters the recipient's bloodstream during reperfusion of the graft. In addition, it is known that the donor liver is a source of a large amount of tPA; and, a low level of its inhibitor in the recipient promotes activation of fibrinolysis [62]. Along with all

синтетической, детоксикационной и элиминационной функций печени. Течение беспеченочного периода характеризуется прогрессирующим уменьшением содержания в крови фибриногена и факторов свертывания, вырабатываемых в печени — II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII — в сочетании с активацией фибринолиза при резком дефиците антиплазмина [46–48]. На беспеченочном этапе операции отмечается сниженное выведение активированных белков свертывающей системы крови и ингибиторов. Так как период полувыведения некоторых факторов свертывания короткий, состояние гипокоагуляции на данном этапе усиливается. В этот период кровопотеря минимальна, так как основные сосуды пережаты, но вследствие изменений в гемостазе может развиться кровотечение. Одной из причин коагулопатии может быть предрасполагающая аллоиммунизация реципиентов к HLA-антигенам, что снижает активность тромбоцитов с HLA-антигенами I класса. При использовании вено-венозного обхода (ВВО) нарастает тромбоцитопения вследствие адгезии тромбоцитов на стенках магистральных сосудов [49, 50]. Поступление в кровь гепарина из покрытия канюль для ВВО может способствовать повышению кровоточивости.

Доказано наличие гиперфибринолиза в этот период операции [46, 51]. Происходит увеличение концентрации тканевого активатора плазминогена, который не элиминируется печенью, исключенной из кровотока. Доказательством активного фибринолитического процесса служат одновременное снижение α_2 -антиплазмина и плазминогена и увеличение продуктов деградации фибрина и фибриногена.

Существенное влияние на состояние системы гемостаза оказывает гипотермия, которая является неотъемлемым спутником любого оперативного вмешательства и анестезии. Выраженная гипотермия при трансплантации печени связана с длительностью оперативного вмешательства и анестезии. Через хирургический доступ, открывающий большую раневую поверхность, осуществляются не только тепловые потери, но и большие перспирационные потери жидкости, нуждающиеся в адекватном восполнении. Несмотря на использование тепловых матрасов, укутывания фольгой, подогревание растворов, к исходу 5–6 часа анестезии температура в прямой кишке и пищеводе реципиента снижается с 36,6° до 34,9°С, периферическая на пальце — с 34° до 26°С [52, 53]. Снижение температуры продолжается на этапе операции, когда извлеченная из льда донорская печень помещается в брюшную полость реципиента.

Гипотермия ведет к коагулопатии, увеличению времени кровотечения, угнетению функции тромбоцитов за счет изменения высвобождения тромбосана A_2 . Снижение температуры и само по себе угнетает функцию ферментов свертывающего каскада [54–56]. Гипотермия более чем

одной из причин коагулопатии может быть предрасполагающая аллоиммунизация реципиентов к HLA-антигенам, что снижает активность тромбоцитов с HLA-антигенами I класса.

Гипотермия, ацидоз, гипocalcemia и гемодинамические нарушения изменяют гемостаз [64]. Сопутствующая гипотензия, гипоксия, ацидоз и возможная дисфункция трансплантата делают второй удар по гемостатической системе, возможно приводящий к развитию диссеминированной интраваскулярной коагуляции в интраоперативном периоде. Симптомы диссеминированной интраваскулярной коагуляции после реперфузии указывают на плохое качество трансплантата. При не функционирующей трансплантации риск неконтролируемой интраоперативной кровопотери увеличивается в несколько раз [65].

Гипотермия, ацидоз, гипocalcemia и гемодинамические нарушения изменяют гемостаз [64]. Сопутствующая гипотензия, гипоксия, ацидоз и возможная дисфункция трансплантата делают второй удар по гемостатической системе, возможно приводящий к развитию диссеминированной интраваскулярной коагуляции в интраоперативном периоде. Симптомы диссеминированной интраваскулярной коагуляции после реперфузии указывают на плохое качество трансплантата. При не функционирующей трансплантации риск неконтролируемой интраоперативной кровопотери увеличивается в несколько раз [65].

Postoperative period

Ранние послеоперативные кровотечения после трансплантации печени происходят в 7–19,9% случаев и связаны с нарушением гемостаза [66, 67]. Увеличение количества transfused packed erythrocytes и удлинение пребывания в отделении интенсивной терапии были связаны с кровотечениями после операции, что в свою очередь повлияло на послеоперативную летальность [67].

Послеоперативные скорости свертывания крови зависят от состояния трансплантата донорской печени. В тех случаях, когда кровотечения вызваны недостаточной функцией трансплантата, консервативные тактики, направленные на коррекцию системы свертывания крови, являются подходящими. Если функция донорского органа была нарушена, выраженная дефибринация может возникнуть после реваскуляризации, за ней последует неконтролируемое кровотечение. К концу второго и третьего дней после операции, если трансплантат демонстрирует адекватную функцию, параметры гемостаза становятся нормализованными.

Тромбоцитопения часто сохраняется в раннем послеоперативном периоде, главным образом из-за активации и потребления тромбоцитов после реперфузии трансплантата, и по мере восстановления функции печени. При нормальной синтетической функции печени, уровень тромбопоэтина в крови увеличивается значительно в первый день, приводя к увеличению количества

на 2°C существенно увеличивает интраоперационную кровопотерю и потребность в гемотрансфузии [57, 58].

Постбеспеченочный период. Реперфузия и постреперфузионный период

Через некоторое время после пуска кровотока через трансплантат можно предварительно судить о его функциональной состоятельности по окраске, тургору, наличию или отсутствию желчеотделения. И, конечно же, по состоянию свертывающей системы крови, которая очень чутко реагирует на функциональную неполноценность трансплантата. По мере восстановления функции трансплантата (через 30–40 минут после начала реперфузии) показатели свертываемости крови, как правило, начинают стабилизироваться с постепенным их улучшением. Реперфузия — ключевой момент операции, который может приводить к значительным нарушениям свертывания крови, тяжелой коагулопатии после пуска кровотока через трансплантат. Некупирующаяся коагулопатия с прогрессирующим фибринолизом характерна для первично нефункционирующего трансплантата.

После включения печеночного трансплантата в кровотоки, нарушения гемостаза определяются состоянием различных систем организма реципиента, качеством пересаженного органа, выраженностью реперфузионного синдрома, выделением экзогенного гепарина и эндогенных гепариноидов из донорской печени [59].

Хранение донорской печени от момента изъятия до реперфузии сопровождается ишемией трансплантата [60]. В этот период в донорской печени могут накапливаться естественные антикоагулянты и неидентифицированные ингибиторы коагуляции. Определенный вклад могут вносить гепарин и гепариноподобные вещества, вымываемые из донорской печени [61]. Гепарин, который применяют во время изъятия и консервации донорской печени, попадает в кровотоки во время реперфузии трансплантата. Кроме того, известно, что донорская печень является источником большого количества тканевого активатора плазминогена, а низкий уровень его ингибитора у реципиента способствует активации фибринолиза [62]. Наряду с этим отмечается низкое содержание факторов свертывания в крови реципиента после беспеченочного периода операции.

Гиперфибринолиз является самым важным и значительным фактором, обуславливающим объем кровопотери в постбеспеченочный период операции. Кровоточивости способствует секвестрация тромбоцитов в трансплантате. В экспериментах показано, что разница между содержанием тромбоцитов в артериальной и венозной крови пересаженной донорской печени может достигать 55%. В

of platelets starting from d 5 postsurgery. Normalization of the number of platelets is observed at 14 d after the operation. In some patients, persistent thrombocytopenia is observed, associated with persistent splenomegaly.

Impaired platelet-dependent hemostasis leads to an increased risk of complications in patients undergoing anesthesia and surgery [68]. Various intravenous, inhaled and local anesthetics inhibit the aggregation of platelets, thereby increasing the risk of bleeding during surgery and in the postoperative period [69]. In 1971, Ueda and coauthors [70] demonstrated anesthesia-linked bleeding complications for the first time in dogs, showing that the magnitude of this inhibitory effect varied depending on the drug. The data confirmed the role of anesthetics in the hemostatic system and highlighted the need of careful consideration of possibilities of drug-induced bleeding in surgery.

Thrombosis in the area of an anastomosis of the hepatic artery and portal vein represents the most serious complication of the early postoperative period [71]. Thrombosis of the arteries of the liver is one of the main causes of graft rejection. Alterations of the hemostatic system associated with an imbalance between the procoagulation and anticoagulation cascades significantly contribute to the development of this life-threatening complication. The probability of development of thrombosis in the postoperative period in patients with cholestatic liver damage and with liver damage that has developed because of altered blood flow through the blood vessels of the liver may be higher than in patients with noncholestatic liver damage.

Alertness to the development of postoperative thrombosis should be very high when considering patients who were identified in the presurgery period as being prone to thrombosis. The detection of high levels of aPLs in patients with thrombotic complications before surgery demonstrates the need for their determination in the postoperative period. There is an opinion that it is easier to cope with bleeding than with thrombosis that arises as a complication during or after the surgery. In general, therefore, the earlier that the deviations in the hemostatic system are revealed the easier it is to prevent the occurrence of complications accompanied by bleeding or thrombosis.

To monitor the condition of the hemostatic system during liver transplantation, multiple determinations of coagulogram indices are made; these include platelet count, prothrombin index, international normalized ratio, antithrombin III level, fibrin-monomer complex and fibrin degradation products. The earliest signs of hemostasis normalization can be documented with thrombelastography [72]. Most transplant centers use their own protocols to monitor the hemostatic system parameters [73].

In a retrospective study, it was found that every 10 sec of prolonged activated partial thromboplastin time increases the risk of bleeding by 7%. The age of the patient has also been identified as a risk factor for

этот период выявлено ухудшение агрегации тромбоцитов [63]. Патогенез реперфузионного фибринолиза комплексный: выброс тканевых активаторов фибринолиза и плазминогена, уменьшение печеночного клиренса плазмина при одновременном снижении уровня антиплазмина. Активность фибринолиза снижается в течение 60 минут после реперфузии, и остается повышенной при плохой функции трансплантата.

Нарушают гемостаз гипотермия, ацидоз, гипокальциемия и гемодинамические расстройства [64]. Сопутствующие гипотония, гипоксия, ацидоз и возможная дисфункция трансплантата влияют на систему гемостаза вторично и могут приводить к развитию ДВС-синдрома в интраоперационном периоде. Симптомы ДВС-синдрома после реперфузии свидетельствуют о плохом качестве трансплантированного органа. При нефункционирующем трансплантате риск неконтролируемого интраоперационного кровотечения увеличивается многократно [65].

Послеоперационный период

Ранние послеоперационные кровотечения встречаются в 7–19,9% наблюдений и бывают связаны с нарушением гемостаза [66, 67]. Послеоперационные кровотечения сопровождаются увеличением количества гемотрансфузий после трансплантации печени и более длительным пребыванием пациентов в отделении интенсивной терапии, что, в свою очередь, влияет на показатель послеоперационной смертности [67].

Послеоперационные показатели свертывания крови зависят от состояния трансплантированной донорской печени. В тех случаях, когда кровотечение обусловлено недостаточной функцией пересаженной печени, целесообразна консервативная тактика, направленная на коррекцию свертывающей системы крови. Если функция донорского органа оказалась скомпрометированной, после реваскуляризации может развиваться выраженная дефибринация с последующим неконтролируемым кровотечением. К концу вторых-третьих суток после операции при адекватной функции трансплантата показатели гемостаза нормализуются.

Тромбоцитопения часто сохраняется в раннем послеоперационном периоде, в основном вследствие активации и потребления тромбоцитов после реперфузии трансплантата, и по мере восстановления функции печени уменьшается. При нормальной синтетической функции печени уровень тромбопоэтина в крови значительно повышается в первый день, что ведет к увеличению числа тромбоцитов с 5-х суток. Нормализация количества тромбоцитов отмечается после 14-х суток. Наблюдаемая у некоторых пациентов стойкая тромбоцитопения связана с сохраняющейся спленомегалией.

bleeding. In elderly patients the risk of bleeding increases two-fold, and there is an additional risk of hemorrhagic stroke [74–76].

The management strategy for patients before the liver transplant operation and at the various stages of the liver transplantation requires various approaches to correct the accompanying disorders in the hemostatic system.

Principles of correction of hemostasis disorders during and after OLT

The therapeutic measures aimed at maintaining the hemostatic system should be performed pre-surgery, from the very beginning of the anesthetic aid, during the phases of operation and post-transplantation. Changes in the hemostatic system of the recipient prior to surgery, as well as changes caused by anesthesia and surgical technique, determine the selection and conducting therapeutic correction of disorders of the blood coagulation system in patients undergoing liver transplantation. OLT is associated with an essential need for transfusion therapy. Since OLT is accompanied by significant blood loss, hemotransfusion remains the traditionally effective treatment option.

In the process of development and improvement of surgical operation strategies for liver transplantation, the hemotransfusion intraoperative strategy underwent gradual changes. These strategies started from the preventive massive blood transfusion with transfusion of more than 20 units per surgery to the transplantation without any hemotransfusion. In the 1980s years the average blood loss during OLT was 8–12 liters, which required a significant transfusion of blood products [77]. During the improvements of surgical operations and anesthesia in the course of liver transplantation, the options for hemotransfusion therapy have been changed. In a study by deBoer M.T. a reduction in the transfusion of any blood component during surgery has been estimated as more than 25%: from 100% in the 1980s – 1990s to 74% at the beginning of the third millennium [78, 79].

Replenishment of blood loss should be carried out, adhering to advancing tactics. In patients with initial anemia or hypovolemia, the hemotransfusion should be started already at the preparatory stage of anesthesia. In the case of single-stage massive blood loss when during the operation, evaluation of the coagulation state and the level of Hb is limited by real time, then blood transfusion should be performed in accordance with clinical indications using erythrocyte mass, blood plasma, platelets and crystalloid solutions [80].

To limit the use of allogeneic erythrocytes during surgery, the method of blood saving was employed that included reinfusion of self-blood with the help of «cell-saver» technique. The effectiveness of cell-savers has been convincingly demonstrated by a number of studies [81–84]. Questions are raised about the use of this tech-

На тромбоцитарный гемостаз могут оказывать влияние средства, применяемые при анестезии [68]. Имеются сведения, что внутривенные, ингаляционные и местные анестетики, ингибируют агрегацию тромбоцитов [69]. Это может приводить к возрастанию риска развития кровотечения во время операции и в послеоперационном периоде. В 1971 году Ueda с соавторами впервые продемонстрировали этот эффект на тромбоцитах собак [70]. Величина этого ингибирующего эффекта, по-видимому, различается у разных агентов. Получены данные подтверждающие роль анестетиков в системе гемостаза указывающие на необходимость учитывать возможность развития медикаментозного кровотечения в хирургии.

Тромбоз в области анастомоза печеночной артерии и воротной вены наиболее серьезные осложнения в раннем послеоперационном периоде [71]. Тромбоз артерий печени — одна из основных причин потери трансплантата после операций. Нарушение в системе гемостаза, связанные с дисбалансом между прокоагуляционным и антикоагуляционным каскадом играют важную роль в развитие этого жизнеугрожающего осложнения. Вероятность развития тромбоза в послеоперационном периоде у пациентов с холестатическим повреждением печени и с повреждениями печени, которые развиваются вследствие нарушения проходимости сосудов печени, могут быть выше, чем при не-холестатических повреждениях печени.

Настороженность в развитии послеоперационных тромбозов должна быть в отношении пациентов, имевших склонность к тромбозам в период подготовки их к операции. Выявление высоких уровней антиосфолипидных антител у пациентов с тромбоцистическими осложнениями до операции, диктует необходимость их определения в послеоперационном периоде. Есть мнение, что с кровотечением справиться бывает легче, чем с тромбозом возникающим, как осложнение во время и после операции. И чем раньше будут выявлены отклонения в системе гемостаза, тем легче предупредить возникновение осложнений, сопровождаемых кровотечениями или тромбозами.

Для контроля за состоянием системы гемостаза при трансплантации печени проводят многократное определение показателей коагулограммы, включая количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО), уровень анти-тромбина III, комплекс фибрин-мономер, продукты деградации фибрина. Наиболее ранние признаки нормализации гемостаза можно зарегистрировать с помощью тромбоэластографии [72]. Следует отметить, что в большинстве центров трансплантации используются собственные протоколы контроля системы гемостаза и показаний к ним [73].

nique in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma because of the high risk of recurrent cancer. However, Liang TB and Araujo RL with co-authors have demonstrated the effective use of leukocyte filters to prevent recurrent hepatocellular cancer [85, 86].

Hemotransfusions remain an inevitable part of anesthetic aid during the surgical operation procedure liver transplantation. However, it should be remembered that blood transfusion and its products is also represents the operation of transplantation of donor blood. It should be carried out strictly according to the indications and only then it will have a positive therapeutic effect. Otherwise, transfusions of blood and its preparations may lead to the development of various complications and adverse reactions. Due to risk of various complications and adverse reactions, the medical community seeks to limit transfusions of blood and its products during liver transplantation. It has been shown that transfusion of erythrocyte suspension and other blood donor products is associated with unfavorable outcomes in patients with OLT [27, 28]. Even a moderate amount of hemotransfusion leads to an increase in the length of hospital stay and affects survival [27, 33, 39, 79].

It has been established that transfusion of more than two doses of donor erythrocytes is a risk factor for the development of surgical infections in recipients [87]. Massive blood transfusion can promote the development of acute renal damage increasing the indications for renal replacement therapy in the postoperative period [33, 88]. In many studies, the concentration of preoperative hemoglobin levels below 70 g/l is defined as a predictor of a need in intraoperative blood transfusion [24].

When using blood products during the operation, the timing of their storage is of great importance. It has been shown that after 15 days of storage of erythrocyte in suspension, the structural and functional properties of cells significantly change [89–91]. In the course of long-term storage, most of the erythrocytes lose their disk-shaped form, and are transformed into echinocytes [89]. Data demonstrated that the use of stored more than 15 days of red blood cells for transfusion restricts their oxygen transport function. The persisting and/or developing hypoxia can exacerbate metabolic abnormalities in the transplant and contribute to the development of infectious complications.

In the early stages of the development of TNA, the volume of intra-surgery use of allogeneic fresh frozen plasma (FFP) could reach several tens of doses [66]. Currently, the number and time of initiation of FFP transfusion is determined by clinical assessments, local practice and timely coagulation testing, as well as the initial coagulation profile of the patient. Reducing the total volume of FFP transfusion is facilitated by the widespread use of the most accessible, «bed-side» hemostatic test for the determination of activated clotting time and thromboelastometry / thromboelastography (TEG, ROTEM) [92].

В ретроспективном исследовании показано, что каждые 10 секунд удлинения активированного частичного тромбопластинового времени увеличивают риск кровотечения на 7%. Возраст пациента является фактором риска кровотечения. Так, у пожилых пациентов риск кровотечения возрастает в 2 раза, и имеется риск развития геморрагического инсульта [74–76].

Соответственно тактика ведения этих пациентов, как до операции, так и на различных этапах трансплантации печени требует различных способов коррекции этих нарушений.

Принципы коррекции нарушений гемостаза во время и после ортотопической трансплантации печени

Лечебные мероприятия, направленные на поддержание системы гемостаза, должны проводиться при подготовке пациента к операции и с самого начала анестезиологического пособия. Изменения в системе гемостаза реципиента до операции, а также изменения, вызываемые анестезиологическим пособием и техникой хирургического вмешательства должны быть ведущими для определения принципов подбора и проведения корригирующей терапии нарушений в свертывающей системе крови во время трансплантации печени. Ортотопическая трансплантация печени ассоциируется с неотъемлемой потребностью в трансфузионной терапии. В связи с тем, что ОТП сопровождается значительной кровопотерей, основу трансфузионной терапии составляет гемотрансфузия.

В процессе становления и развития хирургических операций по трансплантации печени гемотрансфузионная интраоперационная стратегия претерпевала постепенные изменения: от этапа превентивной массивной гемотрансфузии, с трансфузией более 20 ед. крови за операцию, до — трансплантации без гемотрансфузии. В 80-е годы XX столетия средняя кровопотеря во время ОТП достигала 8–12 л, что требовало значительного переливания препаратов крови [77]. В процессе развития способов хирургических операций и анестезиологического пособия при проведении трансплантации печени менялась и тактика проведения гемотрансфузионной терапии. В работе de Boer M.T. было показано снижение переливания любого компонента крови во время операции со 100% в 80–90-е годы до 74% в начале третьего тысячелетия [78, 79].

В случае, когда определяется одномоментная массивная кровопотеря во время операции, оценка состояния коагуляции и уровня Hb ограничена в реальном времени, гемотрансфузию следует проводить в соответствии с клиническими показаниями с использованием эритроцитарной массы, плазмы крови, тромбоцитов и кристаллоидных растворов [80].

Recombinant seventh clotting factor (rFVIIa) represents an effective molecule to treat coagulopathy. This drug can restore to norm the coagulation that has been altered by various mechanisms. In 2001, in a pilot study in a limited cohort of six patients Hendriks HG et al. showed that intraoperative application of rFVIIa reduced blood loss in the intraoperative period [93]. The authors used rFVIIa at a dose of 80 mkg/kg. In 2007, the results of a double-blind, randomized, and prospective study of 20 patients showed that the intraoperative use of rFVIIa in a dose of 40 mkg/kg contributes to a reduction in the use of the blood component [94]. However, recent studies do not recommend the prophylactic use of rFVIIa [95–97].

In hepatocellular carcinoma and cholestatic liver damages because of primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis there is a trend to hypercoagulation as determined by thromboelastogram. Thromboelastometry data might determine the presence of fibrinolysis and the need for antifibrinolytic therapy in patients undergoing liver transplantation [98]. With thromboelastometry, patients with PBC and PSC possess less significant fibrinolytic activity. Therefore, in patients with hepatocellular carcinoma and cholestatic liver damage the antifibrinolytic drugs in the intra- and postoperative period are usually not prescribed [99]. Antifibrinolytic drugs should be used only if fibrinolysis is diagnosed as confirmed by TEG or ROTEM tests and if observed clinically as diffuse bleeding [100, 101].

Since the one of possible causes of hypercoagulation in patients with PBC and PSC is an increased content of biliary acids in the general blood stream, the methods of extracorporeal detoxification (plasma-pheresis) to remove excess bile acids from the general circulation are highly recommended [102].

Numerous studies described the use of antifibrinolytic agents (aprotinin, epsilon-aminocaproic acid, tranexamic acid) during TNA have provided contradictory results [103, 104, 99]. Along with the therapeutic effectiveness, the side effects have also been noted. The latter include alterations of microcirculation, thrombosis of vascular anastomoses and thromboembolic complications [99]. Therefore, current international recommendations exclude the routine use of antifibrinolytic agents. The only indication for their use is solely based on activation of fibrinolysis observed clinically as microvascular bleeding, or confirmed by a TEG test.

Infusion therapy is considered as a tactically important procedure in liver transplantation since it provides multiple effects on hemostasis. It is known that hemodilution aggravates coagulation disorders, and also increases the risk of thrombosis. Due to the «dilution» effect, the concentration of both coagulation and anticoagulant factors in blood decreases most evidently in patients with liver damage caused by thrombosis of the blood vessels in the liver. Hemodilution in these patients can lead to a breach of the fragile hemo-

Ограничить применение аллогенных эритроцитов во время операции позволила методика кровосбережения — аппаратная реинфузии аутокрови с помощью «cell-saver». Ее эффективность убедительно продемонстрирована рядом исследований [81–84]. Вопросы вызывает применение данной методики при трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой из-за высокого риска возвратного рака. В работах Liang T.B. et al. и Araujo R.L. et al. продемонстрировано эффективное использование лейкоцитарных фильтров для профилактики возвратного гепатоцеллюлярного рака [85, 86].

Гемотрансфузии являются неизбежной составляющей анестезиологического пособия во время трансплантации печени. Однако при этом необходимо помнить, что переливание крови и ее препаратов — это тоже операция трансплантации донорской крови. Она должна выполняться строго по показаниям и только тогда она может иметь положительный лечебный эффект. В противном случае переливания крови и ее препаратов могут приводить к развитию различных осложнений и побочных реакций. Поэтому медицинское хирургическое сообщество стремится ограничить гемотрансфузии во время трансплантации печени. Показано так же, что переливание эритроцитарной взвеси и других продуктов донорской крови связано с неблагоприятными исходами у пациентов при ОТП [27, 28]. Даже умеренный объем гемотрансфузии приводит к увеличению продолжительности пребывания пациентов в стационаре и влияет на выживаемость [27, 33, 39, 79]. Установлено, что трансфузия более 2 доз донорских эритроцитов является фактором риска развития хирургических инфекций у реципиентов [87]. Массивная гемотрансфузия может способствовать развитию острого повреждения почек и показанию для проведения заместительной почечной терапии в послеоперационном периоде [33, 88]. При этом во многих исследованиях концентрация предоперационного уровня гемоглобина ниже 70 г/л определена как предиктор интраоперационной гемотрансфузии [24].

При использовании во время операции препаратов крови большое значение имеют сроки их хранения. Показано, что после 15 суток хранения эритроцитарной взвеси, существенно меняются структурно-функциональные свойства эритроцитов [89–91]. В процессе длительного хранения, большая часть эритроцитов теряет дисквидную форму, и превращаются в эхиноциты [89]. Использование для трансфузии таких эритроцитов не позволяет им выполнять в полной мере газотранспортную функцию. Сохраняющаяся и/или развивающаяся гипоксия может усугублять метаболические нарушения в трансплантате и способствовать развитию инфекционных осложнений.

static balance equilibrium by reducing the concentration of anticoagulation factors in the blood to start the process of thrombosis.

Some authors described the therapeutic strategy of maintaining «low» central venous pressure (CVP) to reduce blood loss during liver transplantation [105, 106]. However, excessive fluid restriction may possess negative consequences including hemodynamic instability and postoperative renal failure. Schroeder et al. performed a retrospective analysis comparing two centers of liver transplantation using «low» CVP (<5 mmHg) and «normal» CVP (7–10 mmHg) during liver transplantation [107]. Despite the fact that the frequency of blood transfusion was lower in the group of «low» CVP, these patients had increased rates of postoperative renal insufficiency and 30-day mortality.

Prothrombin complex (PC) includes procoagulants and anticoagulants. It is known, that patient's volemic status is not affected by the clinical use of PC. Administration of PC within the intraoperative period, however, decreased the blood loss [108, 109]. From the other hand, the deficiency of Antithrombin 3, the main endogenous anticoagulant, is considered as an informative marker of critical illness including sepsis or DIC syndrome. Antithrombin 3 is prescribed when heparin or low molecular weight heparin is ineffective in thrombosis prevention in early postoperative period [110]. Recent studies, however, have demonstrated its limited effect in preventing deaths [111].

На ранних этапах развития ОТП объем использования во время операции аллогенной свежезамороженной плазмы (СЗП) мог достигать нескольких десятков доз [66]. На современном этапе количество и время начала трансфузии СЗП определяется опытными клиническими оценками, местной практикой и своевременной проверкой коагуляции, а также исходным состоянием коагуляции у пациента. Сокращению трансфузии СЗП способствует широкое использование максимально доступного, «прикроватного» гемостатического теста определения активированного времени свертывания и тромбоэластометрия/тромбоэластография (TEG, ROTEM) [92].

Эффективным средством лечения коагулопатии может быть рекомбинантный седьмой фактор свертывания (rFVIIa). Этот препарат позволяет восстановить нормальную коагуляцию при различных механизмах ее нарушения. В 2001 г в пилотном исследовании Hendriks HG с соавт. на 6 пациентах показали, что интраоперационное применение rFVIIa снижает кровопотерю в интраоперационном периоде. Авторы применяли rFVIIa в дозе 80 мкг/кг [93]. В 2007 г. результаты двойного слепого рандомизированного проспективного исследования на 20 пациентах показали, что интраоперацион-

ное использование rFVIIa в дозе 40 мкг/кг способствует уменьшению использования компонентов крови [94]. При этом увеличения случаев тромбоза в послеоперационном периоде выявлено не было.

Однако профилактически использовать rFVIIa, в исследованиях последних лет, не рекомендуют [95–97].

При гепатоцеллюлярной карциноме, холестатических повреждениях печени (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз) наблюдается склонность к гиперкоагуляции, определяемая по тромбоэластограмме. По данным тромбоэластометрии можно определить наличие фибринолиза и необходимость антифибринолитической терапии при трансплантации печени [98]. С помощью тромбоэластометрии у пациентов с ПБЦ и ПСХ отмечена менее выраженная фибринолитическая активность. Поэтому пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой и холестатическими повреждениями печени антифибринолитические препараты в интра- и послеоперационном периоде обычно не назначаются [99]. Антифибринолитики следует применять только при наличии фибринолиза, подтвержденного тестами TEG или ROTEM и наблюдаемого клинически в виде диффузного кровотечения [100, 101].

Учитывая, что одной из возможных причин развития гиперкоагуляции у пациентов с ПБЦ и ПСХ является повышенное содержание желчных кислот в общем кровотоке, то некоторые авторы в период подготовки их к операции, рекомендуют применять методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез) для удаления избыточных желчных кислот из общей циркуляции [102].

Данные многочисленных исследований, направленных на использование во время ОТП антифибринолитических средств (апротинин, эпислон-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота) дают противоречивые результаты [103, 104, 99]. Наряду с терапевтической эффективностью отмечают и побочные эффекты. Речь идет о расстройствах микроциркуляции, тромбозах сосудистых анастомозов и тромбоемболических осложнениях [99]. Поэтому современные международные рекомендации исключают рутинное использование антифибринолитиков. Единственное показание для их использования – исключительно активация фибринолиза, наблюдаемого клинически как микрососудистое кровотечение или подтвержденное тестом ТЭГ.

Тактически важным моментом во время трансплантации печени, оказывающим много-

факторное влияние на гемостаз, является инфузионная терапия. Известно, что гемодилюция усугубляет коагуляционные нарушения, а также повышает риск тромбообразования. За счет эффекта «разведения» снижается концентрация в крови как коагуляционных, так и антикоагуляционных факторов, уровень которых у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью и так снижен. Особенно важно это учитывать у пациентов с повреждениями печени, обусловленными тромбозами сосудов печени. Гемодилюция у этих пациентов может привести к нарушению хрупкого равновесного гемостатического баланса, за счет уменьшения в крови концентрации факторов свертывания, и запустить процесс тромбообразования.

Некоторые авторы описывают стратегию поддержания «низкого» центрального венозного давления (ЦВД), как позволяющую уменьшить кровопотерю во время трансплантации печени [105, 106]. Однако чрезмерное ограничение жидкости может иметь отрицательные последствия, включая гемодинамическую нестабильность и послеоперационную почечную недостаточность. Schroeder et al. провели ретроспективный анализ, в котором сравнивали два центра трансплантации печени с использованием «низкого» ЦВД (< 5 мм рт. ст.) и «нормального» ЦВД (7–10 мм рт. ст.) во время трансплантации печени [107]. Несмотря на то, что частота переливания крови была ниже в группе «низкого» ЦВД, у этих пациентов наблюдались повышенные показатели послеоперационной почечной недостаточности и 30-суточная летальность.

После трансплантации печени также используют протромбиновый комплекс и анти-тромбин 3. В состав протромбинового комплекса входят прокоагулянты и антикоагулянты и его использование не влияет на волемический статус пациента. Показано, что его применение в интраоперационном периоде приводит к снижению кровопотери [108, 109].

Антитромбин 3 является основным эндогенным антикоагулянтом. Его дефицит важный маркер развития сепсиса и ДВС синдрома. Назначение антитромбина 3 показано при неэффективности гепарина и низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбозов в раннем послеоперационном периоде [110]. Но при этом использование антитромбина 3 у пациентов критическом состоянии с сепсисом и ДВС синдромом не приводит к снижению летальности [111].

Литература

1. Starzl T.E., Demetris A.J. Liver transplantation: a 31-year perspective. Chicago, London, Boca Raton, Littleton, Mass: Year book medical publishers, Inc.; 1990: 206. ISBN: 0-8151-7931-6
2. Oldenburg J., Marinova M., Müller-Reible C., Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam. Horm.* 2008; 78: 35-62. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00003-9. PMID: 18374189

References

1. Starzl T.E., Demetris A.J. Liver transplantation: a 31-year perspective. Chicago, London, Boca Raton, Littleton, Mass: Year book medical publishers, Inc.; 1990: 206. ISBN: 0-8151-7931-6
2. Oldenburg J., Marinova M., Müller-Reible C., Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam. Horm.* 2008; 78: 35-62. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00003-9. PMID: 18374189

3. *Bandyopadhyay P.K., Garrett J.E., Shetty R.P., Keate T., Walker C.S., Olivera B.M.* gamma-Glutamyl carboxylation: an extracellular posttranslational modification that antedates the divergence of molluscs, arthropods, and chordates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (3): 1264-1269. DOI: 10.1073/pnas.022637099. PMID: 11818531
4. *Bandyopadhyay P.K.* Vitamin K-dependent gamma-glutamylcarboxylation: an ancient posttranslational modification. *Vitam. Horm.* 2008; 78: 157-184. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00008-8. PMID: 18374194
5. *Morrissey J.H.* Tissue factor: a key molecule in hemostatic and nonhemostatic systems. *Int. J. Hematol.* 2004; 79 (2): 103-108. DOI: 10.1532/IJH97.03167. PMID: 15005335
6. *Hanson S.R., Griffin J.H., Harker L.A., Kelly A.B., Esmon C.T., Gruber A.* Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. *J. Clin. Invest.* 1993; 92 (4): 2003-2012. DOI: 10.1172/JCI116795. PMID: 8408654
7. *Shaw A.W., Pureza V.S., Sligar S.G., Morrissey J.H.* The local phospholipid environment modulates the activation of blood clotting. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (9): 6556-6563. DOI: 10.1074/jbc.M607973200. PMID: 17200119
8. *Morrissey J.H., Pureza V., Davis-Harrison R.L., Sligar S.G., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E.* Blood clotting reactions on nanoscale phospholipid bilayers. *Thromb. Res.* 2008; 122 (Suppl 1): S23-S26. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70014-8. PMID: 18691494
9. *Smith S.A., Morrissey J.H.* Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr. Opin. Hematol.* 2014; 21 (5): 388-394. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000069. PMID: 25010799
10. *Morrissey J.H., Davis-Harrison R.L., Tavoosi N., Ke K., Pureza V., Boettcher J.M., Clay M.C., Rienstra C.M., Ohkubo Y.Z., Pogorelov T.V., Tajkhorshid E.* Protein-phospholipid interactions in blood clotting. *Thromb. Res.* 2010; 125 (Suppl 1): S23-S25. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.01.027. PMID: 20129649
11. *Ke K., Yuan J., Morrissey J.H.* Tissue factor residues that putatively interact with membrane phospholipids. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88675. DOI: 10.1371/journal.pone.0088675. PMID: 24516673
12. *Tavoosi N., Smith S.A., Davis-Harrison R.L., Morrissey J.H.* Factor VII and protein C are phosphatidic acid-binding proteins. *Biochemistry.* 2013; 52 (33): 5545-5552. DOI: 10.1021/bi4006368. PMID: 23879866
13. *Morawitz P.* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 1904; 5: 133-141.
14. *Morawitz P.* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 2. Mitteilung. *Arch. Klin. Med.* 1904; 79: 215-233.
15. *Nahas L., Macfarlane R.G., Denson K.W.* A study of the coagulant action of eight snake venoms. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1964; 12: 355-367. PMID: 14254694
16. *Davie E.W., Ratnoff O.D.* Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964; 145 (3638): 1310-1312. DOI: 10.1126/science.145.3638.1310. PMID: 14173416
17. *Broze G.J.Jr.* Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1995; 6 (Suppl 1): S7-S13. DOI: 10.1097/00001721-199506001-00002. PMID: 7647225
18. *Hoffman M.A., Monroe D.M.3rd.* Cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85 (6): 958-965. PMID: 11434702
19. *Stout R.W., Crawford V.* Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet.* 1991; 338 (8758): 9-13. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90004-9. PMID: 1676131
20. *Stout R.W., Crawford V.L., McDermott M.J., Rocks M.J., Morris T.C.* Seasonal changes in haemostatic factors in young and elderly subjects. *Age Ageing.* 1996; 25 (3): 256-258. DOI: 10.1093/ageing/25.3.256. PMID: 8670564
21. *Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E., López J.E., Fernández J.R., Mojón A., Domínguez M.J., Covelo M.* Seasonal variation of fibrinogen in dipper and nondipper hypertensive patients. *Circulation.* 2003; 108 (9): 1101-1106. DOI: 10.1161/01.CIR.0000085992.67380.7B. PMID: 12912809
22. *Hall T.H., Dhir A.* Anesthesia for liver transplantation. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 17 (3): 180-194. DOI: 10.1177/1089253213481115. PMID: 23482506
23. *Palomo Sanchez J.C., Jimenez C., Moreno Gonzalez E., Garcia I., Palma F., Loinaz C., Gonzalez Ghamorro A.* Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45 (22): 1026-1033. PMID: 9756002
24. *Cleland S., Corredor C., Ye J.J., Srinivas C., McCluskey S.A.* Massive haemorrhage in liver transplantation: consequences, prediction and management. *World J. Transplant.* 2016; 6 (2): 291-305. DOI: 10.5500/wjt.v6.i2.291. PMID: 27358774
25. *Kang Y.G., Martin D.J., Marquez J., Lewis J.H., Bontempo F.A., Shaw B.W.Jr., Starzl T.E., Winter P.M.* Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth. Analg.* 1985; 64 (9): 888-896. DOI: 10.1213/00000539-198509000-00008. PMID: 3896028
3. *Bandyopadhyay P.K., Garrett J.E., Shetty R.P., Keate T., Walker C.S., Olivera B.M.* gamma-Glutamyl carboxylation: an extracellular posttranslational modification that antedates the divergence of molluscs, arthropods, and chordates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (3): 1264-1269. DOI: 10.1073/pnas.022637099. PMID: 11818531
4. *Bandyopadhyay P.K.* Vitamin K-dependent gamma-glutamylcarboxylation: an ancient posttranslational modification. *Vitam. Horm.* 2008; 78: 157-184. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00008-8. PMID: 18374194
5. *Morrissey J.H.* Tissue factor: a key molecule in hemostatic and nonhemostatic systems. *Int. J. Hematol.* 2004; 79 (2): 103-108. DOI: 10.1532/IJH97.03167. PMID: 15005335
6. *Hanson S.R., Griffin J.H., Harker L.A., Kelly A.B., Esmon C.T., Gruber A.* Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. *J. Clin. Invest.* 1993; 92 (4): 2003-2012. DOI: 10.1172/JCI116795. PMID: 8408654
7. *Shaw A.W., Pureza V.S., Sligar S.G., Morrissey J.H.* The local phospholipid environment modulates the activation of blood clotting. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (9): 6556-6563. DOI: 10.1074/jbc.M607973200. PMID: 17200119
8. *Morrissey J.H., Pureza V., Davis-Harrison R.L., Sligar S.G., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E.* Blood clotting reactions on nanoscale phospholipid bilayers. *Thromb. Res.* 2008; 122 (Suppl 1): S23-S26. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70014-8. PMID: 18691494
9. *Smith S.A., Morrissey J.H.* Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr. Opin. Hematol.* 2014; 21 (5): 388-394. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000069. PMID: 25010799
10. *Morrissey J.H., Davis-Harrison R.L., Tavoosi N., Ke K., Pureza V., Boettcher J.M., Clay M.C., Rienstra C.M., Ohkubo Y.Z., Pogorelov T.V., Tajkhorshid E.* Protein-phospholipid interactions in blood clotting. *Thromb. Res.* 2010; 125 (Suppl 1): S23-S25. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.01.027. PMID: 20129649
11. *Ke K., Yuan J., Morrissey J.H.* Tissue factor residues that putatively interact with membrane phospholipids. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88675. DOI: 10.1371/journal.pone.0088675. PMID: 24516673
12. *Tavoosi N., Smith S.A., Davis-Harrison R.L., Morrissey J.H.* Factor VII and protein C are phosphatidic acid-binding proteins. *Biochemistry.* 2013; 52 (33): 5545-5552. DOI: 10.1021/bi4006368. PMID: 23879866
13. *Morawitz P.* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 1904; 5: 133-141.
14. *Morawitz P.* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 2. Mitteilung. *Arch. Klin. Med.* 1904; 79: 215-233.
15. *Nahas L., Macfarlane R.G., Denson K.W.* A study of the coagulant action of eight snake venoms. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1964; 12: 355-367. PMID: 14254694
16. *Davie E.W., Ratnoff O.D.* Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964; 145 (3638): 1310-1312. DOI: 10.1126/science.145.3638.1310. PMID: 14173416
17. *Broze G.J.Jr.* Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1995; 6 (Suppl 1): S7-S13. DOI: 10.1097/00001721-199506001-00002. PMID: 7647225
18. *Hoffman M.A., Monroe D.M.3rd.* Cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85 (6): 958-965. PMID: 11434702
19. *Stout R.W., Crawford V.* Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet.* 1991; 338 (8758): 9-13. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90004-9. PMID: 1676131
20. *Stout R.W., Crawford V.L., McDermott M.J., Rocks M.J., Morris T.C.* Seasonal changes in haemostatic factors in young and elderly subjects. *Age Ageing.* 1996; 25 (3): 256-258. DOI: 10.1093/ageing/25.3.256. PMID: 8670564
21. *Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E., López J.E., Fernández J.R., Mojón A., Domínguez M.J., Covelo M.* Seasonal variation of fibrinogen in dipper and nondipper hypertensive patients. *Circulation.* 2003; 108 (9): 1101-1106. DOI: 10.1161/01.CIR.0000085992.67380.7B. PMID: 12912809
22. *Hall T.H., Dhir A.* Anesthesia for liver transplantation. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 17 (3): 180-194. DOI: 10.1177/1089253213481115. PMID: 23482506
23. *Palomo Sanchez J.C., Jimenez C., Moreno Gonzalez E., Garcia I., Palma F., Loinaz C., Gonzalez Ghamorro A.* Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45 (22): 1026-1033. PMID: 9756002
24. *Cleland S., Corredor C., Ye J.J., Srinivas C., McCluskey S.A.* Massive haemorrhage in liver transplantation: consequences, prediction and management. *World J. Transplant.* 2016; 6 (2): 291-305. DOI: 10.5500/wjt.v6.i2.291. PMID: 27358774
25. *Kang Y.G., Martin D.J., Marquez J., Lewis J.H., Bontempo F.A., Shaw B.W.Jr., Starzl T.E., Winter P.M.* Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth. Analg.* 1985; 64 (9): 888-896. DOI: 10.1213/00000539-198509000-00008. PMID: 3896028

26. Kriz N., Rinder C.S., Rinder H.M. Physiology of hemostasis: with relevance to current and future laboratory testing. *Clin. Lab. Med.* 2009; 29 (2): 159-174. DOI: 10.1016/j.cll.2009.06.004. PMID: 19665673
27. Rana A., Petrowsky H., Hong J.C., Agopian V.G., Kaldas F.M., Farmer D., Yersiz H., Hiatt J.R., Busuttil R.W. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (5): 902-907. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.047. PMID: 23478547
28. Pereboom I.T., de Boer M.T., Haagsma E.B., Hendriks H.G., Lisman T., Porte R.J. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (4): 1083-1091. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181948a59. PMID: 19299765
29. Steib A., Freys G., Lehmann C., Meyer C., Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can. J. Anaesth.* 2001; 48 (11): 1075-1079. DOI: 10.1007/BF03020372. PMID: 11744582
30. Massicotte L., Beaulieu D., Roy J.D., Marleau D., Vandenbroucke F., Dagenais M., Lapointe R., Roy A. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation.* 2009; 87 (11): 1689-1694. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a5e5f1. PMID: 19502961
31. Mangus R.S., Kinsella S.B., Nobari M.M., Fridell J.A., Vianna R.M., Ward E.S., Nobari R., Tector A.J. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (10): 3207-3213. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.09.029. PMID: 18089355
32. Feng Z.Y., Jin X.D., Chen Y.Z. Predictors of massive blood transfusion in liver transplantation for patients with benign end-stage liver disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008; 88: 3040-3044. PMID: 19192401
33. Li C., Mi K., Wen T.F., Yan L.N., Li B., Wei Y.G., Yang J.Y., Xu M.Q., Wang W.T. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. *J. Dig. Dis.* 2012; 13 (3): 161-167. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00570.x. PMID: 22356311
34. Tao Y.F., Teng F., Wang Z.X., Guo W.Y., Shi X.M., Wang G.H., Ding G.S., Fu Z.R. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009; 8 (1): 34-39. PMID: 19208512
35. Esmat Gamil M., Pirenne J., Van Malenstein H., Verhaegen M., Desschans B., Monbaliu D., Aerts R., Laleman W., Cassiman D., Verslype C., Van Steenberghe W., Van Pelt J., Nevens F. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2012; 44 (9): 2857-2860. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.085. PMID: 23146542
36. Varotti G., Santori G., Andorno E., Morelli N., Ertreio M., Strada P., Porcile E., Casaccia M., Centanaro M., Valente U. Impact of Model for End-Stage Liver Disease score on transfusion rates in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45 (7): 2684-2688. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.07.006. PMID: 24034024
37. De Santis G.C., Brunetta D.M., Nardo M., Oliveira L.C., Souza F.F., Cagnolati D., Mente K.D., Sankarankutty A.K., Covas D.T., de Castro e Silva O. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 2014; 50 (1): 99-105. DOI: 10.1016/j.transci.2013.10.006. PMID: 24291115
38. Cywinski J.B., Alster J.M., Miller C., Vogt D.P., Parker B.M. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth. Analg.* 2014; 118 (2): 428-437. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a76f19. PMID: 24445640
39. Ramos E., Dalmau A., Sabate A., Lama C., Llado L., Figueras J., Jaurrieta E. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl.* 2003; 9 (12): 1320-1327. DOI: 10.1016/j.lts.2003.50204. PMID: 14625833
40. Fan S.T., Yong B.H., Lo C.M., Liu C.L., Wong J. Right lobe living donor liver transplantation with or without venovenous bypass. *Br. J. Surg.* 2003; 90 (1): 48-56. DOI: 10.1002/bjs.4026. PMID: 12520574
41. Busque S., Esquivel C.O., Concepcion W., So S.K. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1998; 65 (1): 77-82. DOI: 10.1097/00007890-199801150-00015. PMID: 9448148
42. Hosein Shokouh-Amiri M., Osama Gaber A., Bagous W.A., Grewal H.P., Hathaway D.K., Vera S.R., Stratta R.J., Bagous T.N., Kizilisik T. Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. *Ann. Surg.* 2000; 231 (6): 814-823. DOI: 10.1097/00000658-200006000-00005. PMID: 10816624
43. Nishida S., Nakamura N., Vaidya A., Levi D.M., Kato T., Nery J.R., Madariaga J.R., Molina E., Ruiz P., Gyamfi A., Tzakis A.G. Piggyback technique in adult orthotopic liver transplantation: an analysis of 1067 liver transplants at a single center. *HPB (Oxford).* 2006; 8 (3): 182-188. DOI: 10.1080/13651820500542135. PMID: 18333273
44. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A.K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J. Gas-*
26. Kriz N., Rinder C.S., Rinder H.M. Physiology of hemostasis: with relevance to current and future laboratory testing. *Clin. Lab. Med.* 2009; 29 (2): 159-174. DOI: 10.1016/j.cll.2009.06.004. PMID: 19665673
27. Rana A., Petrowsky H., Hong J.C., Agopian V.G., Kaldas F.M., Farmer D., Yersiz H., Hiatt J.R., Busuttil R.W. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (5): 902-907. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.047. PMID: 23478547
28. Pereboom I.T., de Boer M.T., Haagsma E.B., Hendriks H.G., Lisman T., Porte R.J. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (4): 1083-1091. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181948a59. PMID: 19299765
29. Steib A., Freys G., Lehmann C., Meyer C., Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can. J. Anaesth.* 2001; 48 (11): 1075-1079. DOI: 10.1007/BF03020372. PMID: 11744582
30. Massicotte L., Beaulieu D., Roy J.D., Marleau D., Vandenbroucke F., Dagenais M., Lapointe R., Roy A. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation.* 2009; 87 (11): 1689-1694. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a5e5f1. PMID: 19502961
31. Mangus R.S., Kinsella S.B., Nobari M.M., Fridell J.A., Vianna R.M., Ward E.S., Nobari R., Tector A.J. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (10): 3207-3213. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.09.029. PMID: 18089355
32. Feng Z.Y., Jin X.D., Chen Y.Z. Predictors of massive blood transfusion in liver transplantation for patients with benign end-stage liver disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008; 88: 3040-3044. PMID: 19192401
33. Li C., Mi K., Wen T.F., Yan L.N., Li B., Wei Y.G., Yang J.Y., Xu M.Q., Wang W.T. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. *J. Dig. Dis.* 2012; 13 (3): 161-167. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00570.x. PMID: 22356311
34. Tao Y.F., Teng F., Wang Z.X., Guo W.Y., Shi X.M., Wang G.H., Ding G.S., Fu Z.R. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009; 8 (1): 34-39. PMID: 19208512
35. Esmat Gamil M., Pirenne J., Van Malenstein H., Verhaegen M., Desschans B., Monbaliu D., Aerts R., Laleman W., Cassiman D., Verslype C., Van Steenberghe W., Van Pelt J., Nevens F. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2012; 44 (9): 2857-2860. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.085. PMID: 23146542
36. Varotti G., Santori G., Andorno E., Morelli N., Ertreio M., Strada P., Porcile E., Casaccia M., Centanaro M., Valente U. Impact of Model for End-Stage Liver Disease score on transfusion rates in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45 (7): 2684-2688. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.07.006. PMID: 24034024
37. De Santis G.C., Brunetta D.M., Nardo M., Oliveira L.C., Souza F.F., Cagnolati D., Mente K.D., Sankarankutty A.K., Covas D.T., de Castro e Silva O. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 2014; 50 (1): 99-105. DOI: 10.1016/j.transci.2013.10.006. PMID: 24291115
38. Cywinski J.B., Alster J.M., Miller C., Vogt D.P., Parker B.M. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth. Analg.* 2014; 118 (2): 428-437. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a76f19. PMID: 24445640
39. Ramos E., Dalmau A., Sabate A., Lama C., Llado L., Figueras J., Jaurrieta E. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl.* 2003; 9 (12): 1320-1327. DOI: 10.1016/j.lts.2003.50204. PMID: 14625833
40. Fan S.T., Yong B.H., Lo C.M., Liu C.L., Wong J. Right lobe living donor liver transplantation with or without venovenous bypass. *Br. J. Surg.* 2003; 90 (1): 48-56. DOI: 10.1002/bjs.4026. PMID: 12520574
41. Busque S., Esquivel C.O., Concepcion W., So S.K. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1998; 65 (1): 77-82. DOI: 10.1097/00007890-199801150-00015. PMID: 9448148
42. Hosein Shokouh-Amiri M., Osama Gaber A., Bagous W.A., Grewal H.P., Hathaway D.K., Vera S.R., Stratta R.J., Bagous T.N., Kizilisik T. Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. *Ann. Surg.* 2000; 231 (6): 814-823. DOI: 10.1097/00000658-200006000-00005. PMID: 10816624
43. Nishida S., Nakamura N., Vaidya A., Levi D.M., Kato T., Nery J.R., Madariaga J.R., Molina E., Ruiz P., Gyamfi A., Tzakis A.G. Piggyback technique in adult orthotopic liver transplantation: an analysis of 1067 liver transplants at a single center. *HPB (Oxford).* 2006; 8 (3): 182-188. DOI: 10.1080/13651820500542135. PMID: 18333273
44. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A.K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J. Gas-*

- troenterol.* 2006; 12 (48): 7725–7736. DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7725. PMID: 17203512
45. Журавель С.В., Андрейцева О.И., Донов Л.В., Джаграев К.Р., Чжао А.В. Профилактика и лечение сосудистых осложнений после трансплантации печени. *Трансплантология.* 2012; 1-2: 33-37.
 46. Bakker C.M., Metselaar H.J., Groenland T.N., Terpstra O.T., Stibbe J. Increased fibrinolysis in orthotopic but not in heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic phase. *Transpl. Int.* 1992; 5 (Suppl 1): S173-S174. DOI: 10.1007/978-3-642-77423-2_54. PMID: 14621767
 47. Bakker C.M., Metselaar H.J., Groenland T.N., Gomes M.J., Knot E.A., Hesselink E.J., Schalm S.W., Stibbe J., Terpstra O.T. Increased tissue-type plasminogen activator activity in orthotopic but not heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic period. *Hepatology.* 1992; 16 (2): 404-408. DOI: 10.1002/hep.1840160219. PMID: 1639350
 48. Azad S.C., Kratzer M.A., Groh J., Welte M., Haller M., Pratschke E. Intraoperative monitoring and postoperative reevaluation of hemostasis in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.* 1993; 19 (3): 233-237. DOI: 10.1055/s-2007-994031. PMID: 8362253
 49. Paulsen A.W., Whitten C.W., Ramsay M.A., Klintmalm G.B. Considerations for anesthetic management during veno-venous bypass adult hepatic transplantation. *Anesth. Analg.* 1989; 68 (4): 489-496. DOI: 10.1213/00000539-198904000-00012. PMID: 2648895
 50. Scherer R., Giebler R., Erhard J., Lange R., Günnicker M., Schmutzler M., Paar D., Kox W.J. A new method of veno-venous bypass during human orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia.* 1994; 49 (5): 398-402. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03471.x. PMID: 8209979
 51. Shimauchi T., Yamaura K., Higashi M., Abe K., Yoshizumi T., Hoka S. Fibrinolysis in living donor liver transplantation recipients evaluated using thromboelastometry: impact on mortality. *Transplant. Proc.* 2017; 49 (9): 2117-2121. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.09.025. PMID: 29149971
 52. Bakker C.M., Blankensteijn J.D., Schlejen P., Porte R.J., Gomes M.J., Lampe H.L., Stibbe J., Terpstra O.T. The effects of long-term graft preservation on intraoperative hemostatic changes in liver transplantation. A comparison between orthotopic and heterotopic transplantation in the pig. *HPB Surg.* 1994; 7 (4): 265-280. DOI: 10.1155/1994/27915. PMID: 8204546
 53. Wolberg A.S., Meng Z.H., Monroe D.M.3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J. Trauma.* 2004; 56 (6): 1221-1228. DOI: 10.1097/01.TA.0000064328.97941.FC. PMID: 15211129
 54. Martini W.Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J. Trauma* 2009; 67 (1): 202–208. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a602a7. PMID: 19590336
 55. Han S.B., Gwek M.S., Choi S.J., Kim M.H., Ko J.S., Kim G.S., Joo H.S. Effect of active airway warming on body core temperature during adult liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45(1): 251-254. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.05.088. PMID: 23375310
 56. Ghadimi K., Levy J.H., Welsby I.J. Perioperative management of the bleeding patient. *Br. J. Anaesth.* 2016; 117 (Suppl 3): iii18-iii30. DOI: 10.1093/bja/aew358. PMID: 27940453
 57. Reynolds L., Beckmann J., Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008; 22 (4): 645-657. DOI: 10.1016/j.bpa.2008.07.005. PMID: 19137808
 58. Pandey C.K., Singh A., Kajal K., Dhankhar M., Tandon M., Pandey V.K., Karna S.T. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: the predictive factors. *World J. Gastrointest. Surg.* 2015; 7 (6): 86-93. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i6.86. PMID: 26131330
 59. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U., Riddell A., Agarwal S., Mallett S., Ferronato C., Burroughs A.K. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin. Liver Dis.* 2009; 13 (1): 43-53. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.004. PMID: 19150308
 60. Tomescu D., Popescu M., Jipa L., Fota R., Ungureanu D., Zamfir R., Orban C., Dima S.O., Popescu I. The impact of donor liver graft quality on post-operative outcome in liver transplant recipients. A single centre experience. *Rom. J. Anaesth. Intensive Care.* 2016; 23 (1): 19-26. DOI: 10.21454/rjaic.7518.231.gft. PMID: 28913473
 61. Moriau M., Kestens P.J., Masure R. Heparin and antifibrinolytic agents during experimental hepatectomy and liver transplantation. *Pathol. Eur.* 1969; 4 (2): 172–182. PMID: 4896202
 62. Porte R.J., Bontempo F.A., Knot E.A., Lewis J.H., Kang Y.G., Starzl T.E. Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1989; 47 (6): 978-984. DOI: 10.1097/00007890-198906000-00012. PMID: 2499962
 63. Hutchison D.E., Genton E., Porter K.A., Daloz P.M., Huguet C., Brettschneider L., Groth C.G., Starzl T.E. Platelet changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation. *Arch. Surg.* 1968; 97 (1): 27–33. DOI: 10.1001/archsurg.1968.01340010057003. PMID: 4232038
 64. Reuvers C.B., Terpstra O.T., Groenland T.H., Boks A.L., Faithfull N.S., ten Kate F.W. Hemodynamics and coagulation in experimental auxiliary liver
 - troenterol.* 2006; 12 (48): 7725–7736. DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7725. PMID: 17203512
 45. Zhuravel S.V., Andreitseva O.I., Donova L.V., Dzhagraev K.R., Chzhao A.V. Prophylaxis and treatment of vascular complications after liver transplantation. *Transplantologiya.* 2012; 1-2: 33-37. [In Russ.]
 46. Bakker C.M., Metselaar H.J., Groenland T.N., Terpstra O.T., Stibbe J. Increased fibrinolysis in orthotopic but not in heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic phase. *Transpl. Int.* 1992; 5 (Suppl 1): S173-S174. DOI: 10.1007/978-3-642-77423-2_54. PMID: 14621767
 47. Bakker C.M., Metselaar H.J., Groenland T.N., Gomes M.J., Knot E.A., Hesselink E.J., Schalm S.W., Stibbe J., Terpstra O.T. Increased tissue-type plasminogen activator activity in orthotopic but not heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic period. *Hepatology.* 1992; 16 (2): 404-408. DOI: 10.1002/hep.1840160219. PMID: 1639350
 48. Azad S.C., Kratzer M.A., Groh J., Welte M., Haller M., Pratschke E. Intraoperative monitoring and postoperative reevaluation of hemostasis in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.* 1993; 19 (3): 233-237. DOI: 10.1055/s-2007-994031. PMID: 8362253
 49. Paulsen A.W., Whitten C.W., Ramsay M.A., Klintmalm G.B. Considerations for anesthetic management during veno-venous bypass adult hepatic transplantation. *Anesth. Analg.* 1989; 68 (4): 489-496. DOI: 10.1213/00000539-198904000-00012. PMID: 2648895
 50. Scherer R., Giebler R., Erhard J., Lange R., Günnicker M., Schmutzler M., Paar D., Kox W.J. A new method of veno-venous bypass during human orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia.* 1994; 49 (5): 398-402. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03471.x. PMID: 8209979
 51. Shimauchi T., Yamaura K., Higashi M., Abe K., Yoshizumi T., Hoka S. Fibrinolysis in living donor liver transplantation recipients evaluated using thromboelastometry: impact on mortality. *Transplant. Proc.* 2017; 49 (9): 2117-2121. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.09.025. PMID: 29149971
 52. Bakker C.M., Blankensteijn J.D., Schlejen P., Porte R.J., Gomes M.J., Lampe H.L., Stibbe J., Terpstra O.T. The effects of long-term graft preservation on intraoperative hemostatic changes in liver transplantation. A comparison between orthotopic and heterotopic transplantation in the pig. *HPB Surg.* 1994; 7 (4): 265-280. DOI: 10.1155/1994/27915. PMID: 8204546
 53. Wolberg A.S., Meng Z.H., Monroe D.M.3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J. Trauma.* 2004; 56 (6): 1221-1228. DOI: 10.1097/01.TA.0000064328.97941.FC. PMID: 15211129
 54. Martini W.Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J. Trauma* 2009; 67 (1): 202–208. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a602a7. PMID: 19590336
 55. Han S.B., Gwek M.S., Choi S.J., Kim M.H., Ko J.S., Kim G.S., Joo H.S. Effect of active airway warming on body core temperature during adult liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45(1): 251-254. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.05.088. PMID: 23375310
 56. Ghadimi K., Levy J.H., Welsby I.J. Perioperative management of the bleeding patient. *Br. J. Anaesth.* 2016; 117 (Suppl 3): iii18-iii30. DOI: 10.1093/bja/aew358. PMID: 27940453
 57. Reynolds L., Beckmann J., Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008; 22 (4): 645-657. DOI: 10.1016/j.bpa.2008.07.005. PMID: 19137808
 58. Pandey C.K., Singh A., Kajal K., Dhankhar M., Tandon M., Pandey V.K., Karna S.T. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: the predictive factors. *World J. Gastrointest. Surg.* 2015; 7 (6): 86-93. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i6.86. PMID: 26131330
 59. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U., Riddell A., Agarwal S., Mallett S., Ferronato C., Burroughs A.K. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin. Liver Dis.* 2009; 13 (1): 43-53. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.004. PMID: 19150308
 60. Tomescu D., Popescu M., Jipa L., Fota R., Ungureanu D., Zamfir R., Orban C., Dima S.O., Popescu I. The impact of donor liver graft quality on post-operative outcome in liver transplant recipients. A single centre experience. *Rom. J. Anaesth. Intensive Care.* 2016; 23 (1): 19-26. DOI: 10.21454/rjaic.7518.231.gft. PMID: 28913473
 61. Moriau M., Kestens P.J., Masure R. Heparin and antifibrinolytic agents during experimental hepatectomy and liver transplantation. *Pathol. Eur.* 1969; 4 (2): 172–182. PMID: 4896202
 62. Porte R.J., Bontempo F.A., Knot E.A., Lewis J.H., Kang Y.G., Starzl T.E. Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1989; 47 (6): 978-984. DOI: 10.1097/00007890-198906000-00012. PMID: 2499962
 63. Hutchison D.E., Genton E., Porter K.A., Daloz P.M., Huguet C., Brettschneider L., Groth C.G., Starzl T.E. Platelet changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation. *Arch. Surg.* 1968; 97 (1): 27–33. DOI: 10.1001/archsurg.1968.01340010057003. PMID: 4232038
 64. Reuvers C.B., Terpstra O.T., Groenland T.H., Boks A.L., Faithfull N.S., ten Kate F.W. Hemodynamics and coagulation in experimental auxiliary liver

- transplantation during fulminant hepatic failure. *Ann. Surg.* 1986; 204 (5): 552-558. DOI: 10.1097/00000658-198611000-00008. PMID: 3532973
65. Kang Y., Audu P. Coagulation and liver transplantation. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2006; 44 (4): 17-36. DOI: 10.1097/01.aia.0000210811.77663.1e. PMID: 17033477
 66. Шумаков В.И. (ред.). Трансплантология. М.: МИА; 2006: 310-330. ISBN: 5-89481-453-7
 67. Schrem H., Klüßmann A., Focken M., Emmanouilidis N., Oldhafer F., Klempnauer J., Kaltenborn A. Post-operative hemorrhage after liver transplantation: risk factors and long-term outcome. *Ann. Transplant.* 2016; 21: 46-55. DOI: 10.12659/AOT.895605. PMID: 26818716
 68. Yuki K., Bu W., Shimaoka M., Eckenhoff R. Volatile anesthetics, not intravenous anesthetic propofol bind to and attenuate the activation of platelet receptor integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$. *PLoS One.* 2013; 8 (4): e60415. DOI: 10.1371/journal.pone.0060415. PMID: 23573252
 69. Faraday N. Platelets, perioperative hemostasis, and anesthesia. *Anesthesiology*. 2002; 96 (5): 1042-1043. DOI: 10.1097/0000542-200205000-00003. PMID: 11981140
 70. Ueda I. The effects of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. *Anesthesiology*. 1971; 34 (5): 405-408. DOI: 10.1097/0000542-197105000-00006. PMID: 5554584
 71. Журавель С.В., Чугунов А.О., Салиенко А.А., Донова Л.В. Трансплантация печени, осложненная острым тромбозом воротной вены. *Вестн. интенс. терапии.* 2009; 3: 70-72. [In Russ.]
 72. Abuelkasem E., Lu S., Tanaka K., Planinsic R., Sakai T. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br. J. Anaesth.* 2016; 116 (4): 507-512. DOI: 10.1093/bja/aew023. PMID: 26934942
 73. Ozier Y., Pessione F., Samain E., Courtois F.; French Study Group on Blood Transfusion in Liver Transplantation. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (3): 671-679. DOI: 10.1213/01.ANE.0000073354.38695.7C. PMID: 12933381
 74. Hutten B.A., Lensing A.W., Kraaijenhagen R.A., Prins M.H. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999; 14 (4): 303-312. DOI: 10.2165/00002512-199914040-00005. PMID: 10319243
 75. Anand S.S., Bates S., Ginsberg J.S., Levine M., Buller H., Prins M., Haley S., Kearon C., Hirsh J., Gent M. Recurrent venous thrombosis and heparin therapy: an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (17): 2029-2032. DOI: 10.1001/archinte.159.17.2029. PMID: 10510988
 76. Algarni A.A., Mourad M.M., Bramhall S.R. Anticoagulation and antiplatelets as prophylaxis for hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (9): 1238-1243. DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1238. PMID: 26019738
 77. Wall W.J., Grant D.R., Duff J.H., Kutt J.L., Ghent C.N. Blood transfusion requirements and renal function in patient undergoing liver transplantation without venous bypass. *Transplant. Proc.* 1987; 19 (4 Suppl 3): 17-20. PMID: 3303529
 78. de Boer M.T., Molenaar I.Q., Hendriks H.G., Slooff M.J., Porte R.J. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig. Surg.* 2005; 22 (4): 265-275. DOI: 10.1159/000088056. PMID: 16174983
 79. de Boer M.T., Christensen M.C., Asmussen M., van der Hilst C.S., Hendriks H.G., Slooff M.J., Porte R.J. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (1): 32-44. DOI: 10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed. PMID: 18165548
 80. Cap A.P., Spinella P.C., Borgman M.A., Blackburn L.H., Perkins J.G. Timing and location of blood product transfusion and outcomes in massively transfused combat casualties. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (2 Suppl 1): S89-S94. DOI: 10.1097/TA.0b013e318260625a. PMID: 22847102
 81. Phillips S.D., Maguire D., Deshpande R., Muiesan P., Bowles M.J., Rela M., Heaton N.D. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation.* 2006; 81 (4): 536-540. DOI: 10.1097/01.tp.0000199318.17013.c5. PMID: 16495800
 82. Massicotte L., Thibeault L., Beaulieu D., Roy J.D., Roy A. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2007; 9 (1): 52-57. DOI: 10.1080/13651820601090596. PMID: 18333113
 83. Massicotte L., Thibeault L., Roy A. Classical notions of coagulation revisited in relation with blood losses, transfusion rate for 700 consecutive liver transplantations. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41 (5): 538-546. DOI: 10.1055/s-0035-1550428. PMID: 26080304
 84. Kırnap M., Tezcaner T., Ayvazoglu Soy H.E., Akdur A., Yildirim S., Torgay A., Moray G., Haberal M. Efficacy of cell saver use in living-donor liver transplant. *Exp. Clin. Transplant.* 2015; 13 (Suppl 1): 315-317. DOI: 10.6002/ect.mesot2014.P153. PMID: 25894181
 85. Liang T.B., Li D.L., Liang L., Li J.J., Bai X.L., Yu W., Wang W.L., Shen Y., Zhang M., Zheng S.S. Intraoperative blood salvage during liver transplantation during fulminant hepatic failure. *Ann. Surg.* 1986; 204 (5): 552-558. DOI: 10.1097/00000658-198611000-00008. PMID: 3532973
 65. Kang Y., Audu P. Coagulation and liver transplantation. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2006; 44 (4): 17-36. DOI: 10.1097/01.aia.0000210811.77663.1e. PMID: 17033477
 66. Shumakov V.I. (ed.). Transplantation. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo, 2006: 310-330. ISBN: 5-89481-453-7 [In Russ.]
 67. Schrem H., Klüßmann A., Focken M., Emmanouilidis N., Oldhafer F., Klempnauer J., Kaltenborn A. Post-operative hemorrhage after liver transplantation: risk factors and long-term outcome. *Ann. Transplant.* 2016; 21: 46-55. DOI: 10.12659/AOT.895605. PMID: 26818716
 68. Yuki K., Bu W., Shimaoka M., Eckenhoff R. Volatile anesthetics, not intravenous anesthetic propofol bind to and attenuate the activation of platelet receptor integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$. *PLoS One.* 2013; 8 (4): e60415. DOI: 10.1371/journal.pone.0060415. PMID: 23573252
 69. Faraday N. Platelets, perioperative hemostasis, and anesthesia. *Anesthesiology*. 2002; 96 (5): 1042-1043. DOI: 10.1097/0000542-200205000-00003. PMID: 11981140
 70. Ueda I. The effects of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. *Anesthesiology*. 1971; 34 (5): 405-408. DOI: 10.1097/0000542-197105000-00006. PMID: 5554584
 71. Zhuravel S.V., Chugunov A.O., Salienko A.A., Donova L.V. Liver transplantation complicated by acute portal vein thrombosis. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2009; 3: 70-72. [In Russ.]
 72. Abuelkasem E., Lu S., Tanaka K., Planinsic R., Sakai T. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br. J. Anaesth.* 2016; 116 (4): 507-512. DOI: 10.1093/bja/aew023. PMID: 26934942
 73. Ozier Y., Pessione F., Samain E., Courtois F.; French Study Group on Blood Transfusion in Liver Transplantation. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (3): 671-679. DOI: 10.1213/01.ANE.0000073354.38695.7C. PMID: 12933381
 74. Hutten B.A., Lensing A.W., Kraaijenhagen R.A., Prins M.H. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999; 14 (4): 303-312. DOI: 10.2165/00002512-199914040-00005. PMID: 10319243
 75. Anand S.S., Bates S., Ginsberg J.S., Levine M., Buller H., Prins M., Haley S., Kearon C., Hirsh J., Gent M. Recurrent venous thrombosis and heparin therapy: an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (17): 2029-2032. DOI: 10.1001/archinte.159.17.2029. PMID: 10510988
 76. Algarni A.A., Mourad M.M., Bramhall S.R. Anticoagulation and antiplatelets as prophylaxis for hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (9): 1238-1243. DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1238. PMID: 26019738
 77. Wall W.J., Grant D.R., Duff J.H., Kutt J.L., Ghent C.N. Blood transfusion requirements and renal function in patient undergoing liver transplantation without venous bypass. *Transplant. Proc.* 1987; 19 (4 Suppl 3): 17-20. PMID: 3303529
 78. de Boer M.T., Molenaar I.Q., Hendriks H.G., Slooff M.J., Porte R.J. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig. Surg.* 2005; 22 (4): 265-275. DOI: 10.1159/000088056. PMID: 16174983
 79. de Boer M.T., Christensen M.C., Asmussen M., van der Hilst C.S., Hendriks H.G., Slooff M.J., Porte R.J. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (1): 32-44. DOI: 10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed. PMID: 18165548
 80. Cap A.P., Spinella P.C., Borgman M.A., Blackburn L.H., Perkins J.G. Timing and location of blood product transfusion and outcomes in massively transfused combat casualties. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (2 Suppl 1): S89-S94. DOI: 10.1097/TA.0b013e318260625a. PMID: 22847102
 81. Phillips S.D., Maguire D., Deshpande R., Muiesan P., Bowles M.J., Rela M., Heaton N.D. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation.* 2006; 81 (4): 536-540. DOI: 10.1097/01.tp.0000199318.17013.c5. PMID: 16495800
 82. Massicotte L., Thibeault L., Beaulieu D., Roy J.D., Roy A. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2007; 9 (1): 52-57. DOI: 10.1080/13651820601090596. PMID: 18333113
 83. Massicotte L., Thibeault L., Roy A. Classical notions of coagulation revisited in relation with blood losses, transfusion rate for 700 consecutive liver transplantations. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41 (5): 538-546. DOI: 10.1055/s-0035-1550428. PMID: 26080304
 84. Kırnap M., Tezcaner T., Ayvazoglu Soy H.E., Akdur A., Yildirim S., Torgay A., Moray G., Haberal M. Efficacy of cell saver use in living-donor liver transplant. *Exp. Clin. Transplant.* 2015; 13 (Suppl 1): 315-317. DOI: 10.6002/ect.mesot2014.P153. PMID: 25894181
 85. Liang T.B., Li D.L., Liang L., Li J.J., Bai X.L., Yu W., Wang W.L., Shen Y., Zhang M., Zheng S.S. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte

- tation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation*. 2008; 85 (6): 863-869. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181671f2e. PMID: 18360269
86. Araujo R.L., Pantanali C.A., Haddad L., Rocha Filho J.A., D'Albuquerque L.A., Andraus W. Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence? *World J. Gastrointest. Surg.* 2016; 8 (2): 161-168. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i2.161. PMID: 26981190
 87. Freire M.P., Soares Oshiro I.C., Bonazzi P.R., Guimarães T., Ramos Figueira E.R., Bacchella T., Costa S.F., Carneiro D'Albuquerque L.A., Abdala E. Surgical site infections in liver transplant recipients in the model for end-stage liver disease era: an analysis of the epidemiology, risk factors, and outcomes. *Liver Transpl.* 2013; 19 (9): 1011-1019. DOI: 10.1002/lt.23682. PMID: 23744748
 88. Reichert B., Kaltenborn A., Becker T., Schiffer M., Klempnauer J., Schrem H. Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. *Langenbecks Arch. Surg.* 2014; 399 (4): 429-440. DOI: 10.1007/s00423-014-1181-y. PMID: 24682384
 89. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Хорошилов С.Е., Онуфриевич А.Д., Костин А.И. Нарушения морфологии и наноструктуры мембран эритроцитов при длительном хранении эритроцитарной взвеси (исследование при помощи атомной силовой микроскопии). *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2015; 159 (3): 390-394. DOI: 10.1007/s10517-015-2975-9. PMID: 26212816
 90. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 7846. DOI: 10.1038/s41598-017-08255-9. PMID: 28798476
 91. Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Манченко Е.А., Козлова Е.К., Бобринская И.Г., Черныш А.М., Козлов А.И. Влияние температуры эритроцитарной взвеси на морфологию и наноструктуру мембран клеток. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 30-37. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-30-37
 92. Wang S.C., Shieh J.F., Chang K.Y., Chu Y.C., Liu C.S., Loong C.C., Chan K.H., Mandell S., Tsou M.Y. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (7): 2590-2593. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.05.144. PMID: 20832550
 93. Hendriks H.G., Meijer K., de Wolf J.T., Klompmaier I.J., Porte R.J., de Kam P.J., Hagenaars A.J., Melsen T., Slooff M.J., van der Meer J. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2001; 71 (3): 402-405. DOI: 10.1097/00007890-200102150-00011. PMID: 11233901
 94. Pugliese F., Ruberto F., Summonti D., Perrella S., Cappannoli A., Tosi A., D'Alto A., Bruno K., Martelli S., Celli P., Morabito V., Rossi M., Berloco P.B., Pietropaoli P. Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (6): 1883-1885. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.05.062. PMID: 17692642
 95. Chavez-Tapia N.C., Alfaro-Lara R., Tellez-Avila F., Barrientos-Gutiérrez T., González-Chon O., Méndez-Sánchez N., Uribe M. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e22581. DOI: 10.1371/journal.pone.0022581. PMID: 21818342
 96. Scheffert J.L., Taber D.J., Pilch N.A., McGillicuddy J.W., Baliga P.K., Chavin K.D. Timing of factor VIIa in liver transplantation impacts cost and clinical outcomes. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (5): 483-488. DOI: 10.1002/phar.1230. PMID: 23468226
 97. Helfritz F.A., Stiefel P., Manns M.P., Klempnauer J., Lehner F., Lenzen H., Ciesek S. Use of recombinant factor VIIa as a risk factor for graft loss after orthotopic liver transplantation due to hepatic artery thrombosis. *J. Bioequiv. Availab.* 2016; 8: 8-12. DOI: 10.4172/jbb.1000259
 98. Trzebiecki J., Flakiewicz E., Kosieradzki M., Blaszczyk B., Kołacz M., Jureczko L., Pacholczyk M., Chmura A., Lagiewska B., Lisik W., Wasiak D., Kosson D., Kwiatkowski A., Lazowski T. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann. Transplant.* 2010; 15 (3): 19-24. PMID: 20877262
 99. Molenaar I.Q., Wanaar N., Groen H., Tenvergert E.M., Slooff M.J., Porte R.J. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (1): 185-194. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01591.x. PMID: 17227567
 100. Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P., Santullano C.A., De Robertis E., Filipescu D.C., Fries D., Görlinger K., Haas T., Imberger G., Jacob M., Lancé M., Llau J., Mallett S., Meier J., Rahe-Meyer N., Samama C.M., Smith A., Solomon C., Van der Linden P., Wikkelsø A.J., Wouters P., Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30 (6): 270-382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b. PMID: 23656742
 101. Ogren M., Bergqvist D., Björck M., Acosta S., Eriksson H., Sternby N.H. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (13): 2115-2119. DOI: 10.3748/wjg.v12.i13.2115. PMID: 16610067
 - depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation*. 2008; 85 (6): 863-869. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181671f2e. PMID: 18360269
 86. Araujo R.L., Pantanali C.A., Haddad L., Rocha Filho J.A., D'Albuquerque L.A., Andraus W. Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence? *World J. Gastrointest. Surg.* 2016; 8 (2): 161-168. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i2.161. PMID: 26981190
 87. Freire M.P., Soares Oshiro I.C., Bonazzi P.R., Guimarães T., Ramos Figueira E.R., Bacchella T., Costa S.F., Carneiro D'Albuquerque L.A., Abdala E. Surgical site infections in liver transplant recipients in the model for end-stage liver disease era: an analysis of the epidemiology, risk factors, and outcomes. *Liver Transpl.* 2013; 19 (9): 1011-1019. DOI: 10.1002/lt.23682. PMID: 23744748
 88. Reichert B., Kaltenborn A., Becker T., Schiffer M., Klempnauer J., Schrem H. Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. *Langenbecks Arch. Surg.* 2014; 399 (4): 429-440. DOI: 10.1007/s00423-014-1181-y. PMID: 24682384
 89. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Khoroshilov S.E., Onufrievich A.D., Kostin A.I. Disorders in the morphology and nanostructure of erythrocyte membranes after long-term storage of erythrocyte suspension: atomic force microscopy study. *Byulleten' Experimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2015; 159 (3): 406-410. DOI: 10.1007/s10517-015-2975-9. PMID: 26212816 [In Russ., In Engl.]
 90. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 7846. DOI: 10.1038/s41598-017-08255-9. PMID: 28798476
 91. Sergunova V.A., Gudkova O.E., Manchenko E.A., Kozlova E.K., Bobrinskaya I.G., Chernysh A.M., Kozlov A.P. The effect of the erythrocyte suspension temperature on the morphology and nanostructure of cell membranes. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 30-37. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-30-37. [In Russ., In Engl.]
 92. Wang S.C., Shieh J.F., Chang K.Y., Chu Y.C., Liu C.S., Loong C.C., Chan K.H., Mandell S., Tsou M.Y. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (7): 2590-2593. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.05.144. PMID: 20832550
 93. Hendriks H.G., Meijer K., de Wolf J.T., Klompmaier I.J., Porte R.J., de Kam P.J., Hagenaars A.J., Melsen T., Slooff M.J., van der Meer J. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2001; 71 (3): 402-405. DOI: 10.1097/00007890-200102150-00011. PMID: 11233901
 94. Pugliese F., Ruberto F., Summonti D., Perrella S., Cappannoli A., Tosi A., D'Alto A., Bruno K., Martelli S., Celli P., Morabito V., Rossi M., Berloco P.B., Pietropaoli P. Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (6): 1883-1885. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.05.062. PMID: 17692642
 95. Chavez-Tapia N.C., Alfaro-Lara R., Tellez-Avila F., Barrientos-Gutiérrez T., González-Chon O., Méndez-Sánchez N., Uribe M. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e22581. DOI: 10.1371/journal.pone.0022581. PMID: 21818342
 96. Scheffert J.L., Taber D.J., Pilch N.A., McGillicuddy J.W., Baliga P.K., Chavin K.D. Timing of factor VIIa in liver transplantation impacts cost and clinical outcomes. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (5): 483-488. DOI: 10.1002/phar.1230. PMID: 23468226
 97. Helfritz F.A., Stiefel P., Manns M.P., Klempnauer J., Lehner F., Lenzen H., Ciesek S. Use of recombinant factor VIIa as a risk factor for graft loss after orthotopic liver transplantation due to hepatic artery thrombosis. *J. Bioequiv. Availab.* 2016; 8: 8-12. DOI: 10.4172/jbb.1000259
 98. Trzebiecki J., Flakiewicz E., Kosieradzki M., Blaszczyk B., Kołacz M., Jureczko L., Pacholczyk M., Chmura A., Lagiewska B., Lisik W., Wasiak D., Kosson D., Kwiatkowski A., Lazowski T. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann. Transplant.* 2010; 15 (3): 19-24. PMID: 20877262
 99. Molenaar I.Q., Wanaar N., Groen H., Tenvergert E.M., Slooff M.J., Porte R.J. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (1): 185-194. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01591.x. PMID: 17227567
 100. Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P., Santullano C.A., De Robertis E., Filipescu D.C., Fries D., Görlinger K., Haas T., Imberger G., Jacob M., Lancé M., Llau J., Mallett S., Meier J., Rahe-Meyer N., Samama C.M., Smith A., Solomon C., Van der Linden P., Wikkelsø A.J., Wouters P., Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30 (6): 270-382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b. PMID: 23656742
 101. Ogren M., Bergqvist D., Björck M., Acosta S., Eriksson H., Sternby N.H. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (13): 2115-2119. DOI: 10.3748/wjg.v12.i13.2115. PMID: 16610067

102. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 85-108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
103. Trzebicki J., Kosieradzki M., Flakiewicz E., Kuzminska G., Wasiak D., Pacholczyk M., Lagiewska B., Lisik W., Kosson D., Kulik A., Chmura A., Lazowski T. Detrimental effect of aprotinin ban on amount of blood loss during liver transplantation: single-center experience. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (5): 1725–1727. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.182. PMID: 21693266
104. Schofield N., Sugavanam A., Thompson K., Mallett S.V. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl.* 2014; 20 (5): 584–590. DOI: 10.1002/lt.23839. PMID: 24481770
105. Massicotte L., Lenis S., Thibeault L., Sassine M.P., Seal R.F., Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl.* 2006; 12 (1): 117-123. DOI: 10.1002/lt.20559. PMID: 16382461
106. Massicotte L., Beaulieu D., Thibeault L., Roy J.D., Marleau D., Lapointe R., Roy A. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85 (7): 956-962. DOI: 10.1097/TP.0b013e318168fcd4. PMID: 18408574
107. Schroeder R.A., Collins B.H., Tuttle-Newhall E., Robertson K., Plotkin J., Johnson L.B., Kuo P.C. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 18 (4): 438–441. DOI: 10.1053/j.jvca.2004.05.020. PMID: 15365923
108. Colomina M.J., Díez Lobo A., Garutti I., Gómez-Luque A., Llau J.V., Pita E. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiol.* 2012; 78: 358-368. PMID: 22357373
109. Arshad F., Ickx B., van Beem R.T., Polak W., Grüne F., Nevens F., Ilmakunnas M., Koivusalo A.M., Isoniemi H., Strengers P.F., Groen H., Hendriks H.G., Lisman T., Pirenne J., Porte R.J. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg.* 2013; 13: 22. DOI: 0.1186/1471-2482-13-22. PMID: 23815798
110. Quintero J., Ortega J., Miserachs M., Bueno J., Bilbao I., Charco R. Low plasma levels of antithrombin III in the early post-operative period following pediatric liver transplantation: should they be replaced? A single-center pilot study. *Pediatr. Transplant.* 2014; 18 (2): 185-189. DOI: 10.1111/ptr.12217. PMID: 24438318
111. Allingstrup M., Wetterslev J., Ravn F.B., Møller A.M., Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2: CD005370. DOI: 10.1002/14651858.CD005370.pub3. PMID: 26858174
102. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Detoxication in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI century (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 85-108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108. [In Russ., In Engl.]
103. Trzebicki J., Kosieradzki M., Flakiewicz E., Kuzminska G., Wasiak D., Pacholczyk M., Lagiewska B., Lisik W., Kosson D., Kulik A., Chmura A., Lazowski T. Detrimental effect of aprotinin ban on amount of blood loss during liver transplantation: single-center experience. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (5): 1725–1727. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.182. PMID: 21693266
104. Schofield N., Sugavanam A., Thompson K., Mallett S.V. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl.* 2014; 20 (5): 584–590. DOI: 10.1002/lt.23839. PMID: 24481770
105. Massicotte L., Lenis S., Thibeault L., Sassine M.P., Seal R.F., Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl.* 2006; 12 (1): 117-123. DOI: 10.1002/lt.20559. PMID: 16382461
106. Massicotte L., Beaulieu D., Thibeault L., Roy J.D., Marleau D., Lapointe R., Roy A. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85 (7): 956-962. DOI: 10.1097/TP.0b013e318168fcd4. PMID: 18408574
107. Schroeder R.A., Collins B.H., Tuttle-Newhall E., Robertson K., Plotkin J., Johnson L.B., Kuo P.C. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 18 (4): 438–441. DOI: 10.1053/j.jvca.2004.05.020. PMID: 15365923
108. Colomina M.J., Díez Lobo A., Garutti I., Gómez-Luque A., Llau J.V., Pita E. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78: 358-368. PMID: 22357373
109. Arshad F., Ickx B., van Beem R.T., Polak W., Grüne F., Nevens F., Ilmakunnas M., Koivusalo A.M., Isoniemi H., Strengers P.F., Groen H., Hendriks H.G., Lisman T., Pirenne J., Porte R.J. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg.* 2013; 13: 22. DOI: 0.1186/1471-2482-13-22. PMID: 23815798
110. Quintero J., Ortega J., Miserachs M., Bueno J., Bilbao I., Charco R. Low plasma levels of antithrombin III in the early post-operative period following pediatric liver transplantation: should they be replaced? A single-center pilot study. *Pediatr. Transplant.* 2014; 18 (2): 185-189. DOI: 10.1111/ptr.12217. PMID: 24438318
111. Allingstrup M., Wetterslev J., Ravn F.B., Møller A.M., Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2: CD005370. DOI: 10.1002/14651858.CD005370.pub3. PMID: 26858174

Поступила 04.06.18

Received 04.06.18

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

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

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

ПОДПИСКА

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

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор)

А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин, А. А. Полупан, А. В. Ошоров, А. А. Потапов

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко Минздрава России
Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16

Hemostasis Disturbances in Patients in the Acute Period of Isolated Traumatic Brain Injury (Review)

Anastasia I. Baranich, Aleksandr A. Sychev, Ivan A. Savin, Aleksandr A. Polupan, Andrei V. Oshorov, Aleksandr A. Potapov

N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia
16 Tverskaya-Yamskaya 4th Str., 125047, Moscow, Russia

Острая изолированная черепно-мозговая травма (ЧМТ) часто связана с возникновением нарушений системы гемостаза, что может сопровождаться геморрагическими и ишемическими проявлениями в веществе головного мозга, в связи с чем нормальное функционирование свертывающей системы крови имеет критическое значение. Понимание патофизиологических механизмов данного явления может помочь адекватной профилактике вторичного повреждения головного мозга. Ранее, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) являлось общепринятой гипотезой механизма нарушений свертывающей системы при ЧМТ. Однако, за последние десятилетия появлялись новые данные о ключевой роли тканевого фактора, системного воспалительного ответа, тромбоцитопатии, эффекта протеина С в возникновении данной коагулопатии. Целью данного обзора литературы являлся предоставление новых данных о конкретных патофизиологических механизмах, лежащих в основе коагулопатии после ЧМТ.

Ключевые слова: ЧМТ-ассоциированная коагулопатия; ЧМТ; черепно-мозговая травма; гемостаз; коагулопатия; геморрагические очаги; ишемические очаги; тромбоцитопатия, микротромбы; микровезикулы; тканевый фактор; нейрохирургия

Acute isolated traumatic brain injury (TBI) is frequently associated with occurrence of hemostasis disorders, which may be accompanied with hemorrhagic and ischemic events in the brain matter, hence, normal functioning of the blood coagulation system is critical. Understanding of the pathophysiological mechanisms of this phenomenon might help adequate prophylaxis of secondary brain damage. Earlier, development of disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) has been generally considered as a mechanism of coagulation disorders during TBI. However, over the recent decades, new data emerged concerning the key role of tissue factor, systemic inflammation response, thrombocytopathy, protein C effect in the occurrence of this coagulopathy. This overview of literature is aimed at providing the new data on specific pathophysiological mechanisms underlying coagulopathy following TBI.

Key words: TBI-associated coagulopathy; TBI; traumatic brain injury; hemostasis; coagulopathy; hemorrhagic foci; ischemic foci; platelet dysfunction, microthrombs; microvesicles; tissue factor; neurosurgery

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-85-95

Введение

Острая изолированная черепно-мозговая травма (ЧМТ) часто связана с возникновением нарушений системы гемостаза [1]. Однако, патофизиологические механизмы коагулопатии при ЧМТ изучены не до конца и могут характеризоваться сочетанием гипо- и гиперкоагуляции.

Introduction

Acute isolated traumatic brain injury (TBI) is frequently associated with occurrence of hemostasis disorders [1]. However, pathophysiological mechanisms of coagulopathy during TBI have not yet fully studied and can be characterized by a combination of hypo and hyper coagulation.

Адресс для корреспонденции:

Анастасия Баранич
E-mail: anastasia.baranich@gmail.com

Correspondence to:

Anastasia I. Baranich
E-mail: anastasia.baranich@gmail.com

В ряде работ [2–5], была продемонстрирована связь коагулопатии и формирования вторичных повреждений головного мозга при ЧМТ в виде появления или прогрессирования геморрагических очагов (ГО), визуализированных по данным контрольной компьютерной томографии (КТ). В работе S.C. Stein и др. продемонстрировали, что для 85% пациентов с признаками коагулопатии на этапе поступления в стационар характерно возникновение вторичных повреждений головного мозга (геморрагических или ишемических очагов). При этом, при нормальных параметрах гемостаза, данные повреждения развивались только в 31% случаев [2]. С. В. Allard и др. [6], в своей работе описали четырехкратное увеличение летальности у пациентов с имевшимися признаками коагулопатии и КТ-признаками прогрессирования ГО. Кроме того, формирование коагулопатии в первые 24 часа после ЧМТ было признано одним из ключевых моментов прогрессирования ГО. Авторы указывают на корреляцию удлинения АЧТВ с 100% риском прогрессирования ГО, тромбоцитопении (менее 100 тыс) — с 90%, снижение ПТИ — с 75%.

В то же время, ряд авторов демонстрирует связь между ЧМТ и повышением риска развития ишемического инсульта [7], что объясняется формированием микротромбов (МТ) в артериолах и венах диаметром от 10 до 600 μm [1, 8]. Механизм формирования данных МТ остается спорным, однако основной гипотезой является локальная или системная гиперкоагуляция, ассоциированная с непосредственным повреждением головного мозга. S. C. Stein и др. [1, 9] в ряде работ описали связь тяжести ишемических повреждений и плотности МТ в сосудах микроциркуляторного русла головного мозга пациентов с ЧМТ. В экспериментальных моделях ЧМТ продемонстрировано, что немедленное снижение кровотока в периконтузионной зоне связано с формированием тромбоцитарных МТ в сосудах микроциркуляторного русла [10]. Показано, что формирование МТ продолжается и отсрочено после ЧМТ. Нарушая проходимость сосудов и снижая скорость тока крови в микроциркуляторном русле, МТ ведут к формированию ишемических очагов и вторичным повреждениям головного мозга [1].

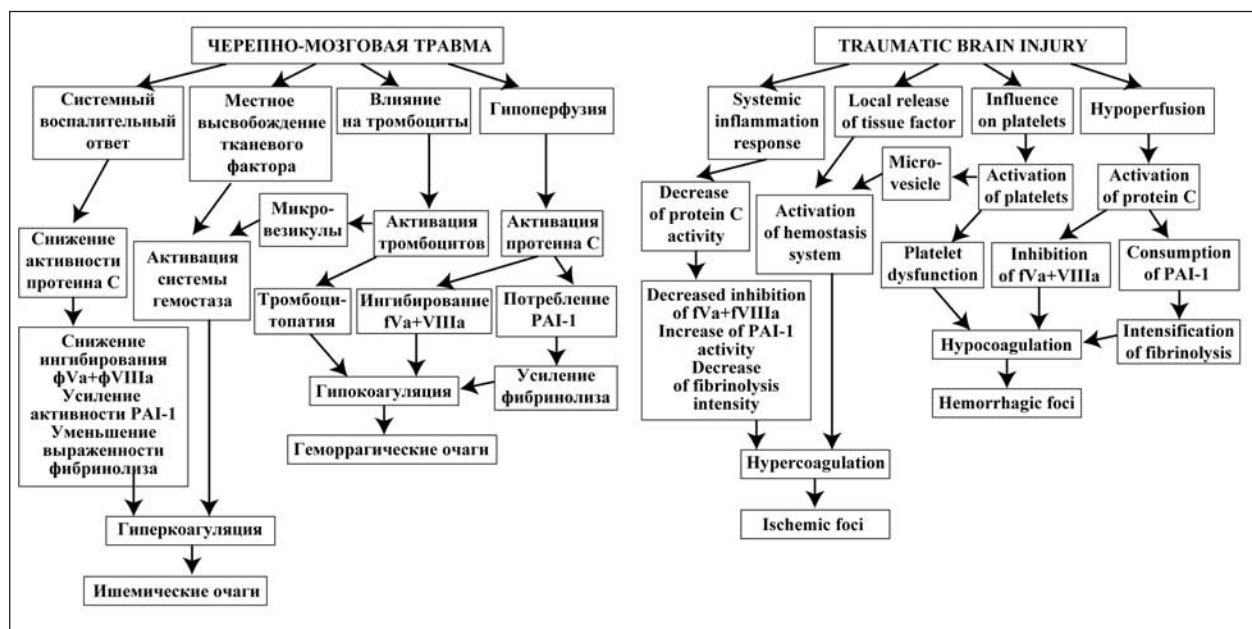
Изменения системы гемостаза при ЧМТ.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе коагулопатии, ассоциированной с ЧМТ, значительно отличаются от механизмов нарушения гемостаза при сочетанной травме. Классические причины коагулопатии после политравмы, такие как кровопотеря, гипотермия, гемодилюция и ацидоз, в случае изолированной ЧМТ играют менее значимую роль [11, 12]. В первых работах, посвященных исследованию свертывающей системы при ЧМТ, нарушения гемостаза объясняли развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом) [8, 13–19]. Однако в ряде последних работ представлены более точные дан-

A number of papers [2–5] demonstrated a connection between coagulopathy and formation of secondary brain damage during TBI such as appearance or progress of hemorrhagic foci (HF) visualized by follow-up computer tomography (CT). S.C. Stein et al. showed that 85% of patients exhibiting symptoms of coagulopathy during admission typically develop secondary brain damage (hemorrhagic or ischemic foci). However, in case of normal hemostasis, such kind of damage developed only in 31% of patients [2]. C. B. Allard et al. [6] described in their paper a four-fold increase in mortality of patients with established symptoms of coagulopathy and CT-signs of HF progressing. Besides, formation of coagulopathy during the first 24 hours after TBI was recognized a key moment of HF progressing. The authors point out a correlation of APPT elongation with 100% risk of HF progressing, thrombocytopenia (less than 100 thousand) — with 90%, PTI decrease — with 75%.

At the same time, several authors demonstrated a connection between TBI and increased risk of ischemic stroke development [7], which was explained by formation of microthrombs (MT) in arteriolas and venules of 10 to 600 μm in diameter [1, 8]. The mechanisms of formation of those MT remains disputable; however, the main hypothesis is local or systemic hypercoagulation associated with direct brain damage. S. C. Stein et al. [1, 9] described in a number of papers a relation between severity of ischemic damage and MT density in brain microvasculature vessels of TBI patients. It was demonstrated on TBI experimental models that immediate decrease of blood flow in the pericontusional zone is connected with formation of thrombotic MT in microvasculature vessels [10]. It was shown that MT formation continues and is delayed after TBI. By impairing vessel patency and reducing the blood flow rate in microvasculature, MT result in formation of ischemic foci and secondary brain damage [1].

Hemostasis disturbances in TBI. Pathophysiological mechanisms underlying TBI-associated coagulopathy significantly differ from the mechanisms of hemostasis disturbances during a polytrauma. The classic reasons of coagulopathy after a polytrauma, such as blood loss, hypothermia, hemodilution and acidosis, play a less important role in case of isolated TBI [11, 12]. In the first papers dedicated to investigation of the coagulation system during TBI, hemostasis disturbances were explained by development of disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) [8, 13–19]. However, a number of recent papers presented more accurate data about pathophysiological mechanisms underlying coagulopathy after TBI. The generally accepted hypotheses of coagulopathy pathogenesis are changes of the local and systemic coagulation connected with release of tissue factor (TF), development of systemic inflammation response [20–23], thrombocytopenia [24–26], and activation of protein C associated with hypoperfusion [11–12] (Fig.).



Механизм развития ишемических и геморрагических очагов при черепно-мозговой травме.
Mechanism of development of ischemic and hemorrhagic foci in Traumatic Brain Injury.

ные о патофизиологических механизмах, лежащих в основе коагулопатии после ЧМТ. Общепринятыми гипотезами патогенеза коагулопатии являются изменения местной и системной коагуляции, связанные с высвобождением тканевого фактора (ТФ), развитием системного воспалительного ответа [20–23], тромбоцитопатией [24–26], а так же активацией протеина С, связанной с гипоперфузией [11–12] (рис. 1). Понимание патофизиологических механизмов данного явления может помочь выявлению пациентов с высоким риском прогрессирования коагулопатии, а так же осуществлению адекватной профилактики как геморрагических, так и ишемических проявлений, связанных с ЧМТ [27].

Роль тканевого фактора в ЧМТ-ассоциированной коагулопатии. Структура гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) обеспечивают существенную защиту головного мозга от кровоизлияний за счет таких ключевых структур, как плотные контакты клеток эндотелия, перicytes и астроциты, которые являются основными источниками тканевого фактора (ТФ) — трансмембранного белка, служащего триггером активации системы гемостаза. Повышенная экспрессия ТФ в головном мозге обеспечивает дополнительную защиту от кровоизлияний при травматическом повреждении. ТФ экспрессируется клетками, окружающими кровеносные сосуды, таким образом, эндотелий механически отделяет ТФ и предотвращает нежелательную активацию системы гемостаза. Нарушение эндотелиального барьера приводит к появлению в кровяном русле внесосудистого ТФ и быстрой активации каскада свертывания крови [29].

Последние 20 лет аспекты активации ТФ системы гемостаза после ЧМТ стали объектом многочис-

Understanding of pathophysiological mechanisms of this phenomenon might help identifying patients with high risk of coagulopathy progressing and implementing adequate prophylaxis of both hemorrhagic and ischemic events related to TBI [27].

Tissue factor role in TBI-associated coagulopathy. The blood-brain barrier (BBB) structure provides significant protection of brain from hemorrhages thanks to such key structures as tight junctions of endothelial cells, pericytes and astrocytes, which are the main sources of tissue factor (TF) — transmembrane protein that serves as a trigger for activation of hemostasis system. Increased expression of TF in brain provides additional protection against hemorrhages during traumatic injury. TF is expressed by cells surrounding blood vessels; so, endothelium isolates TF mechanically and prevents undesirable activation of hemostasis system. Endothelial barrier damage results in appearance of extravascular TF in the blood stream and fast activation of clotting cascade. [29]

During the past 20 years, aspects of hemostasis activation by TF after TBI have become a subject of many investigations [20, 22, 30]. R. M. Keimowitz and B. L. Annis [31], also S. H. Goodnight et al. [32] were the first to suggest that brain tissue damaged as a result of TBI releases TF into systemic blood stream, which, in turn, activates the clotting system. In recent papers, there is more and more information about increased content of intravascular TF during TBI and its additional role in intensification of systemic activation of hemostasis after initial damage [33]. A number of investigations [21, 34] demonstrate a significantly higher level of TF in the blood of TBI patients compared to the control group. It is suggested that the degree of hemostasis activation depends on

ленных исследований [20, 22, 30]. R. M. Keimowitz и B. L. Annis [31], а также S. H. Goodnight и др. [32] первыми предположили, что поврежденная в результате ЧМТ мозговая ткань высвобождает ТФ в системный кровоток, что, в свою очередь, активирует свертывающую систему крови. В работах последних лет появляется все больше информации об увеличении содержания внутрисосудистого ТФ при ЧМТ, а также его дополнительной роли в усилении системной активации гемостаза после первичного повреждения [33]. В ряде исследований [21, 34] демонстрируется значимо более высокий уровень ТФ в крови пациентов с ЧМТ по сравнению с контрольной группой. Предполагается, что степень активации гемостаза зависит от количества ТФ, высвобождаемого при повреждении ткани головного мозга в результате ЧМТ [21, 30–32]. Данная гипотеза описывается во многих работах [21–23, 35–36], однако исследования, посвященные количественному измерению степени высвобождения ТФ при повреждении ткани головного мозга, отсутствуют. Вероятно, это связано с методологическими сложностями измерения уровня циркулирующего ТФ. Ряд авторов в своих работах предпринял попытки использовать уровень ТФ в качестве маркера повреждения головного мозга, степени выраженности коагулопатии или возможного прогностического фактора при ЧМТ [37–39], но были ограничены методологическими сложностями.

Вклад микровезикул (МВ) в формирование ЧМТ-ассоциированной коагулопатии. По данным последних исследований, лейкоциты, тромбоциты и связанные с ними прокоагулянтные МВ могут стать альтернативными источниками циркулирующего ТФ [40–42]. МВ представляют собой циркулирующие в плазме мелкие фосфолипидные фрагменты клеток (например, эндотелия или тромбоцитов), формирующихся в результате апоптоза или на фоне воздействия стресса.

В 1967 году были впервые описаны МВ, являвшиеся фрагментами тромбоцитов, получив термин «тромбоцитарная пыль», их функции долгое время оставались не до конца ясны. В 2016 М. J. Mooberry и др. [43] в своей работе продемонстрировали, что тромбоцитарные МВ содержат фосфатидилсерин, способствующий связыванию факторов свертывания с мембранами тромбоцитов, и формированию прокоагулянтных комплексов, которые могут привести к дальнейшей активации системы гемостаза при ЧМТ. Исследования МВ обычно выполняются с помощью проточной цитометрии с использованием флуоресцентных красителей конъюгированных с клеточно-специфическими антителами для идентификации субпопуляций МВ. Показано повышение концентрации циркулирующих МВ, возникающее при ряде сосудистых заболеваний [44]. N. Morel и др. [40] в своей работе исследовали МВ у пациентов с тяжелой ЧМТ и продемонстрировали наличие как в периферической крови, так и в спинномозговой жидкости прокоагулянтных МВ, связанных с

the quantity of TF released during damage of brain tissue as a result of TBI [21, 30–32]. This hypothesis is described in many papers [21–23, 35–36]; nevertheless, there are no studies dedicated to quantitative measurement of the degree of TF release during brain tissue damage, which is probably due to methodological difficulties of measuring the level of circulating TF. In their papers, a number of authors made attempts to use the TF level as a marker of brain damage, coagulopathy severity, or as a probable prognostic factor during TBI [37–39], but were limited by methodological difficulties.

Contribution of microvesicles (MV) to the formation of TBI-associated coagulopathy. According to recent studies, leukocytes, platelets and procoagulative MV related to them might become alternative sources of circulating TF [40–42]. MV are small circulating in plasma phospholipid fragments of cells (for example, endothelial cells or platelets), which are formed as a result of apoptosis or at the background of stress impact.

MV were described for the first time in 1967 and represented fragments of platelets, so were named by a term ‘thrombocytic dust’, and their functions remained unclear for a long time. In 2016, M. J. Mooberry et al. [43] demonstrated in their paper that thrombocytic MV contain phosphatidyl serine promoting binding of blood coagulation factors with platelet membranes and formation of procoagulant complexes, which might lead to further activation of hemostasis system during TBI. MV is usually investigated with the help of flow cytometry using fluorescent dyes conjugated with cell-specific antibodies for identification of MV subpopulations. A number of studies have demonstrated increased concentration of circulating MV occurring in some vascular diseases [44]. N. Morel et al. [40] studied MV in patients with severe TBI and showed presence, both in peripheral blood and in cerebrospinal fluid, of procoagulant MV related to platelets and endothelial cells. M. Nekudov et al. [45] investigated MV in 16 TBI patients by analyzing blood samples taken simultaneously from a peripheral artery and jugular vein bulb during the first 72 hrs. after trauma. The authors demonstrated that soon after TBI a sevenfold increase of the level of circulating MV related to platelets, leukocytes and endothelial cells. Besides, in TBI patients, an increased content of MV was observed in cerebral blood flow compared to peripheral arteries, which is connected with direct damage of brain tissue. Later a tendency towards decrease of MV content was noted. At the same time, in TBI patients, an increased level of circulating MV persisted and was twice higher than the level of MV circulating during antiphospholipid syndrome [46].

The role of platelets in the TBI-associated coagulopathy. Lately, increasingly more information appears about connection between TBI and development of thrombocytopenia and platelet activity decrease. According to the authors, thrombocy-

тромбоцитами и клетками эндотелия. М. Nekludov и др. [45] исследовали МВ у 16 пациентов с ЧМТ, анализируя пробы крови, взятые одновременно из периферической артерии и из луковичи яремной вены, на протяжении первых 72-х ч после травмы. Авторы наблюдали, что вскоре после ЧМТ происходит семикратное увеличение содержания циркулирующих МВ, связанных с тромбоцитами, лейкоцитами и клетками эндотелия. Кроме того, у пациентов с ЧМТ отмечалось повышенное содержание МВ в мозговом кровотоке по сравнению с периферическими артериями, что связано с непосредственным повреждением мозговой ткани. Далее отмечалась тенденция к снижению содержания МВ. При этом, у пациентов с ЧМТ сохранялось повышенное содержание циркулирующих МВ, которое в 2 раза превышало содержание МВ, циркулирующих при антифосфолипидном синдроме [46].

Роль тромбоцитарного звена в ЧМТ-ассоциированной коагулопатии. В последнее время возникает все больше информации о связи ЧМТ с возникновением тромбоцитопении и снижением активности тромбоцитов. По данным ряда авторов, тромбоцитопения развивается у 2,9–33% пациентов с ЧМТ [6, 47–48], при этом ранняя манифестация тромбоцитопении связана с прогрессированием интракраниальных геморрагических осложнений и является независимым предиктором летального исхода при тяжелой ЧМТ [6, 26]. М. Е. Kutcher и др. [49] исследовали функциональную активность тромбоцитов у 101 пациента с ЧМТ и показали, что у 45% пациентов признаки тромбоцитопатии выявлялись уже на этапе госпитализации в стационар. Для данной группы пациентов были характерны «низкий» неврологический статус (оцененный по шкале ком Глазго), а так же десятикратное увеличение риска развития летального исхода. Интересно, что за время лечения в отделении реанимации, у 91% исследованных пациентов были выявлены те или иные признаки тромбоцитопатии. С. J. Vecht и др. [50] в своей работе обнаружили снижение способности тромбоцитов к агрегации, которое достигло максимума на 2-е сутки после ЧМТ.

В начале 1980-х годов были впервые описаны вероятные патофизиологические механизмы, лежащие в основе тромбоцитопатии при ЧМТ. Согласно ним, в условиях ЧМТ тромбоциты подвергаются воздействию ТФ и фактора активации тромбоцитов (ФАТ), которые активируют их до уровня истощения и последующей ареактивности. Эта теория является по-прежнему преобладающей [28, 51, 52]. Альтернативным объяснением может быть наличие неизвестного эндогенного ингибитора тромбоцитов, активирующегося при ЧМТ [25]. Ряд авторов предполагает, что развитие тромбоцитопатии может быть связано с вовлечением в процесс ингибиторов циклооксигеназы [25, 53]. Однако работы, посвященные исследованию данных механизмов у пациентов с ЧМТ, отсутствуют.

thrombopenia develops in 2.9–33% of TBI patients [6, 47–48], wherein early manifestation of thrombocytopenia is associated with progressing of intracranial hemorrhagic complications and is an independent predictor of lethal outcome in case of severe TBI [6, 26]. М. Е. Kutcher et al. [49] studied functional activity of platelets in 101 TBI patients and demonstrated that in 45% of patients, symptoms of thrombocytopathy had been detected already at the stage of admission to hospital. Patients of that group featured low neurological status (evaluated according to the Glasgow coma scale), and ten-fold increase of the risk of developing lethal outcome. Interestingly, during the whole period of treatment in the intensive care unit, in 91% of examined patients, some or other symptoms of thrombocytopathy were found. In their paper, С. J. Vecht et al. [50] demonstrated lessening of platelets' ability to aggregate, which reached maximum on day 2 after TBI.

Early in the 1980s, probable pathophysiological mechanisms underlying thrombocytopathy during TBI were described. According to them, in a situation of TBI, platelets are exposed to the effect of TF and platelet activating factor (PAF), which activate them up to depletion and subsequent areactivity. This theory is still predominant [28, 51, 52]. An alternative explanation might be existence of an unknown endogenous inhibitor of platelets, which activates during TBI [25]. A number of authors suppose that thrombocytopathy development might be related to involvement of cyclooxygenase inhibitors into the process [25, 53]. However, there are no papers dedicated to investigation of these mechanisms in TBI patients.

Occurrence of thrombocytopenia and thrombocytopathy is a key component of coagulopathy associated with TBI because they significantly increase the risk of hemorrhagic complications after TBI [25, 54–57]. It has been shown that moderate thrombocytopenia (less than $100 \times 10^9/l$) is a predictor of an adverse outcome and connected with a nine-fold increase of the risk of lethal outcome development [58, 59].

Inflammation and TBI-associated coagulopathy. In response to TBI, systemic inflammation response forms, which leads, on the one hand, to restoration and regeneration of damaged brain tissue, but, at the same time, initiates synthesis and release of neurotoxic substances promoting further damage of brain tissue. Non-infectious inflammation response starts as early as few minutes after TBI and might last for a few months or even years after the incident [60, 61]. One of triggering mechanisms is release of molecular fragments associated with damage (Damage-associated molecular pattern molecules, DAMP) [60]. These substances are widespread in cells, but expressed especially intensively during necrotic (not apoptotic) damage of cells and cell stress rendering effect on the immune system and activating dendritic cells. Mass death of cells caused by the impact of adverse factors (that is not a result of apoptosis), activates systemic defensive response through re-

Возникновение тромбоцитопении и тромбоцитопатии является ключевым звеном коагулопатии ассоциированной с ЧМТ, поскольку значимо увеличивают риск геморрагических осложнений [25, 54–57]. Было показано, что тромбоцитопения средней тяжести (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) является предиктором неблагоприятного исхода и связана с девятикратным повышением риска развития летального исхода [58, 59].

Воспаление и ЧМТ-ассоциированная коагулопатия. В ответ на ЧМТ формируется системная воспалительная реакция, приводящая, с одной стороны, к восстановлению и регенерации поврежденной ткани мозга, но, в то же время, инициирующая синтез и высвобождение нейротоксических веществ, что способствует дальнейшему повреждению ткани головного мозга. Неинфекционная воспалительная реакция начинается уже через несколько минут после ЧМТ и может длиться до нескольких месяцев или даже лет после инцидента [60, 61]. Одним из триггерных механизмов является высвобождение молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (Damage-associated molecular pattern molecules, DAMP) [60]. Данные вещества широко распространены в клетках, но особенно усиленно экспрессируются при некротическом (не апоптотическом) повреждении клеток и клеточном стрессе, воздействуя на иммунную систему и активируя дендритные клетки. Массовая гибель клеток, вызванная действием неблагоприятных факторов (не являющаяся результатом апоптоза), активирует системную защитную реакцию за счет выброса большого количества DAMP. Клетки миелоидного ряда реагируют на появление повышенного количества DAMP развитием реакций врожденного иммунитета и формированием воспаления [62].

Система комплемента (СК) является важной частью врожденной иммунной системы. Она обеспечивает реализацию фагоцитоза и оказывает хемотаксическое действие на лейкоциты [63–64]. Кроме того, СК напрямую участвует в цитолизе поврежденных или чужеродных клеток путем образования мембраноатакующего комплекса (MAC, Membrane attack complex, C5b-9) [65]. СК тесно связана с системой гемостаза, поскольку MAC активирует тромбоциты, вызывая высвобождение микровезикул, и индуцирует преобразование мембран тромбоцитов, что приводит к усилению агрегации тромбоцитов [66, 67]. При ЧМТ происходит активация СК и накопление MAC в зонах границы поврежденной и здоровой тканей [68–71]. Интересно, что активация СК связана не только с первичной травмой, но также и вторичными повреждениями, вызванными гипоксией или нарушениями в микроциркуляторном русле [72–73].

Роль протеина С в механизме возникновения коагулопатии. Развитие гипоперфузии в сосудах головного мозга стимулирует связывание тромбина с тромбомодулином и дальнейшее созда-

lease of a large amount of DAMP. Myeloid dendritic cells respond to appearance of an increased number of DAMP by development of innate immunity responses and formation of inflammation [62].

The complement system (CS) is an important part of the innate immunity system. It provides implementation of phagocytosis and renders chemotactic action on leukocytes [63–64]. Besides, CS is directly involved in cytolysis of damaged or foreign cells by forming a membrane attack complex (MAC, C5b-9) [65]. CS is closely related to the hemostasis system since activates platelets causing release of microvesicles and induces transformation of platelet membranes resulting in intensified aggregation of platelets [66, 67]. In TBI, CS activates and MAC accumulates in boundary areas between damaged and healthy tissues [68–71]. Interestingly, CS activation is connected not only with the primary trauma, but with secondary damages caused by hypoxia or microvascular blood flow disorders as well [72–73].

The role of protein C in the mechanism of coagulopathy development. Development of hypoperfusion in brain vessels stimulates thrombin binding with thrombomodulin and subsequent formation of thrombin-thrombomodulin complex that activates protein C. Activated protein C blocks plasminogen activator inhibitor (PAI-1), which results in hyperfibrinolysis and inactivation of factors Va and VIIIa [12]. At the same time, at a later stage of TBI, at the background of occurred systemic inflammation response, protein C depletion leading to hypercoagulation is possible [27].

Fibrinolysis in TBI. A number of authors surmise that hyperfibrinolysis might be one of possible reasons for hemorrhagic events during TBI, though exact pathophysiological mechanisms are yet unclear. The fibrinolysis system serves to prevent undesirable clotting and functions through the negative feedback mechanism upon activation of the hemostasis system. It was suggested that excessive activation of the TF hemostasis system might initiate hyperfibrinolysis [74]. During TBI, same as during a polytrauma, increased tPA and fibrinogen degradation products including D-dimer is observed; besides, PAI-1 level decreases [13, 20, 30, 74–81]. It has been noted that the above changes in the hemostasis system correlate with severity of the condition and predict adverse outcome after TBI [74–81].

Conclusion

One of the main objectives in the therapy of patients with severe TBI is to prevent secondary brain damages. Though the exact mechanisms underlying development of TBI-associated coagulopathy have not been fully studied yet, its contribution to formation of secondary brain damages, manifesting as both hemorrhagic and ischemic foci, has been demonstrated in a number of scientific papers. The dynamic nature of this phenomenon and probable alteration of hyper-

ние комплекса тромбин-тромбомодулин, который активирует протеин С. Активированный протеин С блокирует ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), что приводит к гиперфибринолизу и инактивации факторов Va и VIIIa [12]. При этом, в более поздней стадии ЧМТ, на фоне возникшего системного воспалительного ответа возможно истощение протеина С, ведущее к гиперкоагуляционному состоянию [27].

Фибринолиз при ЧМТ. Ряд авторов предполагает, что гиперфибринолиз может являться одной из возможных причин геморрагических проявлений при ЧМТ, хотя точные их патофизиологические механизмы остаются неясны. Система фибринолиза служит для предотвращения нежелательного тромбообразования и функционирует по механизму отрицательной обратной связи при активации системы гемостаза. Было предположено, что чрезмерная активация системы гемостаза ТФ может инициировать гиперфибринолиз [74]. При ЧМТ, как и при сочетанной травме, отмечается повышение уровня tPA, а также продуктов деградации фибриногена, включая D-димер, кроме того происходит снижение уровня PAI-1 [13, 20, 30, 74–81]. Отмечалось, что вышеперечисленные изменения системы гемостаза коррелируют с тяжестью состояния и являются предиктором неблагоприятного исхода ЧМТ [74–81].

coagulation and hypocoagulation states necessitate development of an algorithm to investigate the hemostasis system that would take into account interactions between plasmic, thrombocytic, and fibrinolytic components of the blood coagulation system.

Заключение

Одной из основных задач терапии пациентов с тяжелой ЧМТ является предупреждение вторичных повреждений головного мозга. Хотя точные механизмы, лежащие в основе возникновения ЧМТ-ассоциированной коагулопатии до сих пор изучены не до конца, ее вклад в формирование вторичных повреждений головного мозга, проявляющихся в появлении как геморрагических, так и ишемических очагов, был продемонстрирован в ряде научных работ. Динамический характер данного явления, а так же вероятное чередование гиперкоагуляционных и гипокоагуляционных состояний обуславливают необходимость в разработке алгоритма исследования системы гемостаза, учитывающей взаимодействия между плазменным, тромбоцитарным и фибринолитическими звеньями свертывающей системы крови.

Литература

1. Stein S.C., Chen X.H., Sinson G.P., Smith D.H. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2002; 97 (6): 1373-1377. DOI: 10.3171/jns.2002.97.6.1373. PMID: 12507136
2. Stein S.C., Young G.S., Talucci R.C., Greenbaum B.H., Ross S.E. Delayed brain injury after head trauma: significance of coagulopathy. *Neurosurgery.* 1992; 30 (2): 160-165. DOI: 10.1097/00006123-199202000-00002. PMID: 1545882
3. Stein S.C., Spettell C., Young G., Ross S.E. Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: radiological demonstration. *Neurosurgery.* 1993; 32 (1): 25-30. DOI: 10.1097/00006123-199301000-00004. PMID: 8421553
4. Juratli T.A., Zang B., Litz R.J., Sitoci K.H., Aschenbrenner U., Gottschlich B., Daubner D., Schackert G., Sobottka S.B. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions: frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome: a prospective study. *J. Neurotrauma.* 2014; 31 (17): 1521-1527. DOI: 10.1089/neu.2013.3241. PMID: 24738836
5. Oertel M., Kelly D.F., McArthur D., Boscardin W.J., Glenn T.C., Lee J.H., Gravari T., Obukhov D., McBride D.Q., Martin N.A. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J. Neurosurg.* 2002; 96 (1): 109-116. DOI: 10.3171/jns.2002.96.1.0109. PMID: 11794591
6. Allard C.B., Scarpelini S., Rhind S.G., Baker A.J., Shek P.N., Tien H., Fernando M., Tremblay L., Morrison L.J., Pinto R., Rizoli S.B. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J. Trauma.* 2009; 67 (5): 959-967. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ad5d37. PMID: 19901655
7. Потанов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Александрова Е.В., Филатова М.М., Марьяхин А.Д., Латышев Я.А. Легкая черепно-мозговая травма. Клинические рекомендации. М.; 2016: 23.
8. Kaufman H.H., Hui K.S., Mattson J.C., Borit A., Childs T.L., Hoots W.K., Bernstein D.P., Makela M.E., Wagner K.A., Kahan B.D. Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury. *Neurosurgery.* 1984; 15 (1): 34-42. DOI: 10.1097/00006123-198407000-00007. PMID: 6472592
9. Stein S.C., Graham D.I., Chen X.H., Smith D.H. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2004; 54 (3): 687-691. DOI: 10.1227/01.NEU.0000108641.98845.88. PMID: 15028145
10. Schwarzman S.M., Kim S.W., Trabold R., Plesnila N. Temporal profile of thrombogenesis in the cerebral microcirculation after traumatic brain

References

1. Stein S.C., Chen X.H., Sinson G.P., Smith D.H. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2002; 97 (6): 1373-1377. DOI: 10.3171/jns.2002.97.6.1373. PMID: 12507136
2. Stein S.C., Young G.S., Talucci R.C., Greenbaum B.H., Ross S.E. Delayed brain injury after head trauma: significance of coagulopathy. *Neurosurgery.* 1992; 30 (2): 160-165. DOI: 10.1097/00006123-199202000-00002. PMID: 1545882
3. Stein S.C., Spettell C., Young G., Ross S.E. Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: radiological demonstration. *Neurosurgery.* 1993; 32 (1): 25-30. DOI: 10.1097/00006123-199301000-00004. PMID: 8421553
4. Juratli T.A., Zang B., Litz R.J., Sitoci K.H., Aschenbrenner U., Gottschlich B., Daubner D., Schackert G., Sobottka S.B. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions: frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome: a prospective study. *J. Neurotrauma.* 2014; 31 (17): 1521-1527. DOI: 10.1089/neu.2013.3241. PMID: 24738836
5. Oertel M., Kelly D.F., McArthur D., Boscardin W.J., Glenn T.C., Lee J.H., Gravari T., Obukhov D., McBride D.Q., Martin N.A. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J. Neurosurg.* 2002; 96 (1): 109-116. DOI: 10.3171/jns.2002.96.1.0109. PMID: 11794591
6. Allard C.B., Scarpelini S., Rhind S.G., Baker A.J., Shek P.N., Tien H., Fernando M., Tremblay L., Morrison L.J., Pinto R., Rizoli S.B. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J. Trauma.* 2009; 67 (5): 959-967. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ad5d37. PMID: 19901655
7. Potapov A.A., Likhтерman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A., Aleksandrova E.V., Filatova M.M., Maryakhin A.D., Latshev Ya.A. Light cranio-cerebral injury. Clinical recommendations. Moscow; 2016: 23.
8. Kaufman H.H., Hui K.S., Mattson J.C., Borit A., Childs T.L., Hoots W.K., Bernstein D.P., Makela M.E., Wagner K.A., Kahan B.D. Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury. *Neurosurgery.* 1984; 15 (1): 34-42. DOI: 10.1097/00006123-198407000-00007. PMID: 6472592
9. Stein S.C., Graham D.I., Chen X.H., Smith D.H. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2004; 54 (3): 687-691. DOI: 10.1227/01.NEU.0000108641.98845.88. PMID: 15028145
10. Schwarzman S.M., Kim S.W., Trabold R., Plesnila N. Temporal profile of thrombogenesis in the cerebral microcirculation after traumatic brain

- injury in mice. *J. Neurotrauma*. 2010; 27 (1): 121-130. DOI: 10.1089/neu.2009.1114. PMID: 19803784
11. Brohi K., Cohen M.J., Davenport R.A. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2007; 13 (6): 680-685 DOI: 10.1097/MCC.0b013e3282f1e78f. PMID: 17975390
 12. Cohen M.J., Brohi K., Ganter M.T., Manley G.T., Mackersie R.C., Pittet J.F. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. *J. Trauma*. 2007; 63 (6): 1254-1261. DOI: 10.1097/TA.0b013e328156ee4c. PMID: 18212647
 13. van der Sande J.J., Emeis J.J., Lindeman J. Intravascular coagulation: a common phenomenon in minor experimental head injury. *J. Neurosurg*. 1981; 54 (1): 21-25. DOI: 10.3171/jns.1981.54.1.0021. PMID: 7463116
 14. Cortez S.C., McIntosh T.K., Noble L.J. Experimental fluid percussion brain injury: vascular disruption and neuronal and glial alterations. *Brain Res*. 1989; 482 (2): 271-282. DOI: 10.1016/0006-8993(89)91190-6. PMID: 2706487
 15. Dietrich W.D., Alonso O., Halley M. Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *J. Neurotrauma*. 1994; 11 (3): 289-301. DOI: 10.1089/neu.1994.11.289. PMID: 7996583
 16. Dietrich W.D., Alonso O., Busto R., Prado R., Dewanjee S., Dewanjee M.K., Ginsberg M.D. Widespread hemodynamic depression and focal platelet accumulation after fluid percussion brain injury: a double-label autoradiographic study in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1996; 16 (3): 481-489 DOI: 10.1097/00004647-199605000-00015. PMID: 8621753
 17. Maeda T., Katayama Y., Kawamata T., Aoyama N., Mori T. Hemodynamic depression and microthrombosis in the peripheral areas of cortical contusion in the rat: role of platelet activating factor. *Acta Neurochir. Suppl*. 1997; 70: 102-105. DOI: 10.1007/978-3-7091-6837-0_32. PMID: 9416292
 18. Scherer R.U., Spangenberg P. Procoagulant activity in patients with isolated severe head trauma. *Crit. Care Med*. 1998; 26 (1): 149-156. DOI: 10.1097/00003246-199801000-00031. PMID: 9428558
 19. Hulka F., Mullins R.J., Frank E.H. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch. Surg*. 1996; 131 (9): 923-927. DOI: 10.1001/archsurg.1996.01430210021004. PMID: 8790176
 20. Stein S.C., Smith D.H. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit. Care*. 2004; 1 (4): 479-488. DOI: 10.1385/NCC:1:4:479. PMID: 16174954
 21. Pathak A., Dutta S., Marwaha N., Singh D., Varma N., Mathuriya S.N. Change in tissue thromboplastin content of brain following trauma. *Neurol. India*. 2005; 53 (2): 178-182. DOI: 10.4103/0028-3886.16404. PMID: 16010055
 22. Halpern C.H., Reilly P.M., Turtz A.R., Stein S.C. Traumatic coagulopathy: the effect of brain injury. *J. Neurotrauma*. 2008; 25 (8): 997-1001. DOI: 10.1089/neu.2008.0548. PMID: 18687038
 23. Nemerson Y., Giesen P.L. Some thoughts about localization and expression of tissue factor. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9 (Suppl 1): S45-S47. PMID: 9819028
 24. Carrick M.M., Tyroch A.H., Youens C.A., Handley T. Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate and severe head injury: support for serial laboratory examination. *J. Trauma*. 2005; 58 (4): 725-729. DOI: 10.1097/01.TA.0000159249.68363.78. PMID: 15824648
 25. Nekudov M., Bellander B.M., Blombäck M., Wallen H.N. Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2007; 24 (11): 1699-1706. DOI: 10.1089/neu.2007.0322. PMID: 18001200
 26. Schnüriger B., Inaba K., Abdelsayed G.A., Lustenberger T., Eberle B.M., Barmparas G., Talking P., Demetriades D. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J. Trauma*. 2010; 68 (4): 881-885. DOI: 10.1097/TA.0b013e3281d3cc58. PMID: 20386283
 27. Laroche M., Kutcher M.E., Huang M.C., Cohen M.J., Manley G.T. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012; 70 (6): 1334-1345. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3281824d179b. PMID: 22307074
 28. Maegele M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options. *Transfusion*. 2013; 53 (Suppl 1): 28S-37S. DOI: 10.1111/trf.12033. PMID: 23301970
 29. Баранич А.И., Савин И.А., Табасаранский Т.Ф., Полуван А.А., Сычев А.А., Пилипенко Ю.В., Курдюмова Н.В., Микеладзе К.Г., Элиава Ш.Ш. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко*. 2018; 82 (4): 109-116. PMID: 30137045
 30. Harhangi B.S., Kompanje E.J., Leebeek F.W., Maas A.I. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2008; 150 (2): 165-175. DOI: 10.1007/s00701-007-1475-8. PMID: 18166989
 31. Keimowitz R.M., Annis B.L. Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J. Neurosurg*. 1973; 39 (2): 178-180. DOI: 10.3171/jns.1973.39.2.0178. PMID: 4719695
 32. Goodnight S.H., Kenoyer G., Rapaport S.I., Patch M.J., Lee J.A., Kurze T. Defibrination after brain-tissue destruction: a serious complication of head injury. *N. Engl. J. Med*. 1974; 290 (19): 1043-1047. DOI: 10.1056/NEJM197405092901903. PMID: 4821906
 - injury in mice. *J. Neurotrauma*. 2010; 27 (1): 121-130. DOI: 10.1089/neu.2009.1114. PMID: 19803784
 11. Brohi K., Cohen M.J., Davenport R.A. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2007; 13 (6): 680-685 DOI: 10.1097/MCC.0b013e3282f1e78f. PMID: 17975390
 12. Cohen M.J., Brohi K., Ganter M.T., Manley G.T., Mackersie R.C., Pittet J.F. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. *J. Trauma*. 2007; 63 (6): 1254-1261. DOI: 10.1097/TA.0b013e328156ee4c. PMID: 18212647
 13. van der Sande J.J., Emeis J.J., Lindeman J. Intravascular coagulation: a common phenomenon in minor experimental head injury. *J. Neurosurg*. 1981; 54 (1): 21-25. DOI: 10.3171/jns.1981.54.1.0021. PMID: 7463116
 14. Cortez S.C., McIntosh T.K., Noble L.J. Experimental fluid percussion brain injury: vascular disruption and neuronal and glial alterations. *Brain Res*. 1989; 482 (2): 271-282. DOI: 10.1016/0006-8993(89)91190-6. PMID: 2706487
 15. Dietrich W.D., Alonso O., Halley M. Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *J. Neurotrauma*. 1994; 11 (3): 289-301. DOI: 10.1089/neu.1994.11.289. PMID: 7996583
 16. Dietrich W.D., Alonso O., Busto R., Prado R., Dewanjee S., Dewanjee M.K., Ginsberg M.D. Widespread hemodynamic depression and focal platelet accumulation after fluid percussion brain injury: a double-label autoradiographic study in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1996; 16 (3): 481-489 DOI: 10.1097/00004647-199605000-00015. PMID: 8621753
 17. Maeda T., Katayama Y., Kawamata T., Aoyama N., Mori T. Hemodynamic depression and microthrombosis in the peripheral areas of cortical contusion in the rat: role of platelet activating factor. *Acta Neurochir. Suppl*. 1997; 70: 102-105. DOI: 10.1007/978-3-7091-6837-0_32. PMID: 9416292
 18. Scherer R.U., Spangenberg P. Procoagulant activity in patients with isolated severe head trauma. *Crit. Care Med*. 1998; 26 (1): 149-156. DOI: 10.1097/00003246-199801000-00031. PMID: 9428558
 19. Hulka F., Mullins R.J., Frank E.H. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch. Surg*. 1996; 131 (9): 923-927. DOI: 10.1001/archsurg.1996.01430210021004. PMID: 8790176
 20. Stein S.C., Smith D.H. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit. Care*. 2004; 1 (4): 479-488. DOI: 10.1385/NCC:1:4:479. PMID: 16174954
 21. Pathak A., Dutta S., Marwaha N., Singh D., Varma N., Mathuriya S.N. Change in tissue thromboplastin content of brain following trauma. *Neurol. India*. 2005; 53 (2): 178-182. DOI: 10.4103/0028-3886.16404. PMID: 16010055
 22. Halpern C.H., Reilly P.M., Turtz A.R., Stein S.C. Traumatic coagulopathy: the effect of brain injury. *J. Neurotrauma*. 2008; 25 (8): 997-1001. DOI: 10.1089/neu.2008.0548. PMID: 18687038
 23. Nemerson Y., Giesen P.L. Some thoughts about localization and expression of tissue factor. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9 (Suppl 1): S45-S47. PMID: 9819028
 24. Carrick M.M., Tyroch A.H., Youens C.A., Handley T. Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate and severe head injury: support for serial laboratory examination. *J. Trauma*. 2005; 58 (4): 725-729. DOI: 10.1097/01.TA.0000159249.68363.78. PMID: 15824648
 25. Nekudov M., Bellander B.M., Blombäck M., Wallen H.N. Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2007; 24 (11): 1699-1706. DOI: 10.1089/neu.2007.0322. PMID: 18001200
 26. Schnüriger B., Inaba K., Abdelsayed G.A., Lustenberger T., Eberle B.M., Barmparas G., Talking P., Demetriades D. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J. Trauma*. 2010; 68 (4): 881-885. DOI: 10.1097/TA.0b013e3281d3cc58. PMID: 20386283
 27. Laroche M., Kutcher M.E., Huang M.C., Cohen M.J., Manley G.T. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012; 70 (6): 1334-1345. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3281824d179b. PMID: 22307074
 28. Maegele M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options. *Transfusion*. 2013; 53 (Suppl 1): 28S-37S. DOI: 10.1111/trf.12033. PMID: 23301970
 29. Baranich A.I., Savin I.A., Tabasaranskiy T.F., Polupan A.A., Sychev A.A., Kurdyumova N.V., Pilipenko Y.V., Mikeladze K.G., Eliava S.S. Disturbances of the hemostatic system in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Voprosy Neurokhirurgii imeni N.N.Burdenko*. 2018; 82 (4): 109-116. PMID: 30137045. [In Russ.]
 30. Harhangi B.S., Kompanje E.J., Leebeek F.W., Maas A.I. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2008; 150 (2): 165-175. DOI: 10.1007/s00701-007-1475-8. PMID: 18166989
 31. Keimowitz R.M., Annis B.L. Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J. Neurosurg*. 1973; 39 (2): 178-180. DOI: 10.3171/jns.1973.39.2.0178. PMID: 4719695
 32. Goodnight S.H., Kenoyer G., Rapaport S.I., Patch M.J., Lee J.A., Kurze T. Defibrination after brain-tissue destruction: a serious complication of head injury. *N. Engl. J. Med*. 1974; 290 (19): 1043-1047. DOI: 10.1056/NEJM197405092901903. PMID: 4821906

33. Mackman N. Tissue-specific hemostasis: role of tissue factor. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6 (2): 303-305. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02873.x. PMID: 18088348
34. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001; 27 (6): 585-592. DOI: 10.1055/s-2001-18864. PMID: 11740682
35. Reilly P., Bullock R. Head injury. pathophysiology and management. 2nd ed. Hodder Arnold; 2005: 129-130. ISBN 0340-80724-5
36. Matta B., Menon D., Turner J. Textbook of neuroanaesthesia and critical care. Chapter: Management of acute head injury. London: Greenwich Medical Media Ltd; 2000: 285-297. ISBN 1-900151-73-1
37. van der Sande J.J., Veltkamp J.J., Boekhout-Mussert R.J., Bouwhuis-Hoogerwerf M.L. Head injury and coagulation disorders. *J. Neurosurg.* 1978; 49 (3): 357-365. DOI: 10.3171/jns.1978.49.3.0357. PMID: 681997
38. Olson J.D., Kaufman H.H., Moake J., O'Gorman T.W., Hoots K., Wagner K., Brown C.K., Gildenberg P.L. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery.* 1989; 24 (6): 825-832. DOI: 10.1097/00006123-198906000-00007. PMID: 2747858
39. Takahashi H., Urano T., Takada Y., Nagai N., Takada A. Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate. *J. Neurosurg.* 1997; 86 (5): 768-772. DOI: 10.3171/jns.1997.86.5.0768. PMID: 9126890
40. Morel N., Morel O., Petit L., Hugel B., Cochard J.F., Freyssinet J.M., Sztark F., Dabadie P. Generation of procoagulant microparticles in cerebrospinal fluid and peripheral blood after traumatic brain injury. *J. Trauma.* 2008; 64 (3): 698-704. DOI: 10.1097/TA.0b013e31816493ad. PMID: 18332810
41. Morel N., Morel O., Delabranche X., Jesel L., Sztark F., Dabadie P., Freyssinet J.M., Toti F. Microparticles during sepsis and trauma. A link between inflammation and thrombotic processes. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2006; 25 (9): 955-966. DOI: 10.1016/j.annfar.2006.04.013. PMID: 16926090
42. Reininger A.J., Heijnen H.F., Schumann H., Specht H.M., Schramm W., Ruggeri Z.M. Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress. *Blood.* 2006; 107 (9): 3537-3545. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0618. PMID: 16449527
43. Mooberry M.J., Key N.S. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A.* 2016; 89 (2): 111-122. DOI: 10.1002/cyto.a.22647. PMID: 25704723
44. Burnier L., Fontana P., Kwak B.R., Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (3): 439-451. DOI: 10.1160/TH08-08-0521. PMID: 19277403
45. Nekludov M., Mobarrez F., Gryth D., Bellander B.M., Wallen H. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe isolated traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2014; 31 (23): 1927-1933. DOI: 10.1089/neu.2013.3168. PMID: 24956150
46. Vikerfors A., Mobarrez F., Bremme K., Holmström M., Ågren A., Eelde A., Bruzelius M., Antovic A., Wallén H., Svenungsson E. Studies of microparticles in patients with the antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus.* 2012; 21 (7): 802-805. DOI: 10.1177/0961203312437809. PMID: 22635239
47. Lustenberger T., Talving P., Kobayashi L., Inaba K., Lam L., Plurad D., Demetriades D. Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury. *Injury.* 2010; 41 (9): 924-928. DOI: 10.1016/j.injury.2010.04.019. PMID: 20471013
48. Cortiana M., Zagara G., Fava S., Seveso M. Coagulation abnormalities in patients with head injury. *J. Neurosurg. Sci.* 1986; 30 (3): 133-138. PMID: 3783267
49. Kutcher M.E., Redick B.J., McCreery R.C., Crane I.M., Greenberg M.D., Cachola L.M., Nelson M.F., Cohen M.J. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (1): 13-19. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256deab. PMID: 22743367
50. Vecht C.J., Minderhoud J.M., Sibinga C.T. Platelet aggregability in relation to impaired consciousness after head injury. *J. Clin. Pathol.* 1975; 28 (10): 814-820. DOI: 10.1136/jcp.28.10.814. PMID: 1214015
51. Saillant N.N., Sims C.A. Platelet dysfunction in injured patients. *Mol. Cell Ther.* 2014; 2: 37. DOI: 10.1186/s40591-014-0037-8. PMID: 26056601
52. Donahue D.L., Beck J., Fritz B., Davis P., Sandoval-Cooper M.J., Thomas S.G., Yount R.A., Walsh M., Ploplis V.A., Castellino F.J. Early platelet dysfunction in a rodent model of blunt traumatic brain injury reflects the acute traumatic coagulopathy found in humans. *J. Neurotrauma.* 2014; 31 (4): 404-410. DOI: 10.1089/neu.2013.3089. PMID: 24040968
53. Lapetina E.G., Cuatrecasas P. Rapid inactivation of cyclooxygenase activity after stimulation of intact platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979; 76 (1): 121-125. DOI: 10.1073/pnas.76.1.121. PMID: 218191
54. Wohlauer M.V., Moore E.E., Thomas S., Sauaia A., Evans E., Harr J., Silliman C.C., Ploplis V., Castellino F.J., Walsh M. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 214 (5): 739-746. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050. PMID: 22520693
55. Mackman N. Tissue-specific hemostasis: role of tissue factor. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6 (2): 303-305. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02873.x. PMID: 18088348
56. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001; 27 (6): 585-592. DOI: 10.1055/s-2001-18864. PMID: 11740682
57. Reilly P., Bullock R. Head injury. pathophysiology and management. 2nd ed. Hodder Arnold; 2005: 129-130. ISBN 0340-80724-5
58. Matta B., Menon D., Turner J. Textbook of neuroanaesthesia and critical care. Chapter: Management of acute head injury. London: Greenwich Medical Media Ltd; 2000: 285-297. ISBN 1-900151-73-1
59. van der Sande J.J., Veltkamp J.J., Boekhout-Mussert R.J., Bouwhuis-Hoogerwerf M.L. Head injury and coagulation disorders. *J. Neurosurg.* 1978; 49 (3): 357-365. DOI: 10.3171/jns.1978.49.3.0357. PMID: 681997
60. Olson J.D., Kaufman H.H., Moake J., O'Gorman T.W., Hoots K., Wagner K., Brown C.K., Gildenberg P.L. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery.* 1989; 24 (6): 825-832. DOI: 10.1097/00006123-198906000-00007. PMID: 2747858
61. Takahashi H., Urano T., Takada Y., Nagai N., Takada A. Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate. *J. Neurosurg.* 1997; 86 (5): 768-772. DOI: 10.3171/jns.1997.86.5.0768. PMID: 9126890
62. Morel N., Morel O., Petit L., Hugel B., Cochard J.F., Freyssinet J.M., Sztark F., Dabadie P. Generation of procoagulant microparticles in cerebrospinal fluid and peripheral blood after traumatic brain injury. *J. Trauma.* 2008; 64 (3): 698-704. DOI: 10.1097/TA.0b013e31816493ad. PMID: 18332810
63. Morel N., Morel O., Delabranche X., Jesel L., Sztark F., Dabadie P., Freyssinet J.M., Toti F. Microparticles during sepsis and trauma. A link between inflammation and thrombotic processes. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2006; 25 (9): 955-966. DOI: 10.1016/j.annfar.2006.04.013. PMID: 16926090
64. Reininger A.J., Heijnen H.F., Schumann H., Specht H.M., Schramm W., Ruggeri Z.M. Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress. *Blood.* 2006; 107 (9): 3537-3545. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0618. PMID: 16449527
65. Mooberry M.J., Key N.S. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A.* 2016; 89 (2): 111-122. DOI: 10.1002/cyto.a.22647. PMID: 25704723
66. Burnier L., Fontana P., Kwak B.R., Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (3): 439-451. DOI: 10.1160/TH08-08-0521. PMID: 19277403
67. Nekludov M., Mobarrez F., Gryth D., Bellander B.M., Wallen H. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe isolated traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2014; 31 (23): 1927-1933. DOI: 10.1089/neu.2013.3168. PMID: 24956150
68. Vikerfors A., Mobarrez F., Bremme K., Holmström M., Ågren A., Eelde A., Bruzelius M., Antovic A., Wallén H., Svenungsson E. Studies of microparticles in patients with the antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus.* 2012; 21 (7): 802-805. DOI: 10.1177/0961203312437809. PMID: 22635239
69. Lustenberger T., Talving P., Kobayashi L., Inaba K., Lam L., Plurad D., Demetriades D. Time course of coagulopathy in isolated severe traumatic brain injury. *Injury.* 2010; 41 (9): 924-928. DOI: 10.1016/j.injury.2010.04.019. PMID: 20471013
70. Cortiana M., Zagara G., Fava S., Seveso M. Coagulation abnormalities in patients with head injury. *J. Neurosurg. Sci.* 1986; 30 (3): 133-138. PMID: 3783267
71. Kutcher M.E., Redick B.J., McCreery R.C., Crane I.M., Greenberg M.D., Cachola L.M., Nelson M.F., Cohen M.J. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (1): 13-19. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256deab. PMID: 22743367
72. Vecht C.J., Minderhoud J.M., Sibinga C.T. Platelet aggregability in relation to impaired consciousness after head injury. *J. Clin. Pathol.* 1975; 28 (10): 814-820. DOI: 10.1136/jcp.28.10.814. PMID: 1214015
73. Saillant N.N., Sims C.A. Platelet dysfunction in injured patients. *Mol. Cell Ther.* 2014; 2: 37. DOI: 10.1186/s40591-014-0037-8. PMID: 26056601
74. Donahue D.L., Beck J., Fritz B., Davis P., Sandoval-Cooper M.J., Thomas S.G., Yount R.A., Walsh M., Ploplis V.A., Castellino F.J. Early platelet dysfunction in a rodent model of blunt traumatic brain injury reflects the acute traumatic coagulopathy found in humans. *J. Neurotrauma.* 2014; 31 (4): 404-410. DOI: 10.1089/neu.2013.3089. PMID: 24040968
75. Lapetina E.G., Cuatrecasas P. Rapid inactivation of cyclooxygenase activity after stimulation of intact platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979; 76 (1): 121-125. DOI: 10.1073/pnas.76.1.121. PMID: 218191
76. Wohlauer M.V., Moore E.E., Thomas S., Sauaia A., Evans E., Harr J., Silliman C.C., Ploplis V., Castellino F.J., Walsh M. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 214 (5): 739-746. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050. PMID: 22520693

55. Castellino F.J., Chapman M.P., Donahue D.L., Thomas S., Moore E.E., Wohlaue M.V., Fritz B., Yount R., Ploplis V., Davis P., Evans E., Walsh M. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (5): 1169–1176. DOI: 10.1097/TA.0000000000000216. PMID: 24747445
56. Davis P.K., Musunuru H., Walsh M., Cassady R., Yount R., Losiniecki A., Moore E.E., Wohlaue M.V., Howard J., Ploplis V.A., Castellino F.J., Thomas S.G. Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy. *Neurocrit. Care.* 2012; 18 (2): 201–208. DOI: 10.1007/s12028-012-9745-6. PMID: 22847397
57. Briggs A., Gates J.D., Kaufman R.M., Calahan C., Gormley W.B., Havens J.M. Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury. *J. Surg. Res.* 2015; 193 (2): 802–806. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.016. PMID: 25218281
58. Joseph B., Aziz H., Zangbar B., Kulvatunyou N., Pandit V., O'Keeffe T., Tang A., Wynne J., Friese R.S., Rhee P. Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defied by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (1): 121–125. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182a9cc95. PMID: 24368366
59. Massaro A.M., Doerfler S., Nawalinski K., Michel B., Driscoll N., Ju C., Patel H., Quattrone F., Frangos S., Maloney-Wilensky E., Sean Grady M., Stein S.C., Kasner S.E., Kumar M.A. Thromboelastography defies late hypercoagulopathy after TBI: a pilot study. *Neurocrit. Care.* 2015; 22 (1): 45–51. DOI: 10.1007/s12028-014-0051-3. PMID: 25127903
60. Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (3): 355–362. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3558. PMID: 25599342
61. Ramlackhansingh A.F., Brooks D.J., Greenwood R.J., Bose S.K., Turkheimer F.E., Kinnunen K.M., Gentleman S., Heckemann R.A., Gunanayagam K., Gelosa G., Sharp D.J. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 2011; 70 (3): 374–383. DOI: 10.1002/ana.22455. PMID: 21710619
62. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 93-96. ISBN 978-5-9704-1319-7
63. Russo M.V., McGavern D.B. Immune surveillance of the CNS following infection and injury. *Trends Immunol.* 2015; 36 (10): 637–650. DOI: 10.1016/j.it.2015.08.002. PMID: 26431941
64. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81 (1): 1–5. DOI: 10.1189/jlb.0306164. PMID: 17032697
65. Morgan B.P. Mechanisms of tissue damage by the membrane attack complex of complement. *Complement Inflamm.* 1989; 6 (2): 104–111. DOI: 10.1159/000463082. PMID: 2656078
66. Martel C., Cointe S., Maurice P., Matar S., Ghitescu M., Thérout P., Bonnefoy A. Requirements for membrane attack complex formation and anaphylatoxins binding to collagen-activated platelets. *PLoS One.* 2011; 6 (4): e18812. DOI: 10.1371/journal.pone.0018812. PMID: 21526204
67. Morgan B.P. The membrane attack complex as an inflammatory trigger. *Immunobiology.* 2016; 221 (6): 747–751. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.04.006. PMID: 25956457
68. Bellander B.M., von Holst H., Fredman P., Svensson M. Activation of the complement cascade and increase of clusterin in the brain following a cortical contusion in the adult rat. *J. Neurosurg.* 1996; 85 (3): 468–475. DOI: 10.3171/jns.1996.85.3.0468. PMID: 8751634
69. Bellander B.M., Singhrao S.K., Ohlsson M., Mattsson P., Svensson M. Complement activation in the human brain after traumatic head injury. *J. Neurotrauma.* 2001; 18 (12): 1295–1311. DOI: 10.1089/08977150152725605. PMID: 11780861
70. Stahel P.F., Morganti-Kossmann M.C., Kossmann T. The role of the complement system in traumatic brain injury. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1998; 27 (3): 243–256. DOI: 10.1016/S0165-0173(98)00015-0. PMID: 9729408
71. Rostami E., Davidsson J., Gyorgy A., Agoston D.V., Risling M., Bellander B.M. The terminal pathway of the complement system is activated in focal penetrating but not in mild diffuse traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2013; 30 (23): 1954–1965. DOI: 10.1089/neu.2012.2583. PMID: 23808389
72. Bellander B.M., Olafsson I.H., Ghatan P.H., Bro Skejo H.P., Hansson L.O., Wanecek M., Svensson M.A. Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B. *Acta Neurochir. (Wien).* 2011; 153 (1): 90–100. DOI: 10.1007/s00701-010-0737-z. PMID: 20686797
73. Christiaans S.C., Wagener B.M., Esmon C.T., Pittet J.F. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2013; 305 (7): L455–L466. DOI: 10.1152/ajplung.00093.2013. PMID: 23911436
74. Kushimoto S., Shibata Y., Yamamoto Y. Implications of fibrinogenolysis in patients with closed head injury. *J. Neurotrauma.* 2003; 20 (4): 357–363. DOI: 10.1089/089771503765172318. PMID: 12866815
75. Tian H.L., Chen H., Wu B.S., Cao H.L., Xu T., Hu J., Wang G., Gao W.W., Lin Z.K., Chen S.W. D-Dimer as a predictor of progressive hemorrhagic
55. Castellino F.J., Chapman M.P., Donahue D.L., Thomas S., Moore E.E., Wohlaue M.V., Fritz B., Yount R., Ploplis V., Davis P., Evans E., Walsh M. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (5): 1169–1176. DOI: 10.1097/TA.0000000000000216. PMID: 24747445
56. Davis P.K., Musunuru H., Walsh M., Cassady R., Yount R., Losiniecki A., Moore E.E., Wohlaue M.V., Howard J., Ploplis V.A., Castellino F.J., Thomas S.G. Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy. *Neurocrit. Care.* 2012; 18 (2): 201–208. DOI: 10.1007/s12028-012-9745-6. PMID: 22847397
57. Briggs A., Gates J.D., Kaufman R.M., Calahan C., Gormley W.B., Havens J.M. Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury. *J. Surg. Res.* 2015; 193 (2): 802–806. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.016. PMID: 25218281
58. Joseph B., Aziz H., Zangbar B., Kulvatunyou N., Pandit V., O'Keeffe T., Tang A., Wynne J., Friese R.S., Rhee P. Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defied by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (1): 121–125. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182a9cc95. PMID: 24368366
59. Massaro A.M., Doerfler S., Nawalinski K., Michel B., Driscoll N., Ju C., Patel H., Quattrone F., Frangos S., Maloney-Wilensky E., Sean Grady M., Stein S.C., Kasner S.E., Kumar M.A. Thromboelastography defies late hypercoagulopathy after TBI: a pilot study. *Neurocrit. Care.* 2015; 22 (1): 45–51. DOI: 10.1007/s12028-014-0051-3. PMID: 25127903
60. Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (3): 355–362. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3558. PMID: 25599342
61. Ramlackhansingh A.F., Brooks D.J., Greenwood R.J., Bose S.K., Turkheimer F.E., Kinnunen K.M., Gentleman S., Heckemann R.A., Gunanayagam K., Gelosa G., Sharp D.J. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 2011; 70 (3): 374–383. DOI: 10.1002/ana.22455. PMID: 21710619
62. Ярилин А.А. Иммунология. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2010: 93-96. ISBN 978-5-9704-1319-7. [In Russ.]
63. Russo M.V., McGavern D.B. Immune surveillance of the CNS following infection and injury. *Trends Immunol.* 2015; 36 (10): 637–650. DOI: 10.1016/j.it.2015.08.002. PMID: 26431941
64. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81 (1): 1–5. DOI: 10.1189/jlb.0306164. PMID: 17032697
65. Morgan B.P. Mechanisms of tissue damage by the membrane attack complex of complement. *Complement Inflamm.* 1989; 6 (2): 104–111. DOI: 10.1159/000463082. PMID: 2656078
66. Martel C., Cointe S., Maurice P., Matar S., Ghitescu M., Thérout P., Bonnefoy A. Requirements for membrane attack complex formation and anaphylatoxins binding to collagen-activated platelets. *PLoS One.* 2011; 6 (4): e18812. DOI: 10.1371/journal.pone.0018812. PMID: 21526204
67. Morgan B.P. The membrane attack complex as an inflammatory trigger. *Immunobiology.* 2016; 221 (6): 747–751. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.04.006. PMID: 25956457
68. Bellander B.M., von Holst H., Fredman P., Svensson M. Activation of the complement cascade and increase of clusterin in the brain following a cortical contusion in the adult rat. *J. Neurosurg.* 1996; 85 (3): 468–475. DOI: 10.3171/jns.1996.85.3.0468. PMID: 8751634
69. Bellander B.M., Singhrao S.K., Ohlsson M., Mattsson P., Svensson M. Complement activation in the human brain after traumatic head injury. *J. Neurotrauma.* 2001; 18 (12): 1295–1311. DOI: 10.1089/08977150152725605. PMID: 11780861
70. Stahel P.F., Morganti-Kossmann M.C., Kossmann T. The role of the complement system in traumatic brain injury. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1998; 27 (3): 243–256. DOI: 10.1016/S0165-0173(98)00015-0. PMID: 9729408
71. Rostami E., Davidsson J., Gyorgy A., Agoston D.V., Risling M., Bellander B.M. The terminal pathway of the complement system is activated in focal penetrating but not in mild diffuse traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2013; 30 (23): 1954–1965. DOI: 10.1089/neu.2012.2583. PMID: 23808389
72. Bellander B.M., Olafsson I.H., Ghatan P.H., Bro Skejo H.P., Hansson L.O., Wanecek M., Svensson M.A. Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B. *Acta Neurochir. (Wien).* 2011; 153 (1): 90–100. DOI: 10.1007/s00701-010-0737-z. PMID: 20686797
73. Christiaans S.C., Wagener B.M., Esmon C.T., Pittet J.F. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2013; 305 (7): L455–L466. DOI: 10.1152/ajplung.00093.2013. PMID: 23911436
74. Kushimoto S., Shibata Y., Yamamoto Y. Implications of fibrinogenolysis in patients with closed head injury. *J. Neurotrauma.* 2003; 20 (4): 357–363. DOI: 10.1089/089771503765172318. PMID: 12866815
75. Tian H.L., Chen H., Wu B.S., Cao H.L., Xu T., Hu J., Wang G., Gao W.W., Lin Z.K., Chen S.W. D-Dimer as a predictor of progressive hemorrhagic

- injury in patients with traumatic brain injury: analysis of 194 cases. *Neurosurg. Rev.* 2010; 33 (3): 359-365. DOI: 10.1007/s10143-010-0251-z. PMID: 20349100
76. Kushimoto S., Yamamoto Y., Shibata Y., Sato H., Koido Y. Implications of excessive fibrinolysis and alpha(2)-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 2001; 49 (5): 1084-1089. DOI: 10.1097/00006123-200111000-00011. PMID: 11846901
 77. Auer L. Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma. I. *Acta Neurochir. (Wien).* 1978; 43 (1-2): 51-59. DOI: 10.1007/BF01809225. PMID: 707171
 78. Auer L.M., Ott E. Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma II. Platelet function. *Acta Neurochir. (Wien).* 1979; 49 (3-4): 219-226. DOI: 10.1007/BF01808961. PMID: 517179
 79. Touho H., Hirakawa K., Hino A., Karasawa J., Ohno Y. Relationship between abnormalities of coagulation and fibrinolysis and postoperative intracranial hemorrhage in head injury. *Neurosurgery.* 1986; 19 (4): 523-531. DOI: 10.1227/00006123-198610000-00005. PMID: 3785592
 80. Crone K.R., Lee K.S., Kelly D.L.Jr. Correlation of admission fibrin degradation products with outcome and respiratory failure in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 1987; 21 (4): 532-536. DOI: 10.1227/00006123-198710000-00015. PMID: 3683787
 81. Selladurai B.M., Vickneswaran M., Duraisamy S., Atan M. Coagulopathy in acute head injury: a study of its role as a prognostic indicator. *Br. J. Neurosurg.* 1997; 11 (5): 398-404. DOI: 10.1080/02688699745880. PMID: 9474270
- injury in patients with traumatic brain injury: analysis of 194 cases. *Neurosurg. Rev.* 2010; 33 (3): 359-365. DOI: 10.1007/s10143-010-0251-z. PMID: 20349100
76. Kushimoto S., Yamamoto Y., Shibata Y., Sato H., Koido Y. Implications of excessive fibrinolysis and alpha(2)-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 2001; 49 (5): 1084-1089. DOI: 10.1097/00006123-200111000-00011. PMID: 11846901
 77. Auer L. Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma. I. *Acta Neurochir. (Wien).* 1978; 43 (1-2): 51-59. DOI: 10.1007/BF01809225. PMID: 707171
 78. Auer L.M., Ott E. Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma II. Platelet function. *Acta Neurochir. (Wien).* 1979; 49 (3-4): 219-226. DOI: 10.1007/BF01808961. PMID: 517179
 79. Touho H., Hirakawa K., Hino A., Karasawa J., Ohno Y. Relationship between abnormalities of coagulation and fibrinolysis and postoperative intracranial hemorrhage in head injury. *Neurosurgery.* 1986; 19 (4): 523-531. DOI: 10.1227/00006123-198610000-00005. PMID: 3785592
 80. Crone K.R., Lee K.S., Kelly D.L.Jr. Correlation of admission fibrin degradation products with outcome and respiratory failure in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 1987; 21 (4): 532-536. DOI: 10.1227/00006123-198710000-00015. PMID: 3683787
 81. Selladurai B.M., Vickneswaran M., Duraisamy S., Atan M. Coagulopathy in acute head injury: a study of its role as a prognostic indicator. *Br. J. Neurosurg.* 1997; 11 (5): 398-404. DOI: 10.1080/02688699745880. PMID: 9474270

Поступила 09.07.18

Received 09.07.18

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»
осуществляет набор на сертификационный цикл повышения квалификации врачей
по специальности «Анестезиология и реаниматология» (144 ч)**

Стоимость обучения – 20000 рублей.

Начало цикла 5 ноября 2018 года.

По завершении обучения выдаются: сертификат специалиста и удостоверение о повышении квалификации.

Перечень документов для оформления договора на обучение:

1. Для физических лиц:

- паспорт;
- диплом об образовании;
- документ о первичной специализации (ординатура, интернатура, проф. переподготовка);
- сертификат специалиста;
- удостоверение о повышении квалификации за последние 5 лет;
- копия трудовой книжки, заверенная в отделе кадров (для совместителей — справка с места работы, для военных — послужной список).

2. Для юридических лиц:

- гарантийное письмо от руководителя учреждения с указанием реквизитов организации;
- паспорт;
- диплом об образовании;
- документ о первичной специализации (ординатура, интернатура, проф. переподготовка);
- сертификат специалиста;
- удостоверение о повышении квалификации за последние 5 лет;
- копия трудовой книжки, заверенная в отделе кадров (для совместителей — справка с места работы, для военных — послужной список).

Заявку на обучение направлять в организационно-методический отдел института высшего и дополнительного профессионального образования:

107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 «НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского».

Тел./факс: (495) 650-96-77 • E-mail: or_org@mail.ru

Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор)

Е. А. Черневская, Н. В. Белобородова

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

Gut Microbiome in Critical Illness (Review)

Ekaterina A. Chernevskaya, Natalia V. Beloborodova

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

Радикальные изменения в составе, разнообразии и метаболической активности микробиоты кишечника пациентов в критическом состоянии с большой вероятностью отрицательно влияют на исход лечения. Дисфункция микробиоты может быть предиктором и, возможно, основной причиной инфекционных осложнений и сепсиса. В клинике используют объективные шкалы оценки тяжести состояния пациента, включающие специфические параметры нарушений органов и систем, однако функция микробиоты не считается специфичной и, поэтому, не оценивается. Технические возможности последнего десятилетия позволили охарактеризовать кишечную микробиоту, что способствовало пониманию происходящих процессов. Авторы провели анализ данных о роли микробиоты кишечника как метаболического «реактора» при критических состояниях, возможных осложнениях, связанных с дисбалансом «вредных» и «полезных» бактерий, а также рассмотрели потенциал целевой терапии, направленной непосредственно на коррекцию микробиоты кишечника. Для поиска статей были использованы базы данных Scopus и Web of Science с 2001 по 2018 год: (Gut Microbiota) AND (Critically ill OR Intensive care unit), взяты ключевые слова для поиска: микробиота кишечника, метаболизм, сепсис, антибиотики, пациенты в критическом состоянии, полиорганная недостаточность. Ряд вопросов в понимании взаимодействия кишечной микробиоты и организма хозяина остается открытым. Необходимо учитывать вмешательство микробного метаболизма при оценке метаболома пациентов с сепсисом. Среди низкомолекулярных соединений, обнаруженных в крови пациентов с сепсисом, особое внимание заслуживают молекулы, которые можно отнести к «общим метаболитам» человека и бактерий, например продукты биodeградации ароматических соединений, содержание которых многократно увеличивается в крови пациентов с сепсисом. Следует учитывать и моделировать в экспериментах изменения внутренней среды человека, которые происходят во время радикальной перестройки микробиома пациентов в критическом состоянии. Такой подход открывает новые перспективы для объективного мониторинга заболеваний, проводя оценку метаболического профиля в определенный момент времени на основе интегральных показателей, отражающих состояние системы микробиом/метаболизм, что в будущем обеспечит новые мишени для терапевтического воздействия.

Ключевые слова: микробиом кишечника; критические состояния; ароматические микробные метаболиты; метаболом; органная дисфункция; сепсис

Radical changes in the composition, diversity and metabolic activity of gut microbiome in critically ill patients most probably affect adversely the outcome of treatment. Microbiota dysfunction may be a predictor and presumably the main cause of infectious complications and sepsis. Clinicians use objective scales for evaluation of patient condition severity including specific parameters of disorders of organs and systems; however, microbiota function is not considered specific and, hence, not evaluated. Technical capabilities of the recent decade have allowed characterizing the intestinal microbiota and that helped understanding the ongoing processes. The authors have analyzed data about the role of intestinal microbiota as a metabolic 'reactor' during critical states, possible complications related to misbalance of 'harmful' and 'beneficial' bacteria, and examined potential of a targeted therapy aimed directly at correction of intestinal microbiota. Search for papers was carried out using Scopus and Web of Science databases 2001 to 2018 years: (Gut Microbiota) AND (Critically ill OR Intensive care unit), key words taken for the search were: intestinal microbiota, metabolism, sepsis, antibiotics, critically ill patients, multiple organ failure. A number of questions in understanding of the interaction between gut microbiome and host remain open. It is necessary to take into account interference of microbial metabolism while assessing metabolome of patients with sepsis. Among low-molecular compounds found in blood of sepsis patients, special attention should be paid to molecules that can be classified as 'common metabolites' of humans and bacteria, for example, degradation products of aromatic compounds, which many-fold rise in blood of septic patients. It is necessary to take into consideration and experimentally

Адресс для корреспонденции:

Екатерина Черневская
E-mail: chea05@inbox.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Chernevskaya
E-mail: chea05@inbox.ru

model changes in the human internal environment, which occur during radical transformation of microbiome in critically ill patients. Such approach brings in new prospects for objective monitoring of diseases by evaluating metabolic profile at a particular moment of time based on integral indices reflecting the status of microbiome/metabolome system, which will supply new targets for therapeutic intervention in future.

Keywords: *gut microbiome; critical states; aromatic microbial metabolites; metabolome; organ dysfunction; sepsis*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-96-119

Микробиом в норме

Микробиом кишечника — «черный ящик», привлекающий в настоящее время внимание исследователей для «расшифровки» и понимания патогенеза многих заболеваний. Более 70% видов микроорганизмов не поддаются микробиологическому культивированию, то есть не могут быть выделены в чистой культуре на искусственных питательных средах и идентифицированы. Технологический прорыв позволил шагнуть от простого определения микроорганизмов до понимания их функций и взаимодействия внутри организма. Позволяющие проанализировать всю совокупность процессов, происходящих в клетке или целом живом организме — омиксные технологии (геномика, транскриптомика, метабеномное секвенирование, протеомика и метаболомика) полностью трансформировали наши представления о составе и функции «невидимого органа» [1]. Широкое распространение микробиомных исследований стало возможным около 10 лет назад с появлением высокопроизводительных секвенаторов нового поколения (NGS), которые позволяют за короткие сроки массово расшифровывать совокупный геном микробиомов — метабеном. Сегодня для высокопроизводительного секвенирования нуклеотидных последовательностей микроорганизмов используется ген 16S рРНК. Этот ген кодирует одну из РНК, составляющих основу бактериальных рибосом, и присутствует в геномах всех известных микроорганизмов. При этом его структура достаточно консервативна, но вариабельные видоспецифичные участки позволяют идентифицировать микроорганизмы различной систематической принадлежности. Схема исследования достаточно проста, но трудоемка: на первом этапе из образца выделяют ДНК, затем получают так называемую геномную библиотеку, содержащую копии гена 16S рРНК, принадлежащие различным бактериям. Библиотеку «читают» с использованием высокопроизводительных секвенаторов, обеспечивающих получение нескольких тысяч нуклеотидных последовательностей гена 16S рРНК для каждого из образцов. Следующий этап — анализ огромного массива полученных данных с помощью методов биоинформатики. Результаты представляют способом, наиболее подходящим в каждом конкретном случае. Внедрение более современных технологий, в частности нанопоровое секвенирование позволяет быстро выполнять идентификацию

Microbiome in Health

Gut microbiome is a 'black box' currently attracting attention of researchers for 'decoding' and understanding of pathogenesis of many diseases. Over 70% of species of microorganisms are nonculturable, i.e. cannot be isolated as a pure culture on an artificial nutrient medium and identified. Technological breakthrough has allowed to make a step from simple identification of microorganisms to understanding of their functions and interaction inside body. Allowing analyzing the whole totality of processes occurring in a cell or an intact live organism, omics technologies (genomics, transcriptomics, metagenomic sequencing, proteomics, and metabolomics) have fully changed our concepts about the composition and function of the 'invisible organ' [1]. Widespread distribution of microbiomic studies has become possible about 10 years ago with emergence of high-performance new-generation sequencing (NGS), allowing transcribing in mass the collective genome of microbiomes — metagenome. Nowadays, for a high-performance sequencing of nucleotide sequences of microorganisms the 16S rRNA gene is employed. This gene encodes highly specific RNA of bacterial ribosomes and is present in genomes of all known microorganisms. Besides, its structure is quite conservative, but variable orphan regions allow identifying microorganisms of different species and strains. The study pattern is quite simple, but rather laborious: at the first stage, DNA is isolated from a sample, then a so-called genome library containing copies of gene 16S rRNA belonging to different bacteria is obtained. The library is 'read' using high-performance sequencers providing reception of several thousand nucleotide sequences of gene 16S rRNA for each one of samples. The next stage is analysis of a huge body of received data with the help of bioinformatics techniques. Results are represented in a way most suitable in each particular case. Introduction of latest technologies, in particular, nanopore sequencing, allows fast identification of bacteria in samples and finding markers of resistance to antimicrobial drugs within 5–10 minutes while a sequencer itself weighs less than 100 grams and can fit a pocket. This method is currently undergoing clinical testing [2].

The human microbiome project (HMP) was initiated in 2008 by the US National Institute of Health (NIH) aiming at isolation and characterization of microorganisms in health and disease [3]. The ultimate goal of the project was finding a connection between

бактерий в образцах и находить маркеры резистентности к антимикробным препаратам в течение 5–10 минут, а сам секвенатор весит менее 100 грамм и может поместиться в кармане. В настоящее время идет клиническая апробация данного метода [2].

Проект изучения человеческого микробиома (НМР) был инициирован в 2008 Национальным институтом здравоохранения США (NIH) с целью выделения и характеристики микроорганизмов в норме и патологии [3]. Конечной целью проекта являлось выявление связи человеческого микробиома со здоровьем человека или болезнью. Однако спустя 10 лет мы по-прежнему на пути к решению поставленных задач.

Микробиом человека — совокупность более 10^{14} микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы), которые колонизируют кожу, ротовую полость, легкие, репродуктивную систему и желудочно-кишечный тракт, что в несколько десятков раз превышает количество клеток макроорганизма [4, 5].

Исследуя функцию и разнообразие микробиома у здоровых взрослых было обнаружены таксономические изменения в составе микробного сообщества в разных анатомических участках одного и того же человека, а также существенные изменения в одноименных локусах у разных людей [6]. При этом микробиом кишечника — самый сложный, разнообразный и метаболически активный «орган», оказывающий комплексное воздействие на организм человека. Микробиом уникален для каждого человека наподобие «отпечатка пальцев», позволяющего распознавать более 80% индивидуумов в популяции независимо от среды обитания, образа жизни, питания и приема лекарственных препаратов [7]. В аналогичных патофизиологических условиях, несмотря на вариации состава между индивидуумами функции микробиома сохраняются [8].

В микробиоте человека преобладают 4 из 50 известных типов бактерий (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*) [9], при этом присутствует много уникальных бактериальных генов [10], что приводит к высокой степени функциональной избыточности [11]. Микробиом преимущественно состоит из бактерий, относящихся к двум типам — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, участвующих в регуляции метаболизма липидов и желчных кислот и поддерживающих гомеостаз энергетического обмена [12]. Профили утилизации поли- и олигосахаридов различны у микроорганизмов, входящих в состав данных типов, что предположительно находит отражение в метаболической структуре синтеза летучих жирных кислот. В попытке упростить модель, описывающую микробиоту, исследователи сосредоточили свое внимание на характеристике соотношения *Bacteroides*/*Firmicutes* (B/F). Показано, что в европейской популяции, численное соотношение B/F может изменяться с возрастом [13]. Состав микробиоты кишечника российской

human microbiome and human health or disease. However, 10 years later we are still on the way towards solving the postulated problems.

Human microbiome is a totality of more than 10^{14} microorganisms (bacteria, viruses, fungi), which colonize skin, mouth, lungs, reproductive system, and gastrointestinal tract, and which several dozen times exceeds the quantity of cells of a macroorganism [4, 5].

Study of the function and diversity of microbiome in healthy adults discovered taxonomical changes in the composition of microbial community in different anatomic areas of one and the same person as well as significant changes in loci of the same name in different people [6]. In addition to the above, intestinal microbiome is the most complex, versatile and metabolically active 'organ' rendering a comprehensive impact on human body. Microbiome is unique for each and every person like a 'fingerprint' allowing identifying more than 80% of individuals in a population regardless of habitat, lifestyle, nutrition, or use of medicinal drugs [7]. In similar pathophysiological conditions, in spite of composition variations between individuals, microbiome functions are retained [8].

In human microbiota, 4 of 50 known types of bacteria are predominant (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, and *Proteobacteria*) [9]; at the same time, many unique bacterial genes are present [10], resulting in a high functional redundancy [11]. Microbiome consists mostly of bacteria belonging to two types — *Bacteroidetes* and *Firmicutes*, which are involved in the regulation of lipid and bile acid metabolism and maintaining energy exchange homeostasis [12]. The profiles of utilization of poly- and oligosaccharides differ in microorganisms belonging to those types, which is presumably reflected in the metabolic structure of volatile fatty acid synthesis. Attempting to simplify the model describing microbiota, researchers focused their attention to characterization of *Bacteroides*/*Firmicutes* (B/F) correlation. It has been shown that in the European population, the numeric correlation B/F may change with age [13]. The composition of gut microbiome of Russian population differs from European and Asian, a predominant quantity of *Firmicutes* bacterial has been noted [14]. It is difficult to divide these groups clearly into human 'beneficial' and 'harmful' microorganisms, but, traditionally, representatives of normal human microbiota including bacteria species *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* are considered 'beneficial' while *Bacillus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* spp. etc. are considered 'harmful'/opportunistic pathogenic; a tabulated summary is given in table 1.

Equilibrium (stability and diversity) of microbiota in normal physiological conditions is maintained by symbiotic interrelations of hundreds of species of bacteria with macroorganism cells, which plays an essential role in supporting human ecosystem. Since the first hours of baby's life, bacteria interact with epithe-

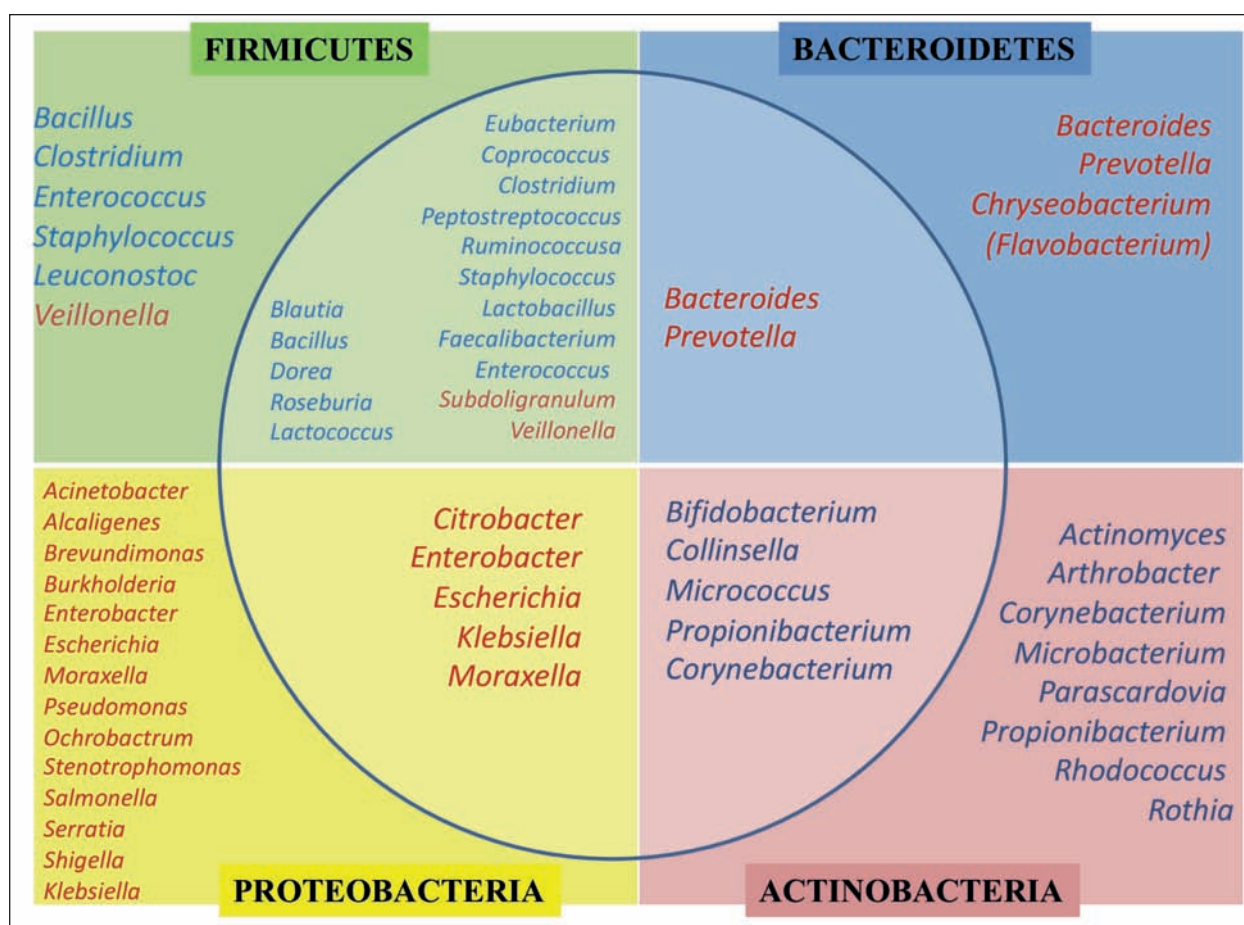


Рис. 1. Четыре типа микроорганизмов, преобладающих в микробиоте человека.

Fig. 1. Four dominant types of bacteria in human microbiota.

Note. The main representatives of the normal microbiota are shown inside the circle, opportunistic pathogenic microorganisms are shown on the periphery.

Примечание. В центре — основные представители нормальной микробиоты, на периферии — условно-патогенные.

популяции отличается от европейской и азиатской, отмечено преобладающее количество бактерий типа *Firmicutes* [14]. Трудно четко разделить эти группы на «полезные» и «вредные» для человека микроорганизмы, но традиционно принято считать «полезными» представителей нормальной микробиоты человека, включающие бактерии рода *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* и «вредные»/условно-патогенные микроорганизмы — *Bacillus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* spp. и др., сводная информация приведена на рис. 1.

Эквилибрум (стабильность и разнообразие) микробиоты в нормальных физиологических условиях поддерживается симбиотическими взаимоотношениями сотен видов бактерий с клетками макроорганизма, что играет ключевую роль в обеспечении экосистемы человека. С первых часов жизни ребенка бактерии взаимодействуют с эпителиальными и иммунными структурами кишечника, активируя иммунную систему макроорганизма [15, 16].

Ряд доклинических работ показывает защитную функцию микробиома в отношении условно-

патогенных микроорганизмов, активируя иммунную систему макроорганизма [15, 16].

А number of preclinical studies show the protective function of microbiome in respect of opportunistic pathogenic bacteria during the whole life. In a study on 500 healthy volunteers, differences in metabolic microbiome-cytokine-associated pathways led to differentiated triggering of immune response to specific types of microorganisms, such as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, and *Candida albicans* [17]. Supposedly, it is the proinflammatory immunity that might be the necessary component of establishing and maintaining homeostasis between the human body and its microbiota [18].

Commensals (microorganisms that live in close interrelation with the body without causing harm thereto) are usually beneficial to the host. They regulate innate and adaptive immune responses, render influence on the threshold of activation of pathogenic stimuluses largely thanks to small molecules mediating host-microorganism interaction [19]. By that, they prevent colonization by pathogenic species. Short-chain fatty acids (SCFA), which in domestic literature

патогенных микроорганизмов на протяжении всей жизни. Так, в исследовании у 500 здоровых добровольцев различия в метаболических микробиом-цитокин — ассоциированных путях приводили к дифференцированному запуску иммунного ответа на определенные виды микроорганизмов, такие как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* и *Candida albicans* [17]. Предположительно, именно провоспалительный иммунитет может быть необходимым компонентом установления и поддержания состояния гомеостаза между организмом человека и его микробиотой [18].

Комменсальные микроорганизмы (живущие в тесной взаимосвязи с организмом, не причиняя им при этом вреда), как правило, приносят пользу хозяину. Они регулируют врожденные и адаптивные иммунные ответы, влияют на порог активации патогенных стимулов в большей степени за счет малых молекул, которые опосредуют взаимодействие хозяин-микроорганизм [19]. Тем самым они предотвращают колонизацию патогенными видами. Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), которые в отечественной литературе чаще называют летучие жирные кислоты (ЛЖК), являются классическим примером того, как молекулы бактериального происхождения, способствуют иммунному гомеостазу кишечника [20]. ЛЖК служат источником энергии для эпителиальных клеток кишечника, модулируют продукцию цитокинов, индуцируют увеличение регуляторных Т-клеток. Ряд других метаболитов также оказывает влияние на функционирование организма, например ароматическая аминокислота триптофан, поступающая с пищей. Триптофан метаболизируется бактериями кишечника, в результате чего образуются различные производные, в том числе индолпропионовая кислота, которая легко абсорбируется через кишечный эпителий и поступает в кровоток. При этом биологическая активность индолпропионовой кислоты, как и многих других малых молекул микробного происхождения, интенсивно изучается [21].

Гены «полезных» резидентных микроорганизмов включены в генофонд хозяина [22], однако, при определенных условиях обычно безвредные бактерии преодолевают защиту хозяина, проникают через анатомические барьеры, покидают характерные локусы и становятся патогенными, так как приводят к тяжелой инфекции и сепсису [23]. Обобщая многочисленные данные литературы, исследователи приходят к пониманию важности колонизационной резистентности и метаболической активности микробиоты кишечника для оптимального физиологического состояния организма, называя это явление интеграцией метаболизма человека и его микробиома [24].

Микробиом при критических состояниях.

Традиционно в реанимационных отделениях идет серьезная борьба с микробами, используются самые мощные антисептики, многокомпонентные

are more frequently referred to as volatile fatty acids (VFA), are a classic example of how molecules of bacterial origin assist immune homeostasis of bowels [20]. VFA are a source of energy for epithelial cells of bowels, they modulate production of cytokines, induce increase of regulatory T-cells. A number of other metabolites also render influence on body functioning, for instance, aromatic amino acid tryptophan entering with food. Tryptophan is metabolized by intestinal bacteria to produce various derivatives including indole propionic acid that is easily absorbed through intestinal epithelium and enters blood flow. The biological activity of indole propionic acid, same as of many other small molecules of microbial origin, is intensively studied [21].

Genes of 'beneficial' resident microorganisms are included in the host's gene pool [22]; however, in certain circumstances, usually harmless bacteria overcome host's defense, penetrate through anatomic barriers, leave characteristic loci, and become pathogenic because they lead to severe infection and sepsis [23]. Generalizing numerous literature data, researchers began to realize the importance of colonization resistance and metabolic activity of gut microbiome for optimal physiological state of the body, referring to this phenomenon as integration of human metabolism and his microbiome [24].

Microbiome during Critical Conditions. Traditionally, ICU carry out a serious struggle against microbes using the most potent antiseptics, multi-component antibacterial therapies targeted against resistant hospital strains. There is no end to this confrontation and this fight cannot be won without in-depth understanding of microbiome disturbance mechanisms in ICU patients.

Radical changes in the qualitative and quantitative composition of microorganisms in critically ill patients are caused, first of all, by hypoxia, hypercapnia, use of drugs suppressing gastric secretion, vasoactive agents, sedation and analgesia compromising GIT motion, deficit of nutrients in bowels due to parenteral and enteral feeding having a composition that is insufficient for microbiota, for example, indigestible carbohydrates, and, of course, use of antibiotics [25]. Microbiota struggles intensively for survival in natural biocenoses, first of all, in bowel, but during critical conditions of the macroorganism, the activity of this 'metabolic reactor' in the patient's body is aimed at survival of microbiota — at the expense of the host [24]. It has been shown that in critically ill patients disturbed microbiota composition in a proximal bowel is a predictor of nosocomial infections, in which etiology of the same microorganisms prevails, wherein a therapeutic intervention targeting the bowel might reduce incidence of infectious complications and mortality [26].

In adverse situations, microbial biofilms of symbiotic species are the first to be destroyed, for instance, bifid, lactic bacteria stop their activity or disappear completely (dysbiosis), while others, for example, En-

схемы антибактериальной терапии, направленные против резистентных госпитальных штаммов. Этому противостоянию не видно конца, и нельзя выйти победителем в этой борьбе без глубинного понимания механизмов нарушения микробиома у пациентов реанимационных отделений.

Радикальные изменения качественного и количественного состава микроорганизмов у пациентов в критическом состоянии, обусловлены прежде всего гипоксией, гиперкапнией, использованием препаратов, угнетающих секрецию желудка, вазоактивных агентов, седацией и анальгезией, нарушающих моторику ЖКТ, недостатком нутриентов в кишечнике, вследствие парентерального и энтерального питания с недостаточным для микробиоты составом, например неперевариваемыми углеводами, и, конечно, применением антибиотиков [25]. Микробиота активно борется за выживание в естественных биоценозах, прежде всего — в кишечнике, но при критических состояниях макроорганизма деятельность этого «метаболического реактора» в организме больного направлена на выживаемость микробиоты — за счет хозяина [24]. Показано, что у пациентов в критическом состоянии нарушение состава микробиоты в проксимальных отделах кишечника служит предиктором нозокомиальных инфекций, в этиологии которых преобладают те же микроорганизмы, при этом терапевтическое воздействие на кишечник, способно снизить частоту инфекционных осложнений и летальность [26].

При неблагоприятных условиях прежде всего разрушаются микробные биопленки симбиотических видов, например бифидо-, лактобактерии прекращают свою жизнедеятельность или исчезают совсем (дисбиоз), а другие, например, энтеробактерии, стафилококки — вместо естественных биотопов формируют биопленки в верхних отделах пищеварительного тракта (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке), что проявляется несостоятельностью кишечного барьера и интоксикацией. Покинув биопленки, выжившие бактерии в планктонной форме циркулируют в крови «в поиске» более благоприятных условий, что регистрируется как «бактериемия». Устойчивые к факторам защиты (в том числе — к антибиотикам) бактерии «оседают» на микротромбах, в экссудате, поврежденном эпителии/эндотелии, формируя гнойно-воспалительные очаги во внутренней среде организма человека («септикопиемия») [24].

Современные методы позволяют оценить микробное сообщество в целом, включая некультивируемые виды микроорганизмов, однако крайне ограниченное число работ посвящено изучению микробиома кишечника при критических состояниях [27, 28]. Единичные исследования характеризуют динамические изменения кишечной микробиоты при продолжительном пребывании в ОРИТ, когда микроорганизмы оказываются в условиях беспрецедентной экологической катастрофы,

terobacteriaceae, Staphylococci — instead of natural biotopes, form biofilms in upper alimentary tract (small bowel bacterial overgrowth syndrome), which manifests in intestinal barrier failure and intoxication. Having left biofilms, survived planktonic bacteria circulate in blood 'in search for' more favorable conditions, which is recorded as 'bacteriemia'. Resistant to defense factors (including antibiotics), bacteria 'settle' on microthrombi, in exudate, damaged epithelium/endothelium forming pyoinflammatory foci in the internal environment of a human body ('septicopyemia') [24].

Modern methods allow assessing microbial community in general including nonculturable species of microorganisms; nevertheless, very few papers are dedicated to investigation of intestinal microbiome during critical conditions [27, 28]. Sporadic investigations characterize dynamic changes of gut microbiome during prolonged stay in ICU, when microorganisms find themselves in a situation of an unprecedented ecological catastrophe surviving in hard competition for limited resources in a hostile microenvironment. A 'microbial replica' of intestinal microbiome of 14 ICU patients featured significant disturbance of microbial community, low biodiversity, and multi-drug resistance of pathogens, supporting the hypothesis about intestinal microbiome being a 'damaged organ' in critically ill patients. In fact, the main cellular mass of bacteria (normal microbiota) becomes destroyed and 'pathobiota' or a 'time bomb', a source of persistent threat of pathogens spread, occupies the dominant position [29]. For example, loss of commensal bacteria, mostly, anaerobic, might induce overgrowth of *Enterococcus* [30], which, according to the authors, correlates with organ failure, length of stay in ICU, and mortality [28].

Ojima et al. (2016) suggested using the Bacteroidetes/Firmicutes (B/F) correlation coefficient during dynamic observation of 12 ICU patients. It has been shown that changed B/F correlation is related to adverse outcome in critically ill patients, differences being statistically significant ($P=0.022$). In the deceased patients, extreme values of B/F coefficient were noted: prevalence of *Bacteroidetes* and B/F coefficient exceeding 10 was observed in 4 deceased patients out of 6, while it being less than 0.1 in one patient only. In all survived patients, B/F correlation remained within the range of more than 0.1 and less than 10 [31]. Still, the authors agree that the study has a number of limitations — small size of sample insufficient to establish reasons for microbiota composition changes, and, most importantly, — analysis at the level of types of bacteria including different species that have significantly different metabolic direction.

A full-scale multi-center dynamic study of a microbiome harvested from three loci — bowels, skin, and mouth in 115 ICU patients (1st endpoint — admission to ICU, 2nd endpoint — discharge), has proved that critical condition leads to considerable and fast dysbiosis. 'Critical state microbiome' was character-

выживая в острой конкуренции за ограниченные ресурсы во враждебном микроокружении. Так, «микробный отпечаток» микробиома кишечника 14 пациентов ОРИТ характеризовался значительным нарушением микробного сообщества, низким уровнем биоразнообразия и мультирезистентностью патогенов, подтверждая гипотезу о микробиоме кишечника как «поврежденном органе» у пациентов при критическом состоянии. Фактически, основная клеточная масса бактерий (нормальная микробиота) оказывается разрушенной, а доминирующее положение занимает «патобиота» или «бомба замедленного действия», источник постоянной угрозы распространения патогенов [29]. Так, например, потеря комменсальных бактерий, преимущественно анаэробов, может индуцировать чрезмерный рост *Enterococcus* [30], что по данным авторов, коррелирует с органной недостаточностью, продолжительностью пребывания в ОРИТ и летальным исходом [28].

Исследователи Ojima et al. (2016) предложили использовать коэффициент отношения типов бактерий *Bacteroidetes/Firmicutes* (B/F) при динамическом наблюдении у 12 пациентов в ОРИТ. Показано, что изменение соотношения B/F связано с неблагоприятным исходом у пациентов при критическом состоянии, различия статистически значимы ($p=0,022$). Так, у умерших пациентов наблюдались экстремальные значения коэффициента B/F: преобладание типа *Bacteroidetes* и значения B/F более 10 — отмечено у 4 из 6 умерших, в то время как менее 0,1 — только у одного пациента. У всех выживших пациентов отношение B/F оставалось в границах более 0,1 и менее 10 [31]. Однако авторы согласны с тем, что исследование имеет ряд ограничений — малый размер выборки, недостаточный для того, чтобы выявить причины изменений в составе микробиоты, а главное — анализ на уровне типов бактерий, куда включены виды, существенно различающиеся метаболической направленностью.

Обширное мультицентровое исследование микробиома трех локусов — кишечника, кожи и ротовой полости у 115 пациентов ОРИТ в динамике (1-я точка — поступление в ОРИТ, 2-я точка — выписка) позволило доказать, что критическое состояние приводит к значительному и быстрому дисбиозу. «Микробиом критического состояния» характеризовался дисбалансом нормальных («способствующих здоровью») и условно-патогенных бактерий, что в свою очередь делает пациентов восприимчивыми к нозокомиальным инфекциям, сепсису и органной недостаточности [32].

Результаты расшифровки состава микробиома доказывают его важность как диагностического и прогностического маркера в ОРИТ, и являются основой для разработки перспективной терапии, улучшающей результаты лечения пациентов при критических состояниях. Важно отметить, что ряд

изменений обусловлен дисбалансом нормальной («promoting health») и оппортунистической патогенной флоры, которая, в свою очередь, делает пациентов восприимчивыми к нозокомиальным инфекциям, сепсису, и органной недостаточности [32].

Результаты исследования микробиома транскрипции доказали его важность как диагностического и прогностического маркера в ОРИТ, в то время как служат основой для разработки перспективной терапии для улучшения исхода лечения критически больных пациентов. Важно отметить, что некоторые исследования сосредоточены на грубой механической оценке типов микроорганизмов и их корреляции, упуская тот факт, что тип сочетает в себе «beneficial» и «harmful» виды микроорганизмов и не позволяя оценивать их метаболическую активность. В наших исследованиях, динамическая оценка микробиома в ОРИТ показала выраженные нарушения кишечной микробиоты, что также проявляется в изменении уровня ароматических метаболитов (AMM) в сыворотке и содержимом кишечника [33].

Микробиота's Metabolic Activity: from Structure to Function. Накопление знаний о составе микробиоты является очень важным, но недостаточным для понимания ее функции в организме. В критическом состоянии, выраженные нарушения происходят не только в изменении видового разнообразия, но и в метаболизме микробиоты, что, в определенных ситуациях, может привести к необратимым сбоям гомеостатической системы и смерти макроорганизма.

Огромное количество исследований доказало биологическую роль короткоцепочечных метаболитов анаэробов — SCFA — в иммунной регуляции. SCFA действуют локально, в основном в кишечнике, поскольку эти метаболиты производятся анаэробными бактериями, колонизирующими слизистые оболочки, и потребляются эпителиальными клетками в различных нишах (например, в кишечнике), почти никогда не попадая в кровь [34]. Короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат, ацетат) способствуют пролиферации и дифференциации эпителиальных клеток в кишечнике, усиливают кровоснабжение кишечной стенки, улучшают моторику ЖКТ [35]. Кроме того, бутират обладает противовоспалительным эффектом за счет ингибирования NF- κ B [36] и увеличивает митохондриальную активность [37]. Сумма этих трех жирных кислот была значительно ниже в фекалиях пациентов с СIRS, pH кишечника был значительно ближе к щелочному. Снижение бутирата, пропионата и ацетата было связано с достоверно меньшим количеством анаэробных бактерий, особенно *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и более высоким содержанием *Staphylococcus* и *Pseudomonas* у пациентов с СIRS по сравнению со здоровыми добровольцами [38]. Было показано, что микробные сообщества тонкого кишечника зависят от способности быстрого приема и биотрансформации относительно простых углеводов в условиях быстрой адаптации и доступности питательных веществ. Кишечная микробиота характеризуется узкой специализацией на эффективной деградации сложных углеводов: лактат, производимый *Streptococcus* spp., может использоваться как источник энергии для *Veillonella* spp., конечными продуктами SCFA [39]. Идентификация конкретных метаболитов микробиоты

работ сосредоточен на грубой механистической оценке типов микроорганизмов и их соотношения, упуская тот факт, что тип объединяет как «полезные», так и «вредные» виды микроорганизмов, и не позволяет оценить их метаболическую активность. В наших исследованиях при динамической оценке микробиома у пациентов ОРИТ показаны выраженные нарушения биоразнообразия микробиома кишечника, что проявляется также изменением уровня ароматических микробных метаболитов (АММ) в сыворотке и кишечном содержимом [33].

Метаболическая активность микробиоты: от структуры к функции. Накопление знаний о видовом составе микробиоты очень важно, но недостаточно для понимания ее функции в организме. При критическом состоянии выраженные нарушения происходят не только в изменении видового разнообразия, но и в метаболизме микробиоты, что может приводить, в определенных условиях, к необратимым поломкам гомеостаза и гибели макроорганизма.

В огромном числе исследований доказана биологическая роль короткоцепочечных метаболитов анаэробов — ЛЖК — в регуляции иммунореактивности. Действие ЛЖК осуществляется локально, преимущественно в кишечнике, так как эти метаболиты продуцируются анаэробными бактериями, колонизирующими слизистые оболочки, и здесь же потребляются эпителиоцитами (например, энтероцитами в кишечнике), практически, не поступая в кровь [34]. Основные короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат, ацетат) стимулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток в кишечнике, усиливают кровообращение стенки кишечника, улучшают перистальтику ЖКТ [35]. Кроме того, бутират обладает противовоспалительным эффектом посредством ингибирования активности NF- κ B [36] и увеличивает митохондриальную активность [37]. Сумма этих трех жирных кислот была значительно снижена в фекалиях у пациентов с SIRS, pH кишечной среды значимо смещалось в щелочную сторону. Снижение бутирата, пропионата и ацетата ассоциировалось с достоверно более низким количеством анаэробных бактерий, особенно *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и более высоким содержанием *Staphylococcus* и *Pseudomonas* у пациентов с SIRS, по сравнению со здоровыми добровольцами [38]. Показано, что микробные сообщества тонкой кишки зависят от способности быстрого поступления и биотрансформации относительно простых углеводов, в условиях быстрой адаптации и доступности питательных веществ. Микробиота в толстом кишечнике обладает узкой специализацией по эффективной деградации сложных углеводов: лактат, продуцируемый *Streptococcus* spp. может использоваться как энергетический источник для *Veillonella* spp. с конечной продукцией ЛЖК [39]. Идентификация специфических метаболитов микробиоты (ЛЖК, индолов, желчных кис-

crobiota (SCFA, indoles, bile acids, niacin, taurine, retinoic acid, etc.), and assessment of their influence on the immune system have allowed deciphering colonization mechanisms and co-regulation of immune and microbial cells. This has led to understanding that microbiota, via production of metabolites covering a wide range of chemical groups and target cells, modulates signal pathways assisting immune homeostasis of mucous membranes [40].

Among metabolites of bacteria that are part of human microbiocenosis, investigation of the role of aromatic microbial metabolites (AMM) is of particular interest [41]. A number of recent studies have assigned the central role to metabolism and biotransformation of aromatic amino acid — tryptophan — in decussation of microbial pathways and host body during various diseases. In bowels, three main pathways of tryptophan metabolism are directly or indirectly controlled by microbiota to produce such end products as serotonin (5-hydroxy-tryptamine), kynurenine and indole derivatives, which play an important biological role in the human body [42].

Experimental and clinical studies prove biological activity of AMM, their involvement in pathogenesis of bacterial infectious processes; particularly interesting is these substances' ability to render influence on the functions of mitochondria (production of active oxygen species and oxidation rate of NAD-dependent substrates) [43] and neutrophils by suppressing phagocyte activity [44]. Disorders caused by the effect of aromatic metabolites were similar to those found in sepsis patients, on the basis of which the authors mention increase in the concentration of these acids as one of the reasons for mitochondrial dysfunctions during sepsis [45]. The following acids might be potentially involved in the pathological process: phenyllactic (PLA), phenylpropionic acid (PPA), phenylacetic acid (PAA), p-hydroxyphenylacetic acid (p-HPAA), and p-hydroxyphenyllactic (p-HPLA) [24]. AMM levels reflect severity of bacterial inflammatory process: they increase in patients with a local pyoinflammatory disease and reach maximum during sepsis [46]. Data about the bacterial origin of AMM are supported by the results of a series of experimental studies on pure cultures of clinically significant species of bacteria [47]. *S. aureus*, *K. pneumonia*, and *E. coli* produce PLA and p-HPLA, non-fermenting (aerobic) gram-negative bacteria (*Acinetobacter* and *Pseudomonas*) are capable of forming p-HPAA [48]. Not only aromatic amino acids, but microbial biotransformation of polyphenols can also be a source of p-HPAA [49]. In microbial associations, phenylcarboxylic acids (PCA) play an important role in the mechanisms of interspecies competition. Phenylpropionic and phenylacetic acids, being metabolites of anaerobic bacteria of human microbiota, suppress growth of *E. coli* and *S. aureus*. PLA and p-HPLA suppress growth and reproduction of fungi. In health, AMM containing lactic acid residue (PLA and p-

лот, ниацина, таурина, ретиноевой кислоты и др.), и оценка их влияния на иммунную систему позволила расшифровать колонизационные механизмы и ко-регуляцию иммунных и микробных клеток. Это привело к пониманию, что микробиота, через продукцию метаболитов, охватывающих широкий спектр химических групп и клеток-мишеней, модулирует сигнальные пути, которые способствуют иммунному гомеостазу слизистых [40].

Среди метаболитов бактерий, входящих в состав микробиоценоза человека, особый интерес представляет изучение роли ароматических микробных метаболитов (АММ) [41]. Ряд исследований последних лет отводит центральную роль метаболизму и биотрансформации ароматической аминокислоты — триптофана в перекресте микробных путей и организма хозяина при различных заболеваниях. В кишечнике три основных пути метаболизма триптофана находятся под прямым или косвенным контролем микробиоты с образованием таких конечных продуктов, как серотонин (5-гидрокситриптамина), кинуренин и производные индола, которые играют важную биологическую роль в организме человека [42].

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают биологическую активность АММ, их участие в патогенезе бактериальных инфекционных процессов, особый интерес вызывает способность данных веществ, влиять на функции митохондрий (продукцию активных форм кислорода и скорость окисления NAD-зависимых субстратов) [43] и нейтрофилов, подавляя фагоцитарную активность [44]. Нарушения, вызванные воздействием ароматических метаболитов, были аналогичны тем, что обнаруживаются у больных с сепсисом, на основании чего одной из причин митохондриальных дисфункций при сепсисе авторы называют повышение концентрации этих кислот [45]. Потенциальными участниками патологического процесса могут являться следующие кислоты: фенилмолочная (ФМК), фенилпропионовая (ФПК), фенилуксусная (ФУК), п-гидроксифенилуксусная (п-ГФУК) и п-гидроксифенилмолочная (п-ГФМК) [24]. Уровни АММ отражают тяжесть бактериального воспалительного процесса: они повышаются у больных с локальным гнойно-воспалительным заболеванием и достигают максимальных значений при сепсисе [46]. Данные о бактериальном происхождении АММ подтверждаются результатами серии экспериментальных исследований с чистыми культурами клинически-значимых видов бактерий [47]. Так, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. coli* продуцируют ФМК и п-ГФМК, неферментирующие (аэробные) грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter* и *Pseudomonas*) способны к образованию п-ГФУК [48]. Источником п-ГФУК могут быть не только ароматические аминокислоты, но и микробная биотрансформация полифенолов [49]. В микробных ассоциациях фенилкарбоновые кислоты (ФКК) играют важную роль в механизмах

HPLA) are not found in bowels because they undergo deep biodegradation to end products under the action of anaerobic bacteria [50, 51]. Given that AMM is involved in the mechanisms of interspecies completion of microorganisms, lengthy misbalance of AMM in the interior environment of a macroorganism might affect the composition, metabolic activity of gut microbiome, and, as a result, equilibrium in the 'macroorganism — microbiota' system. There is an opinion that anaerobic bacteria within gut microbiome take part in metabolism of phenylcarboxylic acids of endogenous origin, i.e. suppression of metabolic activity of microbiota might promote PCA accumulation [52].

In 2014, the results of the American study aimed at detecting metabolites — lethal outcome predictors — in blood serum were published. In the course of the study, 187 low-molecular metabolites were tested including PLA, p-HPAA, and p-HPLA. In the end, seven metabolites were singled out, which were associated with adverse outcome and which concentration statistically differed in survived and deceased patients, among them — p-HPLA and PLA [53].

Based on the above, investigation of metabolic activity, establishment of a relation between qualitative and quantitative characteristics of microbiota, the course and outcome of a disease in ICU patients is highly relevant.

Gut — Brain Axis. Brain is one of the organs that is in close metabolic communication with intestinal community. Intestinal microbiome is essential for normal functioning of brain [54]. There are more than a hundred million nervous cells between esophagus and bowels. The so-called intestinal nervous system is the second most complex nerve cell cluster in human body after brain and is related thereto by common origin. The process of brain communication with the 'gut brain' was named 'Gut-Brain Axis' (GBA). Investigations of 'microbiota — brain' connection at metabolic level of mutual regulation may be called among most promising directions of scientific research.

At the same time, interaction between gut and brain is regulated, inter alia, by microbiota, seemingly two-way, implemented by means of nervous, immune, and humoral links [55]. The bidirectional nature of interaction is also supported by experiments on mice during acute brain trauma resulting in dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, and decreased GIT motion. Gut microbiome plays also the role of central regulator of immune homeostasis through its influence on the neuroinflammatory process and residual neurologic deficit after brain trauma [56]. Stroke might also lead to disturbed intestinal barrier function, translocation, and systemic distribution of commensal species of microorganisms from small bowel resulting in the development of pneumonia, as was demonstrated on mice using 16S pRNA sequencing [57]. Change of immune homeostasis in small bowel caused in mice by induced dysbiosis resulted in increase of regulatory T-cells and decrease of IL-17+ $\gamma\delta$ -T-cells,

межвидовой конкуренции. Фенилпропионовая и фенилуксусная кислоты, являясь метаболитами анаэробных бактерий микробиоты человека, подавляют рост *E. coli* и *S. aureus*. ФМК и п-ГФМК подавляют рост и размножение грибов. В норме АММ, содержащие остаток молочной кислоты (ФМК и п-ГФМК), в кишечнике не обнаруживаются, так как подвергаются глубокой биодеградацией под действием анаэробных бактерий до конечных продуктов [50, 51]. Учитывая, что АММ участвуют в механизмах межвидовой конкуренции микроорганизмов, длительно существующий дисбаланс АММ во внутренней среде макроорганизма может повлиять на состав, метаболическую активность микробиоты кишечника и, как результат, на равновесие в системе «макроорганизм — микробиота». Существует мнение, что анаэробные бактерии в составе микробиоты кишечника принимают участие в метаболизме фенилкарбоновых кислот эндогенного происхождения, то есть угнетение метаболической активности микробиоты может способствовать накоплению ФМК [52].

В 2014 году опубликованы результаты американского исследования, целью которого было выявление в сыворотке крови метаболитов — предикторов летального исхода. В исследовании были протестированы 187 низкомолекулярных метаболитов, в том числе ФМК, п-ГФУК и п-ГФМК. В результате, было выделено семь метаболитов, ассоциировавшихся с неблагоприятным исходом, концентрация которых статистически значимо различалась у выживших и умерших больных, в их числе — п-ГФМК и ФМК [53].

Исходя из вышеизложенного, чрезвычайно актуальным является изучение метаболической активности, выявление взаимосвязи между качественно — количественными характеристиками микробиоты, течением и исходом заболевания у пациентов ОРИТ.

Ось кишечник — мозг. Одним из органов, находящихся в тесной метаболической коммуникации с кишечным сообществом, является головной мозг. Микробиом кишечника имеет важное значение для нормального функционирования головного мозга [54]. Более ста миллионов нервных клеток расположено между пищеводом и кишечником. Так называемая кишечная нервная система — это второе по сложности скопление нервных клеток в организме человека после головного мозга, связанное с ним общностью происхождения. Процесс коммуникации головного мозга с «кишечным мозгом» получил название «ось кишечник — мозг» (Gut-Brain Axis, GBA). Исследования связи «микробиота — мозг» на метаболическом уровне взаиморегуляции можно отнести к числу наиболее многообещающих направлений научного поиска.

В то же время взаимодействие между кишечником и головным мозгом регулируется в том числе и микробиотой, представляется двунаправленным, осуществляемым посредством нервных,

which, in turn, entailed lessening of the size of ischemic lesion site in brain [58].

It has been experimentally shown that gut microbiome is capable of modulating functioning and development of microglia cells, astrocytes, neurotransmission, preserve integrity of blood-brain barrier [59]. In response to brain damage, microbiota activates peripheral immune cells [60, 61]. Brain also renders action on microbiota: biochemical processes taking place in the nervous system can change composition of intestinal microflora, which, in turn, influences brain functioning and human behavior [62, 63]. The molecular mechanisms of interaction of these three systems (nervous, immune, microbiota) have been poorly studied, yet. It is known that 60% of immune competent cells are located in bowel wall submucosa; when the bowel immune system is activated in a situation of failed defense barriers, inflammation is initiated that might be accompanied, inter alia, by activation of the brain immune system. Chronic endotoxemia leads to inflammation in periventricular brain regions followed by destabilization of blood-brain barrier and inflammatory process spreading to other brain regions, which manifests in the development of neurodegenerative processes [64].

It is known that over 400 metabolites come from bowels to brain in health and pathologic processes. During critical conditions, the metabolic composition of the internal environment of the body changes considerably, playing an important role in the pathogenesis of brain dysfunctions during a severe bacterial infection, manifesting as so-called sepsis-associated encephalopathy (SAE) [65, 66]. In experiments, bacteria and substances they release might exhibit opposite effects: they both suppress and promote development of pathological processes in nerve tissue [67–69]. The fact of direct connection of SAE with increased mortality, when among sepsis survivors more than half of patients have lengthy cognitive disturbances, and difficulties concentrating and remembering, is especially worrying [70].

Brain dysfunction is one of early symptoms of a severe infection and sepsis, frequently preceding the classical picture of bacterial infection generalization. This fact allows suspecting that not only structural components of cellular wall of bacteria (such as LPS) might be involved in the development of disorders, but low-molecular microbial metabolites as well. A most interesting subject for investigation is products of microbial biotransformation of aromatic amino acids (phenylalanine, tyrosine, tryptophan). It is known that in the blood of septic patients with encephalopathy, there is an excessive amount of aromatic amino acids compared to branched-chain amino acids [71]. At the same time, the blood level of aromatic microbial metabolites (АММ), in particular, phenylcarboxylic acids, rises multi-fold during sepsis [72], which can be explained by slowing down of microbial metabolism of aromatic amino acids to end products at the back-

эндокринных, иммунных и гуморальных связей [55]. Двухнаправленность взаимодействия подтверждается и в экспериментальных работах на мышах при острой травме головного мозга, приводящей к дисбиозу, дисфункции кишечного барьера и снижению моторики ЖКТ. Микробиота кишечника выступает и в роли центрального регулятора иммунного гомеостаза, влияя на нейровоспалительный процесс и остаточный неврологический дефицит после травмы головного мозга [56]. Инсульт также может приводить к нарушению функции кишечного барьера, транслокации и системному распространению комменсальных видов микроорганизмов из тонкого кишечника, приводя к развитию пневмонии, что было продемонстрировано у мышей с использованием секвенирования по 16S рРНК [57]. Изменение иммунного гомеостаза в тонком кишечнике, вызванное индуцированным дисбиозом у мышей, приводило к увеличению регуляторных Т-клеток и снижению IL-17+ $\gamma\delta$ -Т-клеток, что свою очередь приводило к уменьшению размеров очага ишемического повреждения головного мозга [58].

В экспериментальных работах показано, что кишечная микробиота способна модулировать функционирование и развитие клеток микроглии, астроцитов, передачу нервных импульсов, сохранять целостность гематоэнцефалического барьера [59]. В ответ на повреждение мозга микробиота активизирует периферические иммунные клетки [60, 61]. Мозг также воздействует на микробиоту: биохимические процессы, происходящие в нервной системе, могут менять состав кишечной микрофлоры, что в свою очередь влияет на работу мозга и поведение человека [62, 63]. Молекулярные механизмы взаимодействия этих трех систем (нервная, иммунная, микробиота) пока изучены мало. Известно, что 60% иммунокомпетентных клеток находится в подслизистом слое кишечной стенки, при активации иммунной системы кишечника в условиях падения защитных барьеров инициируется воспаление, что может сопровождаться, в том числе, и активацией иммунной системы головного мозга. Хроническая эндотоксемия приводит к воспалению в околожелудочковых зонах мозга с последующей дестабилизацией гематоэнцефалического барьера и распространением воспалительного процесса на другие участки мозга, проявляющегося развитием нейродегенеративных процессов [64].

Известно, что более 400 метаболитов поступает из кишечника в мозг в норме и при патологических процессах. При критических состояниях метаболический состав внутренней среды организма существенно меняется, играя важную роль в патогенезе нарушений функций головного мозга при тяжелой бактериальной инфекции, проявляясь так называемой сепсис-ассоциированной энцефалопатией (SAE) [65, 66]. В экспериментах бак-

ground of reduced species biodiversity of microbiome. It has been earlier shown that main potential sepsis agents (*Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci, *E. coli*, *Klebsiella* and other enterobacteria, anaerobic bacteria) produce AMM intensively *in vitro* [73]. Generalization of the above facts allows supposing that during sepsis, endogenous metabolism of aromatic amino acids slows down with concurrent active involvement of bacteria in their biotransformation. This hypothesis has been proven in respect of tyrosine metabolites. It was established that in all sepsis patients, the profile of phenylcarboxylic acids drastically changes towards prevalence of such microbial metabolites as para-hydroxyphenyllactic (p-HPLA), phenyllactic (PLA), para-hydroxyphenylacetic (p-HPAA) acids. Levels of these AMM, which were named 'sepsis-associated', correlated with severity of patients' conditions and mortality [46]. In literature, there are also data about the microbial metabolite of another amino acid — phenylalanine, namely, about phenylacetic acid (PAA), which is present in a significantly higher concentration in cerebrospinal fluid and serum of patients exhibiting septic encephalopathy symptoms compared to healthy people [74]. A number of other papers have demonstrated that a severe brain damage and impaired mental development was observed in patients whose interior environment had increased levels of phenyl-pyruvic acid, PLA and PAA [75]. The above-listed AMM have phenolic nature. Preliminary study results allow supposing that AMM of indole nature, i.e. tryptophan metabolites, might also contribute significantly to the development of encephalopathy during sepsis, for example, based on their structural similarity with serotonin. Behavior related to serotonin neurotransmission depends on gut microbiome [76].

Gut Microbiome — Lungs Axis. The hypothesis of existence of 'gut-lungs' vector correlates to the data that cross influence of these two organs plays an important role in pathogenesis of diseases — from allergic asthma to pneumonia [77]. For example, in the experimental model of traumatic and hemorrhagic shock in rats, translocation of intestinal metabolism products to lymphatic duct resulted in lungs damage [78]. Chest lymphatic duct ligation offset that effect while administration of lymph from septic animals to intact animals induced lungs damage [79]. The protective role of normal intestinal microbiome is proven by the fact that dysbiosis caused by use of antibiotics has impaired immune responsiveness and increased mortality in pneumococci pneumonia mice [80]. On the experimental model of newborn mice, it has been shown that postnatal colonization with intestinal commensal bacteria plays a decisive role in the development of defense of lungs in newborns. Administration of bacteria into bowels immediately after birth was characterized by a drastic inflow into lungs of group 3 innate lymphoid cells (ILC3) — key regulators of inflammation and response to infection in mu-

терии и выделяемые ими вещества могут проявлять разнонаправленные эффекты: как подавлять, так и способствовать развитию патологических процессов в нервной ткани [67–69]. Особое беспокойство вызывает факт прямой связи SAE с повышенной летальностью, а среди выживших после сепсиса более половины пациентов имеют длительные когнитивные расстройства, нарушения памяти и концентрации внимания [70].

Дисфункция мозга является одним из ранних симптомов тяжелой инфекции и сепсиса, зачастую опережая классическую картину генерализации бактериальной инфекции. Этот факт позволяет заподозрить, что в развитии нарушений могут участвовать не только структурные компоненты клеточной стенки бактерий (такие как LPS), но и низкомолекулярные микробные метаболиты. Наиболее интересным объектом для исследования являются продукты микробной биотрансформации ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана). Известно, что у септических больных с энцефалопатией в крови отмечается избыток ароматических аминокислот по сравнению с аминокислотами с разветвленной цепью [71]. В то же время, и уровень ароматических микробных метаболитов (АММ), в частности, фенилкарбоновых кислот в крови — возрастает многократно при сепсисе [72], что можно объяснить замедлением микробного метаболизма ароматических аминокислот до конечных продуктов в условиях снижения видового биоразнообразия микробиома. Ранее показано, что основные потенциальные возбудители сепсиса (золотистый и коагулазо-негативные стафилококки, кишечная палочка, клебсиелла и другие энтеробактерии, анаэробные бактерии) *in vitro* активно продуцируют АММ [73]. Обобщение приведенных выше фактов позволяет предположить, что при сепсисе происходит торможение эндогенного метаболизма ароматических аминокислот при одновременном активном участии бактерий в их биотрансформации. Эта гипотеза нашла подтверждение в отношении метаболитов тирозина. Установлено, что у всех больных с сепсисом резко изменен профиль фенилкарбоновых кислот в сторону преобладания таких микробных метаболитов, как пара-гидроксифенилмолочная (п-ГФМК), фенилмолочная (ФМК), пара-гидроксифенилуксусная (п-ГФУК) кислоты. Уровни этих АММ, названных «сепсис-ассоциированными», коррелировали с тяжестью состояния больных и летальностью [46]. В литературе имеются также данные о микробном метаболите другой аминокислоты — фенилаланина, а именно — о фенилуксусной кислоте (ФУК), который в значительно более высокой концентрации присутствует в цереброспинальной жидкости и сыворотке у пациентов с признаками септической энцефалопатии по сравнению со здоровыми людьми [74]. В ряде других работ показано, что тяжелое поражение головного мозга

cous membranes [81]. Intestinal microorganisms were found in lungs microbiota of acute respiratory distress syndrome patients and during experimental sepsis in mice, which evidences possible existence of potentially common mechanisms of these diseases' pathogenesis [82]. 'Healthy' gut microbiome contains a vast diversity of commensal bacteria interacting between themselves and with the macroorganism, assisting immune system homeostasis maintenance. Reduction of biodiversity upon prescription of antibiotics entails a less effective bacterial production of volatile fatty acids and other metabolites promoting decreased immune priming, which, in turn, assists increased susceptibility to secondary infections, in particular, pneumonias [83].

Gut Microbiome — Heart Axis. More thorough investigations have established a connection between gut microbiome and heart. It has been shown that patients with intestinal inflammatory diseases are at a higher risk of developing ischemic heart disease (IHD), regardless of 'classical' risk factors, which indicates a link between bowels and heart. Data have been accumulated that impaired intestinal barrier function results in bacterial translocation and entry of bacterial products into blood flow, which might promote development of atherosclerosis and chronic cardiac insufficiency [84]. At the same time, impaired cardiac function during chronic cardiac insufficiency affects intestinal microcirculation leading to compromised barrier function of intestinal mucosa and increased bacterial translocation. Such well-known risk factors of developing hypertension and IHD as obesity and metabolic syndrome were related to relative prevalence of *Firmicutes* over *Bacteroidetes* in gut microbiome [8]. Gut microbiome signals — microbial metabolites, structural components of microorganisms (for example, endotoxin, teichoic acid, microbial DNA), factors induced and secreted by epithelial cells or dendritic cells of bowels — seem to perform important physiological and pathophysiological functions influencing, *inter alia*, cardiac function [85]. Lam V. et al. experimentally established on animals that some metabolites (including hydroxyphenyllactic acid) are directly involved in the development of myocardial dysfunction and might precondition myocardium infarction morbidity and contribute to lesion site enlargement [86].

Antibiotics and Microbiome. Antibiotics are widely used in clinical practice — almost 70% of patients received antibiotics in ICU, as was shown in EPIC II study containing data about 14,414 patients in 1265 ICU all over the world [87]. Clinical data indicate that more than 30% of prescriptions of antibiotics are not justified and, on the contrary, contribute to morbidity and mortality from hospital infections (frequently, antibiotic-resistant), like, for example, *Clostridium difficile* [88]. Mass use of broad spectrum antibiotics undoubtedly affects adversely gut microbiome. At the same time, the scale of impact of antibi-

и нарушение умственного развития наблюдалось у больных с повышенным уровнем во внутренней среде организма фенилпировиноградной, ФМК и ФУК [75]. Перечисленные выше АММ имеют фенольную природу. Результаты предварительных исследований позволяют предположить, что АММ индольной природы, то есть метаболиты триптофана, также могут вносить существенный вклад в развитие энцефалопатии при сепсисе, например, на основании их структурного сходства с серотонином. Поведение, связанное с серотонинергической нейротрансмиссией, зависит от микробиоты кишечника [76].

Ось микробиота кишечника — легкие. Гипотеза о существовании вектора «кишечник-легкие» соотносится с данными, что перекрестное влияние этих двух органов играет важную роль в патогенезе заболеваний, от аллергической астмы до пневмонии [77]. Например, в экспериментальной модели травматического и геморрагического шока у крыс при транслокации продуктов кишечного метаболизма в лимфатический проток приводило к повреждению легких [78]. Лигирование грудного лимфатического протока нивелировало данный эффект, а введение лимфы от септических животных интактным провоцировало повреждение легких [79]. Защитная роль нормального микробиома кишечника доказывается тем фактом, что дисбиоз, вызванный применением антибиотиков, приводил к нарушению иммунореактивности и увеличению смертности у мышей с пневмококковой пневмонией [80]. Используя в качестве экспериментальной модели новорожденных мышат, было показано, что постнатальная колонизация кишечными комменсальными бактериями играет решающую роль в развитии защиты легких у новорожденных. Введение бактерий в кишечник непосредственно сразу после рождения, характеризовалось резким притоком в легкие лимфоидных клеток 3 группы врожденного иммунитета (group 3 innate lymphoid cells, ILC3), ключевых регуляторов воспаления и ответа на инфекцию в слизистых оболочках [81]. Микроорганизмы кишечника были обнаружены в микробиоте легкого у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и при экспериментальном сепсисе у мышей, что свидетельствует о возможном существовании потенциально общих механизмов патогенеза этих заболеваний [82]. «Здоровый» микробиом кишечника содержит большое разнообразие комменсальных бактерий, взаимодействующих между собой и макроорганизмом, способствуя поддержанию гомеостаза иммунной системы. Уменьшение биоразнообразия при назначении антибиотиков приводит к менее эффективной продукции летучих жирных кислот и других метаболитов бактериями, способствуя снижению иммунного прайминга, что в свою очередь способствует повышению восприимчивости к вторичным инфекциям, в частности пневмониям [83].

otics and damage caused to species diversity of gut microbiome are yet unknown. Delayed consequences of mass antibiotic therapy experienced by ICU patients are hard to evaluate as evidenced by accumulated facts. A simple course of ciprofloxacin destroys quickly the bowels ecosystem resulting in considerable diminishment of microbial diversity [89]. Oral vancomycin causes drastic and consistent changes in human gut microbiome, and, upon its termination, the rate of microbiota recovery varies greatly so that some individuals showed loss of up to 89% taxonomic units of microorganisms. Clinical dependence of observed microbiota changes under the action of vancomycin has also been demonstrated in mice that developed similar changes of microbiota, recovery of which depended on the baseline susceptibility to bowels colonization [90]. A single dose of clindamycin causes profound changes in the composition of mouse microbiota and results in long-term susceptibility to *Clostridium difficile* infection [91].

Proceeding from the fact that human body is closely related to intestinal bacterial ecosystem, it is difficult to imagine that destruction of that system by antibiotics will not affect human physiology. Experiments on mice support this idea; prescription of antibiotics to pregnant female mice led to diminished biodiversity of their offspring [92].

At the cellular level, organ insufficiency that ultimately lead to death in ICU has long been associated with mitochondrial dysfunction. A number of studies show that many antibacterial drugs usually applied in ICU might damage mitochondria presumably contributing to organ dysfunction development; they not only lead to dysbiosis, but also alter the mechanism of energy supply in host cells [43, 93].

Evaluating the 'antibiotic pressure score', researchers have shown that antibiotic therapy is to a greater degree linked to mouth microbiota dysbiosis and to a lesser degree — intestinal one; hence, disturbance of the species composition of intestinal microbiota in ICU is a consequence not only of antibiotics use, but of a combined impact of endogenous and exogenous factors [94].

In the paper by Lankelma et al., induced antibiotic-associated disturbance of gut microbiome in healthy volunteers caused by enteral broad-spectrum antibiotics (vancomycin, metronidazole, and ciprofloxacin) for 7 days expectedly led to reduction of microbiota biodiversity in all volunteers who received antibiotics compared to the control group. However, subsequent administration of lipopolysaccharide that allowed imitating a sepsis-like syndrome entailed no change in neutrophil count in volunteers. Moreover, during blood exposition to most common species of microorganisms *in vitro*, there was no difference in the cytokine response of leukocytes. This paper demonstrates that in healthy people, even in a situation of short-term endotoxemia, such microbiome disturbances as disappearance of *Bifidobacterium* and

Ось микробиота кишечника — сердце. Углубленные исследования выявили связь между микробиотой кишечника и сердцем. Показано, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), независимо от «классических» факторов риска, что указывает на наличие связи между кишечником и сердцем. Накоплены данные о том, что нарушение функции кишечного барьера приводит к бактериальной транслокации и поступлению бактериальных продуктов в кровоток, что может способствовать развитию атеросклероза и хронической сердечной недостаточности [84]. В то же время, нарушение сердечной деятельности при хронической сердечной недостаточности влияет на микроциркуляцию кишечника, приводя к нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишки и увеличению бактериальной транслокации. Такие известные факторы риска развития гипертонии и ИБС, как ожирение и метаболический синдром, были связаны с относительным преобладанием *Firmicutes* над *Bacteroidetes* в составе кишечной микробиоты [8]. Сигналы кишечного микробиома — микробные метаболиты, структурные компоненты микроорганизмов (например эндотоксин, тейхоевые кислоты, микробные ДНК), факторы, индуцированные и секретируемые эпителиальными клетками или дендритными клетками кишечника, по-видимому, имеют важные физиологические и патофизиологические функции, влияя, в том числе, и на сердечную деятельность [85]. Lam V. с коллегами в эксперименте на животных выявили, что некоторые метаболиты (среди них — гидроксифенилмолочная кислота) непосредственно участвуют в развитии дисфункции миокарда, и могут обуславливать тяжесть течения инфаркта миокарда и способствовать увеличению зоны повреждения [86].

Антибиотики и микробиом. Антибиотики широко используются в клинической практике — практически 70% пациентов получали антибиотики в ОРИТ. Это было показано в исследовании EPIC II, содержащем данные о 14 414 пациентах в 1265 ОРИТ во всем мире [87]. Клинические данные указывают на то, что более 30% назначений антибиотиков не оправданы, и, напротив, способствуют заболеваемости и смертности от инфекций в стационаре (часто антибиотикорезистентных), как например *Clostridium difficile* [88]. Форсированное использование антибиотиков широкого спектра, несомненно, оказывает негативное влияние на микробиоту кишечника. При этом степень воздействия антибиотиков и ущерб, нанесенный видовому разнообразию кишечной микробиоты, остается мало изученным вопросом. Отдаленные последствия массивной антибиотикотерапии, с которой сталкиваются пациенты ОРИТ, трудно оценить, на что указывают накопленные факты. Простой курс ципрофлоксацина быстро нарушает экосистему

Roseburia bacteria and appearance of resistant to vancomycin *Streptococci* and *Lactobacilli* do not cause changes in systemic response on the part of innate immunity [95]. Nevertheless, considering problems related to use of antibiotics, many authors call for finding alternative treatments of patients.

Target-Oriented Therapy: Transplantation of Fecal Microbiota or Selective Digestive Decontamination? In ICU, disturbances of physiological parameters caused directly by patient's conditions and multiple treatment-induced factors might render powerful impact on gut microbiome. Finding a therapy aimed at restoring the balance between 'beneficial' and 'harmful' microorganisms is highly relevant. At present, there are two possible approaches:

1) put in 'beneficial' microorganisms using pro-/metabiotics or through transplantation of fecal microbiota (FMT),

2) perform decolonization of bowels using selective spectrum antibacterial drugs (selective digestive decontamination) to suppress 'harmful' microorganisms and create favorable conditions for recovery of one's own 'beneficial' microorganisms.

Efficacy of probiotics in preventing diseases causes no doubt. A randomized placebo-controlled study on 4556 healthy newborns in India proved that oral probiotics *Lactobacillus plantarum* combined with fructo-oligosaccharides during the first postnatal week helped reduce sepsis incidence during the first 60 days of life [96].

At the same time, there are no recommendations for use of probiotics in ICU yet. In different studies patient populations vary, different strains of microorganisms are used, there is no uniform dosing. There is no consensus concerning the beginning and duration of treatment. As of today, the largest study of efficacy of probiotics and symbiotics (a combination of probiotics and prebiotics) in ICU patients was carried out by Manzanares et al. The sample of over 2700 patients demonstrated that use of probiotics for microbiota recovery reduced incidence of infectious complications (specifically, ventilation-associated pneumonias), it was possible to reduce use of antibiotics without increase of mortality or length of stay in ICU [97]. In another study, use of symbiotics as an adjuvant therapy in surgical patients reduced incidence of such post-operative complications as wound infection [98].

One of the reasons for doubts concerning expediency of applying probiotics in ICU is intestinal barrier failure in critically ill patients. It is known that translocation of bacteria to systemic blood flow and lymph promotes a complex chain of events leading to multiple organ failure [99]. In experimental CLP sepsis model (blind gut ligation and puncture) on mice, seemingly beneficial bacteria *Lactobacillus* were detected by NGS in blood as early as 6 hours after ligation, and 12 hours after — *Lactobacillus* and *Bacteroides* [100]. Along this line of reasoning, application of live bioculture medicines (probiotics) in re-

кишечника, приводя к значимому уменьшению микробного разнообразия [89]. Пероральный ванкомицин вызывает резкие и последовательные изменения в микробиоте кишечника человека, при этом после прекращения его приема скорость восстановления микробиоты значительно варьирует, и у части индивидуумов наблюдалась потеря до 89% таксономических единиц микроорганизмов. Клиническая значимость наблюдаемых изменений микробиоты под воздействием ванкомицина была также продемонстрирована и у мышей, развивших аналогичные изменения микробиоты, восстановление которой зависело от исходного уровня восприимчивости к колонизации кишечника [90]. Однократная доза клиндамицина вызывает глубокие изменения в составе микробиоты мыши и приводит к долговременной восприимчивости к *Clostridium difficile* инфекции [91].

Основываясь на факте, что организм человека находится в тесных взаимоотношениях с кишечной бактериальной экосистемой, трудно представить, что разрушение этой системы антибиотиками не будет влиять на физиологию человека. Эксперименты на мышах подтверждают эту идею, назначение антибиотиков беременным самкам приводило к уменьшению биоразнообразия их потомства [92].

На клеточном уровне органная недостаточность, которая в конечном счете приводит к смерти в ОРИТ, уже давно ассоциируется с митохондриальной дисфункцией. Ряд исследований показывает, что многие антибактериальные препараты, обычно используемые в ОРИТ, могут повреждать митохондрии, тем самым, предположительно внося вклад в возникновение органной дисфункции, не только приводя к дисбиозу, но и повреждая механизм обеспечения энергией клеток макроорганизма [43, 93].

Оценивая «антимикробную нагрузку» («antibiotic pressure score») исследователи показали, что антибиотикотерапия в большей степени связана с дисбиозом микробиоты ротовой полости, и в меньшей — кишечной, таким образом, нарушение видового состава кишечной микробиоты в ОРИТ является следствием не только использования антибиотиков, но вызвано комплексным воздействием эндогенных и экзогенных факторов [94].

В работе Lankelma et al. индуцированное антибиотик-ассоциированное нарушение микробиоты кишечника у здоровых добровольцев, вызванное энтеральным приемом антибиотиков широкого спектра (ванкомицин, метронидазол и ципрофлоксацин) в течение 7 дней закономерно приводило к снижению биоразнообразия микробиоты у всех добровольцев получавших антибиотик по сравнению с контрольной группой. Однако последующее введение липополисахарида, позволяющее имитировать Sepsis-like синдром, не приводило к изменению числа нейтрофилов у доб-

аниматологии looks far from harmless and even dangerous. In randomized double-blind placebo-controlled independent study on severe acute pancreatitis patients ($n=298$) — PROPATRIA (Probiotics in Pancreatitis Trial), one group ($n=153$), for prophylaxis of suppurative complications, received a bio-medicine containing 4 species of lactic bacterial (*L.acidophilus*, *L.casei*, *L.salivarius*, *L.lactis*), and 2 species of bifid bacteria (*B.bifidum*, *B.lactis*) in a dose of 1010 daily, while the control group ($n=145$) received placebo. The results disappointed the researches: in the group of patients who received probiotics, more severe course of the disease was recorded, necrotizing pancreatitis developed more frequently, secondary bacteremia and other infectious complications occurred, multiple organ failure developed reliably more frequently, mortality was reliably higher ($p=0.01$). The authors of the study were unable to provide convincing explanations, but expressed their doubts concerning indications for use of probiotics in critically ill patients [101]. In our opinion, use of live microbial cultures of lactic-acid bacteria might have aggravated metabolic disturbances and led to adverse consequences in initially severe patients, in particular, because of excessive production of PLA and HPLA — typical metabolites of bifid- and lactic bacteria [24]. A group of authors who used probiotics with positive effect in short bowel syndrome patients have reached similar conclusions, namely, the importance of metabolic status evaluation. The colleagues associated high mortality in PROPATRIA study with lethal combination of proteolytic enzymes of pancreas and high level of lactic acid caused by bacterial fermentation of carbohydrates as a key factor related to intake of probiotics. At the same time, the authors believe that a probiotic therapy is not a counter-indication for prophylaxis of secondary infections related to acute pancreatitis if a number of conditions are observed: early onset of the probiotic therapy, immediately after the first manifestation of disease symptoms; restricted supply of fermentable carbohydrates, and prevention of overgrowth of patient's own intestinal flora [102].

An alternative to probiotics, 'smart' direction is infusion of liquid filtrate of feces from healthy donors or FMT (fecal microbiota transplantation — FMT). The potential advantage of this method is enlargement of microbial biodiversity, presence of biologically active substances and metabolites, which might assist a longer effect of microbiota recovery [103]. This procedure has been successfully used for treating the severe infection caused by *Clostridium difficile* in more than 1000 patients [104]. The recent meta-analysis ($n=284$) has shown that FMT is significantly more effective in the treatment of such patients compared to the control group in spite of heterogeneity of groups due to the study sites (Europe vs North America), and method of administration [105]. However, the current experience of FMT application in ICU is limited just to a few patients described in sporadic publications

ровольцев. Более того, при экспозиции крови с самыми распространенными видами микроорганизмов *in vitro*, не получили разницы в цитокиновом ответе лейкоцитов. Эта работа показывает, что у здоровых людей даже в условиях кратковременной эндотоксемии, такие нарушения микробиома, как исчезновение бактерий группы *Bifidobacterium* и *Roseburia*, и появление устойчивых к ванкомицину *Streptococci* и *Lactobacilli*, не вызывает изменения системного ответа со стороны врожденного иммунитета [95]. Несмотря на это, многие авторы, учитывая проблемы связанные с применением антибиотиков, призывают к поиску альтернатив для лечения пациентов.

Цель — ориентированная терапия: трансплантация фекальной микробиоты или селективная деконтаминация? В отделении реанимации нарушения физиологических параметров, вызванные непосредственно состоянием пациента и многочисленными ятрогенными факторами, могут иметь мощное воздействие на микробиоту кишечника. Поиск терапии, направленной на восстановление баланса между «полезными» и «вредными» микроорганизмами представляет значительный интерес. На сегодняшний день существует два возможных подхода:

1) подселение «полезных» видов микроорганизмов с применением про-/метабиотиков или путем трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ),

2) деконтаминация кишечника с использованием антибактериальных препаратов селективного спектра действия (селективная деконтаминация) для подавления «вредных» и создания благоприятных условий восстановления собственных «полезных» микроорганизмов.

Эффективность пробиотиков для предотвращения заболеваний не вызывает сомнений. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на 4556 здоровых новорожденных в Индии, доказано, что назначение оральных пробиотиков *Lactobacillus plantarum* в комбинации с фруктоолигосахаридами в первую неделю жизни помогло снизить частоту сепсиса в первые 60 дней жизни [96].

В то же время, рекомендаций по использованию пробиотиков в ОРИТ пока нет. В разных работах популяции пациентов разрозненны, используются различные штаммы микроорганизмов, без единой дозировки. Так же нет единого мнения о начале и продолжительности лечения. Самое большое исследование по эффективности пробиотиков и симбиотиков (сочетание пробиотиков с пребиотиками) на сегодняшний день у пациентов ОРИТ провели Manzanares с коллегами. В выборке более чем 2700 пациентов показано, что при использовании пробиотиков для восстановления микробиоты уменьшилась частота инфекционных осложнений (в частности, ИВЛ-ассоцииро-

[106]. The limited quantity of data, absence of objective criteria for efficacy evaluation, and insufficient knowledge of microbiota composition dynamics and its metabolic activity preclude wide application of this method in so vulnerable group of patients. Today, use of FMT in critically ill patients can be compared, in terms of state of knowledge and risk, to first blood transfusion before ABO system was discovered.

Selective digestive decontamination (SDD) is often considered a prophylactic mode of antibiotic therapy allowing targeted prevention of bowels colonization by 'pathogenic' microorganisms. The effect is achieved thanks to selective impact on potentially pathogenic aerobic and facultative aerobic bacteria by means of enteral administration of antibacterial drugs that do not suppress anaerobic microorganisms, thus creating conditions for recovery of microbiota balance and assisting its functioning even in the unfavorable environment of a critically ill patient. Today, numerous clinical studies and meta-analyses have shown that SDD helps preventing hospital infection in ICU and reducing mortality [107]. Wide implementation of SDD was restricted, inter alia, because of fears of increasing resistance of nosocomial microorganisms to antibiotics [108]; however, convincing data have been obtained evidencing absence of resistant bacterial growth at the background of selective decolonization. A number of major investigations are currently underway and their authors expect giving shortly new clinical recommendations concerning use of this method in ICU on their basis.

Perspective. Can we consider correction of ICU patient's microbiome as the objective of our therapy? As it has been shown above, intestinal 'bad/good' bacteria misbalance is associated with high susceptibility to hospital-acquired infections and worst forecasts. Influence of negative factors related both to changed internal environment of the macroorganism and rather aggressive therapy leads to a drastic change in the species diversity of microbiota [109], and, as a consequence, changed functional activity of microbial community, the maximal disorders being achieved during critical conditions up to development of irreversible breakdowns of homeostasis and host body death. A vicious circle is created: disturbance of gut microbiome function in critically ill patients leads to overproduction of certain microbial metabolites, which, in turn, render pathological impact on macroorganism's organs and systems (Fig.). Two potential points of effect in sepsis treatment can be identified:

1. Forecasting negative dynamics of homeostasis indices as critical condition progresses and maximally sparing regimens of antimicrobial therapy taking into account the important role of microbiome.

2. Suppression of overgrowth and targeted correction of bacterial metabolism.

New, culturally independent technologies allowing a fast accurate and comprehensive assessment of microbiome will be adapted in the coming years for

ванных пневмоний) удалось сократить применение антибиотиков, при этом не наблюдалось увеличение летальности или продолжительности пребывания в ОРИТ [97]. В другом исследовании использование симбиотиков в качестве вспомогательной терапии у хирургических пациентов снизило частоту таких послеоперационных осложнений как раневая инфекция [98].

Одной из причин сомнений в целесообразности применения пробиотиков в ОРИТ является несостоятельность кишечного барьера у пациентов в критическом состоянии. Известно, что транслочация бактерий в системный кровоток и лимфу способствует сложной цепочке событий приводящей к полиорганной недостаточности [99]. В экспериментальной CLP модели сепсиса (лигирование и пункция слепой кишки) на мышах, казалось бы полезные бактерии *Lactobacillus*, уже обнаруживались в крови методом NGS начиная с 6 часов от наложения лигатуры, а спустя 12 часов — *Lactobacillus* и *Bacteroides* [100]. С этих позиций применение препаратов живых биокультур (пробиотиков) в реаниматологии представляется небезобидным и даже опасным. Так, в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом независимом исследовании у больных с тяжелым острым панкреатитом ($n=298$) — PROPATRIA (Probiotics in Pancreatitis Trial — клиническое исследование «Пробиотики при панкреатите») одна группа ($n=153$) с целью профилактики гнойных осложнений получала биопрепарат, содержащий 4 вида лактобактерий (*L.acidophilus*, *L.casei*, *L.salivarius*, *L.lactis*), и 2 вида бифидобактерий (*B.bifidum*, *B.lactis*) в дозе 1010 ежедневно, а контрольная группа ($n=145$) получала плацебо. Результаты огорчили исследователей: в группе больных, получавших пробиотики, зарегистрировано более тяжелое течение заболевания, чаще развивался панкреонекроз, присоединялась бактериемия и другие инфекционные осложнения, достоверно чаще отмечалось развитие ПОН, был достоверно выше уровень летальных исходов ($p=0,01$). Авторы исследования не смогли дать убедительных объяснений, но высказали мнение о сомнительности показаний для применения пробиотиков у критических больных [101]. По нашему мнению, применение живых микробных культур молочнокислых бактерий могло еще более усугубить метаболические нарушения и привести к неблагоприятным последствиям у исходно тяжелых пациентов, в частности, за счет избыточной продукции ФМК и ГФМК, характерных метаболитов бифидо- и лактобактерий [24]. Группа авторов, применявшая пробиотики с положительным эффектом у пациентов с синдромом короткой кишки, пришла к схожим выводам, а именно важности оценки метаболического статуса. Коллеги ассоциировали высокую летальность в исследовании PROPATRIA со смертельной комбинацией протеолитических

convenient practical use and wide application and introduction. Characterization of changes in ICU patient's microbiome will enable advancement in the development of diagnostic and therapeutic interventions based on changes not only in the microbiota's composition, but in its metabolic activity as well.

ферментов поджелудочной железы и высоким уровнем молочной кислоты, вызванным бактериальной ферментацией углеводов как ключевого фактора, связанного с приемом пробиотиков. При этом авторы считают, что пробиотическая терапия не является противопоказанием для профилактики вторичных инфекций, связанных с острым панкреатитом, при соблюдении ряда условий: раннего начала пробиотической терапии, сразу после первого появления симптомов болезни, ограничения поставки ферментируемых углеводов и предотвращения чрезмерного роста собственной кишечной флоры пациента [102].

Альтернативное пробиотикам «модное» направление — инфузия жидкого фильтрата фекалий здоровых доноров, или ТФМ (*англ.* fecal microbiota transplantation — FMT). Потенциальное преимущество данного метода — увеличение микробного биоразнообразия, наличие биологически активных субстанций и метаболитов, что может способствовать более длительному эффекту восстановления микробиоты [103]. Данная процедура успешно использовалась для лечения тяжелой инфекции, вызванной *Clostridium difficile* более чем у 1000 пациентов [104]. Недавний метаанализ ($n=284$) показал, что ТФМ значительно более эффективна в лечении таких пациентов по сравнению с контрольной группой, несмотря на гетерогенность групп, обусловленной местом проведения исследования (Европа vs Северной Америки), и пути введения [105]. Однако существующий опыт использования ТФМ в ОРИТ ограничен всего лишь несколькими пациентами, описанными в отдельных публикациях [106]. Ограниченное количество данных, отсутствие объективных критериев оценки эффективности и ограниченные знания о динамике состава микробиоты и ее метаболической активности не позволяют использовать широко данный метод в столь уязвимой группе пациентов. Сегодня использование ТФМ у пациентов в критическом состоянии по степени изученности и риску можно сравнить с первыми переливаниями крови до открытия системы АВО.

Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта (selective decolonization of the digestive tract (SDD) чаще рассматривается как профилактический режим антибиотикотерапии, позволяющий целенаправленно предотвратить колонизацию кишечника «патогенными» микроорганизмами. Эффект достигается за счет селективного воздействия на потенциально патогенные

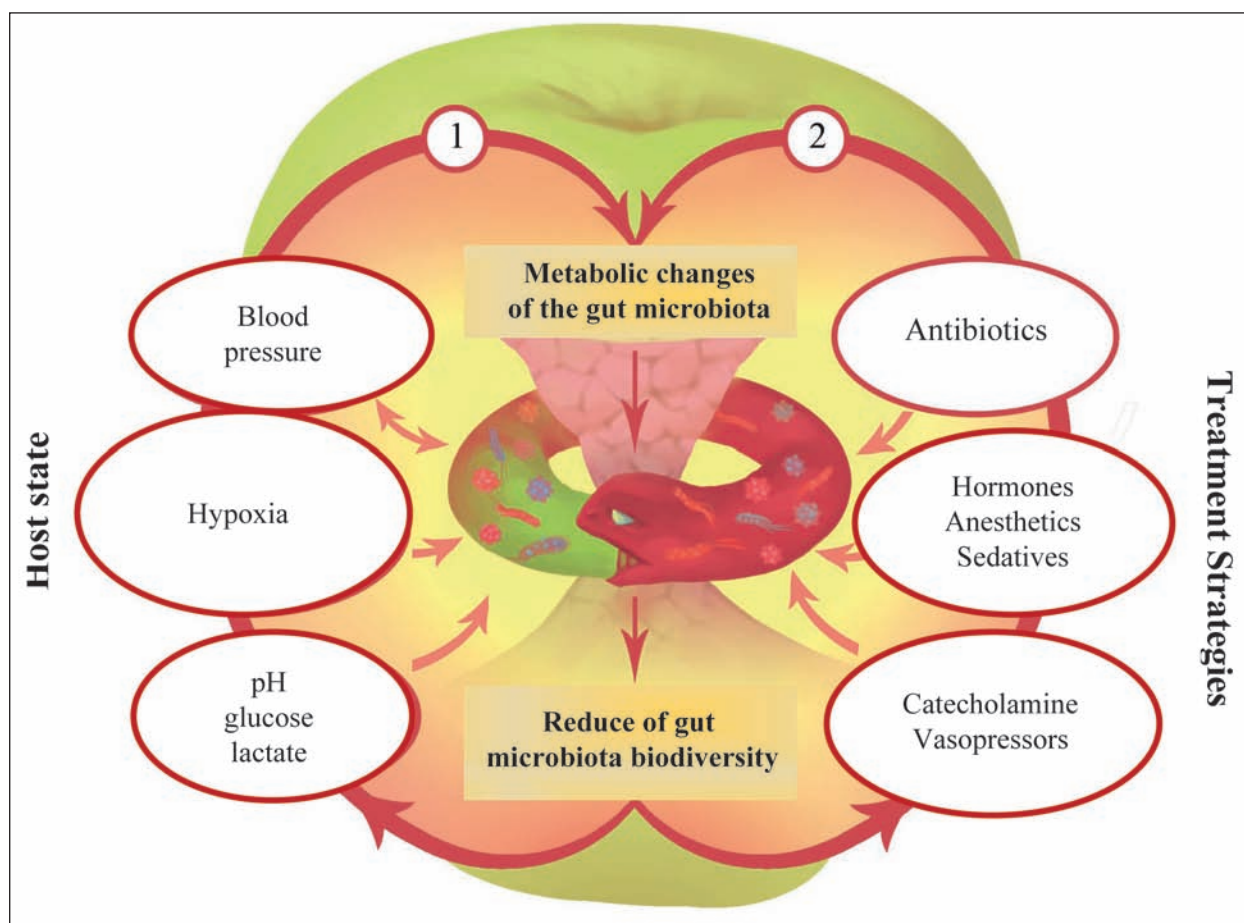


Рис. 2. Порочный круг дисфункции кишечной микробиоты у пациентов в критическом состоянии.

Fig. 2. The vicious circle of gut microbiota dysfunction in critically ill patients.

Примечание. Metabolic changes of the gut microbiota — изменение метаболизма микробиоты; reduce of gut microbiota biodiversity — снижение биоразнообразия микробиоты кишечника; host state — состояние макроорганизма; treatment strategies — лечебные стратегии.

аэробные и факультативно-аэробные бактерии путем энтерального введения антибактериальных препаратов, не подавляющих анаэробные микроорганизмы, тем самым создавая условия для восстановления баланса микробиоты и способствуя ее функционированию даже в неблагоприятной среде пациента в критическом состоянии. На сегодняшний день многочисленные клинические исследования и метаанализы показали, что SDD способствует предотвращению госпитальной инфекции в ОРИТ, а также снижению летальности [107]. Широкая реализация SDD была ограничена, в том числе и из-за опасений повысить устойчивость нозокомиальных микроорганизмов к антибиотикам [108], однако получены убедительные данные об отсутствии роста резистентных бактерий на фоне селективной деконтаминации. Ряд крупных исследований проходит в настоящее время и вскоре на основе которых авторы планируют новые клинические рекомендации по использованию данного метода в ОРИТ.

Перспективы. Можем ли мы считать коррекцию микробиома пациента в ОРИТ целью нашей

терапии? Как было показано выше, дисбаланс кишечных бактерий «плохие/хорошие» — ассоциируется с высокой восприимчивостью к госпитальным инфекциям и худшим прогнозом. Влияние негативных факторов, связанных как с изменением внутренней среды макроорганизма, так и достаточно агрессивной терапией, приводит к резкому изменению видового разнообразия микробиоты [109], и, как следствие, изменению функциональной активности микробного сообщества, достигая максимальных нарушений при критических состояниях, вплоть до развития необратимых поломок гомеостаза и гибели организма хозяина. Создается порочный круг: нарушение функции кишечной микробиоты у пациентов при критическом состоянии приводит к избыточной продукции определенных микробных метаболитов, которые в свою очередь оказывают патологическое воздействие на органы и системы макроорганизма (рис. 2). Можно выделить две потенциальные точки для воздействия в лечении сепсиса:

1. Прогнозирование негативной динамики показателей гомеостаза при прогрессировании

критического состояния и максимально щадящие режимы антимикробной терапии с учетом важной роли микробиома.

2. Сдерживание избыточного роста и целенаправленная коррекция метаболизма бактерий.

Новые технологии, культурально — независимые, позволяющие быстро, точно и всеобъемлюще оценивать микробиом, ближайшие годы

будут адаптированы для практического применения, широкого использования и внедрения. Характеристика изменений микробиома у пациента ОРИТ позволит продвинуться в разработке диагностических и терапевтических вмешательств, основанных на изменении не только состава микробиоты, но и ее метаболической активности.

Литература

1. Белобородова Н.В. Сепсис — метаболомный подход. М.: МИА; 2018: 272. ISBN 978-5-9986-0350-1
2. Schmidt K., Mwaigwisya S., Crossman L.C., Doumith M., Munroe D., Pires C., Khan A.M., Woodford N., Saunders N.J., Wain J., O'Grady J., Livermore D.M. Identification of bacterial pathogens and antimicrobial resistance directly from clinical urines by nanopore-based metagenomic sequencing. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (1): 104–114. DOI: 10.1093/jac/dkw397. PMID: 27667325
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486 (7402): 207–214. DOI: 10.1038/nature11234. PMID: 22699609
4. Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.* 1996; 4 (11): 430–435. DOI: 10.1016/0966-842X(96)10057-3. PMID: 8950812
5. Kelly D., Mulder I.E. Microbiome and immunological interactions. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (Suppl 1): S18–S30. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00498.x. PMID: 22861803
6. Proctor L.M. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host. Microbe.* 2011; 10 (4): 287–291. DOI:10.1016/j.chom.2011.10.001. PMID: 22018227
7. Franzosa E.A., Huang K., Meadow J.F., Gevers D., Lemon K.P., Bohannan B.J., Huttenhower C. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (22): E2930–E2938. DOI: 10.1073/pnas.1423854112. PMID: 25964341
8. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457 (7228): 480–484. DOI: 10.1038/nature07540. PMID: 19043404
9. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90 (3): 859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009. PMID: 20664075
10. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13 (4): 260–270. DOI: 10.1038/nrg3182. PMID: 22411464
11. Lepage P., Leclerc M.C., Joossens M., Mondot S., Blottière H.M., Raes J., Ehrlich D., Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013; 62 (1): 146–158. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301805. PMID: 22525886
12. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1027–1031. DOI: 10.1038/nature05414. PMID: 17183312
13. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Doré J., Cortier G., Furet J.P. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123. PMID: 19508720
14. Tyakht A.V., Kostryukova E.S., Popenko A.S., Belenikin M.S., Pavlenko A.V., Larin A.K., Karpova I.Y., Selezneva O.V., Semashko T.A., Ospanova E.A., Babenko V.V., Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Y.A., Shcherbakov P.L., Grinevich V.B., Efimov O.I., Sas E.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Lyalyukova E.A., Livzan M.A., Vlassov V.V., Sagdeev R.Z., Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Kozlova I.V., Tkachev A.V., Sergienko V.I., Alexeev D.G., Govorun V.M. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2469. DOI: 10.1038/ncomms3469. PMID: 24036685
15. Insoft R.M., Sanderson I.R., Walker W.A. Development of immune function in the intestine and its role in neonatal diseases. *Pediatr. Clin. North Am.* 1996; 43 (2): 551–571. DOI: 10.1016/S0031-3955(05)70420-X. PMID: 8614615
16. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.* 2016; 22 (7): 713–722. DOI: 10.1038/nm.4142. PMID: 27387886
17. Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H., Jaeger M., Oosting M., Franzosa E.A., Horst R.T., Jansen T., Jacobs L., Bonder M.J., Kurilshikov A., Fu J., Joosten L., Zhernakova A., Huttenhower C., Wijmenga C., Netea M.G., Xavier

References

1. Beloborodova N.V. Sepsis - metabolomic approach. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2018: 272. ISBN 978-5-9986-0350-1. [In Russ.]
2. Schmidt K., Mwaigwisya S., Crossman L.C., Doumith M., Munroe D., Pires C., Khan A.M., Woodford N., Saunders N.J., Wain J., O'Grady J., Livermore D.M. Identification of bacterial pathogens and antimicrobial resistance directly from clinical urines by nanopore-based metagenomic sequencing. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (1): 104–114. DOI: 10.1093/jac/dkw397. PMID: 27667325
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486 (7402): 207–214. DOI: 10.1038/nature11234. PMID: 22699609
4. Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.* 1996; 4 (11): 430–435. DOI: 10.1016/0966-842X(96)10057-3. PMID: 8950812
5. Kelly D., Mulder I.E. Microbiome and immunological interactions. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (Suppl 1): S18–S30. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00498.x. PMID: 22861803
6. Proctor L.M. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host. Microbe.* 2011; 10 (4): 287–291. DOI:10.1016/j.chom.2011.10.001. PMID: 22018227
7. Franzosa E.A., Huang K., Meadow J.F., Gevers D., Lemon K.P., Bohannan B.J., Huttenhower C. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (22): E2930–E2938. DOI: 10.1073/pnas.1423854112. PMID: 25964341
8. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457 (7228): 480–484. DOI: 10.1038/nature07540. PMID: 19043404
9. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90 (3): 859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009. PMID: 20664075
10. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13 (4): 260–270. DOI: 10.1038/nrg3182. PMID: 22411464
11. Lepage P., Leclerc M.C., Joossens M., Mondot S., Blottière H.M., Raes J., Ehrlich D., Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013; 62 (1): 146–158. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301805. PMID: 22525886
12. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1027–1031. DOI: 10.1038/nature05414. PMID: 17183312
13. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Doré J., Cortier G., Furet J.P. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123. PMID: 19508720
14. Tyakht A.V., Kostryukova E.S., Popenko A.S., Belenikin M.S., Pavlenko A.V., Larin A.K., Karpova I.Y., Selezneva O.V., Semashko T.A., Ospanova E.A., Babenko V.V., Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Y.A., Shcherbakov P.L., Grinevich V.B., Efimov O.I., Sas E.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Lyalyukova E.A., Livzan M.A., Vlassov V.V., Sagdeev R.Z., Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Kozlova I.V., Tkachev A.V., Sergienko V.I., Alexeev D.G., Govorun V.M. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2469. DOI: 10.1038/ncomms3469. PMID: 24036685
15. Insoft R.M., Sanderson I.R., Walker W.A. Development of immune function in the intestine and its role in neonatal diseases. *Pediatr. Clin. North Am.* 1996; 43 (2): 551–571. DOI: 10.1016/S0031-3955(05)70420-X. PMID: 8614615
16. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.* 2016; 22 (7): 713–722. DOI: 10.1038/nm.4142. PMID: 27387886
17. Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H., Jaeger M., Oosting M., Franzosa E.A., Horst R.T., Jansen T., Jacobs L., Bonder M.J., Kurilshikov A., Fu J., Joosten L., Zhernakova A., Huttenhower C., Wijmenga C., Netea M.G., Xavier

- R.J. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*. 2016; 167 (7): 1897. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.046. PMID: 27984736
18. Ohnmacht C. Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders. *Allergo J. Int.* 2016; 25 (5): 114–123. DOI: 10.1007/s40629-016-0118-0. PMID: 27656354
 19. Donia M.S., Fischbach M.A. Small molecules from the human microbiota science. *Science*. 2015; 349 (6246): 1254766. DOI: 10.1126/science.1254766. PMID: 26206939
 20. Thorburn A.N., Macia L., Mackay C.R. Diet, metabolites, and «western-lifestyle» inflammatory diseases. *Immunity*. 2014; 40 (6): 833–842. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.014. PMID: 24950203
 21. Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J., Schultz P.G., Lesley S.A., Peters E.C., Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106 (10): 3698–3703. DOI: 10.1073/pnas.0812874106. PMID: 19234110
 22. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7 (12): 887–894. DOI: 10.1038/nrmicro2245. PMID: 19898491
 23. Biedermann L., Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (2): 151–167. DOI: 10.1007/s00431-014-2476-2. PMID: 25563215
 24. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 42–54. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-42
 25. Haak B.W., Levi M., Wiersinga W.J. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2017; 23 (2): 167–174. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000389. PMID: 28092309
 26. Marshall J.C. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 1999; 2 (5): 405–411. DOI: 10.1097/00075197-199909000-00009. PMID: 10589383
 27. Alverdy J.C., Laughlin R.S., Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (2): 598–607. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045576.55937.67. PMID: 12576972
 28. Lapichino G., Callegari M.L., Marzorati S., Cigada M., Corbella D., Ferrari S., Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J. Med. Microbiol.* 2008; 57 (Pt 8): 1007–1014. DOI: 10.1099/jmm.0.47387-0. PMID: 18628503
 29. Zaborin A., Smith D., Garfield K., Quensen J., Shakhsher B., Kade M., Tirrell M., Tiedje J., Gilbert J.A., Zaborina O., Alverdy J.C. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio*. 2014; 5 (5): e01361-14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14. PMID: 25249279
 30. Stiefel U., Donskey C.J. The role of the intestinal tract as a source for transmission of nosocomial pathogens. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2004; 6 (6): 420–425. DOI: 10.1007/s11908-004-0060-z. PMID: 15538978
 31. Ojima M., Motooka D., Shimizu K., Gotoh K., Shintani A., Yoshiya K., Nakamura S., Ogura H., Iida T., Shimazu T. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (6): 1628–1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3. PMID: 26715502
 32. McDonald D., Ackermann G., Khailova L., Baird C., Heyland D., Kozar R., Lemieux M., Derenski K., King J., Vis-Kampen C., Knight R., Wischmeyer P.E. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016; 1 (4): e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16. PMID: 27602409
 33. Chernetskaya E., Beloborodova N., Bedova A., Pautova A., Klimenko N., Tyakht A., Gusarov V. The gut microbiota disturbances in ICU patients with nosocomial pneumonia. *Infection*. 2017; 45 (Suppl 1): 37–38. DOI: 10.1007/s15010-017-1046-8. PMID: 28799000
 34. Säemann M.D., Böhmig G.A., Zlabinger G.J. Short-chain fatty acids: bacterial mediators of a balanced host-microbial relationship in the human gut. *Wien Klin. Wochenschr.* 2002; 114 (8–9): 289–300. PMID: 12212362
 35. Blottière H.M., Buecher B., Galmiche J.P., Cherbut C. Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (1): 101–106. DOI: 10.1079/PNS2002215. PMID: 12740064
 36. Yin L., Laevisky G., Giardina C. Butyrate suppression of colonocyte NF-kappa B activation and cellular proteasome activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (48): 44641–44646. DOI: 10.1074/jbc.M105170200. PMID: 11572859
 37. Heerdt B.G., Houston M.A., Augenlicht L.H. Short-chain fatty acid-initiated cell cycle arrest and apoptosis of colonic epithelial cells is linked to mitochondrial function. *Cell Growth Differ.* 1997; 8 (5): 523–532. PMID: 9149903
 38. Shimizu K., Ogura H., Goto M., Asahara T., Nomoto K., Morotomi M., Yoshiya K., Matsushima A., Sumi Y., Kuwagata Y., Tanaka H., Shimazu T., Sugimoto H. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J. Trauma*. 2006; 60 (1): 126–133. DOI: 10.1097/01.ta.0000197374.99755.fe. PMID: 16456446
 - R.J. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*. 2016; 167 (7): 1897. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.046. PMID: 27984736
 18. Ohnmacht C. Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders. *Allergo J. Int.* 2016; 25 (5): 114–123. DOI: 10.1007/s40629-016-0118-0. PMID: 27656354
 19. Donia M.S., Fischbach M.A. Small molecules from the human microbiota science. *Science*. 2015; 349 (6246): 1254766. DOI: 10.1126/science.1254766. PMID: 26206939
 20. Thorburn A.N., Macia L., Mackay C.R. Diet, metabolites, and «western-lifestyle» inflammatory diseases. *Immunity*. 2014; 40 (6): 833–842. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.014. PMID: 24950203
 21. Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J., Schultz P.G., Lesley S.A., Peters E.C., Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106 (10): 3698–3703. DOI: 10.1073/pnas.0812874106. PMID: 19234110
 22. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7 (12): 887–894. DOI: 10.1038/nrmicro2245. PMID: 19898491
 23. Biedermann L., Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (2): 151–167. DOI: 10.1007/s00431-014-2476-2. PMID: 25563215
 24. Beloborodova N.V. Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (4): 42–54. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-42. [In Russ., In Engl.]
 25. Haak B.W., Levi M., Wiersinga W.J. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2017; 23 (2): 167–174. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000389. PMID: 28092309
 26. Marshall J.C. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 1999; 2 (5): 405–411. DOI: 10.1097/00075197-199909000-00009. PMID: 10589383
 27. Alverdy J.C., Laughlin R.S., Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (2): 598–607. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045576.55937.67. PMID: 12576972
 28. Lapichino G., Callegari M.L., Marzorati S., Cigada M., Corbella D., Ferrari S., Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J. Med. Microbiol.* 2008; 57 (Pt 8): 1007–1014. DOI: 10.1099/jmm.0.47387-0. PMID: 18628503
 29. Zaborin A., Smith D., Garfield K., Quensen J., Shakhsher B., Kade M., Tirrell M., Tiedje J., Gilbert J.A., Zaborina O., Alverdy J.C. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio*. 2014; 5 (5): e01361-14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14. PMID: 25249279
 30. Stiefel U., Donskey C.J. The role of the intestinal tract as a source for transmission of nosocomial pathogens. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2004; 6 (6): 420–425. DOI: 10.1007/s11908-004-0060-z. PMID: 15538978
 31. Ojima M., Motooka D., Shimizu K., Gotoh K., Shintani A., Yoshiya K., Nakamura S., Ogura H., Iida T., Shimazu T. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (6): 1628–1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3. PMID: 26715502
 32. McDonald D., Ackermann G., Khailova L., Baird C., Heyland D., Kozar R., Lemieux M., Derenski K., King J., Vis-Kampen C., Knight R., Wischmeyer P.E. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016; 1 (4): e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16. PMID: 27602409
 33. Chernetskaya E., Beloborodova N., Bedova A., Pautova A., Klimenko N., Tyakht A., Gusarov V. The gut microbiota disturbances in ICU patients with nosocomial pneumonia. *Infection*. 2017; 45 (Suppl 1): 37–38. DOI: 10.1007/s15010-017-1046-8. PMID: 28799000
 34. Säemann M.D., Böhmig G.A., Zlabinger G.J. Short-chain fatty acids: bacterial mediators of a balanced host-microbial relationship in the human gut. *Wien Klin. Wochenschr.* 2002; 114 (8–9): 289–300. PMID: 12212362
 35. Blottière H.M., Buecher B., Galmiche J.P., Cherbut C. Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (1): 101–106. DOI: 10.1079/PNS2002215. PMID: 12740064
 36. Yin L., Laevisky G., Giardina C. Butyrate suppression of colonocyte NF-kappa B activation and cellular proteasome activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (48): 44641–44646. DOI: 10.1074/jbc.M105170200. PMID: 11572859
 37. Heerdt B.G., Houston M.A., Augenlicht L.H. Short-chain fatty acid-initiated cell cycle arrest and apoptosis of colonic epithelial cells is linked to mitochondrial function. *Cell Growth Differ.* 1997; 8 (5): 523–532. PMID: 9149903
 38. Shimizu K., Ogura H., Goto M., Asahara T., Nomoto K., Morotomi M., Yoshiya K., Matsushima A., Sumi Y., Kuwagata Y., Tanaka H., Shimazu T., Sugimoto H. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J. Trauma*. 2006; 60 (1): 126–133. DOI: 10.1097/01.ta.0000197374.99755.fe. PMID: 16456446

39. Zoetendal E.G., Raes J., van den Bogert B., Arumugam M., Booijink C.C., Troost F.J., Bork P., Wels M., de Vos W.M., Kleerebezem M. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J.* 2012; 6 (7): 1415-1426. DOI: 10.1038/ismej.2011.212. PMID: 22258098
40. Levy M., Blacher E., Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr. Opin. Microbiol.* 2017; 35: 8–15. DOI: 10.1016/j.mib.2016.10.003. PMID: 27883933
41. Beloborodova N.V., Olenin A.Y., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. Crit. Care.* 2018; 43: 246-255. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.09.014. PMID: 28942199
42. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host. Microbe.* 2018; 23 (6): 716-724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003. PMID: 29902437
43. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V. Toxic effects of microbial phenolic acids on the functions of mitochondria. *Toxicol. Lett.* 2008; 180 (3): 182-188. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.06.861. PMID: 18634861
44. Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю., Осипов А.А., Саршор Ю.Н., Черневская Е.А. Участие ароматических микробных метаболитов в развитии тяжелой инфекции и сепсиса. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 61 (3): 202-208. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-202-208. PMID: 29465205
45. Fedotcheva N.I., Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. The role of bacterial phenolic metabolites in mitochondrial dysfunction. *Crit. Care.* 2016; 20 (Suppl 1): P4. DOI: 10.1186/s13054-016-1204-x. PMID: 26996981
46. Мороз В.В., Белобородова Н.В., Осипов А.А., Власенко А.В., Бедова А.Ю., Пautova A.K. Фенилкарбоновые кислоты в оценке тяжести состояния и эффективности интенсивного лечения больных в реаниматологии. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (4): 37-48. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-37-48
47. Khodakova A.S., Beloborodova N.V. Microbial metabolites in the blood of patients with sepsis. *Crit. Care.* 2007; 11 (Suppl 4): 5. DOI: 10.1186/cc5150
48. Valerio F., Lavermicocca P., Pascale M., Visconti A. Production of phenyl-lactic acid by lactic acid bacteria: an approach to the selection of strains contributing to food quality and preservation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2004; 233 (2): 289-295. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.02.020. PMID: 15063498
49. Zhao H., Jiang Z., Chang X., Xue H., Yahefu W., Zhang X. 4-Hydroxyphenylacetic acid prevents acute APAP-induced liver injury by increasing phase II and antioxidant enzymes in mice. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 653. DOI: 10.3389/fphar.2018.00653. PMID: 29973881
50. Jenner A.M., Rafter J., Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38 (6): 763-772. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.020. PMID: 15721987
51. Белобородова Н.В., Мороз В.В., Осипов А.А., Бедова А.Ю., Оленин А.Ю., Гецина М.Л., Карпова О.В., Оленина Е.Г. Нормальный уровень сепсис-ассоциированных фенилкарбоновых кислот в сыворотке крови человека. *Биохимия.* 2015; 80 (3): 449-455. DOI: 10.1134/S0006297915030128. PMID: 25761691
52. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Vlasenko A., Olenin A. Tyrosine metabolism disorder and the potential capability of anaerobic microbiota to decrease the value of aromatic metabolites in critically ill patients. *Crit. Care.* 2014; 18 (Suppl 2): 42-44. DOI: 10.1186/cc14063
53. Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K., Fredenburgh L.E., Hunninghake G.M., Raby B.A., Matthay M.A., Otero R.M., Fowler V.G., Rivers E.P., Woods C.W., Kingsmore S., Langley R.J., Choi A.M. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e87538. DOI: 10.1371/journal.pone.0087538. PMID: 24498130
54. Dovrolis N., Kolios G., Spyrou G.M., Maroulakou I. Computational profiling of the gut-brain axis: microflora dysbiosis insights to neurological disorders. *Brief Bioinform.* 2017; Nov 27. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/bib/bbx154. PMID: 29186317
55. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28 (2): 203-209. PMID: 25830558
56. Singh V., Roth S., Llovera G., Sadler R., Garzetti D., Stecher B., Dichgans M., Liesz A. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *J. Neurosci.* 2016; 36 (28): 7428-7440. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016. PMID: 27413153
57. Stanley D., Mason L.J., Mackin K.E., Srikhanta Y.N., Lyras D., Prakash M.D., Nurgali K., Venegas A., Hill M.D., Moore R.J., Wong C.H. Translocation and dissemination of commensal bacteria in poststroke infection. *Nat. Med.* 2016; 22 (11): 1277-1284. DOI: 10.1038/nm.4194. PMID: 27694934
58. Benakis C., Brea D., Caballero S., Faraco G., Moore J., Murphy M., Sita G., Racchumi G., Ling L., Pamer E.G., Iadecola C., Anrather J. Commensal mic-
39. Zoetendal E.G., Raes J., van den Bogert B., Arumugam M., Booijink C.C., Troost F.J., Bork P., Wels M., de Vos W.M., Kleerebezem M. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J.* 2012; 6 (7): 1415-1426. DOI: 10.1038/ismej.2011.212. PMID: 22258098
40. Levy M., Blacher E., Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr. Opin. Microbiol.* 2017; 35: 8–15. DOI: 10.1016/j.mib.2016.10.003. PMID: 27883933
41. Beloborodova N.V., Olenin A.Y., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. Crit. Care.* 2018; 43: 246-255. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.09.014. PMID: 28942199
42. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host. Microbe.* 2018; 23 (6): 716-724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003. PMID: 29902437
43. Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V. Toxic effects of microbial phenolic acids on the functions of mitochondria. *Toxicol. Lett.* 2008; 180 (3): 182-188. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.06.861. PMID: 18634861
44. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Bedova A.Yu., Osipov A.A., Sarshor Yu.N., Chernevskaya E.A. Participation of aromatic microbial metabolites in the development of severe infection and sepsis. *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2016; 61 (3): 202-208. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-202-208. PMID: 29465205. [In Russ.]
45. Fedotcheva N.I., Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. The role of bacterial phenolic metabolites in mitochondrial dysfunction. *Crit. Care.* 2016; 20 (Suppl 1): P4. DOI: 10.1186/s13054-016-1204-x. PMID: 26996981
46. Moroz V.V., Beloborodova N.V., Osipov A.A., Vlasenko A.V., Bedova A.Y., Pautova A.K. Phenylcarboxylic acids in the assessment of the severity of patient condition and the efficiency of intensive treatment in critical care medicine. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (4): 37-48. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-37-48. [In Russ., In Engl.]
47. Khodakova A.S., Beloborodova N.V. Microbial metabolites in the blood of patients with sepsis. *Crit. Care.* 2007; 11 (Suppl 4): 5. DOI: 10.1186/cc5150
48. Valerio F., Lavermicocca P., Pascale M., Visconti A. Production of phenyl-lactic acid by lactic acid bacteria: an approach to the selection of strains contributing to food quality and preservation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2004; 233 (2): 289-295. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.02.020. PMID: 15063498
49. Zhao H., Jiang Z., Chang X., Xue H., Yahefu W., Zhang X. 4-Hydroxyphenylacetic acid prevents acute APAP-induced liver injury by increasing phase II and antioxidant enzymes in mice. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 653. DOI: 10.3389/fphar.2018.00653. PMID: 29973881
50. Jenner A.M., Rafter J., Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38 (6): 763-772. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.020. PMID: 15721987
51. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Osipov A.A., Bedova A.Y., Olenin A.Y., Gecina M.L., Karpova O.V., Olenina E.G. Normal level of sepsis-associated phenylcarboxylic acids in human serum. *Biochemistry (Mosc.).* 2015; 80 (3): 374-378. DOI: 10.1134/S0006297915030128. PMID: 25761691. [In Russ., In Engl.]
52. Beloborodova N., Moroz V., Osipov A., Bedova A., Sarshor Y., Vlasenko A., Olenin A. Tyrosine metabolism disorder and the potential capability of anaerobic microbiota to decrease the value of aromatic metabolites in critically ill patients. *Crit. Care.* 2014; 18 (Suppl 2): 42-44. DOI: 10.1186/cc14063
53. Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K., Fredenburgh L.E., Hunninghake G.M., Raby B.A., Matthay M.A., Otero R.M., Fowler V.G., Rivers E.P., Woods C.W., Kingsmore S., Langley R.J., Choi A.M. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e87538. DOI: 10.1371/journal.pone.0087538. PMID: 24498130
54. Dovrolis N., Kolios G., Spyrou G.M., Maroulakou I. Computational profiling of the gut-brain axis: microflora dysbiosis insights to neurological disorders. *Brief Bioinform.* 2017; Nov 27. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/bib/bbx154. PMID: 29186317
55. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28 (2): 203-209. PMID: 25830558
56. Singh V., Roth S., Llovera G., Sadler R., Garzetti D., Stecher B., Dichgans M., Liesz A. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *J. Neurosci.* 2016; 36 (28): 7428-7440. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016. PMID: 27413153
57. Stanley D., Mason L.J., Mackin K.E., Srikhanta Y.N., Lyras D., Prakash M.D., Nurgali K., Venegas A., Hill M.D., Moore R.J., Wong C.H. Translocation and dissemination of commensal bacteria in poststroke infection. *Nat. Med.* 2016; 22 (11): 1277-1284. DOI: 10.1038/nm.4194. PMID: 27694934
58. Benakis C., Brea D., Caballero S., Faraco G., Moore J., Murphy M., Sita G., Racchumi G., Ling L., Pamer E.G., Iadecola C., Anrather J. Commensal mic-

- robiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Nat. Med.* 2016; 22 (5): 516-523. DOI: 10.1038/nm.4068. PMID: 27019327
59. Braniste V., Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M., Korecka A., Bakocevic N., Ng L.G., Kundu P., Gulyás B., Halldín C., Hulténby K., Nilsson H., Hebert H., Volpe B.T., Diamond B., Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6 (263): 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759. PMID: 25411471
 60. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017; 20 (2): 145-155. DOI: 10.1038/nn.4476. PMID: 28092661
 61. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011; 474 (7351): 327-336. DOI: 10.1038/nature10213. PMID: 21677749
 62. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (38): 16050-16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108. PMID: 21876150
 63. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36 (5): 305-312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005. PMID: 23384445
 64. DeLegge M.H., Smoke A. Neurodegeneration and inflammation. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23 (1): 35-41. DOI: 10.1177/011542650802300135. PMID: 18203962
 65. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425
 66. Белобородова Н.В., Острова И.В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (5): 121-139. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139
 67. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2016; 27: 30971. DOI: 10.3402/mehd.v27.30971. PMID: 27389418
 68. DaSilva N.A., Nahar P.P., Ma H., Eid A., Wei Z., Meschwitz S., Zawia N.H., Slitt A.L., Seeram N.P. Pomegranate ellagitannin-gut microbial-derived metabolites, urolithins, inhibit neuroinflammation *in vitro*. *Nutr. Neurosci.* 2017; 7: 1-11. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1360558. PMID: 28784051
 69. Yissachar N., Zhou Y., Ung L., Lai N.Y., Mohan J.F., Ehrlicher A., Weitz D.A., Kasper D.L., Chiu I.M., Mathis D., Benoist C. An intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk. *Cell.* 2017; 168 (6): 1135-1148. e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.009. PMID: 28262351
 70. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (1): 61-69. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2. PMID: 25434614
 71. Basler T., Meier-Hellmann A., Bredle D., Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (3): 293-298. DOI: 10.1007/s00134-002-1217-6. PMID: 11904658
 72. Белобородова Н.В., Ходакова А.С., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю. Микробный путь образования фенилкарбоновых кислот в организме человека. *Биохимия.* 2009; 74 (12): 1657-1663. PMID: 19961416
 73. Белобородова Н.В., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю., Федотчева Н.И. Экзометаболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека. *Биомедицинская химия.* 2011; 57 (1): 95-105. DOI: 10.18097/pbmc20115701095. PMID: 21516781
 74. Mizock B.A., Sabelli H.C., Dubin A., Javadi J.I., Poulos A., Rackow E.C. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (2): 443-449. PMID: 2302019
 75. Williams R.A., Mamotte C.D., Burnett J.R. Phenylketonuria: an inborn error of phenyl-alanine metabolism. *Clin. Biochem. Rev.* 2008; 29 (1): 31-41. PMID: 18566668
 76. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 2015; 277: 32-48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027. PMID: 25078296
 77. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (1): 55-63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142. PMID: 27694885
 78. Deitch E.A., Xu D.Z., Lu Q. Gut lymph hypothesis of early shock and trauma-induced multiple organ dysfunction syndrome: a new look at gut origin sepsis. *J. Organ Dysfunct.* 2006; 2: 70-79. DOI: 10.1080/17471060600551772
 79. Reino D.C., Pisarenko V., Palange D., Doucet D., Bonitz R.P., Lu Q., Colorado I., Sheth S.U., Chandler B., Kannan K.B., Ramanathan M., Xu D.Z., Deitch E.A., Feinman R. Trauma hemorrhagic shock-induced lung injury involves a gut-lymph-induced TLR4 pathway in mice. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e14829. DOI: 10.1371/journal.pone.0014829. PMID: 21829592
 - robiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Nat. Med.* 2016; 22 (5): 516-523. DOI: 10.1038/nm.4068. PMID: 27019327
 59. Braniste V., Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Tóth M., Korecka A., Bakocevic N., Ng L.G., Kundu P., Gulyás B., Halldín C., Hulténby K., Nilsson H., Hebert H., Volpe B.T., Diamond B., Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6 (263): 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759. PMID: 25411471
 60. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017; 20 (2): 145-155. DOI: 10.1038/nn.4476. PMID: 28092661
 61. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011; 474 (7351): 327-336. DOI: 10.1038/nature10213. PMID: 21677749
 62. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (38): 16050-16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108. PMID: 21876150
 63. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36 (5): 305-312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005. PMID: 23384445
 64. DeLegge M.H., Smoke A. Neurodegeneration and inflammation. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23 (1): 35-41. DOI: 10.1177/011542650802300135. PMID: 18203962
 65. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis associated encephalopathy. *Adv. Med.* 2014; 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320. PMID: 26556425
 66. Beloborodova N.V., Ostrova I.V. Sepsis-associated encephalopathy (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017; 13 (5): 121-139. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139. [In Russ., In Engl.]
 67. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2016; 27: 30971. DOI: 10.3402/mehd.v27.30971. PMID: 27389418
 68. DaSilva N.A., Nahar P.P., Ma H., Eid A., Wei Z., Meschwitz S., Zawia N.H., Slitt A.L., Seeram N.P. Pomegranate ellagitannin-gut microbial-derived metabolites, urolithins, inhibit neuroinflammation *in vitro*. *Nutr. Neurosci.* 2017; 7: 1-11. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1360558. PMID: 28784051
 69. Yissachar N., Zhou Y., Ung L., Lai N.Y., Mohan J.F., Ehrlicher A., Weitz D.A., Kasper D.L., Chiu I.M., Mathis D., Benoist C. An intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk. *Cell.* 2017; 168 (6): 1135-1148. e12. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.009. PMID: 28262351
 70. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (1): 61-69. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2. PMID: 25434614
 71. Basler T., Meier-Hellmann A., Bredle D., Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (3): 293-298. DOI: 10.1007/s00134-002-1217-6. PMID: 11904658
 72. Beloborodova N.V., Khodakova A.S., Bairamov I.T., Olenin A.Yu. Microbial origin of phenylcarboxylic acids in the human body. *Biochemistry (Mosc.).* 2009; 74 (12): 1350-1355. PMID: 19961416. [In Russ., In Engl.]
 73. Beloborodova N.V., Bairamov I.T., Olenin A.Yu., Fedotcheva N.I. Exometabolites of some anaerobic microorganisms of human microflora. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2011; 57 (1): 95-105. DOI: 10.18097/pbmc20115701095. PMID: 21516781. [In Russ.]
 74. Mizock B.A., Sabelli H.C., Dubin A., Javadi J.I., Poulos A., Rackow E.C. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (2): 443-449. PMID: 2302019
 75. Williams R.A., Mamotte C.D., Burnett J.R. Phenylketonuria: an inborn error of phenyl-alanine metabolism. *Clin. Biochem. Rev.* 2008; 29 (1): 31-41. PMID: 18566668
 76. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 2015; 277: 32-48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027. PMID: 25078296
 77. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (1): 55-63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142. PMID: 27694885
 78. Deitch E.A., Xu D.Z., Lu Q. Gut lymph hypothesis of early shock and trauma-induced multiple organ dysfunction syndrome: a new look at gut origin sepsis. *J. Organ Dysfunct.* 2006; 2: 70-79. DOI: 10.1080/17471060600551772
 79. Reino D.C., Pisarenko V., Palange D., Doucet D., Bonitz R.P., Lu Q., Colorado I., Sheth S.U., Chandler B., Kannan K.B., Ramanathan M., Xu D.Z., Deitch E.A., Feinman R. Trauma hemorrhagic shock-induced lung injury involves a gut-lymph-induced TLR4 pathway in mice. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e14829. DOI: 10.1371/journal.pone.0014829. PMID: 21829592

80. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs J.J., de Boer J.D., Hoogendijk A.J., de Beer R., de Vos A., Belzer C., de Vos W.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*. 2016; 65 (4): 575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728. PMID: 26511795
81. Gray J., Oehrle K., Worthen G., Alenghat T., Whitsett J., Deshmukh H. Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9 (376): eaf9412. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9412. PMID: 28179507
82. Dickson R.P., Singer B.H., Newstead M.W., Falkowski N.R., Erb-Downward J.R., Standiford T.J., Huffnagle G.B. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat. Microbiol.* 2016; 1 (10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113. PMID: 27670109
83. Jacobs M.C., Haak B.W., Hugenholtz F., Wiersinga W.J. Gut microbiota and host defense in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2017; 23 (4): 257–263. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000424. PMID: 28548992
84. Rogler G., Rosano G. The heart and the gut. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (7): 426–430. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf271. PMID: 23864132
85. Pathan N., Burmester M., Adamovic T., Berk M., Ng K.W., Betts H., Macrae D., Waddell S., Paul-Clark M., Nuamah R., Mein C., Levin M., Montana G., Mitchell J.A. Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (11): 1261–1269. DOI: 10.1164/rccm.201104-0715OC. PMID: 21868501
86. Lam V., Su J., Hsu A., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840. PMID: 27505423
87. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhart K.; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302 (21): 2323–2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754. PMID: 19952319
88. Wischmeyer P.E., McDonald D., Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and “dysbiosis therapy” in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016; 22 (4): 347–353. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321. PMID: 27327243
89. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (Suppl 1): 4554–4561. DOI: 10.1073/pnas.1000087107. PMID: 20847294
90. Isaac S., Scher J.U., Djukovic A., Jiménez N., Littman D.R., Abramson S.B., Pamer E.G., Ubeda C. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (1): 128–136. DOI: 10.1093/jac/dkw383. PMID: 27707993
91. Buffie C.G., Jarchum I., Equinda M., Lipuma L., Gbourne A., Viale A., Ubeda C., Xavier J., Pamer E.G. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect. Immun.* 2012; 80 (1): 62–73. DOI: 10.1128/IAI.05496-11. PMID: 22006564
92. Deshmukh H.S., Liu Y., Menkiti O.R., Mei J., Dai N., O’Leary C.E., Oliver P.M., Kolls J.K., Weiser J.N., Worthen G.S. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat. Med.* 2014; 20 (5): 524–530. DOI: 10.1038/nm.3542. PMID: 24747744
93. Singer M., Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med.* 2005; 2 (6): e167. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020167. PMID: 15971943
94. Manzanares W., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Restoring the microbiome in critically ill patients: are probiotics our true friends when we are seriously ill? *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017; 41 (4): 530–533. DOI: 10.1177/0148607117700572. PMID: 28445681
95. Lankelma J.M., Cranendonk D.R., Belzer C., de Vos A.F., de Vos W.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study. *Gut*. 2017; 66 (9): 1623–1630. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312132. PMID: 27307305
96. Panigrahi P., Chandel D.S., Hansen N.I., Sharma N., Kandefer S., Parida S., Satpathy R., Pradhan L., Mohapatra A., Mohapatra S.S., Misra P.R., Banaji N., Johnson J.A., Morris J.G.Jr., Gewolb I.H., Chaudhry R. Neonatal sepsis in rural India: timing, microbiology and antibiotic resistance in a population-based prospective study in the community setting. *J. Perinatol.* 2017; 37 (8): 911–921. DOI: 10.1038/jp.2017.67. PMID: 28492525
97. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016; 19: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y. PMID: 27538711
98. Kasatpibal N., Whitney J.D., Saokaew S., Kengkla K., Heitkemper M.M., Apisarnthanarak A. Effectiveness of probiotic, prebiotic, and synbiotic therapies in reducing postoperative complications: a systematic review and network meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64 (Suppl 2): S153–S160. DOI: 10.1093/cid/cix114. PMID: 28475793
80. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P., de Sousa e Melo F., Roelofs J.J., de Boer J.D., Hoogendijk A.J., de Beer R., de Vos A., Belzer C., de Vos W.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*. 2016; 65 (4): 575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728. PMID: 26511795
81. Gray J., Oehrle K., Worthen G., Alenghat T., Whitsett J., Deshmukh H. Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9 (376): eaf9412. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9412. PMID: 28179507
82. Dickson R.P., Singer B.H., Newstead M.W., Falkowski N.R., Erb-Downward J.R., Standiford T.J., Huffnagle G.B. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat. Microbiol.* 2016; 1 (10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113. PMID: 27670109
83. Jacobs M.C., Haak B.W., Hugenholtz F., Wiersinga W.J. Gut microbiota and host defense in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2017; 23 (4): 257–263. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000424. PMID: 28548992
84. Rogler G., Rosano G. The heart and the gut. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (7): 426–430. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf271. PMID: 23864132
85. Pathan N., Burmester M., Adamovic T., Berk M., Ng K.W., Betts H., Macrae D., Waddell S., Paul-Clark M., Nuamah R., Mein C., Levin M., Montana G., Mitchell J.A. Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (11): 1261–1269. DOI: 10.1164/rccm.201104-0715OC. PMID: 21868501
86. Lam V., Su J., Hsu A., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840. PMID: 27505423
87. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhart K.; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302 (21): 2323–2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754. PMID: 19952319
88. Wischmeyer P.E., McDonald D., Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and “dysbiosis therapy” in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016; 22 (4): 347–353. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321. PMID: 27327243
89. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (Suppl 1): 4554–4561. DOI: 10.1073/pnas.1000087107. PMID: 20847294
90. Isaac S., Scher J.U., Djukovic A., Jiménez N., Littman D.R., Abramson S.B., Pamer E.G., Ubeda C. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (1): 128–136. DOI: 10.1093/jac/dkw383. PMID: 27707993
91. Buffie C.G., Jarchum I., Equinda M., Lipuma L., Gbourne A., Viale A., Ubeda C., Xavier J., Pamer E.G. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect. Immun.* 2012; 80 (1): 62–73. DOI: 10.1128/IAI.05496-11. PMID: 22006564
92. Deshmukh H.S., Liu Y., Menkiti O.R., Mei J., Dai N., O’Leary C.E., Oliver P.M., Kolls J.K., Weiser J.N., Worthen G.S. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat. Med.* 2014; 20 (5): 524–530. DOI: 10.1038/nm.3542. PMID: 24747744
93. Singer M., Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med.* 2005; 2 (6): e167. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020167. PMID: 15971943
94. Manzanares W., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Restoring the microbiome in critically ill patients: are probiotics our true friends when we are seriously ill? *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017; 41 (4): 530–533. DOI: 10.1177/0148607117700572. PMID: 28445681
95. Lankelma J.M., Cranendonk D.R., Belzer C., de Vos A.F., de Vos W.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study. *Gut*. 2017; 66 (9): 1623–1630. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312132. PMID: 27307305
96. Panigrahi P., Chandel D.S., Hansen N.I., Sharma N., Kandefer S., Parida S., Satpathy R., Pradhan L., Mohapatra A., Mohapatra S.S., Misra P.R., Banaji N., Johnson J.A., Morris J.G.Jr., Gewolb I.H., Chaudhry R. Neonatal sepsis in rural India: timing, microbiology and antibiotic resistance in a population-based prospective study in the community setting. *J. Perinatol.* 2017; 37 (8): 911–921. DOI: 10.1038/jp.2017.67. PMID: 28492525
97. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016; 19: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y. PMID: 27538711
98. Kasatpibal N., Whitney J.D., Saokaew S., Kengkla K., Heitkemper M.M., Apisarnthanarak A. Effectiveness of probiotic, prebiotic, and synbiotic therapies in reducing postoperative complications: a systematic review and network meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64 (Suppl 2): S153–S160. DOI: 10.1093/cid/cix114. PMID: 28475793

99. Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit. Care Clin.* 2016; 32 (2): 203–212. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004. PMID: 27016162
100. Brenner T., Decker S.O., Grumaz S., Stevens P., Bruckner T., Schmoch T., Pletz M.W., Bracht H., Hofer S., Marx G., Weigand M.A., Sohn K.; TIFOnet Critical Care Trials Group. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSiS-Trial): study protocol of a prospective, observational, noninterventive, multicenter, clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (6): e9868. DOI: 10.1097/MD.0000000000009868. PMID: 29419698
101. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., Boermeester M.A., van Goor H., Timmerman H.M., Nieuwenhuijs V.B., Bollen T.L., van Ramshorst B., Witteman B.J., Rosman C., Ploeg R.J., Brink M.A., Schaapherder A.F., Dejong C.H., Wahab P.J., van Laarhoven C.J., van der Harst E., van Eijck C.H., Cuesta M.A., Akkermans L.M., Gooszen H.G.; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9613): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. PMID: 18279948
102. Bongaerts G.P., Severijnen R.S. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat. Biotechnol.* 2016; 34 (1): 55–63. DOI: 10.1038/nbt.3436. PMID: 26744983
103. van Nood E., Speelman P., Nieuwdorp M., Keller J. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014; 30 (1): 34–39. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000024. PMID: 24241245
104. Han S., Shannahan S., Pellish R. Fecal microbiota transplant: treatment options for *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *J. Intensive Care Med.* 2015; 31 (9): 577–586. DOI: 10.1177/0885066615594344. PMID: 26141116
105. Moayyedi P., Yuan Y., Baharath H., Ford A.C. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med. J. Aust.* 2017; 207 (4): 166–172. DOI: 10.5694/mja17.00295. PMID: 28814204
106. McClave S.A., Patel J., Bhutiani N. Should fecal microbial transplantation be used in the ICU? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018; 24 (2): 105–111. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000489. PMID: 29432297
107. Price R., MacLennan G., Glen J.; SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g2197. DOI: 10.1136/bmj.g2197. PMID: 24687313
108. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Major E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Passel M.W.J., Smidt H., van Schaik W. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 88. DOI: 10.1186/s40168-017-0309-z. PMID: 28803549
109. Dickson R.P. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (1): 59–72. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00427-0. PMID: 26700442
99. Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit. Care Clin.* 2016; 32 (2): 203–212. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004. PMID: 27016162
100. Brenner T., Decker S.O., Grumaz S., Stevens P., Bruckner T., Schmoch T., Pletz M.W., Bracht H., Hofer S., Marx G., Weigand M.A., Sohn K.; TIFOnet Critical Care Trials Group. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSiS-Trial): study protocol of a prospective, observational, noninterventive, multicenter, clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (6): e9868. DOI: 10.1097/MD.0000000000009868. PMID: 29419698
101. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., Boermeester M.A., van Goor H., Timmerman H.M., Nieuwenhuijs V.B., Bollen T.L., van Ramshorst B., Witteman B.J., Rosman C., Ploeg R.J., Brink M.A., Schaapherder A.F., Dejong C.H., Wahab P.J., van Laarhoven C.J., van der Harst E., van Eijck C.H., Cuesta M.A., Akkermans L.M., Gooszen H.G.; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9613): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. PMID: 18279948
102. Bongaerts G.P., Severijnen R.S. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat. Biotechnol.* 2016; 34 (1): 55–63. DOI: 10.1038/nbt.3436. PMID: 26744983
103. van Nood E., Speelman P., Nieuwdorp M., Keller J. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014; 30 (1): 34–39. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000024. PMID: 24241245
104. Han S., Shannahan S., Pellish R. Fecal microbiota transplant: treatment options for *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *J. Intensive Care Med.* 2015; 31 (9): 577–586. DOI: 10.1177/0885066615594344. PMID: 26141116
105. Moayyedi P., Yuan Y., Baharath H., Ford A.C. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med. J. Aust.* 2017; 207 (4): 166–172. DOI: 10.5694/mja17.00295. PMID: 28814204
106. McClave S.A., Patel J., Bhutiani N. Should fecal microbial transplantation be used in the ICU? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018; 24 (2): 105–111. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000489. PMID: 29432297
107. Price R., MacLennan G., Glen J.; SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g2197. DOI: 10.1136/bmj.g2197. PMID: 24687313
108. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Major E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Passel M.W.J., Smidt H., van Schaik W. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 88. DOI: 10.1186/s40168-017-0309-z. PMID: 28803549
109. Dickson R.P. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (1): 59–72. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00427-0. PMID: 26700442

Поступила 19.08.18

Received 19.08.18

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.*

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-годичное 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

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

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ. Реамберин®



Реамберин®

Форма выпуска:
Раствор для инфузий 1,5 %, в бутылках
стеклянных по 200 или 400 мл, в
контейнерах из плёнки многослойной
полиолефиновой по 250 или 500 мл

- ➔ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ И В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
- ➔ ИЗОТОНИЧЕСКИЙ ИНФУЗИОННЫЙ РАСТВОР
- ➔ СБАЛАНСИРОВАННАЯ ЭЛЕКТРОЛИТНАЯ СТРУКТУРА
- ➔ ПОЛИКОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ



лекарственная форма
РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ



способ применения
ВНУТРИВЕННО КАПЕЛЬНО



фармакотерапевтическая группа
РАСТВОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ
НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС



РЕКЛАМА REG №001048/01 от 20.07.2010

WWW.POLYSAN.RU



Интеллект на защите
здоровья

polysan