



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

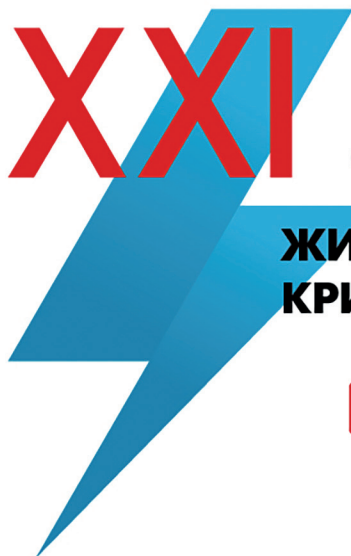
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 15

Volume 15

№ 3

Москва
Moscow
2019



ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

15 ноября 2019

Москва, РУДН,
ул. Миклухо-Маклая, 6

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ



20 ОКТЯБРЯ

Окончание
приема тезисов



1 НОЯБРЯ

Окончание
регистрации

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис
- Клиническое питание в многопрофильном стационаре
- Генетические и молекулярные механизмы критических состояний
- Острая дыхательная недостаточность и методы ее коррекции
- Актуальные вопросы профилактики и лечения внезапной сердечной смерти в России
- Травма, кровопотеря, шок
- Механизмы развития критических состояний
- Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии
- Анестезиология-реаниматология в сердечно-сосудистой хирургии
- Анестезиология-реаниматология в акушерстве, неонатологии и педиатрии
- Реабилитация в отделениях реаниматологии
- Технологии высшего и дополнительного профессионального медицинского образования
- Проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии
- Изменения ЦНС при критических состояниях
- Экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии
- Использование современных симуляционных технологий в первичной специализированной аккредитации ординаторов

Организаторы

- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)
- Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Российского университета дружбы народов
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
- Общество по изучению шока
- Национальный совет по реанимации (Россия)

При поддержке

- Федерация анестезиологов и реаниматологов

По вопросам участия:

Супрун Алексей Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб.113
E-mail: spasti_zhizn@ctogroup.ru

По вопросам научной программы:

Гусев Юрий Тел.: + 7 (495) 650-96-77
E-mail: or_org@mail.ru

spasti-zhizn.ru

Российский университет дружбы народов

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 (г. Москва, 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 Кеск (г. Лос Анджелес, США)

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

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), РИНЦ, 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, Russia)

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

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

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

Jean-Louis VINCEN, Professor, Erasme Hospital, Universite 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. ZABOLOTSKIH, 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)

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

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

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

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

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, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)

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

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 ФНКИЦ 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»

Издатель: Федеральный научно-клинический центр 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: 30.06.2019

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

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

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirsky 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)

Georgiy 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. Vladimirsky 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 Medical Dental University (Russia)

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

Sergey V. SVIRIDOV, MD, PhD, DSc, Professor, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Elena A. SPIRIDONOVA, MD, PhD, DSc, Professor, D. Rogachev National Scientific Practical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)

Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSc, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)

Abdukhakim M. KHADJIBAEV, MD, Professor, Republican Research Center of Emergency Medicine, (Tashkent, Uzbekistan)

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

Alexander M. CHERNYSH, PhD, DS., 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, DS., 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: 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: 30.06.2019

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Профилактика реперфузионных осложнений в лечении острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа
Е. А. Корниенко 4
- Применение ускоренной активации при ретроперитонеоскопической адреналэктомии по поводу синдрома Кушинга
М. И. Неймарк, Р. В. Киселев 19
- Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний
В. М. Писарев, А. Г. Чумаченко, А. Д. Филев, Е. С. Ершова, С. В. Костюк, Н. Н. Вейко, Е. К. Григорьев, Е. В. Елисина, Р. А. Черпаков, А. В. Тутельян 31
- Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1) полиморфные варианты TREM-1 при развитии полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования
М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. В. Цепоккина, А. С. Радивилко, И. И. Жидкова, А. Г. Кутихин, С. С. Крутицкий, А. С. Головкин, Е. В. Григорьев 48
- Скрининговые критерии полиорганной недостаточности после абдоминальных операций
С. А. Точило, А. В. Марочков, В. А. Ливинская 61

CLINICAL PRACTICE

- Prophylaxis of Reperfusion Complications in Treatment of Acute Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
Ekaterina A. Kornienko 4
- Application of Accelerated Activation in Retroperitoneal Video Endoscopic Adrenalectomy for Cushing Syndrome
Mikhail I. Neimark, Roman V. Kiselev 19
- Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness Outcome
Vladimir M. Pisarev, Anastasiya G. Chumachenko, Anton D. Filev, Elisaveta S. Ershova, Svetlana V. Kostyuk, Natalia N. Veiko, Evgeny K. Grigoriev, Elisaveta V. Elysina, Rostislav A. Cherpakov, Alexei V. Tutelyan 31
- Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1 (sTREM-1) and Polymorphic Variants of TREM-1 in the Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome after Coronary artery Bypass Grafting
Maria V. Khutornya, Anastasiya V. Ponasenka, Anna V. Tsepokina, Artem S. Radivilko, Irina I. Zhidkova, Anton G. Kutikhin, Sergey S. Krutitsky, Alexey S. Golovkin, Evgeny V. Grigoriev 48
- Screening Criteria for Multiple Organ Dysfunction after Abdominal Surgery (clinical research)
Sergey A. Tachyla, Alexey V. Marochkov, Viktoriya A. Livinskaya 61

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс
И. В. Острова, О. А. Гребенчиков, Н. В. Голубева 73

EXPERIMENTAL STUDIES

- Neuroprotective Effect of Lithium Chloride in Rat Model of Cardiac Arrest
Irina V. Ostrova, Oleg A. Grebenchikov, Natalya V. Golubeva 73

ОБЗОРЫ

- Периоперационное повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 2. Снижение риска периоперационных кардиальных осложнений с помощью фармакологических мер и оптимизации анестезиолого-реаниматологического обеспечения (обзор)
И. А. Козлов, А. М. Овезов, Э. Л. Петровская 83
- Варианты поперечно-плоскостной блокады и блокады квадратной мышцы (обзор)
О. А. Махарин, В. М. Женило, М. Л. Скобло 102

REVIEWS

- Perioperative Myocardial Damage and Heart Failure in Noncardiac Surgery Part 2. Reduction of the Risk of Perioperative Cardiac Complications by Pharmacological Measures and Optimization of Anesthetic and Critical Care Support (Review)
Igor A. Kozlov, Alexey M. Ovezov, Eleanor L. Petrovskaya 83
- Variants of the Transverse Plane Block and Quadratus Lumborum Block (Review)
Oleg A. Makharin, Vladimir M. Zhenilo, Mikhail L. Skoblo 102

Профилактика реперфузионных осложнений в лечении острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа

Е. А. Корниенко

3-й центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого Мин. обороны РФ,
Россия, 143421, Московская. обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское, пос. Новый — госпиталь

Prophylaxis of Reperfusion Complications in Treatment of Acute Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Е. А. Kornienko

A. A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia
1 pos. Novyy, Krasnogorsk district, Moscow region 143420, Russia

Цель исследования — улучшение результатов комплексного лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа путем применения сукцинатсодержащего препарата.

Материалы и методы. Выполнили анализ результатов обследования и лечения 86 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет с клиническими проявлениями ОИМ и сопутствующим СД 2 типа. В зависимости от использования сукцинатсодержащего препарата пациентов разделили на 2 группы. Пациенты контрольной группы (38 человек, $58,3 \pm 7,1$ лет) получали стандартное лечение, включающее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В основной группе (48 человек, $57,6 \pm 7,6$ лет) комплекс стандартной терапии был дополнен введением сукцинатсодержащего препарата (1,5% раствор янтарной кислоты), который начинали вводить за 30–60 минут до ЧКВ внутривенно в дозе 10–12 мл/кг, далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозе 5–6 мл/кг. Оценивали особенности клинического течения ОИМ, динамику сократительной способности миокарда, показатели: кислотно-основного состояния (КОС), содержания глюкозы и лактата, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС), реологических свойства крови.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа при ОИМ развивались компенсированный метаболический лактацидоз и оксидативный дистресс, выражавшийся в значительной активации ПОЛ и недостаточной активности ферментативной составляющей АОС, повышалась вязкость крови, снижалась эластичность эритроцитов. При этом отмечали снижение показателей локальной и глобальной сократимости миокарда. При выполнении ЧКВ у этой категории пациентов в 47,4% наблюдений развивались нарушения ритма сердца, 23,7% которых в виде политопных желудочковых экстрасистол и фибрилляции желудочков являлись жизнеугрожающими.

Заключение. Введение сукцинатсодержащего препарата при выполнении ЧКВ обеспечивало коррекцию процессов перекисного окисления липидов и реологических свойств крови у исследованной категории пациентов, способствовало улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, снижало риск развития реперфузионных осложнений.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; сахарный диабет; перекисное окисление липидов; янтарная кислота; реамберин; сукцинатсодержащие препараты; реперфузионные повреждения

Purpose — to identify the possibility of improving the outcome of multimodality treatment of acute myocardial infarction (AMI) in type 2 diabetes mellitus (DM) patients by use of a succinate-containing drug.

Materials and methods. The results of examination and treatment of 86 men aged 40 to 70 years with clinical diagnosis of AMI and concomitant type 2 DM were analyzed. The patients were split into two groups depending on use of the succinate-containing drug. Patients of the control group (38 men, 58.3 ± 7.1 years old) received the standard treatment that included percutaneous coronary intervention (PCI). In the main group under study (48 men, 57.6 ± 7.6 years old), the standard therapy complex was complemented with administration of a succinate-containing drug (1.5% succinic acid solution), which was administered first 30–60 minutes prior to PCI intravenously at a dose of 10–12 ml/kg; then, daily once a day, for 5 days at a dose of 5–6 ml/kg. Peculiarities of the AMI clinical course, dynamics of myocardial contractility, values of acid-base balance (ABB), glucose and lactate content, lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS), rheological properties of the blood were evaluated.

Results. During AMI type 2 DM patients developed compensated metabolic lactic acidosis and oxidative distress that manifested in considerable activation of LPO and insufficient activity of the enzymatic component

Адресс для корреспонденции:

Екатерина Андреевна Корниенко
E-mail: kornienko-cardio@mail.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Kornienko
E-mail: kornienko-cardio@mail.ru

of AOS, blood viscosity grew, elasticity of red blood cells fell. Decreased local and global myocardial contractility was noted as well. During PCI in this category of patients, cardiac rhythm disorders developed in 47.4% of cases, 23.7% of which were life threatening, such as multifocal ventricular extra systole and ventricular fibrillation.

Conclusion. Administration of a succinate-containing drug during performance of PCI provided correction of the lipid peroxidation processes and rheological properties of the blood in the population studied, facilitated improvement of left ventricle's systolic and diastolic function, reduced the risk of reperfusion complications.

Keywords: myocardial infarction; diabetes mellitus; lipid metabolism; succinic acid; Reamberin; succinate-containing drugs; reperfusion injury

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-4-18

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является наиболее частой причиной смерти среди больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, встречается в 3 раза чаще, чем без него и отличается большей тяжестью течения, возникает у более молодых пациентов, что обусловлено комплексом факторов [1].

После восстановления магистрального кровотока путем выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в инфаркт-зависимой артерии рядом авторов продемонстрировано, что адекватная перфузия вследствие микроваскулярной обструкции и возникновения реперфузионных нарушений достигается не всегда [2, 3]. При СД 2 типа предрасположенность к реперфузионным нарушениям особенно выражена и достигают 50% [4, 5].

Есть экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие, что использование антиоксидантных препаратов, снижающих интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активирующих антиоксидантную систему (АОС), способно обеспечить профилактику реперфузионных осложнений [6–12].

Таким требованиям соответствует препарат реамберин [3, 13–15], который по данным метанализа позиционируется как адъювант-энергопротектор, повышающий эффективность фармакологической коррекции неотложных состояний, сопровождающихся гипоксией, энергодефицитом и нарушениями вегетативных функций [16].

Вместе с тем, патогенетически обоснованный подход к использованию реамберина в комплексном лечении ОИМ открывают перспективы повышения эффективности терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение результатов комплексного лечения острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа путем применения сукцинатсодержащего препарата.

Introduction

Acute myocardial infarction (AMI) is the most frequent cause of death among the type 2 diabetes mellitus (DM) patients. In DM patients, it occurs three times more often than in patients without DM and is characterized by a greater severity of the course. In younger patients, due to various factors, AMI also associates with DM [1].

A number of authors have demonstrated that after AMI the main blood flow is restored by means of percutaneous coronary intervention (PCI) in the infarction-dependent arteries, adequate perfusion is not always achieved due to microvascular obstruction and development of reperfusion disorders [2, 3]. In patients with type 2 DM, predisposition to reperfusion disorders is particularly profound and reaches 50% [4, 5].

There are experimental and clinical data evidencing that use of antioxidant drugs lessening the intensity of lipid peroxidation (LPO) processes and activating the antioxidant system (AOS) is capable of ensuring prophylaxis of reperfusion complications [6–12].

Reamberin meets these requirements [3, 13–15], pursuant to meta-analysis, it has been positioned as an adjuvant energy protector rising the efficacy of pharmacological correction of emergency conditions accompanied with hypoxia, energy deficit, and disturbances of vegetative functions [16].

At the same time, a pathogenically sound approach to Reamberin use in the multimodal treatment of AMI opens prospects for the improvement of therapy efficacy in type 2 diabetes mellitus patients, which constituted grounds for conducting this study.

Purpose: to identify the possibility of improving the outcome of multimodal treatment of acute myocardial infarction (AMI) in type 2 DM patients by administration of a succinate-containing drug.

Materials and Methods

At the facilities of Federal State Budgetary Institution, A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital 3, the Russian Ministry of Defense (Krasnogorsk), a prospective controlled open-label randomized study was carried out in accordance with the Good Clinical Study

Материал и методы

На базе ФГБУ «3 ЦВКГ им А. А. Вишневого» Минобороны России (г. Красногорск) выполнили проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ № 42-51-99 от 29.12.98 г.), с положениями Хельсинкской декларации и руководства по Надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP — International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) и с разрешения Локального Этического комитета ФГБУ «3 ЦВКГ им А.А.Вишневого» Минобороны России (протокол № 2 от 2016 г.). В исследование включили 86 мужчин, которые поступали на лечение в Центр кардиохирургии с клиническими проявлениями ОИМ за период 2014–2018 гг.

Критерии включения в исследование: мужчины в возрасте от 40 до 70 лет; время поступления в стационар первые 8 ч с момента манифестации клинических признаков; наличие ЭКГ признаков повреждения миокарда (подъем сегмента ST); необходимость в проведении реваскуляризации миокарда; наличие сахарного диабета 2 типа (в стадии компенсации или субкомпенсации), добровольное информированное согласие (в соответствии с правилами Good Clinical Practice).

Критерии исключения из исследования: тромбоз на догоспитальном этапе; временной интервал между манифестацией клинических признаков и реваскуляризацией миокарда более 12 часов; кардиогенный шок; декомпенсированная соматическая патология (в том числе сахарный диабет 2 типа в стадии декомпенсации), аритмии в предоперационном периоде, респираторные заболевания, отек легких (ОСН II–IV класса по Killip), хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (СКФ < 15 мл/мин или уровень креатинина в крови свыше 125 мкмоль/л).

Также в исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями и подозрением на них, пациентов с отклонениями в результатах лабораторно-инструментальных обследований неустановленного генеза (анемия, лихорадка и т.д.); пациентов с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями; пациентов с острыми воспалительными заболеваниями и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения, лиц с заболеваниями крови, а также пациентов, не имевших возможность продолжать дальнейшее участие в процессе исследования.

ОИМ у всех пациентов был впервые. При этом все пациенты имели сопутствующее заболевание — СД 2 типа (средняя длительность СД 2 типа 10,1±5,7 лет).

Диагноз инфаркта миокарда основывали на клинических признаках (интенсивные боли в грудной клетке продолжительностью более 30 мин), повышении уровней в крови КФК МВ более чем в 2 раза, положительном результате теста на определение тропонина I в крови. Клиническое обследование пациентов проводили в соответствии со стан-

dards of Good Clinical Practice (GCP) (OST No. 42-51-99 dated 29.12.98), provisions of the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice developed at the International Conference on Harmonization of Technical Requirements to Registration of Pharmaceutical Products for Human Use (ICH-GCP), and by permission of the Local Ethics Committee of Federal State Budgetary Institution, A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital 3, the Russian Ministry of Defense (Minutes No. 2 dated 2016). The study included 86 men admitted for treatment to the Cardiac Surgery Center with AMI symptoms during 2014–2018.

The criteria for inclusion into the study included: men of 40 to 70 years of age; admission at the hospital within the first 8 hrs. from manifestation of clinical symptoms; ECG symptoms of myocardial injury (ST-segment elevation); necessity of performing myocardium revascularization; presence of type 2 diabetes mellitus (at the stage of compensation or subcompensation), voluntary informed consent (pursuant to Good Clinical Practice).

The criteria of exclusion from the study: thrombolysis at the prehospital stage; the interval between manifestation of clinical symptoms and myocardium revascularization exceeding 12 hours; cardiogenic shock; decompensated somatic pathology (including type 2 diabetes mellitus during the stage of decompensation), preoperative arrhythmias, respiratory diseases, pulmonary edema (AHF of class II–IV according to Killip), chronic cardiac failure, chronic renal failure (GFR < 15 ml/min or blood creatinine over 125 μmol/l).

Not included in the study were also patients with: diagnosed or suspected oncological diseases, deviations in the findings of laboratory and instrumental examination of obscure genesis (anemia, fever, etc.); autoimmune and allergic diseases; acute inflammatory diseases and chronic inflammatory diseases during the acute stage; blood diseases. Patients who were unable to continue further participation in the study process were not included in the study either.

For each patient, it was the first case of AMI. At that, all patients had a concomitant disease — type 2 DM (mean duration of type 2 DM was 10.1±5.7 years).

The diagnosis of myocardial infarction was based on clinical symptoms (intensive chest pain lasting for more than 30 min.), over 2-fold increase of blood CPK MB, positive blood troponin I test. The clinical examination of patients was carried out pursuant to the standards (protocols) of AMI diagnosis and treatment with regard to RSCS and WHO recommendations that included: gathering of complaints and anamnesis, physical examination, biochemical tests, and instrumental examination.

The package of mandatory laboratory examination included: full blood count and urinalysis, coagulogram, blood test for RW and hepatitis, transaminase, urea, creatinine, electrolytes, blood lipids, creatine phosphokinase and its MB fraction, troponin I, glycated hemoglobin.

The package of mandatory instrumental examination included: ECG, EchoCG, chest X-ray, duplex scanning of brachiocephalic arteries, 24-hr monitoring of ECG, ABP and oxygen saturation.

The special examination included determination of LPO and AOS, rheological properties of the blood, blood ABB, glucose and lactate content, myocardial contractility.

At the time of inclusion into the study, all patients received standard treatment for MI: anticoagulants, de-

дартами (протоколами) диагностики и лечения ОИМ с учетом рекомендаций ВНОК и ВОЗ и включало: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, биохимические анализы и инструментальные методы исследования.

В комплекс обязательного лабораторного обследования входили: общий анализ крови и мочи, коагулограмма, анализ крови на RW и гепатиты, трансаминазы, мочевины, креатинин, электролиты, липидный спектр крови, креатинфосфокиназа и ее MB фракция, тропонин I, гликированный гемоглобин.

В комплекс обязательного инструментального исследования входили: ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование ЭКГ, АД и сатурации кислородом.

Специальное обследование включало определение показателей ПОЛ и АОС, реологических свойств крови, КОС крови, содержания глюкозы и лактата, сократительной способности миокарда.

На момент включения в исследование все пациенты получали стандартное лечение ИМ: антикоагулянты, дезагреганты, нитраты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, при необходимости антагонисты альдостерона, диуретики, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, статины.

При проведении эндоваскулярного вмешательства выполняли ангиопластику, имплантировали стенты с антипролиферативным лекарственным покрытием. После ЧКВ пациентам продолжали комбинированную медикаментозную терапию, включающую антиагреганты, средства, статины (при отсутствии противопоказаний), ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы.

Для поддержания нормогликемии подбор терапии СД 2 типа осуществляли индивидуально на основе стандартов оказания медицинской помощи больным СД Американской диабетической ассоциации (Standards of Medical Care in Diabetes, American Diabetes Association) и Национальных Клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1]. Целевую концентрацию глюкозы в крови при этом определяли как 5–7 ммоль/л — натощак и не более 10 ммоль/л — после еды. Пациенты получали гипогликемические препараты (глимепирид 4–6 мг/сут и метформин 1,5–3 г/сут.) *per os*. В 8 случаях (9,3% наблюдений), дополнительно кратковременно (от 1 до 3-х суток ОИМ), назначали инсулин подкожно.

Пациентов случайным образом разделили на две группы: контрольную и основную. Пациенты контрольной группы (38 человек, 58,3 $\pm$ 7,1 лет) получали стандартное лечение ОИМ, заключавшееся в выполнении эндоваскулярного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием (100%). За 20–30 минут до выполнения ЧКВ все пациенты получали: аспирин — нагрузочная доза 300 мг, далее 100 мг сутки; клопидогрел — 600 мг нагрузочная доза, далее 75 мг в сутки. Внутривенно болюсно вводили нефракционированный гепарин — 70–100 Ед/кг, нитроглицерин интракоронарно — 100–250 мкг. После стентирования пациентам продолжали комбинированную медикаментозную терапию, включающую антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы

saggregants, nitrates, β -adrenergic blocking agents, ACE inhibitors, as necessary, aldosterone antagonists, diuretics, calcium antagonists, angiotensin II receptor antagonists, statins.

During endovascular intervention, angioplasty was performed, antiproliferative drug-eluting stents were implanted. After PCI the patients continued to receive combined drug therapy that included antiplatelet drugs, statins (if there were no counter-indications), ACE inhibitors, β -adrenergic blocking agents.

To maintain normoglycemia, type 2 DM therapy was selected individually on the basis of National Clinical Guidelines «Algorithms of Specialist Medical Care to Diabetes Mellitus Patients» [1] and Standards of Medical Care in Diabetes, American Diabetes Association. The target blood glucose was determined equal to 5–7 μ mol/l after fasting and not more than 10 μ mol/l after a meal. Patients received hypoglycemic drugs, Glimepiride 4–6 mg/day and Metformin 1.5–3 g/day, *per os*. In 8 cases (9.3% of observations), additionally, for a short period of time (1 to 3 days of AMI), insulin was prescribed subcutaneously.

Patients were randomly split into two groups, control and the main one. Patients of the control group (38 men, 58.3 $\pm$ 7.1 years old) received standard treatment of AMI, which included endovascular intervention (PCI) with implantation of antiproliferative drug-eluting stents (100%). Twenty-thirty minutes prior to PCI, all patients received: aspirin — the loading dose of 300 mg, thereafter, 100 mg a day; Clopidogrel — the loading dose of 600 mg, thereafter, 75 mg a day. Intravenously a bolus dose of unfractionated heparin — 70–100 U/kg — was administered, intracoronary nitroglycerin — 100–250 μ g. After stenting, the patients continued to receive combined drug therapy that included antiaggregants, statins, β -adrenergic blocking agents, ACE inhibitors (following the recommendations of the European Cardiology Society, 2017).

In the main group under the study (48 men, 57.6 $\pm$ 7.6 years old), the conventional therapy package was complemented with metabolic drug Reamberin made by NTPP 'POLYSAN', Saint Petersburg, Russia (Marketing Authorization Number: R N001048/01 dated 06.09.2007) [17] (1.5% succinic acid solution), which was administered first 30–60 minutes prior to PCI intravenously by drop infusion at a rate of 80–100 ml/hr. at a dose of 10–12 ml/kg (800–1000 ml through an infusion pump); thereafter, daily once a day for 5 days at a dose of 5–6 ml/kg (400–500 ml) intravenously at a rate of not more than 100 ml/hr.

No significant differences in the age, duration of IHD and type 2 DM, MI location, acute heart failure stage, presence of risk factors for cardiovascular diseases, extent of the atherosclerosis process, concomitant pathology structure were found between the groups ($P>0.05$). During the whole period of observation, treatment tolerance and safety were monitored.

Methods of investigation. The parameters under study included global and local contractility of the left ventricle (LV) at admission and on inpatient hospitalization day 7 — end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF), wall motion score index (WMSI), left ventricular diastolic function with measurement of the maximal speed of early peak E (the area under curve of the early diastolic blood flow) and atrial peak A (the area under curve of the systolic phase of

АПФ (в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, 2017).

В основной группе (48 человек, 57,6±7,6 лет) комплекс стандартной терапии был дополнен введением реамберина (1,5% раствор янтарной кислоты), который начинали вводить за 30–60 минут до ЧКВ внутривенно капельно со скоростью 80–100 мл/час в дозе 10–12 мл/кг (800–1000 мл через инфузомат), далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозе 5–6 мл/кг (400–500 мл) внутривенно со скоростью не более 100 мл/час.

Статистически значимых различий по возрасту, длительности ИБС и СД 2 типа, локализации ИМ, стадии острой сердечной недостаточности, наличию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, распространенности атеросклеротического процесса, структуре сопутствующей патологии между группами не выявили ($p>0,05$). В течение всего периода наблюдения осуществляли контроль переносимости и безопасности лечения.

Методы исследования. Изучали показатели глобальной и локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) при поступлении и на 7-е сутки госпитализации — конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракцию выброса (ФВ), индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС), диастолическую функцию левого желудочка с измерением максимальной скорости раннего пика Е (площадь под кривой раннего диастолического кровотока) и предсердного пика А (площадь под кривой систолической фазы кровотока предсердия). Затем рассчитывали соотношение Е/А. Использовали аппараты «ASPEN» («Acuson», США), «Philips CX50» (США) и «Sonos 2500» (Hewlett Packard, США).

Показатели КОС определяли в венозной крови в три этапа: I этап — при поступлении, II этап — сразу после ЧКВ, III этап — через 24 часа после стентирования. pH венозной крови, парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$), парциальное давление кислорода ($p\text{O}_2$), дефицит буферных оснований (BE), степень насыщения гемоглобина кислородом (sO_2), содержание метаболитов (глюкоза, лактат) регистрировали на анализаторе газов крови «RADIOMETER ABL800 FLEX» (Дания).

Интенсивность процессов ПОЛ и АОС оценивали перед ЧКВ и на 5 сутки госпитализации путем измерения в сыворотке крови содержания первичных (диеновых конъюгатов — ДК), вторичных (малонового диальдегида — МДА) продуктов окисления и степени окисленности липидов (CO) [18], концентрации α -токоферола (ТФ), церулоплазмينا (ЦП), каталазы, супероксиддисмутазы. Интегральную интенсивность окислительного стресса оценивали по величине коэффициента, который рассчитывали по формуле [19]:

$$K = \left(\frac{DK_i}{DK_n} \times \frac{MDA_i}{MDA_n} \times \frac{CO_i}{CO_n} \right) : \left(\frac{TF_i}{TF_n} \times \frac{CP_i}{CP_n} \right),$$

где обозначения с индексом i соответствуют исследуемому образцу, а обозначения с индексом n — среднему значению показателя в норме.

Оценивали время свертывания крови, содержание в крови фибриногена. Кажущуюся и удель-

atrial blood flow). Then, the E/A ratio was calculated. The instruments used were ASPEN (Acuson, USA), Philips CX50 (USA), and Sonos 2500 (Hewlett Packard, USA).

ABB was determined in venous blood at three stages: stage I — at admission, stage II — immediately after PCI, stage III — 24 hours after stenting. Venous blood pH, carbon dioxide partial pressure ($p\text{CO}_2$), oxygen partial pressure ($p\text{O}_2$), buffer base deficit (BB), oxygen saturation (sO_2), content of metabolites (glucose, lactate) were recording using blood gas analyzer RADIOMETER ABL800 FLEX (Denmark).

The intensity of LPO and AOS processes was evaluated prior to PCI and on inpatient day 5 by measuring blood serum content of primary (diene conjugates — DC), secondary (malondialdehyde — MDA) oxidation products and degree of lipid oxidation (LO) [18], concentrations of α -tocopherol (TP), ceruloplasmin (CP), catalase, superoxide dismutase. The integral intensity of oxidative stress was estimated by the coefficient K calculated using formula [19]:

$$K = \left(\frac{DK_i}{DK_n} \times \frac{MDA_i}{MDA_n} \times \frac{CO_i}{CO_n} \right) : \left(\frac{TF_i}{TF_n} \times \frac{CP_i}{CP_n} \right),$$

where designations with index i correspond to the test sample and designations with index n — to the mean normal value of a parameter.

Blood clotting time and fibrinogen content were estimated. The apparent and specific blood viscosity at shear velocity of 250 to 10 reciprocal seconds and plasma viscosity were determined using rotation viscosimeter AKR-2, the relative blood viscosity according to B.V. Roitman et al. (2001) and red blood cell deformability index (EDI) were calculated [20, 21]. Hematocrit was determined by high-speed centrifugation technique. The aggregative activity of red blood cells was estimated according to V. A. Shestakov and N. A. Aleksandrova (1974) [22], ADP-induced aggregation of platelets was determined using agrometer Thromlight according to Y. Born (1962) [23].

The LPO and AOS values obtained in the patients under study as well as rheological properties of the blood were compared against same parameters found during examination of the 32 clinically healthy volunteers.

Findings were processed by variation statistics methods using the statistic criteria for determining the normality of distribution of variables by Shapiro-Wilk test. When distribution of variables differed from normal, the medians (Me), and 25th and 75th percentiles were used, and non-parametric statistics methods were employed to reveal significance. When the distribution was normal, data were presented as the mean and mean error ($M \pm m$). Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

In type 2 DM patients developing AMI, decreased local and global contractility was found in both groups (table 1.).

LVEF values were lower than normal values, wall motion score index (WMSI) of the left ventricle was increased in both groups and accompanied with a relatively low stroke volume (SV). Cardiac index (CI) was maintained at the level of low mar-

Таблица 1. Влияние Реамберина на показатели гемодинамики и функцию миокарда у пациентов с СД 2 типа при ОИМ ($n=86$), Ме (25%; 75%).**Table 1. Reamberin Influence on Hemodynamics and Myocardial Function in Type 2 DM Patients during AMI ($n=86$), Ме (25%; 75%).**

Parameters	Values of parameters in groups on the study stages			
	Day 1		Day 7	
	Control ($n=38$)	Main ($n=48$)	Control ($n=38$)	Main ($n=48$)
ABPd, mm Hg	69.8 (60.8; 81.6)	72.4 (63.4; 84.8)	63.2 (57.4; 68.6)	58.6* (50.2; 66.8)
BPs, mm Hg	88.7 (79.8; 96.4)	90.6 (83.4; 98.2)	82.2 (74.4; 90.6)	79.6* (68.6; 88.2)
ESV, ml	65.4 (56.2; 82.2)	63.3 (54.5; 83.7)	63.8 (54.2; 72.8)	66.9 (62.4; 80.6)
EDV, ml	121.6 (101.2; 160.8)	119.0 (99.8; 153.2)	123.6 (104.4; 150.6)	136.0* (122.9; 179.2)
SV, ml	56.2 (44.6; 68.0)	55.7 (43.8; 66.1)	59.8 (48.8; 81.6)	68.3*# (51.5; 86.7)
E/A	0.66 (0.52; 0.82)	0.68 (0.52; 0.87)	0.88* (0.72; 1.04)	1.02*# (0.84; 1.26)
WMSI, score	1.42 (1.22; 1.54)	1.48 (1.26; 1.60)	1.36 (1.18; 1.28)	1.21* (1.12; 1.36)
CI, l/min/m	2.2 (2.0; 2.5)	2.3 (2.0; 2.6)	2.4 (2.2; 2.5)	2.5 (2.2; 2.7)
HR, bpm	77.8 (69.8; 86.6)	78.4 (70.2; 88.2)	76.2 (67.4; 83.8)	69.6*# (64.2; 76.6)
EF, %	46.2 (41.2; 46.2)	46.8 (41.8; 47.8)	48.4 (45.6; 51.8)	50.2* (46.4; 53.2)

Note. * – $P<0.05$ – reliability of difference vs. previous stage (according to Mann–Whitney); # – $P<0.05$ – reliability of difference vs. the control group figure.

Примечание. Для табл. 1–5: Parameters – параметры; Values of ... in groups on the study stages – значения ... в группах на стадиях исследования; control – контрольная; main – основная; day – сутки; ABPd, mm Hg – АДд, мм рт. ст.; BPs – САД; ESV, ml – КСО, мл; EDV – КДО; SV – УО; WMSI, score – ИНЛС, балл; CI, l/min/m – СИ, л/мин/м; HR, bpm – ЧСС, уд/мин; EF – ФВ. * – $p<0,05$ – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна–Уитни); # – $p<0,05$ – достоверность различий по отношению к значению в контрольной группе.

ную вязкость крови при скоростях сдвига от 250 до 10 обратных секунд и вязкость плазмы определяли на ротационном вискозиметре АКР-2 с расчетом относительной вязкости крови по Б. В. Ройтману и соавт. (2001) и индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) [21]. Гематокрит определяли методом скоростного центрифугирования. Агрегационную активность эритроцитов оценивали по методу В. А. Шестакова и Н. А. Александровой (1974), АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов на агреметре «Тромлайт» по методу Y. Born (1962).

Полученные у исследуемых пациентов значения ПОЛ, АОС и реологических свойств крови сравнивали с аналогичными показателями, установленными при обследовании 32 первичных здоровых доноров.

Результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, используя статистические критерии проверки нормальности распределения с помощью критерия Шапиро–Вилка. Для описания признаков с отличным от нормального распределением указывали медиану (Ме), 25-й и 75-й процентиля, и использовали непараметрические методы статистики. В случае нормального распределения данные представляли в виде средней величины и ошибки средней ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с СД 2 типа при развитии ОИМ обнаружили сниженные показатели локальной и глобальной сократимости в обеих группах (табл. 1).

ФВ ЛЖ была ниже нормальных значений, индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) левого желудочка был увеличен в обеих группах и сопровождался относительно низким значением ударного объема (УО). Под-

гин of the normal range due to increase of the heart rate (HR). Low E/A ratio discovered evidenced LV diastolic dysfunction because of AMI development. All initial changes of intracardiac hemodynamics and myocardium contractility were identical and comparable in both groups.

At the background of treatment, LVEF increase from 46.8 (Ме, interquartile range 41.8–47.8) to 50.2% (Ме, interquartile range 46.4–53.2; $P<0.05$) was noted in the main group; in the control group, LVEF increase was smaller: from с 46.2 (Ме, interquartile range 41.2–46.2) to 48.4% (Ме, interquartile range 45.6–51.8; $P<0.05$). E/A ratio grew in the main group by 33.3% ($P<0.05$); in the control group, a lesser increase was observed ($P<0.05$). In the main group, diastolic arterial pressure (ABPd) decreased by 19.1% ($P<0.05$) and SV increased by 22.6% ($P<0.05$), which was not observed in the control group. CI remained stable at the study stages in both groups; however, if in the control group it was achieved because of HR increase, in the main group it occurred due to SV increase. WMSI decrease was more prominent in the main group — by 18.2% ($P<0.05$), which had a positive impact on LVEF growth ($P<0,05$). Normalization of LV systolic and diastolic functions in the Reamberin group of patients was accompanied with improvement of the patients' clinical conditionb.

Initial ABB assessment revealed compensated metabolic acidosis in the venous blood in both groups, which was characterized by pH maintained within the lower margins of the normal range and significant decrease of BB below the normal level (table 2).

Decreased BB was compensated by reduced pCO_2 in both groups, i.e. thanks to the breathing component. The control group developed decomp-

держание сердечного индекса (СИ) на уровне нижних границ нормальных значений осуществлялось за счет повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Обнаруженный низкий уровень соотношения Е/А свидетельствовал о диастолической дисфункции ЛЖ на фоне развития ОИМ. Все исходные изменения внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда были в обеих группах идентичны и сопоставимы.

На фоне проводимого лечения в основной группе отметили увеличение ФВ ЛЖ с 46,8 (Ме, интерквартильный размах 41,8–47,8) до 50,2% (Ме, интерквартильный размах 46,4–53,2; $p<0,05$), в контрольной группе увеличение ФВ ЛЖ было выражено в меньшей степени — с 46,2 (Ме, интерквартильный размах 41,2–46,2) до 48,4% (Ме, интерквартильный размах 45,6–51,8; $p>0,05$). Соотношения Е/А увеличилось в основной группе на 33,3% ($p<0,05$), в контрольной отметили увеличение в меньшей степени ($p<0,05$). В основной группе выявили снижение уровня диастолического артериального давления (АДд) на 19,1% ($p<0,05$), увеличение УО на 22,6% ($p<0,05$), чего не наблюдали в контрольной группе. СИ оставался стабильным на этапах исследования в обеих группах, однако, если в контрольной группе это достигалось за счет повышения ЧСС, то в основной группе вследствие увеличения УО. Более выраженным было и снижение ИНЛС в основной группе — на 18,2% ($p<0,05$), что положительно отразилось на приросте ФВ ЛЖ ($p<0,05$). Нормализация систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов в группе, где использовали реамберин, сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов.

При оценке КОС исходно в обеих группах в венозной крови выявили компенсированный метаболический ацидоз, характеризующийся сохранением рН в пределах нижних границ нормальных значений со значительным снижением ВЕ ниже нормального уровня (табл. 2).

Сниженное значение ВЕ компенсировалось уменьшением pCO_2 в обеих группах, т.е. за счет дыхательного компонента. В контрольной группе развился декомпенсированный метаболический ацидоз (рН $7,32\pm 0,08$ и ВЕ $-3,0\pm 0,0$) ко II этапу исследования с последующей тенденцией к нормализации рН через 24 часа после ЧКВ. При этом значение ВЕ на III этапе было ниже нормы (ВЕ $-2,8\pm 0,06$ ммоль/л), что свидетельствовало о сохраняющемся компенсированном метаболическом ацидозе (табл. 2). В основной группе метаболический ацидоз был купирован уже ко II этапу, рН и ВЕ оставались в пределах нормальных значений и через 24 часа после ЧКВ.

compensated metabolic acidosis (рН 7.32 ± 0.08 and ВЕ -3.0 ± 0.0) by stage II of the study with a subsequent tendency towards рН normalization 24 hours after PCI. During stage III, ВЕ was lower than the normal range (ВЕ -2.8 ± 0.06 $\mu\text{mol/l}$), which evidenced persistent compensated metabolic acidosis (table 2). In the main group, metabolic acidosis was jugulated already by stage II, рН and ВЕ remained within the normal range 24 hours after PCI, too.

Oxygen saturation (sO_2) and partial oxygen pressure (pO_2) in the venous blood were within the normal range in both groups, which indicated absence of oxygenation disturbances and oxygen debt at all stages of the study.

Administration of Reamberin to AMI patients along with conventional therapy resulted in reduction of blood glucose dynamically from stage I to stage III of the study by 21.8% ($P<0.05$); moreover, at the last stage, this parameter was noticeably lower than in the control group by 15.3% ($P<0.05$). Pharmacological correction of metabolic disorders due to Reamberin led to decreasing the level of tissue hypoxia in patients of the main group: the lactate level was lower vs. control by 23.5% (stage II of the study) and 48.4% (stage III) ($P<0.05$).

It was discovered that AMI development was accompanied with activation of LPO processes (table 3). In both groups, during the first 24 hours, both primary LPO products — hydroperoxides — increased more than 2-fold ($P<0.05$), and secondary LPO products — diene conjugates and Schiff's bases — increased more than 3-fold ($P<0.05$); MDA activity was twice ($P<0.05$) higher than the normal figures. Increased malondialdehyde in the blood of myocardial infarction patients has been described previously [12], and our findings provide an additional support for these data.

Analysis of AOS figures revealed some multidirectionality of AOS alterations in type 2 DM patients during AMI. During AMI, plasma catalase fell below the normal range: by 26.1% ($P<0.05$) in the control group and by 27.1% ($P<0.05$) in the main group. Decrease of the thermostable fraction of catalase was similar to changes of the total plasma catalase and fell by 23.3% ($P<0.05$) in the control group and by 24.1% ($P<0.05$) in the main group.

The activity of red blood cell enzyme of antioxidant protection — superoxide dismutase — lowered in both groups by more than a third ($P<0.05$). The findings evidenced frustration of protection mechanisms during acute period of MI in type 2 DM patients. Blood α -tocopherol did not change at the background of AMI development during the first 24 hours.

Ceruloplasmin concentration was slightly and non-significantly increased in both groups during the first 24 hrs. of AMI.

The integral oxidative stress intensity index K

Таблица 2. Влияние Реамберина на показатели кислотно-основного состояния венозной крови и концентрации глюкозы у пациентов с СД при ОИМ ($n=86$), ($M \pm m$).**Table 2. Reamberin Influence on Acid-Base Balance of Venous Blood and Glucose in DM Patients during AMI ($n=86$), ($M \pm m$).**

Parameters	Values of parameters in groups on the study stages					
	I (prior to PCI)		II (straight after PCI)		III (24 hrs. after PCI)	
	Control ($n=38$)	Main ($n=48$)	Control ($n=38$)	Main ($n=48$)	Control ($n=38$)	Main ($n=48$)
pH	7.36 $\pm$ 0.05	7.35 $\pm$ 0.01	7.32 $\pm$ 0.08	7.36 $\pm$ 0.06	7.35 $\pm$ 0.06	7.38 $\pm$ 0.02
pCO ₂ , mm Hg	42.8 $\pm$ 0.4	45.6 $\pm$ 0.6	48.3 $\pm$ 1.2	48.4 $\pm$ 1.4	52.0 $\pm$ 0.8	57.0 $\pm$ 1.0
pO ₂ , mm Hg	37.5 $\pm$ 0.1	34.4 $\pm$ 0.2	36.9 $\pm$ 0.9	37.6 $\pm$ 1.4	42.8 $\pm$ 1.2	46.3 $\pm$ 1.9
BE, mmol/l	-3.6 $\pm$ 0.04	-3.8 $\pm$ 0.06	-3.0 $\pm$ 0.08	-2.4 $\pm$ 0.06	-2.8 $\pm$ 0.06	0.6 $\pm$ 0.08*
sO ₂ , %	59.4 $\pm$ 1.2	60.1 $\pm$ 0.9	60.2 $\pm$ 2.2	62.5 $\pm$ 1.4	63.4 $\pm$ 1.8*	66.2 $\pm$ 2.2*
Glucose, mmol/l	7.4 $\pm$ 0.6	7.8 $\pm$ 0.5	7.8 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.3	6.1 $\pm$ 0.2**
Lactate, mol/l	3.3 $\pm$ 0.2	3.2 $\pm$ 0.2	3.4 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.1	3.1 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.2**

Note. * – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. previous stage; # – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. the control group figure.

Примечание. PCI – ЧКВ; prior to – перед; straight after – сразу после; 24 hrs. after – через 24 ч после. * – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно предыдущего этапа; # – $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к значению в контрольной группе.

Степень насыщения кислородом (sO₂) и напряжение кислорода (pO₂) в венозной крови в обеих группах были в пределах нормальных значений, что свидетельствовало об отсутствии нарушений оксигенации и кислородной задолженности на всех этапах исследования.

Введение реамберина на фоне стандартной терапии больным ОИМ способствовало снижению уровня глюкозы крови в динамике от I к III этапу исследования на 21,8% ($p < 0,05$), причем на последнем этапе данный показатель был заметно ниже, чем в контрольной группе на 15,3% ($p < 0,05$). Фармакологическая коррекция метаболических нарушений реамберинотом позволила снизить степень тканевой гипоксии у пациентов основной группы: уровень лактата был ниже относительно контроля на 23,5% (II этап исследования) и 48,4% (III этап) ($p < 0,05$).

Обнаружили, что развитие ОИМ сопровождалось активацией процессов ПОЛ (табл. 3). Так в обеих группах в первые сутки нарастали концентрации как первичных продуктов ПОЛ — гидроперекисей более, чем в 2 раза ($p < 0,05$), так и вторичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов и Шиффовых оснований более, чем в 3 раза ($p < 0,05$), активность МДА в 2 раза ($p < 0,05$) выше нормальных значений. В литературе имеются указания на повышение содержания малонового диальдегида в крови больных инфарктом миокарда [12], что нашло подтверждение в результатах проведенного нами исследования.

Изучение показателей АОС выявило некоторую разнонаправленность их изменений у пациентов с СД 2 типа при ОИМ. Так каталаза плазмы при ОИМ снизилась ниже нормы: на 26,1% ($p < 0,05$) в контрольной группе и на 27,1% ($p < 0,05$) в основной. Снижение термостабильной фракции каталазы было аналогично изменениям уровня общей каталазы плазмы и в контрольной группе уменьшилась на 23,3% ($p < 0,05$), в основной — на 24,1% ($p < 0,05$).

reflected misbalance in the mutual relations of LPO and AOS towards predominance of oxidative processes up to development of oxidative distress in patients during AMI at the background of pre-existing type 2 DM. During the first 24 hrs. of AMI, K was increased in all patients by 75%, $P < 0.05$, over a normal range in both groups.

As a result of AMI treatment in type 2 DM patients, in the group where Reamberin was used, DC concentration decreased by 51.3% ($P < 0.05$), and in the control — by 36.8% only ($P > 0.05$) and did not reach normal values. Schiff's bases decreased in the main group by 44.2% ($P < 0.05$), in the control group — by 35.6% ($P > 0.05$), still exceeding the normal range almost two-fold (1.8-fold in the main group and 2.1-fold in the control group; $P < 0.05$). The initially increased MDA activity decreased by 28.4% ($P < 0.05$) in the main group, exceeding the normal range 1.5-fold ($P > 0.05$), in the control group — by 19.1% ($P > 0.05$), exceeding the normal range 1.7-fold ($P < 0.05$). Hydroperoxides' concentration decreased greater in the main group — by 28.9% ($P < 0.05$), in the control group — by 16.4% only ($P > 0.05$), its level being twice higher than the normal range ($P < 0.05$).

Analysis of AOS at the background of conducted therapy discovered that the initially decreased plasma catalase increased by 24.8% ($P < 0.05$) in the main group and to a lesser degree in the control group — by 11.6% ($P > 0.05$), approaching to normal values. Correspondingly, its thermostable fraction increased in the main group by 19.5% ($P < 0.05$) and in the control group — by 7.2% ($P > 0.05$). The initially decreased activity of superoxide dismutase grew by 36% ($P < 0.05$) at the background of treatment in the main group and only by 18.6% ($P > 0.05$) in the control group, also demonstrating a tendency to normalization. The initially increased level of ceruloplasmin had a mild tendency to decrease in the main group by 4.2% ($P > 0.05$), in the control group — by 13.6% ($P > 0.05$), remaining higher than the normal range ($P < 0.05$).

Таблица 3. Влияние Реамберина на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при ОИМ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($n=86$), Ме (25%; 75%).**Table 3. Influence of Reamberin on Lipid Peroxidation and Antioxidant System during AMI in Type 2 Diabetes Mellitus Patients ($n=86$), Me (25%; 75%).**

Parameters	Values of parameters in groups on the study stages				Normal Range
	I		II		
	Control (<i>n</i> =38)	Main (<i>n</i> =48)	Control (<i>n</i> =38)	Main (<i>n</i> =48)	
Diene conjugates ΔD233/mg/ml	2.31* (2.12; 2.96)	2.30* (2.16; 2.54)	1.46 (1.04; 1.86)	1.12*,#,** (0.92; 1.36)	0.62 (0.51; 0.66)
Schiff's bases, c. u.	3.20* (2.58; 4.24)	3.26* (2.64; 4.12)	2.06* (1.68; 2.34)	1.82*# (1.34; 2.06)	0.99 (0.49; 1.12)
Malondialdehyde, nmol/ml	2.62* (1.06; 3.22)	2.68* (1.48; 3.42)	2.12* (1.68; 2.52)	1.92*,** (1.64; 2.18)	1.24 (1.08; 1.46)
Hydroperoxides, nmol/mg	1.22* (0.86; 1.72)	1.21* (0.84; 1.68)	1.02*,# (0.68; 1.42)	0.86* (0.58; 1.12)	0.54 (0.28; 0.76)
Plasma catalase, nmol/ml	72.2* (50.2; 95.8)	71.4* (49.8; 96.4)	80.6* (52.8; 100.6)	89.1# (70.2; 106.4)	97.9 (77; 112.4)
Superoxide dismutase, sp. u.	1002* (866; 1132)	1028* (892; 1204)	1188* (866; 1506)	1398# (1206; 1642)	1605 (1268; 1887)
Thermostable fraction of catalase, %	30.6* (27.8; 33.8)	30.3* (29.1; 32.6)	32.8* (29.9; 35.4)	36.2*,** (32.8; 39.0)	39.9 (37.8; 41.2)
α-tocopherol, μg/ml•mg	3.22 (2.42; 4.12)	3.26 (2.48; 3.82)	3.28 (2.58; 4.12)	3.32 (2.98; 4.06)	3.24 (2.66; 3.94)
Ceruloplasmin, mg/100•ml	41.2* (36.4; 48.2)	40.1* (33.9; 46.3)	35.6* (33.2; 38.2)	38.4* (35.2; 40.8)	31.8 (30.2; 36.5)
K, c.u.	1.96* (1.38; 3.02)	1.95* (1.39; 3.13)	1.62 (1.26; 2.06)	1.30*,** (1.06; 1.82)	1.12 (0.90; 1.32)

Note. * – $P<0.05$ reliability of difference vs. normal range; # – $P<0.05$ – reliability of difference vs. previous stage (according to Mann–Whitney); ** – $P<0.05$ – reliability of difference vs. control group.

Примечание. Для табл. 3, 4: normal range – норма; diene conjugates – диеновые конъюгаты; schiff's bases, c. u. – шиффовы основания, у. е.; malondialdehyde – малоновый диальдегид; hydroperoxides – гидроперекиси; plasma catalase – каталаза плазмы; superoxide dismutase, sp. u. – супероксиддисмутаза, уд. ед.; thermostable fraction of catalase – термостабильная фракция каталазы; α -tocopherol – α -токоферол; ceruloplasmin – церулоплазмин; c.u. – у.е. * – $p<0,05$ достоверность различий по отношению к норме; # – $p<0,05$ – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна–Уитни); ** – $p<0,05$ – достоверность различий по отношению к контрольной группе.

Активность эритроцитарного фермента антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы была снижена в обеих группах более, чем на треть ($p<0,05$). Полученные результаты свидетельствовали о срыве защитных механизмов в остром периоде ИМ у пациентов с СД 2 типа. Содержание α -токоферола в крови не изменилось на фоне развития ОИМ в первые сутки.

Уровень церулоплазмينا был несколько увеличен в обеих группах в первые сутки ОИМ, однако степень этих изменений не выходила за пределы статистической погрешности.

Интегральный показатель интенсивности окислительного стресса К отражал дисбаланс взаимоотношений ПОЛ и АОС в сторону преобладания окислительных процессов вплоть до развития оксидативного дистресса у пациентов при ОИМ на фоне имеющегося СД 2 типа. Так коэффициент К в первые сутки ОИМ у всех пациентов был повышен на три четверти (на 75%, $p<0,05$) выше нормальных значений в обеих группах.

В результате лечения ОИМ у пациентов с СД 2 типа в группе, где использовали реамберин, концентрация ДК снизилась на 51,3% ($p<0,05$), в контрольной — лишь на 36,8% ($p>0,05$) и не достигла нормальных значений. Шиффовы основания снизились в основной

α -tocopherol practically did not change in either group, being within the normal range.

As a result of therapy, oxidative stress intensity decreased most noticeably in the main group — by 33.3% ($P<0.05$), and only by 17.3% ($P>0.05$) in the control group. There was a significant difference by this parameter between the main and control groups ($P<0.05$).

Thus, it has been proven that during AMI type 2 DM patients develop oxidative distress manifesting in considerable activation of LPO and insufficient activity of the enzymatic component of AOS. Early PCI performed on the infarction-dependent artery failed to provide full normalization of metabolic disorders in type 2 patients and required an appropriate combined therapy. In this group of patients, the necessity and efficacy of Reamberin for restoration of balance in the prooxidant-antioxidant system was found.

Analysis of rheological properties of the blood revealed that in type 2 DM patients with AMI, blood viscosity characteristics rose, especially due to plasma component (table 4). In this population of patients, plasma viscosity increased the norm by 18.9–20% ($P<0.05$). In both groups, increase of the yield point characterizing viscosity rise at a low shear velocity was noted, which was caused by some increase of hematocrit and fibrinogen 1.8

группе на 44,2% ($p < 0,05$), в контрольной — на 35,6% ($p > 0,05$), по-прежнему превышая нормальные значения почти в два раза (в 1,8 раза в основной группе и в 2,1 в контрольной; $p < 0,05$). Исходно повышенная активность МДА снизилась на 28,4% ($p < 0,05$) в основной группе, превышая нормальные значения в 1,5 раза ($p > 0,05$), в контрольной — на 19,1% ($p > 0,05$), превышая нормальные значения в 1,7 раза ($p < 0,05$). Концентрация гидроперекисей в большей степени уменьшилась в основной группе — на 28,9% ($p < 0,05$), в контрольной — лишь на 16,4% ($p > 0,05$), при этом ее уровень был выше нормальных значений в два раза ($p < 0,05$).

При анализе состояния АОС на фоне проводимой терапии обнаружили, что исходно сниженный уровень каталазы плазмы увеличился на 24,8% ($p < 0,05$) в основной группе и в меньшей степени в контрольной — на 11,6% ($p > 0,05$), приближаясь к нормальным значениям. Также, соответственно, увеличилась ее термостабильная фракция в основной группе на 19,5% ($p < 0,05$), на 7,2% ($p > 0,05$) в контрольной. Исходно пониженная активность супероксиддисмутазы увеличилась на 36% ($p < 0,05$) на фоне лечения в основной группе, в контрольной — лишь на 18,6% ($p > 0,05$), также имея тенденцию к нормализации. Исходно повышенный уровень церулоплазмина имел слабо выраженную тенденцию к снижению в основной группе на 4,2% ($p > 0,05$), в контрольной группе на 13,6% ($p > 0,05$), оставаясь выше нормальных значений ($p < 0,05$). Уровень α -токоферола в обеих группах практически не изменился, находясь в пределах нормальных значений.

В результате терапии наиболее заметно снизился показатель интенсивности окислительного стресса в основной группе на 33,3% ($p < 0,05$) и лишь на 17,3% ($p > 0,05$) в контрольной. Различия по этому показателю в основной и контрольной группах были значимыми ($p < 0,05$).

Таким образом доказали, что у пациентов с СД 2 типа при ОИМ развивается оксидативный дистресс, выражающийся в значительной активации ПОЛ и недостаточной активности ферментативной составляющей АОС. Раннее выполнение ЧКВ на инфаркт-зависимой артерии не обеспечило полной нормализации метаболических нарушений у пациентов с СД 2 типа и требовало соответствующей комплексной терапии. У этой категории пациентов показали необходимость и эффективность применения реамберина для восстановления баланса прооксидантно-антиоксидантной системы.

При изучении показателей реологических свойств крови выявили, что у пациентов с СД 2 типа на фоне развития ОИМ вязкостные характеристики крови повысились, особенно

times ($P < 0.05$).

Increased aggregation activity of red blood cells by 64–66% ($P < 0.05$) above the normal range and, to a lesser degree, platelet activity — by 14.4% in both groups was established. The disorders revealed might be probably caused by changed properties of blood cell membranes due to the damaging effect of excessive products of oxidation [24]. The red blood cell deformability index characterizing red blood cell elasticity and, hence, their ability to change their shape at the level of microcirculation was a bit lowered (by 15.1%). These facts evidenced a trend towards disturbance of red blood cells' cellular membrane architectonics due to LPO activation and in this connection gave rise to the risk of development of blood circulation disorders at the microcirculatory level in spite of the fact that as early as the first stage of the study, conservative therapy using such drugs as aspirin, heparin, Clopidogrel, etc. was delivered.

The discovered initial increase of the clotting time in all patients reflected adequacy of the anticoagulant therapy conducted and did not differ between the groups.

Analysis of the rheological properties of blood at the first stage of the study reflected the physiological stress response during AMI, which manifested in the increase of blood viscosity due to its plasma component, which, most probably, is related to the increase of fibrinogen concentration and some increase of hematocrit.

In the same patients, reliable correlations were found between the values of: yield point and superoxide dismutase concentration ($r = -0.43$; $P < 0.05$); yield point and activity of the thermostable fraction of catalase ($r = 0.51$; $P < 0.05$). Comparison of the figures of aggregative ability of red blood cells versus activity of the thermostable fraction of catalase also revealed inverse correlations ($r = -0.49$; $P < 0.05$). The data obtained evidenced the mutual connection of disorders in the LPO/AOS system and rheological properties of the blood.

Dynamic analysis of rheological properties of the blood has demonstrated that in the course of AMI treatment, the apparent blood viscosity at low velocities in the main group decreased by 21.9% ($P < 0.05$) and in the control group — by 13.4% ($P > 0.05$). The apparent blood viscosity at high velocities similarly showed increased tendency for decreased values by 15.5% ($P < 0.05$) in the main group and by 10.6% ($P > 0.05$) in the control group. The normalization of blood viscosity as determined by plasma viscosity decrease by 12.2% ($P < 0.05$) in the main group and by 6.5% ($P > 0.05$) in the control group, resulted in yield point decrease by 47.1% ($P < 0.05$) and 37.3% ($P < 0.05$), respectively. The most noticeable were alterations of the red blood cells' deformability index in compared groups: in the

Таблица 4. Влияние Реамберина на показатели реологических свойств крови у пациентов с СД 2 типа при ОИМ (n=86), Me (25%; 75%).**Table 4. Influence of Reamberin on Rheological Properties of Blood in Type 2 DM Patients during AMI (n=86), Me (25%; 75%).**

Parameters	Values of parameters in groups on the study stages				Normal Range
	I		II		
	Control (n=38)	Main (n=48)	Control (n=38)	Main (n=48)	
Hematocrit, %	45.2 (43.2; 46.6)	45.5 (43.6; 46.8)	43.2 (41.8; 44.8)	42.2 (38.8; 43.8)	43.2 (41.5; 44.4)
Apparent blood viscosity, cP 250 sec ⁻¹	5.86 (5.08; 6.44)	5.82 (5.14; 6.26)	4.92 [#] (4.36; 5.06)	5.24 (4.84; 5.74)	4.90 (4.49; 5.01)
Apparent blood viscosity, cP 10 sec ⁻¹	12.52* (9.88; 14.8)	12.62* (10.0; 14.8)	10.84 (9.24; 12.62)	9.86 [#] (8.98; 10.24)	9.48 (9.28; 9.56)
Specific blood viscosity, cP 250 sec ⁻¹	0.18 (0.12; 0.26)	0.18 (0.14; 0.24)	0.14 (0.09; 0.18)	0.12 (0.10; 0.14)	0.10 (0.10; 0.11)
Specific blood viscosity, cP 10 sec ⁻¹	0.28* (0.24; 0.34)	0.29* (0.26; 0.31)	0.26 (0.22; 0.30)	0.25 (0.22; 0.28)	0.22 (0.21; 0.23)
Relative blood viscosity, cP	6.26 (4.46; 8.46)	6.28 (4.88; 8.42)	5.86 (4.64; 6.14)	5.46 (4.82; 5.88)	5.30 (4.85; 5.80)
Yield point, dyne/cm ²	0.067* (0.053; 0.073)	0.068* (0.056; 0.08)	0.042 [#] (0.036; 0.048)	0.036 [#] (0.030; 0.042)	0.029 (0.025; 0.035)
Plasma viscosity, cP	2.16* (2.04; 2.28)	2.14* (2.02; 2.26)	2.02 (1.86; 2.18)	1.88 [#] (1.78; 1.98)	1.80 (1.75; 1.90)
Deformability index of red blood cells, c.u.	0.90* (0.86; 1.12)	0.90* (0.88; 1.14)	0.98 (1.02; 1.06)	1.18 ^{*,#,**} (1.08; 1.24)	1.06 (1.05; 1.08)
Aggregation of erythrocytes, % optic density	16.4* (12.2; 20.8)	16.6* (13.2; 19.6)	11.68 [#] (10.62; 12.86)	10.02 [#] (9.06; 11.6)	9.96 (9.17; 10.12)
Aggregation of platelets, % optic density	34.2 (28.2; 36.4)	34.2 (27.6; 37.0)	30.9 (25.4; 36.0)	27.4 (23.4; 32.6)	29.9 (25.84; 37.57)
Blood clotting time, min	8.34* (6.94; 9.82)	8.38* (7.02; 9.66)	8.14* (6.38; 10.02)	8.06* (6.84; 9.62)	6.50 (6.26; 7.39)
Fibrinogen, g/l	5.78 ^{*,**} (3.98; 8.12)	5.84 ^{*,**} (4.06; 8.16)	4.12 [#] (3.46; 5.34)	3.82 [#] (3.26; 4.42)	3.20 (2.70; 3.90)

Note. * – $P < 0.05$ reliability of difference vs. normal range; # – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. previous stage (according to Mann-Whitney); ** – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. control group.

Примечание. Hematocrit – гематокрит; blood viscosity – вязкость крови; apparent – кажущаяся; specific – удельная; relative – относительная; yield point – предел текучести; deformability index of red blood cells, c.u – индекс деформируемости эритроцитов, у.е.; aggregation of ..., optic density – агрегация ..., оптической плотности; erythrocytes – эритроцитов; platelets – тромбоцитов; blood clotting time – время свертываемости крови; fibrinogen – фибриноген. * – $p < 0,05$ достоверность различий по отношению к норме; # – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна-Уитни); ** – $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к контрольной группе.

за счет плазменной составляющей (табл. 4). Так вязкость плазмы у этой категории пациентов превысила норму на 18,9–20% ($p < 0,05$). В обеих группах отметили увеличение предела текучести, характеризующего повышение уровня вязкости на низких скоростях сдвига, что было обусловлено некоторым увеличением гематокрита и концентрации фибриногена в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Обнаружили увеличение агрегационной активности эритроцитов на 64–66% ($p < 0,05$) выше нормальных значений и, в меньшей степени, агрегационной активности тромбоцитов — на 14,4% в обеих группах. Вероятно, причиной выявленных нарушений явилось изменение свойств мембран клеток крови вследствие повреждающего действия избыточных продуктов окисления [24]. Индекс деформируемости эритроцитов, характеризующий эластичность эритроцитов и, следовательно, способность их изменять форму на уровне микроциркуляции, был несколько снижен (на 15,1%). Эти факты свидетельствовали о тенденции к нарушению

control group, index values rose by 8.9% only and reached the lower margin of the normal range while in the main group the values increased by 31.1% ($P < 0.05$) significantly exceeding the normal values by 11.3% ($P < 0.05$).

The initially increased plasma fibrinogen concentration fell down by 34.6% ($P < 0.05$) in the main group and by 28.7% ($P < 0.05$) in the control group, which, together with the tendency of hematocrit decrease, resulted in lower plasma viscosity. The discovered phenomenon of increased red blood cells deformability index under the Reamberin administration in type 2 DM patients was presumably related to oxidative stress weakening. Hence, the findings evidenced positive influence of Reamberin on rheological properties of the blood in type 2 DM patients during AMI treatment.

Given the high arrhythmogenicity of LPO products (peroxides) [25], reduction of their accumulation in the conditions of Reamberin administration has allowed, in our opinion, to perform prophylaxis of reperfusion complications, specifically, arrhythmias related to activation of peroxidation

архитектоники клеточной мембраны эритроцитов на фоне активации ПОЛ и в этой связи обуславливали риск развития нарушений кровообращения на микроциркуляторном уровне не смотря на то, что уже на первом этапе исследования проводили консервативную терапию с использованием таких препаратов как аспирин, гепарин, клопидогрель и проч.

Выявленное исходное повышение значения времени свертываемости крови у всех пациентов отражало адекватность проводимой антикоагуляционной терапии и практически не отличалось между группами.

Анализ реологических свойств крови на первом этапе исследования отражал физиологическую стрессовую реакцию при ОИМ, выражающуюся в повышении вязкости крови за счет ее плазменной составляющей, что вероятнее всего обусловлено повышением уровня фибриногена и некоторым увеличением гематокрита.

У этих же пациентов выявили достоверные корреляционные связи между значениями: предела текучести и концентрацией супероксиддисмутазы ($r=-0,43$; $p<0,05$); предела текучести и активностью термостабильной фракции каталазы ($r=0,51$; $p<0,05$). При сопоставлении показателей агрегационной способности эритроцитов со значениями активности термостабильной фракции каталазы также выявили обратные корреляционные связи ($r=-0,49$; $p<0,05$). Полученные данные свидетельствовали об имеющейся взаимной связи нарушений в системе ПОЛ/АОС и реологических свойств крови.

Анализ динамики показателей реологических свойств крови показал, что в ходе лечения ОИМ кажущаяся вязкость крови при низких скоростях в основной группе снизилась на 21,9% ($p<0,05$), в контрольной группе — на 13,4% ($p>0,05$). Кажущаяся вязкость крови при высоких скоростях аналогично имела более выраженную тенденцию к снижению в основной группе на 15,5% ($p<0,05$) и на 10,6% ($p>0,05$) в контрольной. Обнаруженная нормализация вязкости крови в определенной части была обусловлена снижением вязкости плазмы на 12,2% ($p<0,05$) в основной группе и на 6,5% ($p>0,05$) в контрольной, что закономерно отразилось на снижении предела текучести на 47,1% ($p<0,05$) и 37,3% ($p<0,05$) соответственно. Наиболее заметным оказался факт различной степени изменений индекса деформируемости эритроцитов в сравниваемых группах. Так, если в контрольной группе он повысился лишь на 8,9% и достиг нижних границ нормальных значений, то в основной он повысился на 31,1% ($p<0,05$) и превысил нормальные значения на 11,3% ($p<0,05$).

processes in the reperfusion zone in PCI setting, which was proven by the analysis of incidence of cardiac rhythm disorders during AMI treatment in type 2 DM patients (table 5).

In the group of patients who received conventional therapy, in 23.7% of cases life-threatening cardiac rhythm disorders developed, such as frequent multifocal (single and group) ventricular extrasystoles (18.4%) and ventricular fibrillation (5.3%); supraventricular tachycardia (10.5%), sinus bradycardia (7.9%), and atrial fibrillation (5.3%) were recorded. Those rhythm disorders were considered as reperfusion syndrome manifestations. In the Reamberin group, there was one case of supraventricular tachycardia (2.1%), two (4.2%) cases of ventricular arrhythmia, and three (6.3%) cases of atrial fibrillation. There were no episodes of post-infarction angina pectoris or development of clinical presentation of heart failure, which pointed out usefulness of including Reamberin in the combined therapy of AMI patients for the purpose of prophylaxis of early reperfusion disturbances of electrical stability and contractility of myocardium.

It is known that succinic acid is an endogenous cellular substrate to improve tissue breathing through increase of the velocity of mitochondrial electron transfer, accelerating turnover of the dicarboxylic portion of tricarboxylic acids (succinate-fumarate-malate) and, thus, intensifying energy supply of cell. This substantiation of Reamberin efficacy during oxidative stress in the settings of various experimental models was obtained earlier at the preclinical stage of studies [3] and supported by clinical studies by us (this study) and other authors [12, 13, 15].

Found in this study positive influence of a combined therapy with reamberin in patients with myocardial infarction associated with type 2 DM on the parameters of LV systolic function in our study has provided a ground for recommending a succinate-containing drug as a component of a standard therapy for acute myocardial infarction. However, taking into account the fact that Reamberin features a mechanism of biochemical correction of tissue oxygen transport and consequences of hypoxic disorders, we have also corroborated the hypothesis of promising use of the drug in type 2 DM patients during acute myocardial infarction for pharmacological correction of the acid-base balance and improvement of oxidative metabolism.

Conclusion

During AMI patients with type 2 DM developed compensated metabolic lactic acidosis and oxidative distress manifesting in considerable activation of LPO and insufficient activity of the enzymatic component of AOS, blood viscosity increase and decreased elasticity of red blood. Decrease of

Таблица 5. Характер и частота развития нарушений ритма сердца у пациентов с СД 2 типа после ЧКВ при ОИМ в зависимости от использования реамберина.**Table 5. Nature and Incidence of Cardiac Rhythm Disorders Developed in Type 2 DM Patients after PCI during AMI Depending on Use of Reamberin.**

Type of Cardiac Rhythm Disorder	Incidence of Cardiac Rhythm Disorders in groups	
	Control (n=38)	Main (n=48)
Supraventricular tachycardia	4 (10.5%)	1 (2.1%)
Sinus bradycardia	3 (7.9%)	—
Atrial fibrillation	2 (5.3%)	3 (6.3%)
Ventricular fibrillation	2 (5.3%)	—
First occurred frequent and very frequent multifocal (single and group) ventricular extrasystoles	7 (18.4%)	2 (4.2%)*
Total	18 (47.4%)	6 (12.5%)*

Note. Data are given as a digit and percentage of the total number of patients in a group; * – difference is considered reliable at $P<0.05$.

Примечание. Type of Cardiac Rhythm Disorder – вид нарушения ритма сердца; incidence ... in groups – количество ... в группах; supraventricular tachycardia – суправентрикулярная тахикардия; sinus bradycardia – синусовая брадикардия; atrial fibrillation – фибрилляция предсердий; ventricular fibrillation – фибрилляция желудочков; first occurred frequent and very frequent multifocal (single and group) ventricular extrasystoles – впервые появившиеся частые и очень частые политопные (одиночные и групповые) желудочковые экстрасистолы; total – всего. Данные приведены в виде числа и процентного содержания от общего количества пациентов в группе; * – достоверность различий при $p<0.05$.

Исходно повышенный уровень фибриногена снизился на 34,6% ($p<0.05$) в основной группе и на 28,7% ($p<0.05$) в контрольной, что в совокупности с тенденцией снижения гематокрита в двух группах закономерно отразилось на уменьшении вязкости плазмы. Обнаруженный феномен более заметного увеличения индекса деформируемости эритроцитов при использовании реамберина у больных СД 2 типа, вероятно, был связан с ослаблением оксидативного стресса. В целом, полученные данные свидетельствовали о положительном влиянии реамберина на реологические свойства крови у пациентов с СД 2 типа при лечении ОИМ.

Учитывая высокую аритмогенность продуктов ПОЛ (перекисей) [25], снижение степени их накопления в условиях введения реамберина позволило, на наш взгляд, осуществить профилактику реперфузионных осложнений, в частности аритмий, связанных с активацией перекисных процессов в зоне реперфузии в условиях ЧКВ, что было подтверждено анализом частоты возникновения нарушений ритма сердца в процессе лечения ОИМ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (табл. 5).

В группе пациентов, получавших стандартную терапию, в 23,7% наблюдений развились жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма в виде частых политопных (одиночных и групповых) желудочковых экстрасистол (18,4%) и фибрилляции желудочков (5,3%), были зарегистрированы суправентрикулярная тахикардия (10,5%), синусовая брадикардия (7,9%), фибрилляция предсердий (5,3%). Данные нарушения ритма расценивали как проявления реперфузионного синдрома. В группе, где применялся реамберин, отметили один случай развития суправентрикулярной тахикардии (2,1%), два (4,2%) случая желудочковой аритмии и три (6,3%) случая фибрилляции

local and global myocardial contractility was established. During performance of PCI, in 47.4% of cases this group of patients developed cardiac rhythm disorders, 23.7% of which included life threats such as multifocal ventricular extrasystoles and ventricular fibrillation.

Administration of succinate-containing drug Reamberin during PCI provided correction of altered lipid peroxidation and rheological parameters of the blood in patients studied, facilitated improvement of the left ventricular systolic and diastolic functions and reduced the risk of development of reperfusion complications.

The author states absence of a conflict of interest.

ции предсердий. Эпизодов постинфарктной стенокардии, развития клинических проявлений сердечной недостаточности не было, что подчеркивало целесообразность включения реамберина в комплексную терапию больных ОИМ с целью профилактики ранних реперфузионных нарушений электрической стабильности и сократимости миокарда.

Известно, что янтарная кислота — эндогенный субстрат клетки, который улучшает тканевое дыхание за счет увеличения скорости переноса электронов в митохондриях, ускоряет оборот дикарбоновой части трикарбоновых кислот (сукцинат–фумарат–малат) и тем самым усиливает энергообеспечение клетки. Данное обоснование эффективности реамберина при окислительном стрессе в условиях различных экспериментальных моделей было получено ранее на доклиническом этапе исследований, отражено в серии публикаций [3], подтверждено настоящим

клиническим исследованием и отражено в работах других авторов [12, 13, 15].

Обнаруженное положительное влияние комплексной терапии инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с использованием реамберина на параметры систолической функции ЛЖ у пациентов в нашем исследовании дало основание рекомендовать сукцинатсодержащий препарат к включению в стандартную терапию острого инфаркта миокарда. Однако, принимая во внимание тот факт, что реамберин обладает механизмом биохимической коррекции тканевого транспорта кислорода и последствий гипоксических нарушений, нами также была подтверждена гипотеза о перспективности использования препарата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при остром инфаркте миокарда с целью фармакологической коррекции кислотно-основного состояния и улучшения окислительного метаболизма.

Заключение

У пациентов с СД 2 типа при ОИМ развивались компенсированный метаболический

лактатацидоз и оксидативный дистресс, выражающийся в значительной активации ПОЛ и недостаточной активности ферментативной составляющей АОС, повышалась вязкость крови, снижалась эластичность эритроцитов. При этом выявили снижение показателей локальной и глобальной сократимости миокарда. При выполнении ЧКВ у этой категории пациентов в 47,4% наблюдений развивались нарушения ритма сердца, 23,7% из которых являлись жизнеугрожающими в виде поли-топных желудочковых экстрасистол и фибрилляции желудочков.

Введение сукцинатсодержащего препарата реамберин при выполнении ЧКВ обеспечивало коррекцию процессов перекисного окисления липидов и реологических свойств крови у исследованной категории пациентов, способствовало улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, снижало риск развития реперфузионных осложнений.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015; 18 (1S): 1-112.
2. Бобров В.А., Долженко М.Н., Долганов Н.В., Кременецкая Т.А. Реперфузионные аритмии: механизмы формирования. *Врачебное дело*. 2000; 6: 36-40.
3. Доровских В.А., Симонова Н.В., Юртаева Е.Ю., Переверзев Д.И., Штарберг М.А. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. Благовещенск. 2017; 63: 75-79. DOI: 10.12737/article_58e45635ed6673.27662564
4. Бокерия Л.А., Алекий Б.Г., Бузиашвили Ю.И., Голухова Е.З., Стафиров А.В., Асымбекова Э.У., Закарян Н.В., Казарян А.Г. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования коронарных артерий у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009; 3: 36-43.
5. Абугов С.А., Мовсесянц М.Ю. Предикторы микроваскулярной обструкции при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства. *Справочник врача общей практики*. 2012; 9: 21-26.
6. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012; 90 (9): 63-68.
7. Иселиани Д.Г., Колединский А.Г. Кучкина Н.В. Возможно ли ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при эндоваскулярном восстановлении кровотока в инфарктотетственной артерии путём внутрикоронарного введения метаболических цитопротекторов? *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2006; 11: 11-19.
8. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишеней для их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – М., 2013; 76 (5): 37-47.
9. Смирнов А.В., О.Б. Нестерова О.Б., Р.В. Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. *Нефрология*. 2014; 18 (4): 12-25.
10. Pell V.R., Chouchani E.T., Frezza Ch., Murphy M.P., Krieg Th. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2016; 111 (2): 134-141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100.
11. Симонова Н.В., Доровских В.А., Симонова Н.П. Ультрафиолетовое облучение и окислительный стресс. Возможности фито-коррекции. Благовещенск: АГМА, 2014: 140.
12. Переверзев Д.И., Доровских В.А., Симонова Н.В., Штарберг М.А. Эффективность Цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 5: 42-45. DOI: 10.17116/kardio20169542-45

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Majorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakov (7-j vypusk). *Saharnyj diabet*. 2015; 18 (1S): 1-112 [In Russ].
2. Bobrov V.A., Dolzhenko M.N., Dolganov N.V., Kremeneckaya T.A. Reperfusion arrhythmias: the mechanisms of formation. *Vrach. Delo* 2000; 6: 36-40 [In Russ].
3. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Pereverzev D.I., Yurtaeva E.Yu., Shtarberg M.M. Succinate containing drug for correction of lipid peroxidation processes induced by administration of the carbon tetrachloride. *Biull. fiziologii i patologii dykhaniya*. Blagoveshhensk. 2017; 63: 75-79. DOI: 10.12737/article_58e45635ed6673.27662564 [In Russ].
4. Bockeria L.A., Alekian B.G., Buziashvili Yu. I., Golukhova Ye. Z., Nikitina T.G., Staferov A.V., Zakaryan N.V., Kazaryan A.G. Early and late results of coronary artery stenting in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2009; 3: 36-43 [In Russ].
5. Abugov S.A., Mousesyants M.Yu. Predictors of microvascular obstruction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Spravochnik vracha obshchej praktiki*. 2012; 9: 21-26 [In Russ].
6. Okovity S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. Antihypoxants in current clinical practice. *Klin. Med. (Mosk.)* 2012; 90 (9): 63-68 [In Russ].
7. Iseliani D.G., Koledinsky A.G., Kuchkina N.V. The Possibility to Limit Reperfusion Injury of Cardiomyocytes Using Intracoronary Cytoprotectors During Endovascular Reperfusion of the Infarct-Related Artery. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardioangiologii*. 2006; 11: 11-19 [In Russ].
8. Novikov V.E., Levchenkova O.S. Promising directions of search for antihypoxants and targets of their action. *Eksp. Klin. Farmakol.* – M., 2013; 76 (5): 37-47 [In Russ].
9. Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. Succinic acid and its application in medicine. Part II. Application of succinic acid in medicine. *Nefrologiya*. 2014; 18 (4): 12-25 [In Russ].
10. Pell V.R., Chouchani E.T., Frezza Ch., Murphy M.P., Krieg Th. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2016; 111 (2): 134-141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100.
11. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Simonova N.P. Ultraviolet radiation and oxidative stress. The possibility of phytocorrection. *Blagoveshhensk: AGMA*, 2014: 140.
12. Pereverzev D.I., Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Shtarberg M.A. Effectiveness of cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2016; 5: 42-45. DOI: 10.17116/kardio20169542-45 [In Russ].

13. Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А. Микрореологические нарушения при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 74. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-1-74
14. Герасимов Л.В., Марченков Ю.В., Волков Д.П., Родионов Е.П., Измайлов В.В. Возможности коррекции метаболических нарушений с использованием реамберина в остром периоде травмы. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 6: 50-54. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-49-56
15. Новицкая-Усенко Л.В., Царев А.В. Кардиопротективный эффект реамберина при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. *Общая реаниматология*. 2016; 4: 49-56. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-4-314-319
16. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В. Адьювантная энергопротекция реамбрином в практике интенсивной терапии и реанимации: эффективность по данным мета-анализа (систематический обзор) *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 4: 314-319.
17. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. Под ред. М.Д.Машковского. М.: Новая волна: Издатель Умеренков; 2016: 1216. ISBN: 978-5-7864-0303-0
18. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения Под ред. М.В. Биленко.- М.: Медицина, 1989: 367.
19. Абакумов М.М., Давыдов Б.В., Голиков А.П., Голиков П.П., Полумисков В.Ю., Матвеев С.Б.Способ интегральной оценки окислительного стресса при неотложных состояниях / Патент на изобретение № 2002105650/15; патентообладатель Московский городской научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, заявл. 2002.03.05; опубл. 27.03.2004. – 10 с.
20. Деметьева И.И., Ройтман Е.В., Никитина Н.А., Азизова О.А., Гагаева Е.В., Лопухин Ю.М. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободно-радикальных процессов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001; 3: 42-43.
21. Макаров В.А., Горбунова Н.А. Гемостаз и реология крови. М.; 2003: 103. ISBN 5-94699-022-5.
22. Шестаков В.А., Александрова Н.П. Агрегация эритроцитов у больных тромбозом магистральных сосудов. *Кардиология*. 1974; 4: 103-107.
23. Born Y. Quantitative investigations into aggregation of blood platelets // *Phisiol. (London)*. 1962; 162: 67.
24. Панова Е.И., Круглова Н.Е. Факторы, ассоциированные с аритмиями сердца, у больных сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда. *Клиническая медицина*. 2008; 1: 23-26.
25. Михин В.П. Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2. *Архив внутренней медицины*. 2014; 2 (16): 33-41.
13. Gerasimov L.V., Moroz V.V., Isakova A.A. Microrheological Disorders in Critical Conditions . *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010;6 (1): 74. [In Russ].
14. Gerasimov L.V., Marchenkov Yu.V., Volkov D.P., Rodionov E.P., Izmajlov V.V. Possibility of correction of metabolic disorders with reamberin in acute period of traumatic injury. *Anesteziol. Reanimatol*. 2015; 6: 50-54 [In Russ].
15. Nowicka-Usenko L.V., Tsarev A.V. Cardioprotective Effect of Reamberin in Ischemic – Reperfusion Injury. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016;12 (4): 49-56. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-49-56 [In Russ, In Engl.].
16. Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin P.V. Adjuvant energy protection with reamberin in practice of intensive care and resuscitation: metaanalysis data about effectiveness (systematic review) . *Anesteziol. Reanimatol*. 2016; 4: 314-319. [In Russ].
17. Mashkovsky M.D. Medicinal products. Moscow: Novaya Volna; Umerenkov; 2016: 1216. ISBN: 978-5-7864-0303-0. [In Russ].
18. Bilenko M.V. Ischemic and reperfusion disorders in organs: molecular mechanisms, ways of prevention and treatment. ed. M.V.Bilenko. - M.: Medizina, 1989: 367. ISBN 5-225-00747-3 [In Russ].
19. Abakumov M.M., Davydov B.V., Golikov A.P., Golikov P.P., Polumiskov V.Yu., Matveyev S.B. The method of integral assessment of oxidative stress in emergency conditions / Patent for invention No. 2002105650/15; patent holder N.V. Sklifosovsky Moscow City Research Institute of Emergency Care. 2002.03.05; publ. March 27, 2004. – 10 s [In Russ]
20. Dementieva I.I., Rojzman E.V., Nikitina N.A., Azizova O.A., Gagaeva E.V., Lopukhin Yu.M. Changes in the rheological properties of blood and osmotic resistance of red blood cells with the activation of free-radical processes. *Klin. Lab. Diagn*. 2001; 3: 42-43 [In Russ].
21. Makarov V.A., Gorbunova N.A. Hemostasis and blood rheology. M.; 2003: 103. ISBN 5-94699-022-5. [In Russ].
22. Shestakov V.A., Aleksandrova N.P. Aggregation of erythrocytes in patients with thromboembolic disorders of the great vessels. *Kardiologiya*. 1974; 4: 103-107 [In Russ].
23. Born Y. Quantitative investigations into aggregation of blood platelets // *Phisiol. (London)*. 1962; 162: 67.
24. Panova Ye. I., Kruglova N. Ye. Factors associated with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus and myocardial infarction. *Klin. Med. (Mosk.)* 2008; 1: 23-26 [In Russ].
25. Mikhin V.P. Cytoprotection in cardiology: achievements and prospects. Part 2. *Arkhi. Vnutr. Med*. 2014; 2 (16): 33-41 [In Russ].

Received 27.02.19

Поступила 27.02.19

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

Применение ускоренной активации при ретроперитонеовидеоэндоскопической адреналэктомии по поводу синдрома Кушинга

М. И. Неймарк, Р. В. Киселев

Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, Алтайский край, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

Application of Accelerated Activation in Retroperitoneal Video Endoscopic Adrenalectomy for Cushing Syndrome

Mikhail I. Neimark, Roman V. Kiselev

Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia,
40 Lenin Av., 656038 Barnaul, Altai District, Russia

Цель исследования: улучшение непосредственных результатов хирургического лечения эндогенного гиперкортицизма путем оптимизации периоперационного ведения пациентов с применением протоколов ускоренной реабилитации.

Материалы и методы. Провели рандомизированное проспективное исследование у 53 пациентов с индексом массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$. В контрольной группе 1 ($n=27$) использовали ТВВА на основе пропофола с послеоперационной анальгезией системным введением опиоидов. В 2-й группе протокола ускоренной реабилитации ($n=26$) применяли анестезию на основе низкотоочной ингаляции десфлюрана с инфузией симпатолитической смеси в интра- и послеоперационном периодах, мультимодальной послеоперационной анальгезией и использованием протокола ускоренной реабилитации в периоперационном периоде. Оценивали время достижения больными индекса BIS >90 , время экстубации трахеи, время достижения 10 баллов по шкале Aldrete и 0 баллов по тесту Bidway, длительность пребывания в стационаре, количество послеоперационных осложнений. Эффективность анальгезии оценивали по времени первого требования анальгетика, расходу наркотического анальгетика, ВАШ шкале Verbal Descriptor

Результаты. Выявили, что время пробуждения и достижения 10 баллов по шкале Aldrete у больных 2-й группы было достоверно короче — 3 (2; 6) мин, чем в 1-й группе — 6,5 (3,5; 9) мин ($p=0,046$). У них отмечали меньшую частоту послеоперационных осложнений, меньшее время пребывания в стационаре — 58 (39; 71) часов в сравнении с больными контрольной группы — 74,5 (58,5; 87) часов ($p=0,032$).

Закключение. Периоперационное ведение пациентов с ожирением после ретроперитонеовидеоэндоскопической адреналэктомии с использованием протоколов ускоренной реабилитации способствует их ранней мобилизации, снижению числа осложнений в раннем послеоперационном периоде, сокращению длительности пребывания в стационаре, что в совокупности способствует улучшению непосредственных результатов хирургического лечения эндогенного гиперкортицизма.

Ключевые слова: ожирение; синдром Кушинга; мультимодальная анальгезия

Purpose. To improve the immediate results of surgical treatment of endogenous hypercorticism through optimizing the perioperative management of patients using accelerated rehabilitation protocols.

Materials and methods. A randomized prospective study of 53 patients with a body mass index $>35 \text{ kg/m}^2$ was carried out. In the control group ($n=27$), TIVA based on propofol was used with postoperative analgesia by systemic administration of opioids. In the accelerated rehabilitation protocol group ($n=26$), we used anesthesia based on low-flow inhalation of desflurane with sympatholytic mixture infusion in intra- and postoperative periods, multimodal postoperative analgesia, and use of accelerated rehabilitation protocol in the perioperative period. The time of patients' achievement of BIS >90 index, time of extubation, time of achievement of 10 points by the Aldrete scale and 0 points by the Bidway test, duration of stay in the in-patient hospital, number of postoperative complications were assessed. Effectiveness of analgesia was evaluated by the time of the first analgesia requirement, consumption of narcotic analgesic, VAS and Verbal Descriptor scale.

Results. The study revealed that the time of awakening and reaching 10 points by the Aldrete scale in patients of group 2 was significantly shorter than in group 1: 3 (2; 6) and 6.5 (3.5; 9) min respectively ($P=0.046$). They had fewer postoperative complications, shorter hospitalization time — 58 (39; 71) hours compared to the control group with 74.5 (58.5; 87) hours ($P=0.032$).

Адресс для корреспонденции:

Роман Владимирович Киселев
E-mail: fincher-75@mail.ru

Correspondence to:

Roman V. Kiselev
E-mail: fincher-75@mail.ru

Conclusion. Perioperative management of obese patients after retroperitoneal video endoscopic adrenalectomy with the use of accelerated rehabilitation protocols contributed to earlier mobilization, reduction of the number of complications in the early postoperative period, reduction of the duration of stay in the in-patient hospital, which together facilitates improving the immediate results of surgical treatment of endogenous hypercorticism.

Keywords: *obesity; Cushing syndrome; multimodal analgesia*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-19-30

Введение

Сложность анестезиологического обеспечения операций по поводу эндогенного гиперкортицизма обусловлена наличием у таких больных выраженных функциональных расстройств и метаболических сдвигов, полностью не устранимых даже с помощью тщательной предоперационной подготовки [1, 2]. Повышенная секреция глюкокортикоидов приводит к формированию синдрома и болезни Кушинга. Такие ее признаки, как артериальная гипертензия, ожирение, миокардиодистрофия, стероидный диабет, остеопороз, гипокалиемия выявляются у 95% больных и обуславливают высокую вероятность возникновения послеоперационных осложнений [3, 4]. В настоящее время стандартом хирургического лечения гормонально-активных опухолей надпочечника является ретроперитонеоскопическая адреналэктомия [5, 6]. Несмотря на малую инвазивность эндовидеохирургических вмешательств, их проведение требует соблюдения ряда условий (ретропневмоперитонеум, вынужденное положение на операционном столе), что само по себе может запустить респираторные и гемодинамические проблемы [7]. Наибольший вклад в развитие периоперационных осложнений вносит сопутствующее ожирение [8–11]. Наиболее грозные из них: тромбоэмболия легочной артерии, гипостатические пневмонии и ателектазы, инфекционные осложнения, частота которых увеличивается с ростом индекса массы тела (ИМТ) [12]. Лучшая профилактика данных осложнений — ранняя активизация пациентов, которая лимитируется выраженным послеоперационным болевым синдромом, послеоперационной тошнотой и рвотой (ПОТР), постнаркозной остаточной седацией. В этой связи приобретает актуальность применения ускоренной реабилитации у данной категории пациентов для улучшения результатов хирургического лечения эндогенного гиперкортицизма.

Материал и методы

Провели проспективное рандомизированное исследование у 53 пациентов с ИМТ >35 г/м², которым была выполнена моностеральная ретропери-

Introduction

The complexity of anesthetic support of operations for endogenous hypercorticism is due to the presence in patients of significant functional disorders and metabolic changes, completely unrecoverable even with careful preoperative preparation [1, 2]. The increased secretion of glucocorticoids leads to the formation of Cushing syndrome and disease. Such signs of the syndrome as arterial hypertension, obesity, myocardiodystrophy, steroid diabetes, osteoporosis, hypokalemia are revealed in 95% of patients and precondition a high probability of occurrence of postoperative complications [3, 4]. Nowadays, retroperitoneoscopic adrenalectomy is the standard of surgical treatment for hormone-active tumors of the adrenal gland [5, 6]. Despite the low invasiveness of endovideosurgical interventions, their conduction requires compliance with a number of conditions (retropneumoperitoneum, forced position on the operating table), it facilitates respiratory and hemodynamic problems itself [7]. Concomitant obesity contributes to the development of perioperative complications most of all [8–11]. Among them, the most severe are pulmonary artery thromboembolism, hypostatic pneumonia and atelectasis, infectious complications, the incidence of which increases with growth in the body mass index (BMI) [12]. The best prevention of these complications is early activation of patients, which is limited by pronounced postoperative pain syndrome, postoperative nausea and vomiting (PONV), postanesthesia residual sedation. In this regard, the application of accelerated rehabilitation in this category of patients becomes relevant to improve the results of surgical treatment of endogenous hypercorticism.

Materials and Methods

A prospective randomized study of 53 patients with BMI >35 g/m² was carried out. A monolateral retroperitoneal video endoscopic adrenalectomy was performed for corticosteroma during the period of 2010 to 2017 in the Department of Endocrine Surgery of the Non-Governmental Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital» at the Barnaul station of Russian Railways JSC. The exclusion criteria of the study are the following: <15 years old and >75 years old, BMI <35, decompensated steroid diabetes, bilateral corticosteroma, other adrenal neoplasms. The groups were comparable in terms of age, BMI, gender distribution, physical state according to

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Table 1. Characteristics of patients.

Parameters	Value of parameters in groups		P
	Control (n=27)	ERAS (n=26)	
Age*, year	57.4±8.4	58.1±9.6	0.962
Gender distribution**	Males – 8 (11.9%)	Males – 6 (8.9%)	0.679
	Females – 19 (29.3%)	Females – 20 (28.2%)	0.832
BMI*	31.2±6.2	30.9±6.8	0.875
ASA I	0 (0%)	0 (0%)	N/A
ASA II***	2 (3.5%)	1 (1.7)	0.596
ASA III**	21 (28.7%)	20 (27.6%)	0.978
ASA IV***	4 (6.4%)	5 (8.1%)	0.718
ASA V	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Duration of operation, min*	74.7±7.6	75.2±8.2	0.798
Intraoperative blood loss, ml****	154 (104; 193)	161 (111; 198)	0.345
Baseline of Hb, g/l****	136.4 (129.2; 151.7)	141.6 (131.4; 158.3)	0.471
Hypercholesterinemia >5.2 mmol/l**	18 (31.1%)	16 (29.8%)	0.855
CHF**	4 (6.6%)	3 (5.1%)	0.575
IHD***	3 (5.1%)	2 (3.4%)	0.698
COPD**	3 (5.1%)	1 (1.7%)	0.352
Chronic disease of kidneys***	2 (3.5%)	1 (1.7%)	0.596
Diabetes mellitus**	16 (19.1%)	15 (17.8%)	0.952
Hypertension**	21 (21.8%)	22 (22.9%)	0.837
Smoking**	6 (9.1%)	7 (10.6%)	0.851
Alcohol abuse***	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0.979

Note. * – data are presented as $M \pm \sigma$, P – calculated with the Student's t -test for unrelated samples; ** – data are presented by simple indication of quantity and fraction (in percentage), P – calculated with the Pearson's χ^2 test, difference between groups is reliable at $P < 0.05$; *** data are presented by simple indication of quantity and fraction (in percentage), P – calculated with the Fisher's exact test; **** – data are presented as Me (LQ; UQ), P – calculated with the Mann-Whitney U -test, the difference between groups is reliable at $P < 0.05$.

Примечание. Для табл.1–3: parameters – параметры; values of ... in groups – значения ... в группах; age, year – возраст; лет; gender distribution – гендерное распределение; males – мужчины; females – женщины; BMI – ИМТ; duration of operation – длительность операции; intraoperative blood loss – интраоперационная кровопотеря; baseline of – исходный уровень; hypercholesterinemia – гиперхолестеринемия; CHF – ХСН; IHD – ИБС; COPD – ХОБЛ; chronic disease of kidneys – хроническая болезнь почек; diabetes mellitus – сахарный диабет; hypertension – гипертоническая болезнь; smoking – курение; alcohol abuse – злоупотреблением алкоголем. * – данные представлены как $M \pm \sigma$, p – рассчитывалась t -критерием Стьюдента для несвязанных выборок; ** – данные представлены простым указанием количества и доли (в процентах), p – рассчитывалась χ^2 тестом Пирсона; *** – данные представлены простым указанием количества и доли (в процентах), p – рассчитывалась точным критерием Фишера; **** – данные представлены как Me(LQ;UQ), p – рассчитывалась U -критерием Манна-Уитни, разница между группами достоверна при $p < 0.05$.

тонеовидеоэндоскопическая адrenaлэктомия по поводу кортикостеромы в период с 2010 по 2017 годы в отделении эндокринной хирургии НУЗ ОКБ на станции Барнаул ОАО «РЖД». Критерии исключения из исследования: возраст < 15 лет, и > 75 лет, ИМТ < 35 , декомпенсированный стероидный диабет, двухсторонняя кортикостерома, наличие других новообразований надпочечников. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, гендерному распределению, оценке ASA, объему интраоперационной кровопотери, характеру сопутствующей патологии (табл. 1).

В зависимости от тактики периоперационного ведения и анестезиологического пособия больных разделили на две группы. 1-я группа ($n=27$) — традиционная предоперационная подготовка, анестезиологическое пособие — тотальная внутривенная анестезия (ТВВА) на основе пропофола, послеоперационная аналгезия системным введением опиоидов. 2-я группа ($n=26$) — анестезиологическое пособие и послеоперационное ведение проводили по протоколу ускоренной реабилитации, основанному на рекомендациях периоперационного ведения в бариатрической хирургии и составленному международным обществом по ускоренному

ASA, volume of intraoperative blood loss, nature of concomitant pathology (table 1).

Depending on the tactics of perioperative management and anaesthetic support, the patients were divided into two groups. Group 1 ($n=27$) included traditional preoperative preparation, anaesthetic support — total intravenous anesthesia (TIVA) on the basis of propofol, postoperative analgesia by systemic administration of opioids. Group 2 ($n=26$) included anaesthetic support and postoperative management carried out under an accelerated rehabilitation protocol based on the recommendations of perioperative management in bariatric surgery and compiled by the International Society for Accelerated Recovery in Bariatric Surgery (ERASB, 2016) [13].

Patients of group 1 were prescribed oral tranquilizer: 5 mg diazepam in the evening before the surgery. In the preoperative period, patients were deprived of food and liquid for 6 hours before the surgery. Premedication was carried out in the room and included diazepam at a dose of 10 mg i.m., atropine of 1 mg i.m., chlorpyramine of 20 mg 30 min beforehand. Prevention of venous thromboembolic complications (VTEC) was achieved by enoxaparin of 40 mg s.c. 12 hours before the surgery, followed by 40 mg of the drug every 12 hours. As an antimicrobial prevention, 1200 mg amoxicillin/clavulanate i.v.

восстановлению в бариатрической хирургии (ERASB. 2016) [13].

Больным 1-й группы вечером накануне операции назначали перорально транквилизаторы — диазепам 5 мг. В предоперационном периоде больных лишали приема пищи и жидкости за 6 часов до операции. Премедикацию проводили в палате за 30 мин. до операции, она включала диазепам 10 мг в/м, атропин 1 мг в/м, хлоропирамин 20 мг. Профилактику венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) осуществляли эноксапарином 40 мг п/к за 12 часов до операции, в последующем 40 мг каждые 12 часов. Антимикробная профилактика — амоксициллин/клавуланат 1200 мг в/в за 2 часа, профилактика стресс-индуцированного повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки — омепразол 40 мг в/в за 30 мин до начала операции. В операционной с УЗИ навигацией катетеризировали v.jugularis interna. Индукция в анестезию — пропofол 2 мг/кг тощей массы тела (ТМТ), фентанил 2 мкг/кг ТМТ, сукцинилхолин 2 мг/кг актуальной массы тела (АМТ), поддержание анестезии — низкочастотная ингаляция севофлюрана 2–3 об% в сочетании с фракционным введением фентанила 2–2,5 мкг/кг/ч ТМТ. Нейромышечную блокаду (НМБ) поддерживали пипикуринием 0,04–0,03 мг/кг/ч ТМТ, реверсия НМБ — неостигмином 1,5 мг. После индукции для профилактики надпочечниковой недостаточности внутривенно вводили гидрокортизон 100 мг. При периоперационной инфузионной терапии использовали либеральную тактику. В ее состав входили коллоидные растворы на основе желатина, раствор Рингера. В послеоперационном периоде анальгезию осуществляли опиоидами (болюс промедола — 20 мг в/м по требованию). Первые сутки после операции — постельный режим, энтерально — только жидкости.

Во 2-й группе использовали протокол ускоренной реабилитации [13]. Пациенты находились на предоперационной низкоуглеводной (800 кал/день) печеночной диете в течение 2–4 недель до операции. За 4 недели до операции пациенты куряльщики прекращали курение табака. Накануне операции консультировали пациентов и знакомили их с тактикой ведения. В день операции допускали прием прозрачных жидкостей за 2 часа, и твердой пищи за 6 часов до операции, премедикацию вечером накануне операции не проводили. Профилактику ВТЭО, стресс-индуцированного повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки и инфекционных осложнений проводили так же как в 1-й группе. Применяли комбинированную профилактику ПОТР — ондансетрон 4 мг, метоклопрамид 10 мг после индукции в анестезию [14, 15]. В операционной с УЗИ навигацией катетеризировали v.jugularis interna. Индукцию в анестезию достигали пропofолом 2 мг/кг ТМТ, а миорелаксации — рокурониумом 0,6±0,04 мг/кг идеальной массы тела (ИдМТ), с использованием обязательной высокопоточной назальной преоксигенации в позиции с приподнятым головным концом для ларингоскопии (Head Elevated Laryngoscopy Position). Учитывая высокую вероятность трудных дыхательных путей, резервировали надгортанные устройства. При ИМТ более 45 кг/м² интубацию трахеи осуществляли на фоне со-

2 hours prior to the surgery was prescribed, whereas 40 mg omeprazole i.v. 30 min before surgery was used for prevention of stress-induced damage to the stomach and duodenum. In the operating room, v.jugularis interna was catheterized with the assistance of ultrasound navigation. Induction of anesthesia was conducted with propofol, 2 mg/kg of lean body weight (LBW), fentanyl, 2 µg/kg of LBW, succinylcholine, 2 mg/kg of current body weight (CBW). Maintenance of anesthesia was achieved with low-flow inhalation of sevoflurane of 2–3 vol% in combination with fractional injection of fentanyl, 2–2.5 µg/kg/h of LBW. Neuromuscular blockade (NMB) was supported by pipecuronium, 0.04–0.03 mg/kg/h of LBW, and NMB reversion was performed with 1.5 mg neostigmine. After the induction, hydrocortisone at a dose of 100 mg was intravenously administered for the prevention of adrenal insufficiency. Liberal tactics were used in perioperative infusion therapy. Tactics included administration of colloidal solutions based on gelatin, and Ringer's solution. In the postoperative period, analgesia was achieved by opioids (promedol bolus, 20 mg i.m. on demand). The patients were prescribed bed rest on the first day after surgery, enteral nutrition was composed of liquids only.

In group 2, accelerated rehabilitation protocol was employed [13]. Patients were on preoperative low carbohydrate (800 cal/day) hepatic diet for 2–4 weeks before the surgery. Four weeks before the operation, the patients stopped smoking tobacco. On the eve of the operation, a preoperative consultation of patients was conducted to familiarize with the tactics of management. On the day of the operation, transparent liquids could be accepted 2 hours before, solid food 6 hours before the surgery. Premedication was not carried out in the evening before the operation. Prevention of VTEC, stress-induced damage to the stomach and duodenum, as well as infectious complications were carried out in the same way as in group 1. Combined prevention of PONV with ondansetron of 4 mg, metoclopramide of 10 mg after induction into anesthesia was used [14, 15]. In the operating room, v.jugularis interna catheterization assisted by ultrasound navigation was employed. Induction of anesthesia was achieved by propofol, 2 mg/kg of LBW, muscle relaxation was performed by rocuronium, 0.6±0.04 mg/kg of ideal body weight (IBW) using mandatory high-flow nasal preoxygenation in position with raised head end for laryngoscopy (Head Elevated Laryngoscopy Position). Due to a high probability of difficult airways, the epiglottic apparatuses were reserved. With BMI more than 45 kg/m², intubation was carried out against the background of preserved consciousness under local anesthesia with endoscopic imaging. To maintain anesthesia, a protocol of non-opioid anesthesia was used on the basis of low-flow inhalation of desflurane of 7–8 vol% in combination with infusion of drugs: dexmedetomidine — 0.5–1 µg/kg/h of IBW, ketamine — 0.125–0.25 mg/kg/h of IBW, lidocaine — 1–3 mg/kg/h of IBW, MgSO₄ — 10 mg/kg/h of IBW [16, 17]. Neuromuscular blockade was supported by intravenous rocuronium infusion at a rate of 0.4±0.05 mg/kg/h of IBW, the NMB reversion was achieved with sugammadexum of 200 mg [18]. After induction for the prevention of adrenal insufficiency, hydrocortisone at a dose of 100 mg was intravenously administered. Protective VCV ventilation strategy had the following parameters: Vt-6 ml/kg of IBW, PEEP 8–10 cm

храненного сознания под местной анестезией с эндоскопической визуализацией. Для поддержания анестезии использовали протокол безопиодной анестезии на основе низкопоточной ингаляции десфлюрана 7–8 об% в сочетании с инфузией комбинации препаратов: дексмететомидин — 0,5–1 мкг/кг/ч ИдМТ, кетамин — 0,125–0,25 мкг/кг/ч ИдМТ, лидокаин — 1–3 мкг/кг/ч ИдМТ, MgSO_4 — 10 мкг/кг/ч ИдМТ [16, 17]. Нейромышечную блокаду поддерживали внутривенной инфузией рокурониума со скоростью $0,4 \pm 0,05$ мкг/кг/ч ИдМТ, реверсии НМБ достигали сугамадексом — 200 мкг [18]. После индукции для профилактики надпочечниковой недостаточности внутривенно вводили гидрокортизон 100 мг. Приняли протективную стратегию — вентиляция в режиме VCV с параметрами: Vt-6 мл/кг ИдМТ, РЕЕР 8–10 см H_2O . Интраоперационную инфузионную терапию проводили с учетом патологических и физиологических потерь сбалансированными солевыми растворами с поддержанием нулевого жидкостного баланса. В операционной у больных достигали режим нормотермии за счет применения матрасов с подогревом, внутривенной инфузии теплых растворов. Послеоперационный период — мультимодальная аналгезия на основе инфузии дексмететомидина — 0,1–0,2 мкг/кг/ч ИдМТ, кетамина — 0,05 мкг/кг/ч ИдМТ, лидокаина — 1 мкг/кг/ч ИдМТ, MgSO_4 — 10 мкг/кг/ч ИдМТ, в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (кеторолак — 90 мг/сут) и парацетамол (перфалган — 4 г/сут). При неэффективности аналгезии осуществляли ее потенцирование опиоидами (болюс промедола — 20 мг в/м). В кровати пациенты находились в полусидячем положении с использованием СРАР-терапии в первые часы после операции. Применяли раннее начало приема светлых прозрачных жидкостей — через 2 часа после операции, прием твердой пищи через 4–5 часов после операции. Ранней активизации достигали вставанием пациентов на ноги через 4 часа, хождением — через 6 часов.

Мониторинг адекватности и глубины анестезии проводили с помощью биспектрального индекса модулем BISXTM (Covidien USA), поддерживая его на уровне 50–60 [19]. Нейромышечный мониторинг выполняли методом акселеромиографии с помощью системы «TOF-Watch® SX» (Organon, Ireland). Поддерживали уровень миорелаксации не более T1 в режиме TOF стимуляции. Фармакологическую реверсию нейромышечного блока осуществляли при появлении T2 в режиме TOF стимуляции. Экстубацию трахеи осуществляли при достижении индекса TOF 0,9 и клинических признаков восстановления мышечной проводимости: способность поднятия и удержания головы над операционным столом в течение 5 сек (тест Дама), сила рукопожатия [20]. Адекватность инфузионной терапии оценивали по минимально инвазивным критериям нормоволемии: темпу диуреза, ментальному статусу, концентрации лактата, показателям гематокрита, Scv, СРАД.

Эффективность постнаркозной реабилитации оценивали по времени достижения больными индекса BIS более 90 и экстубации трахеи после окончания операции, времени достижения 10 баллов по шкале пробуждения Aldrete, и 0 баллов по тесту ис-

H_2O . Intraoperative infusion therapy was carried out taking into account pathological and physiological losses by balanced salt solutions with maintenance of zero liquid balance. In the operating room, patients achieved normothermia regimen due to the use of heated mattresses, intravenous infusion of warm solutions. In postoperative period, patients were prescribed multimodal analgesia based on dexmedetomidine infusion — 0.1–0.2 $\mu\text{g/kg/h}$ of IBW, ketamine — 0.05 mg/kg/h of IBW, lidocaine — 1mg/kg/h of IBW, MgSO_4 — 10 mg/kg/h of IBW, in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NAID) (ketorolac — 90 mg/day), and paracetamol (perfalgan — 4 g/day). With inefficiency of analgesia, it was potentiated by opioids (promedol bolus, 20 mg, i.m.). In bed, patients were in the half-sitting position, and CPAP therapy was used in the first hours after the surgery. The early reception of light transparent liquids began 2 hours after the operation, the intake of solid food started 4–5 hours after the operation. Early activation was achieved by uprising the patient 4 hours after the operation, whereas walking started in 6 hours.

Monitoring of the adequacy and depth of anesthesia was carried out using the bispectral index by the BISX™ module (Covidien USA), maintaining it at the level of 50–60 [19]. Neuromuscular monitoring was performed by the method of acceleromyography with the help of the TOF-Watch® SX system (Organon, Ireland). The level of muscle relaxation was maintained not more than T1 in the mode of TOF stimulation. Pharmacological reversion of the neuromuscular block was carried out when T2 appeared in the mode of TOF stimulation. Trachea extubation was performed upon reaching the TOF index of 0.9 and clinical signs of muscle conductivity recovery: ability to lift and hold the head over the operating table for 5 seconds (Dam's test), force of handshake [20]. Adequacy of infusion therapy was assessed according to minimally invasive criteria of normovolemia: the rate of diuresis, mental status, lactate concentration, hematocrit indicators, Scv, MAP.

The effectiveness of postanesthesia rehabilitation was evaluated at different timepoints in patients reached the BIS index of more than 90 and following extubation of patients after the surgery, at the time of reaching 10 points on the Aldrete recovery scale and 0 points on the test of extinction of postoperative drowsiness and Bidway restoration of orientation, first-uprising, restoration of peristalsis, passage of flatus, and duration of stay in the in-patient hospital setting was considered [21]. Following postoperative complications were analyzed: 1) those related to respiratory disorders (hypoxemia $\text{SpO}_2 < 90\%$, bronchospasm, atelectasis, apnea); 2) related to the cardiovascular system (cardiac arrest, myocardial ischemia, heart rhythm disorders, hypertensive crisis — increase of SBP > 180 mm Hg or MAP > 120 mm Hg, arterial hypotension — decrease of SBP < 90 mm Hg or MAP < 60 mm Hg; 3) related to the central nervous system (brain death, neurologic impairment, postoperative delirium, chills and muscle tremors, PONV); 4) related to the endocrine system (addisonian crisis, ketoacidosis, hypoglycemic state — glucose level in the blood < 3.3 mmol/l); 5) VTEC — shin deep veins thrombosis, pulmonary artery thromboembolism [22, 23]. The effectiveness of analgesia was estimated by the time of the first requirement of analgetics, consumption of narcotic analgetics in the postoperative period with the help of 100 point visually analog scale

чезновения послеоперационной сонливости и восстановления ориентированности Bidway, первого вставания на ноги, восстановления перистальтики, отхождения газов, продолжительности пребывания в стационаре [21]. Анализировали послеоперационные осложнения: 1) связанные с респираторными нарушениями (гипоксемия — $SpO_2 < 90\%$, бронхоспазм, ателектаз, апноэ), 2) связанные с сердечно-сосудистой системой (остановка сердца, ишемия миокарда, нарушения сердечного ритма, гипертонический криз — повышение САД > 180 мм рт. ст. или СрАД > 120 мм рт. ст., артериальная гипотензия — снижение САД < 90 мм рт. ст. или СрАД < 60 мм рт. ст.), 3) связанных с центральной нервной системой (смерть мозга, неврологический дефицит, послеоперационный делирий, озноб и мышечная дрожь, ПОТР), 4) связанных с эндокринной системой (Алдисонический криз, кетоацидоз, гипогликемическое состояние — уровень глюкозы крови $< 3,3$ ммоль/л), 5) ВТЭО — тромбоз глубоких вен голени, тромбоэмболия легочной артерии [22, 23]. Эффективность анальгезии оценивали по времени первого требования анальгетика, расходу наркотического анальгетика в послеоперационном периоде, с помощью 100 балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [24]. Чтобы при повторных тестах пациент не аггравировал выраженность болевого синдрома из-за опасения снижения дозы анальгетика, — так называемый симптом страха повторной боли, цифровые значения ВАШ дублировали словесными характеристиками интенсивности боли по 10 балльной вербальной описательной шкале оценки боли Verbal Descriptor Scale [25].

Статистическая обработка. Количественные переменные анализировали на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. В том случае, если распределение соответствовало нормальному, для оценки достоверности различий между выборками использовали *t*-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. В противном случае использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовали χ^2 тест Пирсона (с поправкой Йетса при анализе таблиц сопряженности типа 2×2 т. е. при степени=1). При анализе таблиц сопряженности типа 2×2 и ожидаемой частоте параметра < 5 использовали точный тест Фишера. Для анализа динамики с ненормальным распределением использовали *T*-критерий Вилкоксона, для анализа динамики с нормальным распределением использовали *t*-критерий Стьюдента для связанных выборок с поправкой Бонферрони [26]. Рандомизацию осуществляли с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе статистического исследования. Первичный ожидаемый клинический исход — снижение длительности пребывания в стационаре. Оценку мощности и объема выборки определяли с помощью модуля — Анализ мощности, программы STATISTICA 10.0. Средние значения нормально распределенных количественных параметров представляли средним арифметическим (*M*) со стандартным отклонением (σ), а ненормально распределенных — медианой (*Me*), 25-й и 75-й процентилями (*LQ*; *UQ*). Качественные переменные описывали простым указанием количества и доли (в процентах) для каж-

(VAS) [24]. To prevent aggravation of the severity of the patients] pain syndrome during repeated tests because of the fear of reducing the dose of analgesic, we used the so-called symptom of fear of repeated pain, digital values of VAS were duplicated by verbal characteristics of pain intensity according to 10-point Verbal Descriptor Scale pain assessment [25].

Statistical processing. Quantitative variables were analyzed for the normality of distribution using the Shapiro–Wilk test. If the distribution was normal, the Student's *t*-test for unrelated samples was used to assess the significance of differences between groups of patients. Otherwise, the Mann–Whitney *U*-test was used. To compare categorical variables, the χ^2 test with Yates's correction was used following analyzing the contingency tables. The Fisher exact test was used to analyze the tables of contingency of 2×2 type. For the analysis of dynamics at distribution of variables differed from the normal one, the Wilcoxon *T*-test was used, whereas for the analysis of dynamics of variables which followed normal distribution, the Student's *t*-test was used for connected samples and the Bonferroni correction was employed when correction for numbers of tests was needed [26]. Randomization was carried out using a table of random numbers generated by a statistical program. The primary expected clinical outcome was a decrease in the duration of stay in the in-patient hospital. Estimation of power and volume of sampling was conducted using the module Power Analysis, program STATISTICA 10.0. Mean values of normally distributed quantitative parameters are presented by the arithmetic mean (*M*) with a standard deviation (σ). When the distribution of variables was differed from the normal distribution medians (*Me*) with 25th and 75th percentiles (*LQ*; *UQ*) were used. Qualitative variables were described by the simple indication of quantity and fraction (in percentage) for each category. The level of statistical significance when checking the null hypothesis was taken as corresponding to $P < 0.05$.

Results and Discussion

The volume of perioperative infusion therapy in group 2 was 1600 (1200; 2250) ml and was significantly lower than in group 1 with 2800 (1600; 3400) ml ($P=0.028$), while in dynamics, indicators of adequacy of infusion therapy in groups did not differ (table 2).

When comparing the effectiveness of postanesthesia rehabilitation, the following differences between the analyzed groups were found: the time of reaching the BIS index more than 90 after the end of the operation in patients of group 1 was 14 (10; 19) min, in group 2 — 7 (4; 12) min ($P=0.028$). The time of extubation after the end of the operation was also significantly longer in group 1 with 18.5 (11; 26) min, in group 2 — 11 (8; 16) min ($p=0.023$). The time of awakening and reaching 10 points on the Aldrete scale in patients of group 2 was significantly shorter with 12 (9; 18.5) min than in group 1 with 20 (17; 26) min ($P=0.046$). The time of extinction of postoperative drowsiness and achievement of 0 points on the Bidway test in patients of group 2 was significantly shorter as well

Таблица 2. Динамика критериев адекватности инфузионной терапии.

Table 2. Dynamics of adequacy criteria of infusion therapy.

Parameters	Values of parameters in groups on the study stages							
	Clipping <i>v. supra-renal</i> <i>centralis</i>		After the surgery, hour					
	Control	ERAS	1		6		12	
Ht**	0.37±0.06 $P_3=0.856$	0.36±0.08	0.36±0.11 $P_4=0.726$	0.38±0.09 $P_3=0.842$ $P_4=0.518$	0.38±0.08 $P_4=0.758$	0.39±0.07 $P_3=0.851$ $P_4=0.712$	0.37±0.11 $P_4=0.891$	0.38±0.08 $P_3=0.745$ $P_4=0.913$
ScvO ₂ % *	79 (74; 83) $P_1=0.911$	78 (73; 82)	82 (76; 85) $P_2=0.826$	80 (77; 84) $P_1=0.483$ $P_2=0.757$	83 (78; 86) $P_2=0.857$	81 (75; 84) $P_1=0.781$ $P_2=0.685$	82 (76; 86) $P_2=0.637$	83 (77; 86) $P_1=0.549$ $P_2=0.784$
MAP, mm Hg *	86 (79; 94) $P_1=0.632$	84 (77; 93)	88 (80; 97) $P_2=0.947$	86 (79; 95) $P_1=0.519$ $P_2=0.783$	86 (79; 94) $P_2=0.729$	84 (77; 93) $P_1=0.607$ $P_2=0.479$	87 (80; 96) $P_2=0.391$	85 (78; 94) $P_1=0.827$ $P_2=0.529$
Diuresis, ml/h*	53 (48; 56) $P_1=0.597$	52 (47; 55)	56 (51; 60) $P_2=0.648$	54 (50; 58) $P_1=0.941$ $P_2=0.753$	58 (53; 62) $P_2=0.787$	57 (51; 61) $P_1=0.654$ $P_2=0.459$	57 (52; 61) $P_2=0.863$	56 (51; 60) $P_1=0.933$ $P_2=0.741$
Lactate, mmol/l**	2.1±0.2	1.8±0.3 $P_3=0.716$	2.0±0.2 $P_4=0.681$	1.9±0.4 $P_3=0.919$ $P_4=0.537$	1.9±0.4 $P_4=0.471$	1.8±0.3 $P_3=0.772$ $P_4=0.693$	1.7±0.3 $P_4=0.978$	1.9±0.4 $P_3=0.978$ $P_4=0.978$

Note. For table 2, 4: Control ($n=27$); ERAS ($n=26$). ** – data are presented as $M\pm s$, P_1 – calculated with the Mann-Whitney U -test; * – data are presented as Me (LQ; UQ); ** – data are presented as $M\pm s$, P_1 – calculated with the Mann-Whitney U -test; P_2 – calculated with the Wilcoxon T test; P_3 – calculated with the Student's t -test for unrelated samples; P_4 – calculated with the Student's t -test for connected samples with the Bonferroni correction, the difference between groups is reliable at $P<0.05$.

Примечание. ...on the on the study stages – ... на стадиях исследования; clipping – клипирование; after the surgery, hour – после операции, часы. Для табл. 2, 4: control ($n=27$); ERAS ($n=26$); MAP – Ср. АД. * – данные представлены как Me (LQ; UQ); ** – данные представлены как $M\pm s$, p_1 – рассчитывалась U -критерием Манна-Уитни; p_2 – рассчитывалась T -критерием Вилкоксона; p_3 – рассчитывалась t -критерием Стьюдента для несвязанных выборок; p_4 – рассчитывалась t -критерием Стьюдента для связанных выборок с поправкой Бонферрони, разница между группами достоверна при $p<0,05$.

дой категории. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Объем периоперационной инфузионной терапии во 2-й группе составил 1600 (1200; 2250) мл и был достоверно ниже, чем в 1-й группе 2800 (1600; 3400) мл ($p=0,028$), при этом в динамике показатели адекватности инфузионной терапии в группах не различались (табл. 2).

При сравнении эффективности постнаркозной реабилитации обнаружили следующие различия между анализируемыми группами: время достижения индекса BIS более 90 после окончания операции у пациентов 1-й группы составило 14 (10; 19) мин, во 2-й группе 7 (4; 12) мин ($p=0,028$). Время экстубации трахеи после окончания операции также было достоверно большим в 1-й группе 18,5 (11; 26) мин, чем во 2-й группе 11 (8; 16) мин ($p=0,023$). Время пробуждения и достижения 10 баллов по шкале Aldrete у больных 2-й группы было достоверно короче 12 (9; 18,5) мин, чем в 1-й группе — 20 (17; 26) ($p=0,046$). Время исчезновения послеоперационной сонливости и достижения 0 баллов по тесту Bidway у больных 2-й группы было также достоверно короче 14 (11; 19) мин, чем в группе сравнения — 23 (14,5; 29) мин ($p=0,042$). Первый подъем на ноги пациентов 2-й группы произошел раньше — через 7 (5,5; 10)

with 14 (11; 19) min than in the experimental group with 23 (14.5; 29) min ($P=0.042$). The first uprising in group 2 occurred earlier — in 7 (5.5; 10) hours than in group 1 with 11 (8.5; 18) hours ($P=0.031$). The first noises of intestinal peristalsis were earlier auscultated in patients of group 2 — in 8.5 (7; 12) hours compared to group 1 with 14 (11; 19.5) hours ($P=0.036$). The passage of flatus began earlier also in group 2: specifically, in 19 (16; 22.5) hours after the operation, whereas in the experimental group it occurred in 28 (21; 36.5) hours ($P=0.038$). The time of stay in the hospital of patients of group 1 was significantly larger, 74 (68; 85) hours, and in patients of group 2 it was 58 (39; 71) hours ($P=0.032$).

When analyzing the frequency and structure of postoperative complications (Table 3), a significantly higher number of episodes of hypoxemia, chills and muscular tremors, PONV were revealed in group 1 compared to group 2.

Determining the efficacy of postoperative analgesia, it was found that in patients of group 1 the level of pain in the early postoperative period was higher, especially in cases of coughing and physical activity, than in group 2. The optimal level of pain in the postoperative period is considered to be 30 points according to a 100-point visual analog scale [27, 28]. The intensity of pain did not differ significantly in patients of both groups, and 6 hours and 12 hours after the surgery, the intensity of pain syndrome in patients of group 2 was significantly less significant reaching 41 (35; 48). On the second

Таблица 3. Частота и структура критических инцидентов в послеоперационном периоде.
Table 3. Frequency and structure of critical incidents in the postoperative period.

Complication	Number of complications in groups		P
	Control (n=27)	ERAS (n=26)	
Нипоксемия**	10 (15.3%)	2 (3.1%)	0.039
Bronchospasm*	2 (3.6%)	0 (0%)	0.273
Atelectasis*	1 (1.8%)	0 (0%)	0.526
Myocardial ischemia*	1 (1.8%)	0 (0%)	0.526
Heart rhythm disorders*	4 (6.8%)	1 (1.7%)	0.222
Hypertensive crisis**	5 (8.1%)	3 (4.9%)	0.411
Arterial hypotension*	2 (3.6%)	1 (1.7%)	0.527
Postoperative delirium*	3 (5.1%)	2 (3.4%)	0.533
Chills and muscle tremors**	14 (26.3%)	4 (5.6%)	0.041
PONV*	13 (18.8%)	3 (4.3%)	0.028
Addisonian crisis*	1 (1.8%)	0 (0%)	0.526
Ketoacidosis	1 (1.8%)	1 (1.7%)	0.745
Hypoglycemic state*	1 (1.8%)	0 (0%)	0.526
Shin deep vein thrombosis*	2 (3.6%)	0 (0%)	0.273

Note. * – data are presented by simple indication of quantity and fraction (in percentage), *P* – calculated with the Fisher's exact test; ** – data are presented by simple indication of quantity and fraction (in percentage), *P* – calculated with the Pearson's χ^2 test, difference between groups is reliable at *P*<0.05.

Примечание. Number – число; complication – осложнение; hypoxemia – гипоксемия; bronchospasm – бронхоспазм; atelectasis – ателектаз; myocardial ischemia – ишемия миокарда; heart rhythm disorders – нарушения сердечного ритма; hypertensive crisis – гипертонический криз; arterial hypotension – артериальная гипотензия; postoperative delirium – послеоперационный делирий; chills and muscle tremors – озноб и мышечная дрожь; PONV – ПОТР; addisonian crisis – аддисонический криз; ketoacidosis – кетоацидоз; hypoglycemic state – гипогликемическое состояние; shin deep vein thrombosis – тромбоз глубоких вен голени. * – данные представлены простым указанием количества и доли (в процентах), *p* – рассчитывалась точным критерием Фишера; ** – данные представлены простым указанием количества и доли (в процентах), *p* – рассчитывалась χ^2 тестом Пирсона, разница между группами достоверна при *p*<0,05.

часов, чем 1-й группы — через 11 (8,5; 18) часов (*p*=0,031). Раньше аускультировали первые шумы перистальтики кишечника у пациентов 2-й группы — через 8,5 (7; 12) часов, в сравнении с 1-й группой 14 (11; 19,5) часов (*p*=0,036). Раньше началось отхождение газов у пациентов 2-й группы — через 19 (16; 22,5) часов после операции, а группы сравнения — через 28 (21; 36,5) часов (*p*=0,038). Время пребывания в стационаре у пациентов 1-й группы было достоверно большим и составило 74 (68; 85) часа, у пациентов 2-й группы — 58 (39; 71) часов (*p*=0,032).

При анализе частоты и структуры послеоперационных осложнений (табл. 3), выявили достоверно большее число эпизодов гипоксемии, озноба и мышечной дрожи, ПОТР в 1-й группе в сравнении с 2-й группой.

При исследовании эффективности послеоперационной аналгезии выявили, что у пациентов 1-й группы уровень боли в раннем послеоперационном периоде был выше, особенно при кашле и физической нагрузке, чем во 2-й группе. Оптимально допустимым уровнем боли в послеоперационном периоде принято считать 30 баллов по 100-балльной визуально-аналоговой шкале [27, 28]. Интенсивность болевых ощущений через 1 час после операции у пациентов обеих групп достоверно не различалась, а через 6 часов и 12 часов после операции интенсивность болевого синдрома у пациентов

day, after 24 hours, the intensity of pain syndrome in groups did not differ significantly (table 4). Similar dynamics was revealed in the study of parameters of pain syndrome intensity on the Verbal Descriptor Scale. Therefore, one hour after the operation, there was no reliable difference between groups. After 6 and 12 hours after the operation, the intensity of pain syndrome in group 2 was significantly lower, and within 24 hours, there was no significant difference between groups (table 4). The time of the first requirement of analgesic was similar in different groups. In group 1, it was registered at the 29th (23; 31) min, in group 2 at the 31st (25; 35) min (*P*=0.365). There was a significantly higher consumption of narcotic analgetics in the early postoperative period in the experimental group. Thus, on day 1, the average consumption of promedol in group 1 was 40.1±6.2 mg, on day 2 — 27.4±5.9 mg; in patients of group 2, the average consumption of promedol on day 1 was 21.8±6.7 mg (*P*=0.038), and on day 2 — 18.6±5.9 mg (*P*=0.042).

Infusion therapy with zero balance support, early enteral nutrition allowed to avoid excessive hydration and associated complications in patients from group 2. Adequate visceral perfusion was preserved, which was confirmed by early recovery of intestinal peristalsis and adequate diuresis in the early postoperative period.

The obtained results of indicators of efficiency of postanesthesia rehabilitation in group 2 largely correspond to achievement of criteria of

Таблица 4. Интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Table 4. The intensity of pain syndrome in the postoperative period.

Scales	Scales score in groups							
	After the surgery, hour							
	1		6		12		24	
	Control	ERAS	Control	ERAS	Control	ERAS	Control	ERAS
VAS	46 (39; 52)	45 (38; 55)	47 (40; 54)	32 (27; 38)	41 (35; 48)	28 (22; 33)	30 (26; 34)	27 (22; 31)
		$P_1=0.217$	$P_2=0.284$	$P_1=0.047$ $P_2=0.028$	$P_2=0.037$	$P_1=0.036$ $P_2=0.184$	$P_2=0.042$	$P_1=0.283$ $P_2=0.341$
Verbal Descriptor Scale	5.7±0.3	5.5±0.4	6.4±0.4	2.4±0.2	5.8±0.3	2.1±0.2	2.8±0.05	2.1±0.3
		$P_3=0.416$	$P_4=0.513$	$P_3=0.038$ $P_4=0.048$	$P_4=0.218$	$P_3=0.045$ $P_4=0.362$	$P_4=0.039$	$P_3=0.198$ $P_4=0.207$

Note. * – data are presented as Me (LQ; UQ); ** – data are presented as $M \pm \sigma$, P_1 – calculated with the Mann–Whitney U -test; P_2 – calculated with the Wilcoxon T test; P_3 – calculated with the Student's t -test for unrelated samples; P_4 – calculated with the Student's t -test for connected samples with the Bonferroni correction, the difference between groups is reliable at $P < 0.05$.

Примечание. Scales – шкалы; score – баллы; VAS – визуально-аналоговая шкала; Verbal Descriptor Scale – вербально-описательная шкала. * – данные представлены как Me (LQ;UQ); ** – данные представлены как $M \pm \sigma$; P_1 – рассчитывалась U -критерием Манна–Уитни; P_2 – рассчитывалась T -критерием Вилкоксона; P_3 – рассчитывалась t -критерием Стьюдента для несвязанных выборок; P_4 – рассчитывалась t -критерием Стьюдента для связанных выборок с поправкой Бонферрони, разница между группами достоверна при $p < 0,05$.

2-й группы была достоверно менее выраженной: 41(35; 48). На вторые сутки, через 24 часа, интенсивность болевого синдрома в группах достоверно не различалась (табл. 4). Схожую динамику выявили при исследовании показателей интенсивности болевого синдрома по шкале Verbal Descriptor Scale. Так, через 1 час после операции достоверного различия между группами не зарегистрировали. Через 6 и 12 часов после операции интенсивность болевого синдрома у пациентов 2-й группы была достоверно ниже, а через 24 часа достоверного различия между группами не выявили (табл. 4). Время первого требования анальгетика между группами не различалось. В 1-й группе его регистрировали на 29 (23; 31) мин, во 2-й группе — на 31 (25; 35) мин ($p=0,365$). Выявили достоверно больший расход наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде в группе сравнения. Так, в 1-е сутки средний расход промедола в 1-й группе составил 40,1±6,2 мг, на 2-е сутки — 27,4±5,9 мг, у пациентов 2-й группы средний расход промедола в 1-е сутки составил 21,8±6,7 мг ($p=0,038$), а на 2-е сутки — 18,6±5,9 мг ($p=0,042$).

Инфузионная терапия с поддержкой нулевого баланса, раннее энтеральное питание, позволили избежать излишней гидратации во 2-й группе и ассоциированных с ней осложнений. При этом сохранилась адекватная висцеральная перфузия, что подтверждалось ранним восстановлением перистальтики кишечника и адекватным диурезом в раннем послеоперационном периоде.

Полученные результаты показателей эффективности постнаркозной реабилитации во 2-й группе во многом соответствуют достижению критериев ранней реадaptации: ясному сознанию пациента, сохранению всех видов ориентирования, адекватному вербальному

early readaptation: clear patient's consciousness, preservation of all types of orientation, adequate verbal contact, minimal complaints of pain, absence of active bleeding, stability of vital functions without additional pharmacological correction, absence of nausea and vomiting, ability to lift and hold the head for five minutes when using nondepolarizing relaxants, return of SpO₂ to the baseline or more than 94% when breathing air for 5–10 minutes. If these criteria are present, the anesthesiologist is entitled to immediately transfer the patient in SSRU [23]. In our study, the patients of group 2 earlier achieved these criteria than the patients from the experimental group.

In our opinion, it is worth of highlighting the combined prevention of PONV as a component of the concept of fast-track surgery, as the reduction of frequency of PONV contributes to the prevention of very serious complications of postoperative period, such as aspiration, hemodynamic disorders in patients with the compromised cardiovascular system, failure of surgical sutures, bleeding, dehydration, and electrolyte balance disturbances [29]. The effectiveness of the applied PONV prevention scheme was confirmed by the results of our study, which revealed a significant decrease in the number of PONV incidents in patients of group 2. In addition, in the postoperative period in group 2, there were no such complications as bronchospasm, lung atelectasis, myocardial ischemia, addisonian crisis, hypoglycemic state, and shin deep vein thrombosis, as opposed to the experimental group where those episodes were recorded, but there was no significant difference in the frequency of such incidents as myocardial ischemia, heart rhythm disorders, bronchospasm, atelectasis, postoperative bleeding, and failure of surgical sutures in patients of both groups. This may be due to the small number of patients per group that requires further studies and in-depth analysis.

контакту, минимальным жалобам на боль, отсутствию активного кровотечения, стабильности жизненно важных функций без дополнительной фармакологической коррекции, отсутствию тошноты и рвоты, способности поднять и удерживать голову в течение пяти минут при использовании недеполяризующих релаксантов, возврату SpO_2 к исходному уровню, либо более 94% при дыхании воздухом в течение 5–10 минут. При наличии этих критериев анестезиолог правомочен сразу поместить пациента в SSRU [23]. В нашем исследовании пациенты 2-й группы достоверно раньше пациентов группы сравнения достигали этих критериев.

На наш взгляд, стоит отдельно выделить комбинированную профилактику ПОТР как компонента концепции «fast-track surgery», так как снижение частоты ПОТР способствует предупреждению весьма серьезных осложнений послеоперационного периода, таких как аспирация, гемодинамические расстройства у пациентов со скомпрометированной сердечно-сосудистой системой, несостоятельность хирургических швов, кровотечение, дегидратация и нарушения электролитного баланса [29]. Эффективность примененной схемы профилактики ПОТР подтверждают результаты нашего исследования, выявившего достоверное снижение количества инцидентов ПОТР у пациентов 2-й группы. Кроме того в послеоперационном периоде во 2-й группе не регистрировали такие осложнения как бронхоспазм, ателектаз легких, ишемия миокарда, Аддисонический криз, гипогликемическое состояние и тромбоз глубоких вен голени, в отличие от группы сравнения, где эти эпизоды регистрировали, но не обнаружили достоверного различия в частоте развития таких инцидентов как ишемия миокарда, нарушение сердечного ритма, бронхоспазм, ателектазирование, послеоперационное кровотечение и несостоятельность хирургических швов. Возможно, это связано с малым размером выборки.

Сравнительная оценка эффективности мультимодальной анальгезии в сочетании с инфузией анальгетической смеси свидетельствуют о ее более выраженном обезболивающем эффекте и лучшей нейровегетативной защите в сравнении с традиционной послеоперационной анальгезией опиатами. За счет сочетания мультимодальной анальгезии и prolonged инфузии симпатолитической смеси значительно сокращается расход наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде. Соответственно, лучшее качество обезболивания и меньшее потребление наркотических анальгетиков способствуют снижению частоты развития депрессии дыхания и легочных осложнений, ускорению восстанов-

The results of a comparative evaluation of the effectiveness of multimodal analgesia in combination with the infusion of analgesic mixture demonstrates more pronounced analgetic effect and better neurovegetative protection compared to traditional postoperative analgesia with opiates. Due to the combination of multimodal analgesia and prolonged infusion of sympatholytic mixture, the consumption of narcotic analgesics in the postoperative period is significantly reduced. Better quality of analgetics and lower consumption of narcotic analgetics contribute to reducing the frequency of development of respiratory depression and pulmonary complications, accelerating recovery of intestinal peristalsis, as well as earlier activation.

Conclusion

Patients with endogenous hypercorticism have a large spectrum of comorbid pathology complicating anesthetic management of retroperitoneal video endoscopic adrenalectomy, including concomitant obesity. One of the most difficult problems in anesthetic support of these patients is the early activation of the patient after surgery. Management of such patients from the perspective of the concept of accelerated recovery, in particular, the rejection of standard premedication and complete starvation, the employment of the protocol of anesthesia based on drugs with optimal pharmacokinetic profile (low-flow inhalation of desflurane, NMB controlled by rocuronium and sugammadexum), the use of non-opioid anesthesia techniques provide the possibility of rapid and comfortable recovery. Limiting the use of opiates, the use of multimodal analgesia in the postoperative period in combination with the infusion of analgesic mixture contributes to full postoperative analgesia, early mobilization, faster recovery of bowel function and onset of natural nutrition, contributes to a reduction in the number of complications in the early postoperative period, which together help to reduce the duration of stay in the in-patient hospital and improve the immediate results of surgical treatment of endogenous hypercorticism.

ления перистальтики кишечника, а так же более ранней активизации.

Заклучение

Пациенты с эндогенным гиперкортицизмом имеют большой спектр коморбидной патологии, осложняющей анестезиологическое обеспечение ретроперитонеовидеоэндоскопической адреналэктомии, в том числе — сопутствующее ожирение. Одной из наиболее

сложных проблем в анестезиологическом обеспечении этих пациентов является ранняя активизация больного после оперативного вмешательства. Ведение таких пациентов с позиции концепции ускоренного восстановления, в частности — отказ от стандартной премедикации и полного голодания, применение протокола анестезии на основе препаратов с оптимальным фармакокинетическим профилем: низкочастотной ингаляции десфлюрана, управляемой НМБ рокурониумом и сугамма-дексом, применение методик безопиатной анестезии обеспечивает возможность быстрого и комфортного пробуждения. Ограничение

использования опиатов, применение мульти-модальной анальгезии в послеоперационном периоде в сочетании с инфузией анальгетической смеси способствует полноценному послеоперационному обезболиванию, ранней мобилизации, более быстрому восстановлению функции кишечника и началу естественного питания, способствует снижению числа осложнений в раннем послеоперационном периоде, что в совокупности способствует сокращению длительности пребывания в стационаре и улучшению непосредственных результатов хирургического лечения эндогенного гиперкортицизма.

Литература

1. Shen W. T., Sturgeon C., Duh Q.Y. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *J. Surg. Oncol.* 2005;89 (3): 186-92. PMID: 15719374. DOI: 10.1002 / jso.20180
2. Walz M.K., Alesina P.F., Wenger F.A., Deligiannis A., Szuczik E., Petersenn S., Ommer A., Groeben H., Peitgen K., Janssen O.E., Philipp T., Neumann H.P., Schmid K.W., Mann K. Posterior retro- peritoneoscopic adrenalectomy results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* 2006;140 (6): 943-8. PMID: 17188142. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.039
3. Dekkers O.M., Horváth-Puhó E., Jørgensen J.O., Cannegieter S.C., Ehrenstein V., Vandenbroucke J.P., Pereira A.M., Sørensen H.T. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (6): 2277-84. PMID: 23533241. DOI: 10.1210/jc.2012-3582
4. Lonsner R.R., Nieman L., Oldfield E.H. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J. Neurosurg.* 2017; 126 (2): 404-417. PMID: 27104844. DOI: 10.3171 / 2016.1.JNS152119
5. Huyghe E., Crenn G., Duly-Bouhanick B., Vezzosi D., Bennet A., Atallah F., Mazerolles M., Salloum A., Thoulouzan M., Delaunay B., Grunewald S., Amar J., Plante P., Chamontin B., Caron P., Soulié M. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: comparison of retrograde and antegrade approach among a series of 279 cases. *Urology.* 2013; 81 (1): 85-91. PMID: 23273074. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.059
6. He H.C., Dai J., Shen Z.J., Zhu Y., Sun F.K., Shao Y., Zhang R.M., Wang H.F., Rui W.B., Zhong S. Retroperitoneal adrenal-sparing surgery for the treatment of Cushing's syndrome caused by adrenocortical adenoma: 8-year experience with 87 patients. *World J. Surg.* 2012; 36 (5): 1182-8. PMID: 22382766. DOI: 10.1007/s00268-012-1509-0
7. Schreinemakers J.M., Kiela G.J., Valk G.D., Vriens M.R., Rinkes I.H. Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy is safe and effective. *Br. J. Surg.* 2010; 97 (11): 1667-72. PMID: 20665481. DOI: 10.1002/bjs.7191
8. Manickam A., Parameswari A., Vakamudi M. Anaesthetic management of a patient with Cushing's syndrome and non-compaction cardiomyopathy for adrenal tumour resection. *Indian J. Anaesth.* 2012; 56 (4): 401-4. PMID: 23087467. DOI: 10.4103/0019-5049.100838
9. Savastano S., Pivonello R., Colao A. Bariatric surgery for obesity and hidden Cushing syndrome. *Surgery. Obes. Relat. Dis.* 2009; 5: 121-122. PMID: 19071067. DOI: 10.1016/j.soard.2008.07.006
10. Tiryakioglu O., Ugurlu S., Yalin S., Yirmibesicik S., Caglar E., Yetkin D.O., Kadioglu P. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics.* 2010; 65 (1): 9-13. PMID: 20126340. DOI: 10.1590/S1807-59322010000100003
11. Yiu K.H., Marsan N.A., Delgado V., Biermasz N.R., Holman E.R., Smit J.W., Feelders R.A., Bax J.J., Pereira A.M. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;166 (1): 27-34. PMID: 22004909. DOI: 10.1530/EJE-11-0601
12. Stuijver D.J., van Zaane B., Feelders R.A., Debeij J., Cannegieter S.C., Hermus A.R., van den Berg G., Pereira A.M., de Herder W.W., Wagenmakers M.A., Kerstens M.N., Zelissen P.M., Fliers E., Schaper N., Drent M.L., Dekkers O.M., Gerdes V.E. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (11): 3525-32. PMID: 21880802. DOI: 10.1210/jc.2011-1661
13. Thorell A., MacCormick A.D., Awad S., Reynolds N., Roulin D., Demartines N., Vignaud M., Alvarez A., Singh P.M., Lobo D.N. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* 2016 Sep;40 (9): 2065-83. DOI: 10.1007/s00268-016-3492-3.
14. Заболотских И.Б. Послеоперационная тошнота и рвота: механизмы, факторы риска, прогноз и профилактика. М.: Практическая медицина; 2009. 96 с. ISBN: 978-5-98811-115-3.
15. Apfel C.C., Greim C.A., Haubitz, I., Goepfert, C., Usadel, J., Seifrin, P., Roewer N. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42 (5): 495-501. PMID: 9605363. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05157.x

References

1. Shen W. T., Sturgeon C., Duh Q.Y. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. *J. Surg. Oncol.* 2005;89 (3): 186-92. PMID: 15719374. DOI: 10.1002 / jso.20180
2. Walz M.K., Alesina P.F., Wenger F.A., Deligiannis A., Szuczik E., Petersenn S., Ommer A., Groeben H., Peitgen K., Janssen O.E., Philipp T., Neumann H.P., Schmid K.W., Mann K. Posterior retro- peritoneoscopic adrenalectomy results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* 2006;140 (6): 943-8. PMID: 17188142. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.039
3. Dekkers O.M., Horváth-Puhó E., Jørgensen J.O., Cannegieter S.C., Ehrenstein V., Vandenbroucke J.P., Pereira A.M., Sørensen H.T. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (6): 2277-84. PMID: 23533241. DOI: 10.1210/jc.2012-3582
4. Lonsner R.R., Nieman L., Oldfield E.H. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J. Neurosurg.* 2017; 126 (2): 404-417. PMID: 27104844. DOI: 10.3171 / 2016.1.JNS152119
5. Huyghe E., Crenn G., Duly-Bouhanick B., Vezzosi D., Bennet A., Atallah F., Mazerolles M., Salloum A., Thoulouzan M., Delaunay B., Grunewald S., Amar J., Plante P., Chamontin B., Caron P., Soulié M. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: comparison of retrograde and antegrade approach among a series of 279 cases. *Urology.* 2013; 81 (1): 85-91. PMID: 23273074. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.059
6. He H.C., Dai J., Shen Z.J., Zhu Y., Sun F.K., Shao Y., Zhang R.M., Wang H.F., Rui W.B., Zhong S. Retroperitoneal adrenal-sparing surgery for the treatment of Cushing's syndrome caused by adrenocortical adenoma: 8-year experience with 87 patients. *World J. Surg.* 2012; 36 (5): 1182-8. PMID: 22382766. DOI: 10.1007/s00268-012-1509-0
7. Schreinemakers J.M., Kiela G.J., Valk G.D., Vriens M.R., Rinkes I.H. Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy is safe and effective. *Br. J. Surg.* 2010; 97 (11): 1667-72. PMID: 20665481. DOI: 10.1002/bjs.7191
8. Manickam A., Parameswari A., Vakamudi M. Anaesthetic management of a patient with Cushing's syndrome and non-compaction cardiomyopathy for adrenal tumour resection. *Indian J. Anaesth.* 2012; 56 (4): 401-4. PMID: 23087467. DOI: 10.4103/0019-5049.100838
9. Savastano S., Pivonello R., Colao A. Bariatric surgery for obesity and hidden Cushing syndrome. *Surgery. Obes. Relat. Dis.* 2009;5:121-122. PMID: 19071067. DOI: 10.1016/j.soard.2008.07.006
10. Tiryakioglu O., Ugurlu S., Yalin S., Yirmibesicik S., Caglar E., Yetkin D.O., Kadioglu P. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics.* 2010; 65 (1): 9-13. PMID: 20126340. DOI: 10.1590/S1807-59322010000100003
11. Yiu K.H., Marsan N.A., Delgado V., Biermasz N.R., Holman E.R., Smit J.W., Feelders R.A., Bax J.J., Pereira A.M. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;166 (1): 27-34. PMID: 22004909. DOI: 10.1530/EJE-11-0601
12. Stuijver D.J., van Zaane B., Feelders R.A., Debeij J., Cannegieter S.C., Hermus A.R., van den Berg G., Pereira A.M., de Herder W.W., Wagenmakers M.A., Kerstens M.N., Zelissen P.M., Fliers E., Schaper N., Drent M.L., Dekkers O.M., Gerdes V.E. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (11): 3525-32. PMID: 21880802. DOI: 10.1210/jc.2011-1661
13. Thorell A., MacCormick A.D., Awad S., Reynolds N., Roulin D., Demartines N., Vignaud M., Alvarez A., Singh P.M., Lobo D.N. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* 2016 Sep;40 (9): 2065-83. DOI: 10.1007/s00268-016-3492-3.
14. Zabolotskih I.B. Postoperative nausea and vomiting: mechanisms, risk factors, prognosis and prevention. M.: *Praktich. Medicina*; 2009. 96 s. ISBN: 978-5-98811-115-3. [In Rus].
15. Apfel C.C., Greim C.A., Haubitz, I., Goepfert, C., Usadel, J., Seifrin, P., Roewer N. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42 (5): 495-501. PMID: 9605363. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05157.x

16. Эпштейн С.Л., Азарова Т.М., Storozhev V.YU., Vdovin V.V., Sablin I.A., Романов Б.В., Мартынов А.Н. Общая анестезия без опиоидов в хирургии морбидного ожирения. Зачем и как? *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2016; 10 (1): 40-46. DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-40-46
17. Mulier J.P., Wouters R., Dillemans B., De Kock M. A randomized controlled, double-blind trial evaluating the effect of opioid-free versus opioid general anaesthesia on postoperative pain and discomfort measured by the QoR-40. *J. Clin. Anesth. Pain Med.* 2018; 2 (1): 015.
18. Carron M., Veronese S., Foletto M., Ori C. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2013; 23: 1558-63. PMID: 23519634. DOI: 10.1007/s11695-013-0926-y
19. Pandazi A., Bourliotti A., Kostopanagiotou G. Bispectral index (BIS) monitoring in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery: experience in 23 patients. *Obes. Surg.* 2005; 15: 58-62. PMID: 15768482. DOI: 10.1381/0960892052993585
20. Viby-Mogensen, J. Neuromuscular monitoring. In: Miller R.D eds. Miller's Anesthesia, 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Publishers; 2005: 1557-1570.
21. Aldrete J., Kroulik D. Post-anesthesia recovery score. *Anesth. Analg.* 1970; 49: 924 -29. PMID: 5534693
22. Duncan P.G., Shandro J., Bachand R., Ainsworth L. A pilot study of recovery room bypass («fast-track protocol») in a community hospital. *Can. J. Anaesth.* 2001; 48 (7): 630- 36. PMID: 11495868
23. Лихвинец В. В. Анестезия в малоинвазивной хирургии. М.: Миклош; 2005. 351 с. ISBN: 5-900-518-35-3
24. Pyati S., Gan T. Perioperative pain management. *CNS Drugs.* 2007; 21 (3): 185-211. PMID: 17338592. DOI: 10.2165/00023210-200721030-00002
25. Gaston-Johanson F., Albert M., Fagan E., Zimmerman L. Similarities in pain description of four different ethnic-culture groups. *J.Pain Symptom. Manage.* 1990; 5 (2): 94-100. PMID: 2348093. DOI: 10.1016/S0885-3924 (05)80022-3
26. Мороз В.В., Закс И.О., Грызунов Ю.А. Доказательная медицина и реаниматология: виды клинических исследований. *Общая реаниматология*. 2005;1 (3): 61-67. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-3-61-67
27. Alvarez A., Singh P.M., Sinha A. C. Postoperative Analgesia in Morbid Obesity. *Obes. Surg.* 2014; 24 (4): 652-659. PMID: 24431032. DOI: 10.1007 / s11695-014-1185-2
28. Vadivelu N., Mitra S., Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J. Biol. Med.* 2010; 83 (1): 11-25. PMID: 20351978
29. Dzwonczyk R., Weaver T.E., Puente E.G., Bergese S.D. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis from an economic point of view. *Am. J. Ther.* 2012; 19 (1): 11-15. PMID: 20634672 DOI: 10.1097 / MJT.0b013e3181e7a512
16. Epshtejn S.L., Azarova T.M., Storozhev V.YU., Vdovin V.V., Sablin I.A., Romanov B.V., Martynov A.N. General anesthesia without opioids in surgery for morbid obesity. What for and how? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2016; 10 (1): 47-54. DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-47-54 [In Russ]
17. Mulier J.P., Wouters R., Dillemans B., De Kock M. A randomized controlled, double-blind trial evaluating the effect of opioid-free versus opioid general anaesthesia on postoperative pain and discomfort measured by the QoR-40. *J. Clin. Anesth. Pain Med.* 2018; 2 (1): 015.
18. Carron M., Veronese S., Foletto M., Ori C. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2013; 23: 1558-63. PMID: 23519634. DOI: 10.1007/s11695-013-0926-y
19. Pandazi A., Bourliotti A., Kostopanagiotou G. Bispectral index (BIS) monitoring in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery: experience in 23 patients. *Obes. Surg.* 2005; 15: 58-62. PMID: 15768482. DOI: 10.1381/0960892052993585
20. Viby-Mogensen, J. Neuromuscular monitoring. In: Miller R.D eds. Miller's Anesthesia, 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Publishers; 2005: 1557-1570.
21. Aldrete J., Kroulik D. Post-anesthesia recovery score. *Anesth. Analg.* 1970; 49: 924 -29. PMID: 5534693
22. Duncan P.G., Shandro J., Bachand R., Ainsworth L. A pilot study of recovery room bypass («fast-track protocol») in a community hospital. *Can. J. Anaesth.* 2001; 48 (7): 630- 36. PMID: 11495868
23. Lihvancev V.V. Anesthesia in minimally invasive surgery. M.: Miklosh; 2005. 351s ISBN: 5-900-518-35-3 [In Russ].
24. Pyati S., Gan T. Perioperative pain management. *CNS Drugs.* 2007; 21 (3): 185-211. PMID: 17338592. DOI: 10.2165/00023210-200721030-00002
25. Gaston-Johanson F., Albert M., Fagan E., Zimmerman L. Similarities in pain description of four different ethnic-culture groups. *J.Pain Symptom. Manage.* 1990; 5 (2): 94-100. PMID: 2348093. DOI: 10.1016/S0885-3924 (05)80022-3
26. Moroz V.V., Zaks I.O., Gryzunov Y.A. Evidence-based Medicine and Reanimatology: Types of Clinical Studies. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2005;1 (3): 61-67. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-3-61-67 [In Russ].
27. Alvarez A., Singh P.M., Sinha A. C. Postoperative Analgesia in Morbid Obesity. *Obes. Surg.* 2014; 24 (4): 652-659. PMID: 24431032. DOI: 10.1007 / s11695-014-1185-2
28. Vadivelu N., Mitra S., Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J. Biol. Med.* 2010; 83 (1): 11-25. PMID: 20351978
29. Dzwonczyk R., Weaver T.E., Puente E.G., Bergese S.D. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis from an economic point of view. *Am. J. Ther.* 2012; 19 (1): 11-15. PMID: 20634672 DOI: 10.1097 / MJT.0b013e3181e7a512

Поступила 25.04.18

Received 25.04.18

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 2019

4-6 сентября

EACTA Annual Congress 2019

Гент, Бельгия • www.eacta.org

4-6 октября

III съезд анестезиологов-реаниматологов северо-запада с участием медицинских сестер анестези-
стов

и IX Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии»

Санкт-Петербург, Россия • www.anesth.ru

ноябрь

XI Euro Neuro

www.euroneuro2019.org

Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний

В. М. Писарев¹, А. Г. Чумаченко¹, А. Д. Филев^{1,2}, Е. С. Ершова^{1,2}, С. В. Костюк^{1,2},
Н. Н. Вейко², Е. К. Григорьев^{1,5,6}, Е. В. Елисына^{1,5}, Р. А. Черпаков⁷, А. В. Тутельян^{3,4}

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

² Медико-генетический научный центр,
Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

³ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1

⁴ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

⁵ Городская клиническая больница им. В. П. Демикова,
Россия, 109263, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4

⁶ Городская клиническая больница №15 им. О. М. Филатова,
Россия, 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23

⁷ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова,
Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26

Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness Outcome

Vladimir M. Pisarev¹, Anastasiya G. Chumachenko¹, Anton D. Filev^{1,2}, Elisaveta S. Ershova^{1,2},
Svetlana V. Kostyuk^{1,2}, Natalia N. Veiko², Evgeny K. Grigoriev^{1,6,7}, Elisaveta V. Elysin^{1,5},
Rostislav A. Cherpakov⁷, Alexei V. Tutelyan^{3,4}

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 Medical Genetics Research Center
1 Moscowrech'e Str., 115478 Moscow, Russia

³ D. Rogachev Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia,
1 Samora Mashela Str., GSP-7, 117997 Moscow, Russia

⁴ Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor,
3a Novogireevskaya Str., 111123 Moscow, Russia

⁵ V. P. Demikhov City Clinical Hospital,
4 Shkulev Str., 109263 Moscow, Russia

⁶ O. M. Filatov City Clinical Hospital
23 Veshnyakovskaya Str., 111539 Moscow, Russia

⁷ V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Department of Health,
26 Bakinskaya Str., 115516 Moscow, Russia

Цель исследования: определить информативность предикции летальности пациентов с сепсисом с помощью комбинации кандидатных маркеров — количественного содержания циркулирующей внеклеточной ДНК (вкДНК) в плазме и аллельных вариантов гена TLR9, кодирующего ДНК-распознающий клеточный рецептор TLR9.

Материалы и методы. В исследование вошли пациенты из пяти ОРИТ четырех больниц ($n=156$). Пациентов разделили на 2 группы: (1) с сепсисом (по критериям СЕПСИС-3, 2016), ($n=81$) и с ОНМК ($n=75$). ВкДНК выделяли из плазмы пациентов органическими растворителями и определяли ее концентрацию на спектрофотометре, используя флуоресцентный интеркалирующий агент SYBR Green, связывающийся с ДНК с высокой аффинностью. Генотипирование аллельных вариантов гена TLR9 rs352162 проводили с помощью полимеразной цепной реакции с использованием тетрапраймеров с последующим электрофоретическим разделением продуктов и их визуализацией. Значения концентраций вкДНК сопоставляли с результатами генотипирования по TLR9 rs352162 и исходом в течение 30 дней после госпитализации.

Результаты. По содержанию вкДНК пациенты с сепсисом (подгруппы с абдоминальным или неабдоминальным сепсисом) из двух разных больниц значимо не отличались, а концентрации вкДНК

Адресс для корреспонденции:

Владимир Митрофанович Писарев
E-mail: vpisarev@gmail.com

Correspondence to:

Vladimir M. Pisarev
E-mail: vpisarev@gmail.com

в группах пациентов не зависела от источника первичной инфекции, что позволило увеличить размеры групп, суммировав данные. При использовании объединенных данных показали, что чувствительность и специфичность прогнозирования летального исхода по определению содержания вкДНК зависит от генотипа: у гомозиготных пациентов генотипа TLR9 rs352162 CC величина AUC была значимо выше, чем в группе пациентов генотипов TLR9 CT и TT (rs352162).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об информативности определения генетического полиморфизма TLR9 и обосновывают целесообразность подбора пациентов для исследований действия таргетных препаратов, ингибирующих взаимодействие вкДНК с рецептором TLR9 с учетом генотипа TLR9 пациента.

Ключевые слова: внеклеточная ДНК; полиморфизм TLR9; комбинация биомаркеров; сепсис; критические состояния

Purpose: to determine the informative value of the prediction of mortality of patients with sepsis using a combination of candidate markers — the quantitative content of circulating cell-free DNA (cfDNA) in plasma and allelic variants of TLR9 gene encoding-cellular recognition receptor TLR9 for DNA fragments.

Materials and methods. The study included patients from five ICU of 4 four hospitals ($n=156$). The patients were divided into 2 groups: (1) with sepsis (based on SEPSIS-3, 2016, criteria), ($n=81$) and with acute cerebrovascular event ($n=75$). CfDNA was isolated from patient's blood plasma using organic solvents and its concentration was established by a spectrophotometer using fluorescent intercalating agent SYBR Green binding DNA with high affinity. Genotyping of rs352162 allele variants of TLR9 gene was carried out with the help of polymerase chain reaction using tetraprimers followed by separation of products via electrophoresis and their visualization. The cfDNA concentrations were compared in patients differ in TLR9 rs352162 genotypes and outcome was predicted in 30 days after hospitalization using the ROC analysis.

Results. As regards the cfDNA content, there was no significant difference between patients with sepsis (subgroups with abdominal or non-abdominal sepsis) from two different hospitals, and cfDNA concentration in groups of patients was not associated with the source of primary infection, which allowed increasing group size by pooling up the data. Pooled data have shown that the sensitivity and specificity of the lethal outcome prediction based on the cfDNA content depends on the genotype: in homozygotic patients with TLR9 rs352162 CC genotype, the AUC was significantly higher than in the alternative group of patients with TLR9 rs352162 CT and TT genotypes.

Conclusion. The data we obtained suggest high informative value of establishing the genetic polymorphism of TLR9 as complimentary to determining the cfDNA concentration and may demonstrate potential usefulness of selecting patients according to their TLR9 genotype for investigations of the clinical effect of targeted drugs inhibiting interaction of cfDNA with receptor TLR9.

Keywords: extracellular DNA; cell-free DNA; TLR9 polymorphism; combination of biomarkers; sepsis; critical conditions

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-31-47

Введение

Инфекционные осложнения критических состояний (КС) — сепсис, в том числе -септический шок (СЕПСИС-3, 2016) остаются ведущей причиной смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. Предотвращение летального исхода сепсиса требует разработки новых стратегий персонализации лечения, нуждающихся в (1) надежных и высокоинформативных прогностических биомаркерах и (2) расширении наших представлений об их связи с фенотипическим разнообразием патологического процесса при сепсисе, обусловленном разнообразием патогенетических звеньев. Раннее использование таких биомаркеров в медицине КС позволило бы своевременно стратифицировать пациентов по группам риска неблагоприятного течения и летального исхода. Последнее способствовало бы принятию оптимального решения о лечении пациента, в том числе — о целесообразности

Introduction

Infectious complications of critical conditions (CC) — sepsis, including septic shock (SEPSIS-3, 2016), remain the prevalent reason of mortality in intensive care units (ICU) [1]. Prevention of the mortal outcome of sepsis requires novel strategies of management personalization that need for (1) reliable prognostic biomarkers of high informational value, and (2) extension of our understanding of their relation to phenotypic diversity of the pathological process during sepsis due to the versatility of the pathogenic elements. Early use of such biomarkers in CC medicine would allow timely stratification of patients by groups of the risk of adverse course and lethal outcome. The latter would assist making the best decision with regard to patient management including usage of high-tech approaches and individualization of drug doses [2].

There are two main groups of molecular biomarkers, which are promising candidate markers of

использования высокотехнологичных методов и индивидуализации доз препаратов [2].

К перспективным кандидатным маркерам прогноза течения и предикции исхода заболеваний и патологических состояний, в том числе — КС относят две основные группы молекулярных биомаркеров — циркулирующие в крови молекулы и полиморфные гены, характеризующиеся однонуклеотидной заменой, следствием которой может явиться изменение функциональной активности гена с последующим количественным изменением экспрессии его продуктов — мРНК и соответствующего белка [2, 3].

Одним из биомаркеров с подтвержденными высокими значениями специфичности и чувствительности теста при прогнозировании исхода разных КС является вкДНК [4-8]. В организме человека ежедневно образуются и погибают 1011 клеток, что приводит к попаданию в циркуляцию около 1 грамма ДНК [9]. В результате макрофагальной активности и действия нуклеаз крови ДНК погибших клеток расщепляется и выделяется из организма [10-11]. Таким образом поддерживается приблизительно постоянная концентрация вкДНК в плазме на уровне 200 нг/мл или несколько более, в зависимости от метода ее обнаружения [12]. У здорового человека содержание вкДНК может варьировать в зависимости от физической или эмоциональной нагрузки [13]. Однако, это повышение кратковременное, и концентрация вкДНК быстро возвращается к нормальным показателям [13]. Показано, что вкДНК у здорового человека в крови преимущественно (93%) находятся в составе нановезикул — экзосом, что облегчает их проникновение в клетки [14].

В клетке или на ее поверхности фрагменты вкДНК, обогащенные участками, содержащими цитозин-фосфат-гуаниновые (CpG) последовательности, способны связываться с toll-подобным рецептором TLR9 [15]. Источниками CpG-богатых фрагментов могут быть бактериальная ДНК и некоторые участки ДНК эукариот, включая человека (зоны промоторов, рибосомные гены) [12, 16]. Фрагменты ДНК, содержащие CpG последовательности, обладают большей устойчивостью связи гуанозин-цитозин (Г-Ц) к фрагментации, поскольку энергия связи в паре Г-Ц в составе фрагментов ДНК, содержащих одонитевые разрывы, существенно больше по сравнению с парой аденозин — тимин [12]. Поэтому именно CpG-содержащие фрагменты ДНК преимущественно накапливаются в кровотоке обладая потенциалом пролонгированной активности в отношении TLR9 рецептора. TLR9 обнаружен у большинства клеток, с наибольшей плотностью он

prognosis of the course and prediction of the outcome of diseases and pathological conditions including critical conditions, namely: molecules circulating in blood, and polymorphous genes characterized by single nucleotide substitution that might result in a change of gene's functionality followed by a quantitative change in the expression of its products — mRNA and the corresponding protein [2, 3].

One of biomarkers with confirmed high specificity and sensitivity in a test of predicting the outcome of different critical states is cfDNA [4-8]. In the human body, 1011 cells form and die every day, which leads to inclusion in circulation of 1 gram of DNA approximately [9]. As a result of macrophagal activity and blood nuclease action, DNA of dead cells breaks down and is eliminated from the body [10, 11]. In this way, an approximately constant concentration of cfDNA in plasma is maintained at a level of 200 ng/ml or slightly higher, depending on the detection method [12]. In a healthy person, the content of cfDNA might vary depending on physical or emotional stress [13]. However, such rise is short-term and cfDNA concentration fast recovers to normal figures [13]. It has been shown that in the healthy human blood, cfDNA is found mostly (93%) in nanovesicles — exosomes, which facilitates their penetration into cells [14].

Inside or on the surface of a cell, cfDNA fragments enriched with sites containing cytosine-phosphate-guanine (CpG) sequences are capable of binding with toll-like receptor TLR9 [15]. The sources of CpG-rich fragments might be bacterial DNA and some eukaryote DNA regions including human (promoter sites, ribosomal genes) [12, 16]. DNA fragments containing CpG sequences and DNA nicks are more resistant to DNA fragmentation due to increased binding energy for guanosine-cytosine bond compared to thymine-adenosine bond [12]. That is why this is the CpG-rich fragments that preferably accumulate in the blood flow, featuring potential for prolonged activity in respect of TLR9 receptor. TLR9 was found in most cells, its highest densities were detected both on membrane surface and inside antigen-presenting cells [15]. TLR9 activation launches the Myd88-dependent anti-inflammatory response [17, 18]. Blocking of TLR9 activation leads to reduced expression of anti-inflammatory genes (NFkB, IL1, IL6) and production of anti-inflammatory cytokines, better elimination of bacteria, increased content of granulocytes and peritoneal dendritic cells [17]. High content of DNA fragments in plasma is associated with a negative prognosis. In the experimental sepsis model, the quantity of circulating bacterial DNA was drastically increased, resulting in excessive activation of TLR9 and higher mortality [17]. During such critical conditions as acute cerebrovascular events in the brain and myocardium, a severe trauma, operative interventions,

выявляется как на поверхности мембраны, так и внутри антигенпредставляющих клеток [15]. Активация TLR9 приводит к запуску Myd88-зависимого провоспалительного ответа [17, 18]. При этом блокирование активации TLR9 приводит к снижению экспрессии провоспалительных генов (NFκB, IL1, IL6) и продукции провоспалительных цитокинов, лучшей элиминации бактерий, увеличению содержания гранулоцитов и перитонеальных дендритных клеток [17]. Высокое содержания фрагментов ДНК в плазме ассоциировано с негативным прогнозом. В экспериментальной модели сепсиса количество циркулирующей бактериальной ДНК резко повышено, что приводит к чрезмерной активации TLR9 и к большей летальности [17]. При таких критических состояниях, как острые нарушения кровообращения в головном мозге и миокарде, тяжелая травма, оперативные вмешательства, сепсис, сопровождающихся воспалительными реакциями, концентрация вкДНК кратно повышается [4–8]. Однако гетерогенность нозологических форм и сопутствующая коморбидность могут быть источником вариабельности по содержанию вкДНК, что ограничивает информативную ценность вкДНК как предиктора исхода КС, и, в частности, сепсиса. Другой причиной, сдерживающей широкое использование теста в клинической практике, является генетическое разнообразие пациентов — полиморфизм генов, контролирующих передачу сигналов с вкДНК в клетках, предположительно, мог бы тоже вносить вклад в специфичность и чувствительность теста при КС. В отношении генетического полиморфизма гена, кодирующего рецептор фрагментов ДНК, богатых CpG, известны лишь ассоциации варианта TLR9 rs352162 C/C в гомозиготном состоянии с высокой смертностью и развитием полиорганной недостаточности (ПОН) при сепсисе, а также с усилением продукции раннего и мощного провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли (ФНО) [19]. Эффекты предположительно являются следствием усиления сигналинга через рецептор у носителей варианта C/C в гомозиготном состоянии [19]. В литературе мы не обнаружили данных по изучению прогностической ценности комбинации содержания вкДНК в крови и наличия того или иного функционально значимого генетического варианта TLR9.

Цель исследования — определение информативности предикции летальности пациентов с сепсисом с помощью комбинации кандидатных маркеров — количественного содержания циркулирующей внеклеточной ДНК (вкДНК) в плазме и аллельных вариантов гена TLR9, кодирующего ДНК-распознающий клеточный рецептор TLR9.

sepsis, which are accompanied by inflammatory responses, cfDNA concentration rises many-fold [4–8]. However, heterogeneity of medical conditions and comorbidity might be a source of cfDNA content variability, which limits the informative value of cfDNA as a predictor of the outcome of a critical state, including but not limited to sepsis. Another reason impeding wide application of the test in clinical practice is the genetic diversity of patients: polymorphism of genes controlling signal transduction from cfDNA to the cell might also contribute to the test specificity and sensitivity in critical conditions. Regarding genetic polymorphism of the gene coding for the receptor of CpG-rich DNA fragments, the only associations that are known are the associations of homozygotic TLR9 rs352162 C/C with higher mortality and risk of multiple organ failure (MOF) during sepsis, and intensified production of an early and potent anti-inflammatory cytokine — tumor necrosis factor (TNF) [19]. The effects are supposedly a consequence of amplified signaling via the variant receptor in the carriers of homozygotic C/C [19]. We have not found any published reports in the literature concerning investigations of the prognostic value of the combination of cfDNA content in the blood and presence of some or other functionally significant genetic variant of TLR9 rs352162.

The aim of the study was to determine the informational value of the prediction of sepsis patient's mortality using a combination of candidate markers — the quantitative content of circulating extracellular DNA (cfDNA) in plasma and allelic variants of TLR9 gene coding DNA-cell recognition receptor TLR9.

Materials and Methods

Patients. All patients with critical conditions ($n=156$), which were included in the study, were divided into two groups of ICU patients: (1) patients from V.P. Demikhov Municipal Clinical Hospital (ICU 2), V.M. Buyanov Municipal Clinical Hospital (ICU 1), and O.M. Filatov Municipal Clinical Hospital (ICU 3), who had a clinically established infection and presence of organ failure (i.e. sepsis according to SEPSIS-3, 2016, classification), $n=81$ (table 1); (2) neurology ICU patients from V.P. Demikhov Municipal Clinical Hospital (ICU 4) and S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital (ICU 5) with an acute cerebrovascular event (ACVE) as a result of an ischemic stroke or hemorrhagic stroke ($n=75$) (table 2). Ischemic stroke patients did not receive brain recanalization due to presence of one or more counter-indications: patients beyond the therapeutic window (up to 3.5 hrs. thrombolysis, up to 6 hrs. thromboextraction), convulsions at the stroke onset, hypertensive crisis, NIHSS < 3 points, operative interventions during the last 3 months, age of more than 80 years). The control group consisted of clinically healthy donors ($n=30$).

According to the classification suggested by consensus conference SEPSIS-3 (2016), sepsis was regarded a condition characterized by presence of a focus of infec-

Таблица 1. Характеристика нозологической структуры пациентов с сепсисом (ОРИТ 1 – ОРИТ 3).
Table 1. Characterization of sepsis patient's nosology (ICU 1 – ICU 3).

Indexes	Value of indexes in groups		
	Non-Abdominal Sepsis, <i>n</i> =44	Abdominal Sepsis, <i>n</i> =37	Sepsis, <i>n</i> =81
Mean age	57.9±13.9	53.7±14.7	55.9±14.3
Men	23	29	52
Women	21	8	29
Pneumonia	7	0	7
Severe trauma	2	0	2
Oncological diseases*	1	0	1
Cardiovascular diseases	18	0	18
Pyelonephritis, nephropathy	6	0	6
Diabetes mellitus	9	0	9
Intestine perforation	0	2	2
Cholecystitis, cholangitis	0	5	5
Appendicitis	0	8	8
Peritonitis	0	7	7
Pancreatitis, pancreonecrosis	0	10	10
Mesenteric thrombosis	0	3	3
Intestine perforation	0	2	2
Other**	1	0	1

Note. * – adrenal gland mass; ** – Itsenko–Cushing syndrome.

Примечание. * – образование надпочечника; ** – Синдром Иценко–Кушинга. Для табл. 1, 2: indexes – показатели; value of ... in groups – значения ... в группах; mean age – средний возраст; men – мужчины; women – женщины; pneumonia – пневмония; severe trauma – тяжелая травма; oncological diseases – онкологические заболевания; cardiovascular diseases – сердечно-сосудистые заболевания; pyelonephritis, nephropathy – пиелонефрит, нефропатия; diabetes mellitus – сахарный диабет; intestine perforation – перфорация кишки; cholecystitis, cholangitis – холецистит, холангит; appendicitis – аппендицит; peritonitis – перитонит; pancreatitis, pancreonecrosis – панкреатит, панкреонекроз; mesenteric thrombosis – мезентеральный тромбоз; intestine perforation – перфорация кишки; other – другое; sepsis – сепсис; non-Abdominal/Abdominal – не-абдоминальный / абдоминальный.

Материал и методы

Пациенты. Пациентов в КС (*n*=156), вошедших в исследование, разделили на две группы пациентов ОРИТ: (1) ГКБ им. В. П. Демидова (ОРИТ 2), ГКБ им. В. М. Буянова (ОРИТ 1) и ГКБ имени О. М. Филатова (ОРИТ 3) с клинически выявленной инфекцией и наличием органной недостаточности (т. е. сепсис, согласно классификации СЕПСИС-3, 2016), *n*=81 (табл. 1); (2) пациенты нейрореанимации ГКБ им. В. П. Демидова (ОРИТ 4) и ГКБ им. С. П. Боткина (ОРИТ 5) с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в результате ишемического инсульта или геморрагического инсульта (*n*=75) (табл. 2). Пациентам с ишемическим инсультом восстановление проходности сосудов головного мозга не проводили в связи с наличием одного или более противопоказаний: пациенты вне терапевтического окна (тромболизис до 3,5 часов, тромбоэкстракция до 6 часов), судороги в дебюте инсульта, гипертонический криз, NIHSS<3 баллов, оперативные вмешательства за последние 3 месяца, возраст более 80 лет). Контрольную группу составили клинически здоровые доноры (*n*=30).

Под сепсисом, в соответствии с классификацией, предложенной консенсусной конференцией СЕПСИС-3 (2016), понимали состояние, характеризующее наличием инфекционного очага и полиорганной недостаточности, оцениваемой по баллам SOFA не менее чем на 2 единицы [20]. Пациентов с септическим шоком клинически выявляли по необходимости вазопрессорной поддержки до уровня среднего артериального давления 65 мм рт. ст. или более, сочетающейся с уровнем сыровоточного лактата выше 2 ммоль/л (>18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии [20].

tion and multiple organ failure estimated at least as SOFA score 2 [20]. The septic shock was understood as a condition whereby substantially severe circulatory cellular and metabolic disorders are associated with a higher risk of mortality than during sepsis not complicated with septic shock. Patients with septic shock were clinically identified based on the necessity of vasopressor support to the level of mean arterial pressure of 65 mm Hg or higher combined with serum lactate over 2 mmol/l (> 18 mg/dl) in the absence of hypovolemia [20].

Isolation of DNA from blood samples. Venous blood was sampled within 24 hours after sepsis manifestation (according to sepsis-3 criteria [20]) in group 1 and at admission to ICU (group 2) into tubes VACUETTE® TUBE K3EDTA, Greiner bio one, Austria). To obtain plasma from whole blood, blood samples were centrifuged at 22°C, 1600 g, for 10 minutes. The supernatant was collected without touching the bottom layer and transferred into a clean tube, then centrifuged again at 22°C, 16000g, to remove cellular debris. For the purpose of quantitative assay of plasma DNA, the latter was isolated by means of extraction with organic solvents. To 800 µl of plasma, 90 µm of lysis buffer (10% sodium lauryl sarcosinate, 0.5M EDTA), RNase A (Sigma-Aldrich, USA), were added to the concentration of 75 µg/ml. Then, after 45-minute incubation at 37°C, 25 µl of proteinase K solution (20 mg/ml) was added and incubated for 16 hrs. at 37°C. DNA was extracted twice using phenol solution (pH=8.0); to the supernatant, saturated ammonium acetate solution (8M) was added to the final concentration of 2M, and DNA was precipitated using the 2.5-fold volume of ethanol during 16 hours at –20°C. The DNA sediment was centrifuged, washed with 75-percent ethanol, dried, and dissolved in 40 µl of deionized water. Plasma samples were kept

Таблица 2. Характеристика структуры группы пациентов нейрореанимационного профиля, госпитализированных в ОРИТ 4 и ОРИТ 5.**Table 2. Characterization of the structure of the group of neuro-resuscitation patients hospitalized to ICU 4 and ICU5.**

Indexes	Value of indexes in groups		
	Ischemic Stroke, n=57	Hemorrhagic Stroke, n=18	Total, n=75
Mean age	71.3±11.1	63.2±14.1	69±12.4
Men	28	8	36
Women	29	10	39
Pneumonia	15	3	18

Примечание. Stroke – инсульт; Ischemic/hemorrhagic – ишемический/геморрагический; total – всего.

Получение ДНК из образцов крови. Забор венозной крови производили в течение суток после манифестации сепсиса (согласно критериям sepsis-3 [20]) в группе 1 и при поступлении в ОРИТ (группа 2) в пробирки VACUETTE® TUBE K3EDTA, Greiner bio one, Austria). Для получения плазмы из цельной крови образцы с кровью центрифугировали при 22°C, 1600 g, в течение 10 минут. Супернатант отбирали, не затрагивая нижнего слоя, и перемещали в чистую пробирку. Затем повторно центрифугировали при 22°C, 16000 g для удаления клеточного дебриса. С целью определения количественного содержания в плазме ДНК выделяли методом экстракции органическими растворителями. К 800 мкл плазмы добавляли 90 мкл лизис-буфера (10% лаурилсаркозилат натрия, 0,5М ЭДТА), РНКазу А (Sigma-Aldrich, США), до концентрации 75 мкг/мл. Затем, после 45 минутной инкубации при 37°C, добавляли 25 мкл раствора протеиназы К (20 мг/мл) и инкубировали 16 ч при 37°C. ДНК экстрагировали двукратно раствором фенола (рН=8,0), к супернатанту добавляли насыщенный раствор ацетата аммония (8М) до конечной концентрации 2М и осаждали ДНК 2,5-кратным объемом этанола в течении 16 часов при –20°C. Осадок ДНК осаждали центрифугированием, промывали 75-процентным этанолом, подсушивали и растворяли в 40 мкл деионизированной воды. Образцы плазмы сохраняли в течение 1–3 месяцев при температуре –28°C. Концентрацию внеклеточной ДНК в плазме измеряли методом флуоресценции с интеркалирующим красителем PicoGreen (Invitrogen, США) с использованием планшетного спектрофлуориметра EnSpire (Perkin Elmer, Финляндия) при длине волны возбуждения 480 и длине волны эмиссии 520 нм.

Генотипирование ДНК. Для целей генотипирования аллельных вариантов С и Т TLR9 rs352162 ДНК пациентов и выделяли из свежеполученных или предварительно замороженных образцов цельной крови с помощью наборов Diatom DNA Prep 200, согласно прилагаемой инструкции (ООО «Лаборатория Изоген»). Определение аллелей проводили с помощью тетрапраймерной ПЦР. Метод позволяет в одной пробирке амплифицировать фрагменты ДНК, соответствующие альтернативным аллелям. Тетрапраймерный набор для ПЦР включает пару внешних праймеров: прямой и обратный, и пару внутренних аллель-специфических праймеров, тоже прямой и обратный праймеры. Амплификацию проводили в программируемом термостате Geneamp 9700 (Applied Biosystems, США). Продукты амплификации разделяли с помощью электрофореза в 1-процентном агарозном геле с использованием источника тока

during 1–3 months at –28°C. The concentration of extracellular DNA in plasma was measured by means of fluorescence with intercalating agent PicoGreen (Invitrogen, USA) using benchtop spectrofluorometer EnSpire (Perkin Elmer, Finland) at excitation wavelength of 480 nm and emission wavelength 520 nm.

DNA genotyping. For genotyping allelic variants C and T of TLR9 rs352162, patient's DNA was isolated from fresh or preliminarily frozen samples of whole blood using Diatom DNA Prep 200 kit following the enclosed instruction (Isogen Laboratory LLC). Alleles were determined by means of tetraprimer PCR. The method allows amplifying DNA fragments matching the alternative alleles in one tube. The PCR tetraprimer kit includes a pair of outer primers: forward and reverse, and a pair of inner allele-specific primers, which are also forward and reverse primers. Amplification was carried out in programmable thermostat Geneamp 9700 (Applied Biosystems, USA). The amplification products were separated by means of electrophoresis in 1-percent agarose gel using current source Elf-4 (DNA-Technology, Russia). The following DNA fragments were used as primers:

1. Forward outer (F₁) —
5' – CTGAGATAGTGGTGC GCGGCT-3',
2. Reverse outer (R₁) —
5' — CCACTGTTGAGTGGCTCTGA-3',
3. Forward inner (F₂) —
5' — GAAGGTCCACCAGGAAGTCT-3',
4. Reverse inner (R₂) —
5' — ATTGCCAGGCCACCTCCG-3'

Statistical analysis. Statistical processing of the results was carried out with the help of research statistical software packages — GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) and SigmaStat 12.5 (Jandel Scientific Software, San Jose, California, USA); for binary indices, Fisher's exact test (FET) was used, for quantitative indices — Mann-Whitney test; multiple parameters were assessed using One-Way ANOVA on Ranks, and Dunn's test if the distribution of variables was inconsistent with normal distribution. The nature of distribution of values under analysis was established using the Kolmogorov-Smirnov's test with the help of GraphPad InStat software package (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). The same package was also used to determine the odds ratio (OR). Differences between groups were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

To assess the informative value of the prediction of mortality of patients with sepsis using a combination of DNA markers, cfDNA concentration and variants of TLR9 gene encoding DNA re-

«Эльф-4» (ДНК-Технология, Россия). В качестве праймеров использовали следующие фрагменты ДНК:

1. Прямой внешний (F_1) —
5`-CTGAGATAGTGGTGC GCGGCT-3`
2. Обратный внешний (R_1) —
5`-CCACTGTTGAGTGGCTCTGA-3`
3. Прямой внутренний (F_2) —
5`-GAAGGTCCACCAGGAAGTCTGCT-3`
4. Обратный внутренний (R_2) —
5`-ATTGCCAGGCCACCCCTCCG-3`

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакетов статистических программ для научных исследований GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, США) и SigmaStat 12.5 (Jandel Scientific Software, San Jose, California, USA); при этом для бинарных показателей применяли точный метод Фишера (ТМФ), для количественных показателей — критерий Манна-Уитни, множественные параметры оценивали с помощью One-Way ANOVA on Ranks, метод Dunn, в случае несоответствия характера распределения вариабельных значений нормальному распределению. Характер распределения анализируемых значений определяли с помощью метода Колмогорова-Смирнова, используя программный пакет GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Этот же пакет использовали и для определения соотношения шансов (odds ratio, OR). Значимыми считали различия между группами при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Чтобы оценить информативную ценность прогноза смертности пациентов с сепсисом с использованием комбинации маркеров ДНК — концентрации cfDNA и вариантов гена TLR9, кодирующего рецептор ДНК TLR9 — было целесообразно увеличить выборку генотипированных пациентов. Чтобы оценить, можно ли использовать данные пациентов, поступивших в разные ОРИТ (разные больницы), сравнивали содержание cfDNA у пациентов разных ОРИТ. Было предположено, что отсутствие различий по данному показателю даст возможность объединить данные из разных больниц/разных ОРИТ для увеличения когорты пациентов с целью поиска ассоциации полиморфизма TLR9 и исхода критического состояния.

Содержание вкДНК в плазме добровольцев контрольной группы и пациентов с сепсисом (СЕПСИС-3, 2016). Концентрация вкДНК в образцах плазмы контрольной группы (клинически здоровые добровольцы — доноры крови) составила 278,5 (96,28; 457,0) нг/мл (значения медианы и 25–75 процентиля), $n=30$. Пациентов с диагностированным сепсисом в зависимости от локализации первичного очага разделили на 2 группы: пациенты с абдоминальным сепсисом — источник первичной инфекции в брюшной полости ($n=37$) и сепси-

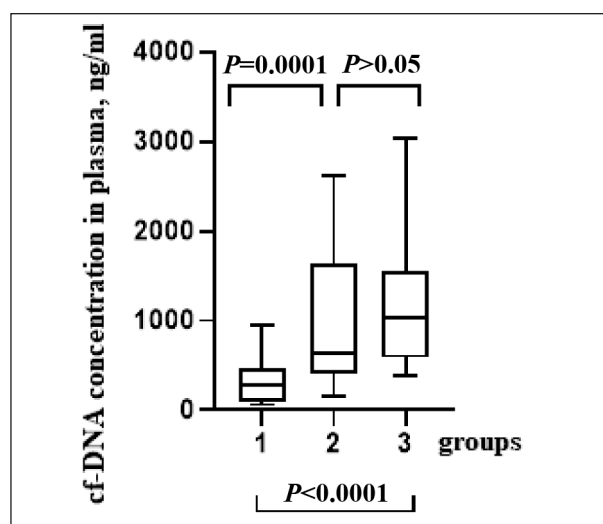


Рис. 1. Содержание вкДНК в плазме пациентов из разных ОРИТ с абдоминальным сепсисом.

Fig. 1. The cf-DNA concentration in plasma of patients with abdominal sepsis from different ICUs.

Note. For fig. 1, 2: Group 1 – healthy volunteers; Group 2 – ICU 1 patients; Group 3 – patients from ICU 2 + ICU 3 (combined group); P – significance of difference between groups of patients from different ICU and the control group and between groups of ICU patients.

Примечание. Для рис. 1–5: groups – группы; Cf-DNA concentration in plasma, ng/ml – концентрация вкДНК в плазме, нг/мл. Для рис. 1, 2: 1 – клинически здоровые доноры; 2 – пациенты ОРИТ 1; 3 – пациенты ОРИТ 2 + ОРИТ 3 (комбинированная группа); p – значимость различий между группами пациентов разных ОРИТ и контрольной группой и между группами пациентов ОРИТ.

ceptor TLR9, more genotyped patients should be acquired. To evaluate whether it is possible to use data from patients admitted to different ICUs the difference in the content of cfDNA between groups of ICU patients in critical illness from different hospitals was compared. We hypothesized that if no differences found it would be possible to combine data from different hospitals/ICUs to increase the cohort for TLR9 polymorphism association study.

The content of cfDNA in the plasma of control group volunteers and sepsis patients (SEPSIS-3, 2016). The concentration of cfDNA in plasma samples of the control group (clinically healthy volunteers — blood donors) was equal to 278.5 (96.28; 457/0) ng/ml (the median and 25–75 percentiles), $n=30$. The patients with diagnosed sepsis were split into 2 groups depending on the primary focus location: patients with abdominal sepsis — the source of primary infection was located in the peritoneal cavity ($n=37$) and sepsis, and the source of infection located elsewhere ($n=44$).

Determination of plasma cfDNA in abdominal sepsis patients within each unit (ICU 1) or in aggregate in two units (ICU 2+ICU 3) of three medical institutions (ICU 1-3) revealed statistically significant difference between the control group (clinically

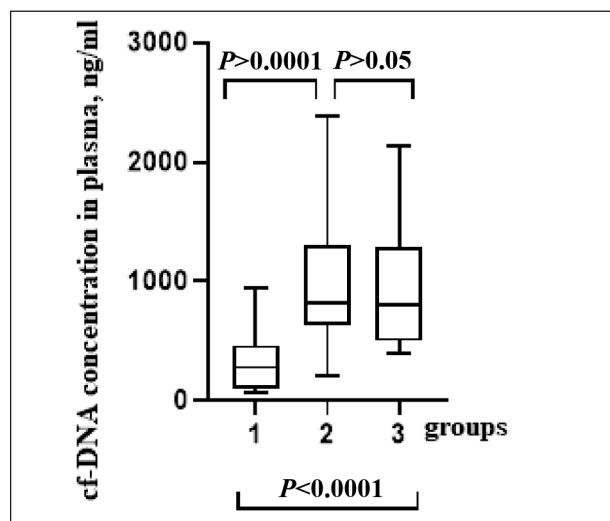


Рис. 2. Сравнение концентрации вкДНК в плазме септических пациентов без абдоминального сепсиса
Fig. 2. Comparison of the cf-DNA concentration in plasma of sepsis patients (no abdominal sepsis)

сом и источником инфекции иной первичной локализации ($n=44$).

Определение уровня вкДНК в плазме пациентов с абдоминальным сепсисом внутри каждого отделения (ОРИТ 1) или суммарно двух отделений (ОРИТ 2+ОРИТ 3) выявили статистически значимые различия между группой контроля (клинически здоровые доноры) и любой из двух групп пациентов с абдоминальным сепсисом (рис. 1, $p \leq 0,0001$).

Между группами пациентов из разных ОРИТ значимых различий по содержанию вкДНК в плазме не обнаружили (рис. 1, $p > 0,05$).

Концентрации вкДНК пациентов обоих ОРИТ с сепсисом, при котором источник инфекции не находился в брюшной полости, между собой не различались, однако, различались по сравнению с контрольной группой (рис. 2, $p < 0,0001$).

Как и в предыдущих группах пациентов с абдоминальным сепсисом, значимых различий между пациентами разных ОРИТ обнаружено не было ($p > 0,05$).

Дополнительно проанализировали содержание вкДНК у пациентов двух других лечебных учреждений с диагнозом ОНМК (ОРИТ 4 и ОРИТ 5). При этом отбор образцов крови проводили в течение первых 2–3 суток после поступления пациентов в ОРИТ, и диагноз сепсиса пациентам не ставили. Такая группа служила группой сравнения для данного исследования. Результаты исследования представлены на рис. 3. Как видно из рисунка, уровень содержания вкДНК в плазме пациентов с ОНМК (значения медиан 239,3 нг/мл и 411,6 нг/мл в ОРИТ4 и ОРИТ5, соответственно) практически не отличался от такового в контроль-

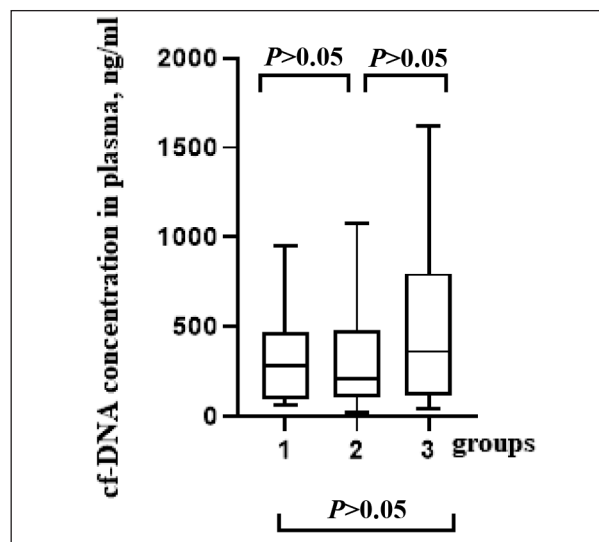


Рис. 3. Сравнение концентрации вкДНК в плазме пациентов с инсультом.
Fig. 3. Comparison of the cf-DNA concentration in plasma of the patients with stroke

Note. Group 1 – ICU 4; Group 2 – ICU 5; Group 3 – healthy volunteers; P – significance of differences between the patients from different hospitals or patients group vs. control group.

Примечание. 1 – ОРИТ 4; 2 – ОРИТ 5; 3 – клинически здоровые доноры; p – значимость различий между пациентами из разных лечебных учреждений и между пациентами и клинически здоровыми донорами.

healthy donors) and the group of abdominal sepsis patients ($P \leq 0.0001$, fig. 1).

No significant difference in the plasma cfDNA content was found between groups of patients from different ICU (fig. 1, $P > 0.05$).

Concentrations of cfDNA in sepsis patients from both ICU, wherein the source of infection was located other than in the abdominal cavity, did not differ from the control group (fig. 2, $P < 0.0001$).

Same as in previous groups of patients with abdominal sepsis, there was no significant difference between patients from different ICU ($P > 0.05$).

Additionally, the content of cfDNA in ACVE patients from two other medical institutions (ICU 4 and ICU 5) was analyzed. Blood samples were taken within the first 2–3 from patients' admission to ICU, and sepsis was not diagnosed in those patients. That group served as a comparison group for this study. The study results are shown on fig. 3. As one can see from the figure, the content of plasma cfDNA in ACVE patients (the median values were 239.3 ng/ml and 411.6 ng/ml in ICU4 and ICU5, respectively) almost did not differ from that in the control group (clinically healthy volunteers, the median was equal to 278.5 ng/ml). Comparison of the results between the patients from ICU 4 ($n=59$) and ICU 5 ($n=16$) did not establish any significant difference in the plasma cfDNA content of patients admitted to different hospitals ($P > 0.05$, fig. 3).

ной группе (клинически здоровые добровольцы, значение медианы 278,5 нг/мл). При этом сравнение результатов между пациентами ОРИТ 4 ($n=59$) и ОРИТ 5 ($n=16$) не выявило значимых различий по содержанию вкДНК в плазме пациентов, госпитализированных в разные клиники (рис. 3, $p>0,05$).

Отсутствие значимых различий между группами пациентов из разных лечебных учреждений, но со сходным источником первичной инфекции (или нескольких источников, как при сепсисе, не связанном с очагом инфекции в брюшной полости (см. группы 3 на рис. 1 и рис. 2), или пациентов без явных признаков инфекции (пациенты с инсультом) позволили укрупнить группы, объединив их по источнику инфекции или при ее отсутствии — по нозологической форме.

На рис. 4 представлены данные по сравнению концентраций вкДНК у пациентов ОРИТ при объединении близких по источнику групп пациентов из разных лечебных учреждений.

Результаты, представленные на рис. 4, указывают на сохранение выраженного, значимого повышения уровня вкДНК у пациентов с сепсисом по сравнению с контрольной группой ($p<0,0001$). При этом пациенты с сепсисом отличались по данному показателю и от группы сравнения (пациенты с ОНМК), $p<0,0001$ (см. рис. 4). Контрольная группа и группа сравнения по показателю содержания вкДНК в плазме значимо не отличались (рис. 4, $p>0,05$).

30-дневная выживаемость при сепсисе.

Принимая во внимание, что летальность при сепсисе (в том числе септическом шоке) высока — более 40%, [21] мы проанализировали связь между 30 дневной выживаемостью и уровнем вкДНК в плазме пациентов с сепсисом (по классификации СЕПСИС-3, 2016). Выявили, что повышение концентрации вкДНК более 1215 нг/мл ассоциировано с 30 дневной летальностью ($p<0,0007$, OR=49 (3,8–638,2), чувствительность 0,7778, специфичность 0,9333 CI 95%). Среди выживших концентрация вкДНК была значимо ниже (значения медиана 592,5 нг/мл vs. 2064,167 нг/мл, $p<0,001$). Таким образом, подтвердили, что высокий уровень вкДНК ассоциирован с 30-дневной летальностью при сепсисе (СЕПСИС-3). Данные соответствуют результатам, ранее полученным Avriel A. et al., 2014, показавшим, что увеличение концентрации вкДНК в крови являлось высокоинформативным маркером летального исхода сепсиса в течение 28 дней после поступления в ОРИТ [22]. Определение вкДНК в данном исследовании обладало даже большей предиктивной мощностью, чем определение прокальцитонина. В данной работе, однако, в отличие от настоящего исследования, при формировании групп

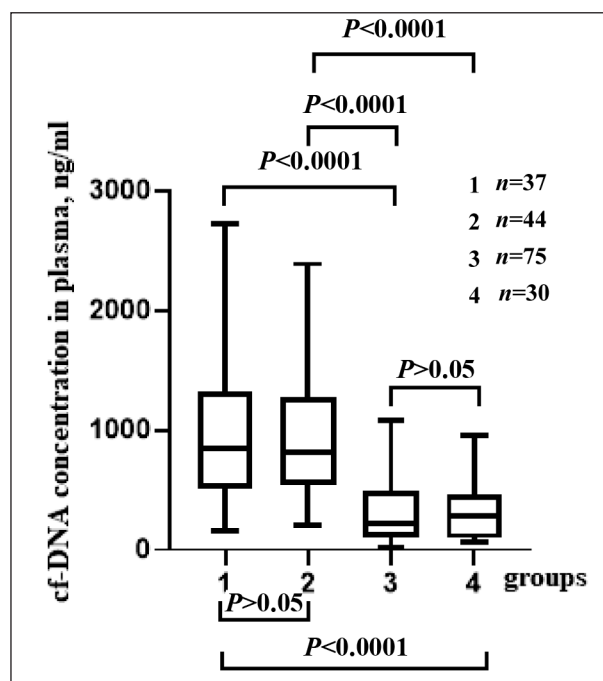


Рис. 4. Сравнение концентрации вкДНК в плазме пациентов с абдоминальным сепсисом, без абдоминального сепсиса и ОНМК (объединенная выборка пациентов из разных клинических источников).

Fig. 4. Comparison of the cf-DNA concentration in plasma of the patients with abdominal sepsis, without abdominal sepsis and with stroke (combined cohort).

Note. Group 1 – patients with abdominal sepsis from ICU 1, ICU 2 and ICU 3; Group 2 – patients without abdominal sepsis from ICU 1, ICU 2 and ICU 3; Group 3 – patients with stroke from ICU 4 and ICU 5; Group 4 – healthy volunteers. P – significance of differences between the patients from different hospitals or patients' group and control group.

Примечание. 1 – пациенты с абдоминальным сепсисом из ОРИТ 1, ОРИТ 2 и ОРИТ 3; 2 – пациенты без абдоминального сепсиса из ОРИТ 1, ОРИТ 2 и ОРИТ 3; 3 – пациенты с ОНМК из ОРИТ 4 и ОРИТ 5; 4 – клинически здоровые доноры; p – значимость различий между пациентами из разных лечебных учреждений и между пациентами и клинически здоровыми донорами.

Absence of significant difference between groups of patients from different medical institutions but with a similar source of primary infection (or several sources like during sepsis not related to a focus of infection in the abdominal cavity (see groups 3 on fig. 1 and fig. 2), or patients without obvious symptoms of infection (stroke patients) allowed consolidating groups by pooling them up based on the source of infection or, in the absence thereof, by nosology.

The results shown on fig. 4 indicate persistence of a prominent significant increase of the cfDNA level in sepsis patients versus the control group ($P<0,0001$). Sepsis patients different in this index from the comparison group (ACVE patients), too, $P<0,0001$ (see fig. 4). There was no significant difference between the control group and the comparison group by plasma cfDNA content (fig. 4, $P>0,05$).

пациентов использовали более раннее определение сепсиса, в соответствии с которым в выборку были включены и пациенты с системной воспалительной реакцией без полиорганных нарушений.

Полиморфные варианты гена TLR9 у пациентов ОРИТ и летальность в ОРИТ. ВкДНК обладает свойствами сигнальной молекулы, являясь лигандом рецептора одного из toll-подобных рецепторов системы врожденного иммунитета TLR9 [15]. Генетическая вариабельность toll-подобных рецепторов, в том числе — однонуклеотидный полиморфизм TLR9, относится к существенным факторам, контролирующим клиническое разнообразие КС, частоту, особенности течения и предрасположенность к неблагоприятным исходам КС, включая сепсис [23–25]. Известно, что один из генетических вариантов TLR9, аллель С однонуклеотидного полиморфизма rs352162, ассоциировался с развитием полиорганной недостаточности и повышенной продукцией провоспалительного цитокина — TNF-альфа после стимуляции бактериальной ДНК лейкоцитов крови пост-критических пациентов [19].

Исходя из этих данных, предположили, что и при КС, не связанных с травмой, данный генетический вариант С TLR9 (rs352162) будет ассоциироваться с плохим прогнозом. Было также предположено, что именно у пациентов-носителей аллеля С TLR9 (rs352162) в наибольшей степени будут выражены патогенетические эффекты, связанные с повышенной концентрацией вкДНК — естественного лиганда TLR9. Параллельное генотипирование пациентов по вариантам однонуклеотидного полиморфизма TLR9 CC, CT, TT (rs352162) и определение концентрации вкДНК в плазме тех же пациентов выявило наибольшее содержание вкДНК у пациентов генотипа TLR9 CC (значения медиан 1373 нг/мл versus 805 нг/мл, соответственно, $p=0,030$), что можно объяснить более выраженным пост-рецепторным сигналом после рецепции вкДНК клетками, несущими вариант гена рецептора, обеспечивающего лучший сигналинг, по-видимому, лежащий в основе большей продукции воспалительных цитокинов ответ на стимуляцию лигандом — фрагментом ДНК [19].

Большая продукция провоспалительных цитокинов клетками предрасполагает к клеточной гибели, приводящей к высвобождению более значительного количества молекул ДНК и их фрагментов. Поэтому предположили, что именно пациенты генотипа TLR9 С, содержащие в циркуляции большие концентрации вкДНК и генетически предрасположенные к лучшей реакции рецепторов на лиганд вкДНК, будут иметь худший прогноз в ОРИТ, по сравне-

30-day survival during sepsis. Taking into account that mortality from sepsis (including septic shock) is high — more than 40% [21], we analyzed the relation between 30-day survival and the level of cfDNA in plasma of patients with sepsis (according to SEPSIS-3 classification, 2016). It was found out that increase of cfDNA concentration over 1215 ng/ml is associated with 30-day mortality ($P<0.0007$, OR=49 (3.8–638.2), sensitivity 0.7778, specificity 0.9333, CI 95%). Among the survived, the cfDNA concentration was significantly lower (the median was 592.5 ng/ml vs. 2064.167 ng/ml, $P<0.001$). Thus, it has been confirmed that high cfDNA content is associated with 30-day mortality during sepsis (SEPSIS-3). The data are consistent with the findings received earlier by Avriel A. et al., 2014, which showed that increase of cfDNA concentration in blood was a highly informative marker of the lethal outcome of sepsis within 28 days from admission to ICU [22]. In that study, determination of cfDNA possessed even a higher predictive power than determination of procalcitonin. However, in that study, in contrast to the present investigation, earlier diagnosis of sepsis was used in forming patients' groups, according to which the sample included also patients with systemic inflammatory response without multiple organ disturbances.

Polymorphic variants of gene TLR9 in ICU patients and mortality in ICU. CfDNA is a signal molecule being a ligand for one of toll-like receptors of the congenital immunity system — TLR9 [15]. Genetic variability of toll-like receptors, including single nucleotide polymorphism of TLR9, is one of essential factors controlling the clinical diversity of critical conditions, incidence, peculiarities of the course, and predisposition to adverse outcomes of critical conditions including sepsis [23–25]. It is known that one of genetic variants of TLR9 — allele C of single nucleotide polymorphism of rs352162 — was associated with development of multiple organ failure and increased production of anti-inflammatory cytokine TNF-alpha after stimulation of post-critical patient's blood leukocytes with bacterial DNA [19].

Proceeding from those data we supposed that during critical conditions not related to a trauma, this genetic variant C of TLR9 (rs352162) would also be associated with a poor prognosis. It was also supposed that in the patients who are carriers of allele C of TLR9 (rs352162), the pathogenic effects related to increased concentration of cfDNA — a natural ligand of TLR9, would manifest most prominently. Parallel genotyping of patients by variants of single nucleotide polymorphism: TLR9 CC, CT, TT (rs352162), and determination of plasma cfDNA in the patients revealed the highest content of cfDNA in patients whose genotype was TLR9 CC (the median values were 1373 ng/ml versus 805 ng/ml, re-

Таблица 3. Значения AUC и соответствующие им точки отсечения концентраций вкДНК в плазме при определении чувствительности и специфичности в группах пациентов ОРИТ разных генотипов TLR9.
Table 3. AUC and corresponding cut-off values for plasma cfDNA concentrations in ICU patients of different genotypes TLR9.

Patients with a TLR9 genotype	n	cfDNA	AUC	P
		Cut-off value	M (95% CI)	
1 CC+CT+TT	166	516.0	0.705 (0.629–0.773)	<0,0001
2 CT+TT	104	554.0	0.652 (0.552–0.743)	0,005
3 CC	62	413.6	0.795 (0.673–0.887)	<0,0001

Note. Group 1 – ICU 2–5 patients of any genotype; Group 2 – patients with TLR9 CT or TT genotype; Group 3 – patients with TLR9 CC genotype. AUC – area under the ROC curve.

Примечание. 1 – пациенты ОРИТ любого генотипа; 2 – пациенты генотипа TLR9 CT, TT; 3 – пациенты генотипа TLR9 CC; cfDNA cut-off value – точка отсечения вкДНК; AUC – площадь под ROC-кривой.

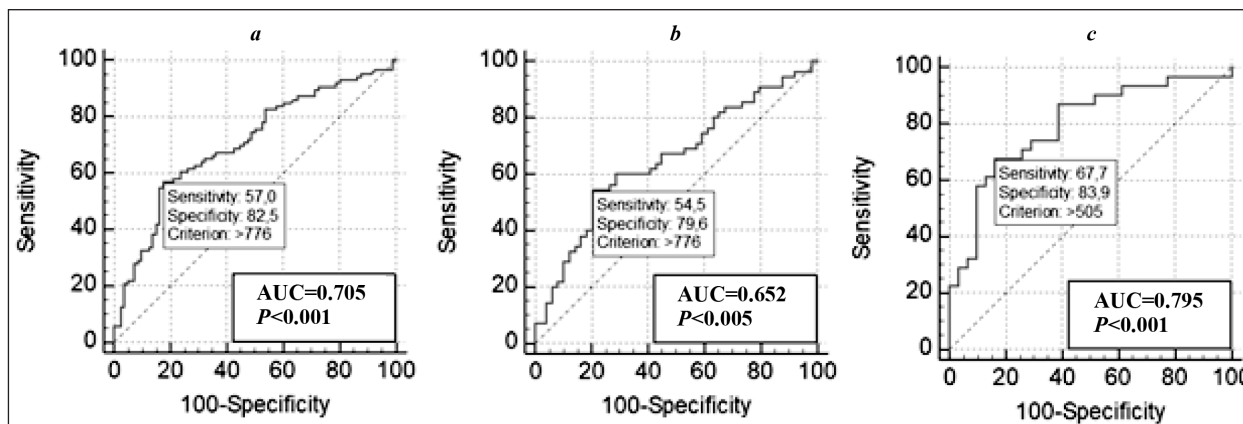


Рис. 5. Сравнение прогноза у пациентов ОРИТ 2–5 на основе концентрации вкДНК и полиморфизмов гена TLR9.

Fig. 5. Comparison of the ICU 2–5 patients outcomes based on cf-DNA concentration in plasma and TLR9 polymorphisms.

Note. a – ICU 2–5 patients; b – patients with genotypes TLR9 CT, TT; c – patients with genotype TLR9 CC.

Примечание. a – пациенты ОРИТ 2–5; b – пациенты генотипов TLR9 CT, TT; c – пациенты генотипа TLR9 CC. Sensitivity – чувствительность; specificity – специфичность; AUC – площадь под ROC-кривой; criterion – точка отсечения.

нию с пациентами альтернативных генотипов TLR9 CT, TT (rs352162).

Действительно, определение концентрации вкДНК, полиморфизма гена TLR9 rs352162 и 30-дневной выживаемости при анализе всего массива данных ($n=166$) выявил значимые различия между группами пациентов по значению ROC, характеризующие прогностическую ценность в терминах чувствительности и специфичности исхода (летальность) пациентов ОРИТ в течение 30-дневного срока наблюдения (рис. 5). Вся группа пациентов характеризовалась относительно небольшим значением ROC кривых (0,705), при значениях чувствительности 57,0% и специфичности 82,5% (рис. 5, a), однако в группах разных генотипов (TLR9 CT, TT versus TLR9 CC) были выявлены значительно отличающиеся оппозитные значения, удаленные от значения AUC для всей выборки пациентов ОРИТ ($n=166$). Так, чувствительность теста у пациентов генотипов TLR9 CT, TT была ниже, чем у пациентов генотипа TLR9 CC (рис. 5, b и рис. 5, c, соответственно).

В табл. 3 представлены значения площади под ROC-кривой (AUC) при расчетах значе-

сательно, $P=0.030$), which can be explained by a stronger post-receptor signal after reception of cfDNA by cells carrying the receptor variant providing better signaling that probably underlies higher production of inflammatory cytokines in response to stimulation with the ligand [19].

Higher production of anti-inflammatory cytokines by cells predisposes to cell death leading to release of a greater quantity of DNA molecules and their fragments. Therefore, it was suggested that these are the patients of genotype TLR9 C, containing higher concentrations of cfDNA in their circulation and genetically predisposed to a better response of receptors to the ligand to cfDNA, who would have a worse prognosis in ICU compared to patients of alternative genotypes TLR9 CT, TT (rs352162).

In fact, determination of cfDNA content, polymorphism of gene TLR9 rs352162, and 30-day survival rate revealed, during pooled data analysis ($n=166$), significant differences between groups of patients in ROC figures, which characterized the prognostic value in terms of sensitivity and specificity of the outcome (mortality) of ICU patients during the 30-day follow-up period (fig. 5). The

ний чувствительности и специфичности и 95-процентные доверительные интервалы значений AUC (95% CI), а также соответствующие каждому значению AUC и оптимальные для каждого генотипа точки отсечения значений содержания вкДНК.

Значение AUC для пациентов генотипа TLR9 CC достоверно выше, чем у пациентов генотипов TLR9 CT, TT при сниженном значении точки отсечения (cut-off value) по концентрации вкДНК.

Сепсис характеризуется полиорганной недостаточностью, возникшей вследствие инфекционного процесса [20]. Воспалительные реакции, индуцированные возбудителем инфекции, способствуют усилению клеточной гибели [26–27]. Следствием является повышение выхода вкДНК в циркуляторное русло. Известно, что количество вкДНК бактериального происхождения при развившемся сепсисе резко повышено [17], однако ее значительно меньше, чем циркулирующей ДНК хозяина [4]. Возможно, что именно с циркулирующей вкДНК организма, а не бактериальной ДНК связано ее действие на организм, опосредованное клеточными рецепторами ДНК — TLR9, STING, NLRP3 [4, 28–29]. Другими словами, при вероятной молекулярной идентичности CpG-содержащих лигандов этих рецепторов разного происхождения — прокариотических (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, или PAMP) и эукариотических (молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением, или DAMP) — при инфекционном КС доминирующими лигандами являются последние. Это подтверждается имеющимися экспериментальными и клиническими данными о том, что вкДНК при КС, в том числе и при сепсисе, накапливается в циркуляции в результате апоптоза, некроза и нетоза клеток [30]. Нельзя исключить, впрочем, и активную секрецию митохондриальной ДНК в составе экзосом в результате незавершенных процессов митофагии в клетках, подверженных значительному цитоплазматическому и окислительному стрессу, характерному для КС.

Исследования с использованием в качестве лигандов молекул ДНК с разным содержанием CpG различного бактериального происхождения выявили положительные корреляции между концентрацией CpG-участков в молекуле ДНК молекуле и выраженности провоспалительного потенциала последней [16]. В других исследованиях (модель экспериментального абдоминального сепсиса у грызунов) установили, что у нокаутных Tlr9^{-/-} мышшей выживаемость при полибактериальном сепсисе значительно выше, чем у мышшей генотипа Tlr9^{+/+} [17]. Блокада Tlr9 с помощью модифицированных полинук-

merged group of patients was characterized by a relatively small AUC value (0.705), sensitivity being 57.0% and specificity being 82.5% (fig. 5, *a*); however, in groups of different genotypes (TLR9 CT, TT versus TLR9 CC), significantly different opposite values remote from the AUC value for the pooled sample of ICU patients (*n*=166) were discovered. For instance, test sensitivity in patients of genotypes TLR9 CT, TT was lower than in patients of genotype TLR9 CC (fig. 5, *b* and fig. 5, *c*, respectively).

Table 4 shows the values of areas under the ROC curve (AUC) in sensitivity and specificity calculations and 95-percent confidence intervals of AUC values (95% CI), also cfDNA content cut-off values corresponding to each AUC value and optimal for each genotype.

Sepsis is characterized by multiple organ failure caused by an infection process [20]. Inflammatory responses induced by an infectious agent promote intensified cell death [26–27], the consequence being increased release of cfDNA into the circulation stream. It is known that the quantity of cfDNA of bacterial origin is drastically increased during established sepsis [17], nevertheless, it is much smaller than the quantity of circulating host DNA [4]. Its action on the body mediated by cellular receptors of DNA — TLR9, STING, NLRP3 — might be possible related particularly to circulating cfDNA of the body rather than bacterial DNA [4, 28–29]. In other words, in the context of probable molecular identity of CpG-containing ligands of these receptors of different origin — procaryotic (pathogen-associated molecular patterns or PAMP) and eucaryotic (damage-associated molecular patterns or DAMP) — during an infectious critical condition, the latter are the predominant ligands. This is supported by the available experimental and clinical data showing that during a critical condition including sepsis, cfDNA accumulates in circulation as a result of apoptosis, necrosis, and NETosis of cells [30]. Though active secretion of mitochondrial DNA as part of exosomes as a result of incomplete mitophagy in cells exposed to considerable cytoplasmic and oxidative stress typical for critical conditions is not inconceivable.

Investigations wherein DNA molecules with different CpG content of various bacterial origin were used as ligands revealed positive correlations between the concentration of CpG-segments in a DNA molecule and manifestation of the anti-inflammatory potential of the latter [16]. Other investigations (the model of experimental abdominal sepsis in rodents) established that in knockout Tlr9^{-/-} mice, survivability during polybacterial sepsis was significantly higher than survivability of mice of genotype Tlr9^{+/+} [17]. Tlr9 blocking with the help of modified polynucleotides assisted better survivability of sepsis mice. Recent clinical studies in a group of patients

леотидов способствовала лучшей выживаемости мышей с сепсисом. Недавние клинические исследования в группе пациентов с сепсисом выявили значение повышенного содержания циркулирующей вкДНК на момент поступления больных в ОРИТ как высокоинформативного маркера 28-дневной летальности [22]. Интересно, что ассоциация летальности при сепсисе и повышения концентрации вкДНК (в частности митохондриальной) исчезала при низкой плотности рецепторов TLR9 в клетках [28].

Данные нашего исследования показывают, что содержание вкДНК при абдоминальном и неабдоминальном сепсисе, а также ОНМК в группах пациентов из разных больниц значимо не отличаются. Это позволило увеличить выборку, суммировав данные разных больниц. Исследование на большем клиническом материале выявило, что наличие у пациентов с сепсисом не только повышенного содержания вкДНК, но и — одновременно — генетического варианта рецептора ДНК TLR9 с мутацией (замена тимина на цитозин) в гомозиготном состоянии (CC) приводила к наибольшей информативности предсказания летального исхода, значимо отличающейся от таковой у пациентов альтернативных генотипов (CT и TT). Полученные результаты, по нашим сведениям, являются первыми данными, свидетельствующими о наибольшей прогностической информативности комбинации сопряженных ДНК-зависимых маркеров при сепсисе — лиганда — молекулы ДНК и вариантного гена его рецептора TLR9.

Ранее было показано, что генотип TLR9 CC определяет повышенную чувствительность к передаче сигнала при взаимодействии TLR9 с лигандом ДНК. Можно полагать, что именно это лежит в основе механизма обнаруженного эффекта — комбинация двух патогенетически связанных, сопряженных молекулярных биомаркеров — генетического маркера рецептора и циркулирующего маркера-лиганда обладает наиболее значимым прогнозом летального исхода.

Дополнительным механизмом, определяющим патогенетическое значение TLR9-ДНК взаимодействия для развития жизнеугрожающего КС в ходе септического процесса, может явиться одновременная гиперстимуляция клеток вкДНК и бактериальными продуктами — эндотоксинами, из которых наиболее изучены липополисахариды (ЛПС). Последние взаимодействуют с другим рецептором — TLR4 [31], при этом передача сигнала с клеточной поверхности опосредуется через внутриклеточный белок MyD88, общий для передачи сигналов с TLR9 и TLR4. По данным Karin M et al (2018), при действии PAMPs *in vitro* на мыш-

with sepsis have discovered increased content of circulating cfDNA at the time of patient admission to ICU as a highly informative marker of 28-day mortality [22]. Interestingly, the association of mortality during sepsis and increased concentration of cfDNA (in particular, mitochondrial) disappeared at low density of TLR9 receptors in cells [28].

Our data show that there is no significant difference in the content of cfDNA during abdominal and non-abdominal sepsis also during ACVE in the groups of patients from different hospitals. That allowed enlarging the sample by summing up data from different hospitals. The investigation on the large clinical material revealed that when sepsis patients had not only an increased content of cfDNA, but simultaneously the genetic mutation (substitution of adenosine with cytosine) of DNA TLR9 receptor in the homozygotic state (CC), the informative value of lethal outcome prediction was the highest and significantly differed from that in patients of alternative genotypes (CA and AA). As far as we know, the results obtained are the first data evidencing the highest prognostic informative value of the combination of related DNA-dependent markers during sepsis — the ligand — DNA molecule and the variant gene of its receptor — TLR9.

It was shown earlier that genotype TLR9 162 CC determined an increased sensitivity to signal transduction during TLR9 interaction with the DNA ligand. It can be assumed that this is what underlies the mechanism of the effect discovered — the combination of two pathogenically related, complementary molecular biomarkers — the genetic marker of receptor and the circulating marker — the ligand, which gives the most significant prognosis of the lethal outcome.

An additional mechanism determining the pathogenic value of TLR9-DNA interaction for the development of a life-threatening critical condition in the course of septic process might be the simultaneous hyperstimulation of cells by cfDNA and bacterial products — endotoxins, of which lipopolysaccharides (LPS) being the most thoroughly studied. The latter interact with a different receptor — TLR4 [31], wherein signal transduction from the cell surface is mediated via intracellular protein MyD88, which is common for transmitting signals from TLR9 and TLR4. According to Karin M et al. (2018), when PAMPs act *in vitro* on mice macrophages, mitochondria start active production of DNA fragments (mtDNA), which, when they enter cytoplasm, activate inflammasome NLRP3 that subsequently activates caspase-1 facilitating transition of inactive molecules of cytokines IL-1b and IL18 into active state [28]. Interestingly, activation of inflammasome NLRP3 might also be caused by other DNA sequences including nuclear DNA. In sepsis patients, a parallel action of LPS and cfDNA on receptors TLR4 and TLR9, correspondingly, might possibly take

ные макрофаги митохондрии начинают активно продуцировать фрагменты ДНК (мтДНК), которые, выйдя в цитоплазму, активируют инфламмасому NLRP3 с последующей активацией каспазы-1, способствующей переходу неактивных молекул цитокинов IL-1b и IL18 в активное состояние [28]. Интересно, что активация инфламмасы NLRP3 может быть вызвана и другими последовательностями ДНК, в том числе — ядерной ДНК. Возможно, что у пациентов с сепсисом имеет место параллельное действие ЛПС и вкДНК на рецепторы TLR4 и TLR9, соответственно, что приводит к чрезмерной активации провоспалительного ответа, масштабированием клеточной гибели с повторным высвобождением фрагментов ДНК, нарушающих функционирование эндотелия сосудов. Считается, что именно последнее способствует нарушению перфузии тканей с последующим усугублением полиорганной недостаточности, непосредственно угрожающей жизни [32].

В группе пациентов с ОНМК повышения концентрации вкДНК в плазме не обнаружили, что может быть связано с несколькими причинами. Первая — это раннее время забора крови. Известно, что в острой фазе инсульта только формируется очаг некроза и, благодаря местному отеку тканей и относительной целостности гематоэнцефалического барьера, попадание вкДНК из зоны инсульта в циркуляцию в первые часы минимально [33]. В дальнейшем некротические массы лизируются, одновременно формируется зона пенумбры, где клетки головного мозга также постепенно погибают, повышается проницаемость ГЭБ, в результате чего циркулирующая вкДНК может увеличиваться [33–34]. Имеются единичные данные о повышении концентрации ДНК до 1000 нг/мл в первые сутки после инсульта [12], однако, остается неясным, велся ли отсчет времени от поступления пациентов в стационар или же от момента возникновения сосудистой катастрофы. Учитывая необходимость следования протоколам ведения пациентов с ишемическим инсультом, по которым показана (при отсутствии противопоказаний) реканализация в первые 3 часа после прекращения кровообращения [35], уровень вкДНК целесообразно определять неоднократно, например, до и после удаления тромба. К недостаткам данного исследования относится, помимо относительно небольшого объема выборки с учетом групп пациентов, однократность забора образцов крови для исследований содержания вкДНК. С учетом уже имеющихся данных о значении не нативной, а окисленной формы ДНК в активации инфламмасы

place leading to excessive activation of anti-inflammatory response, scaling up of cell death with repeated release of DNA fragments disturbing functioning of vascular endothelium. The latter is considered as assisting compromised perfusion of tissues followed by aggravation of multiple organ failure immediately threatening the life [32].

In the group of ACVE patients, no increase of plasma cfDNA concentration was found, which can be connected with several reasons. The first one is the early time of blood sampling. It is known that during the most acute phase of a stroke, the necrosis site is just being formed and, thanks to the local edema of tissue and relative intactness of blood-brain barrier, ingress of cfDNA from the stroke area into circulation is minimal during the first few hours [33]. Later, necrotic masses undergo lysis and at the same time a penumbra area is formed where brain cells die gradually too, permeability of the blood-brain barrier rises, as a result of which circulating cfDNA might increase [33–34]. There are sporadic data about increase of DNA concentration to 1000 ng/ml during the first 24 hrs. after stroke [12]; however, it remains unclear whether the time was counted from admission to hospital or from occurrence of the vascular catastrophe. Given the necessity to follow the management protocols for ischemic stroke patients, which prescribe (if there are no counter-indications) recanalization within the first 3 hours after stagnation of circulation [35], it would be useful to determine the cfDNA level more than once, for example, before and after thrombus removal. The drawbacks of this study, in addition to a relatively small sample considering groups of patients, is that blood for the analysis of cfDNA content was sampled only once. Taking into account already available data concerning the value of oxidized rather than native DNA in the activation of inflammasome NLRP3 [36], it is necessary to modify the study protocol to optimize the strategy of sepsis outcome prediction based on determination of cfDNA/oxidized cfDNA concentration.

Conclusion

The findings have shown that the increased plasma cfDNA in patients with abdominal and non-abdominal sepsis is a meaningful marker of patient's mortality prediction. It has been demonstrated for the first time that the combination of two complementary, pathogenically significant for the development of life-threatening conditions during infection complications of critical conditions, biomarkers — genetic marker TLR9 (TLR9 CC) and increased plasma cfDNA — most fully inform about the risk of 30-day mortality of ICU patients. The data obtained can be used to optimize selection of patients during clinical studies of the effects of innovative targeted drugs — inhibitors of

NLRP3 [36], необходима модификация протокола исследования для оптимизации стратегии прогноза исхода сепсиса на основании определения концентрации вкДНК/окисленной вкДНК.

Заключение

Результаты исследования показали, что повышенное содержание вкДНК в плазме пациентов с абдоминальным и неабдоминальным сепсисом является значимым маркером предикции летальности пациентов. Впервые показано, что сочетание двух сопряженных, патогенетически значимых для развития угрожающих жизни состояний при инфекционных осложнениях КС биомаркеров — генетического маркера TLR9 (TLR9 CC) и повышенного содержания вкДНК в плазме — наиболее полно информируют о риске 30-дневной летальности пациентов ОРИТ. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации подбора пациентов при клинических исследованиях действия инновационных таргетных препаратов — ингибиторов рецепторов ДНК — TLR9 как части стратегии персонализации лечения пациентов с сепсисом.

Литература

1. Jabaley C.S., Blum J.M., Groff R.F., O'Reilly-Shah V.N. Global trends in the awareness of sepsis: insights from search engine data between 2012 and 2017. *Crit Care*. 2018; 22: 7. PMID: 29343292. DOI: 10.1186/s13054-017-1914-8.
2. Sandquist M., Wong H.R. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Oct; 10(10): 1349-56. PMID: 25142036. PMCID: PMC4654927. DOI: 10.1586/1744666X.2014.949675.
3. Nakada T.A., Takahashi W., Nakada E., Shimada T., Russell J.A., Walley K.R. Genetic Polymorphisms in Sepsis and Cardiovascular Disease: Do Similar Risk Genes Suggest Similar Drug Targets? *Chest*. 2019 Jan 17. pii: S0012-3692(19)30013-3. PMID: 30660782. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.003.
4. Dwiwedi D.J., Tolt L.J., Swystun L.L., Pogue J., Liaw K.L., Weitz J.I., Cook D.J., Fox-Robichaud A.E., Liaw P.C. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2012; 16(4): R151. PMID: 22889177. PMCID: PMC3580740. DOI: 10.1186/cc11466.
5. Vajpeyee A., Wijatmiko T., Vajpeyee M., Taywade O. Cell free DNA: A Novel Predictor of Neurological Outcome after Intravenous Thrombolysis and/or Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Patients. *Neurointervention* 2018 Mar;13(1): 13-19. PMID: 29535894. DOI: 10.5469/neuroint.2018.13.1.13.
6. Sanchis J., García-Blas S., Ortega-Paz L., Dantas A.P., Rodríguez E., Abellán L., Brugaletta S., Valero E., Miñana G., Garabito M., Corchón Á., Núñez J., Carratalá A., Sabaté M. Cell-free DNA and Microvascular Damage in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Apr 11. PMID: 29655768. DOI: 10.1016/j.rec.2018.03.005.
7. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Скулачев М.В., Булава Г.В., Савченко И.М., Гребенчиков О.А., Сергеев А.А., Зоров Д.Б., Зиновкин Р.А. Митохондриальная и ядерная ДНК у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2013. (6): 24-35. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-24.
8. Likhvantsev V.V., Landoni G., Grebenchikov O.A., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Zinovkina L.A., Prihodko A.S., Lomivorotov V.V., Zinovkin R.A. Nuclear DNA as Predictor of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft: A Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Dec; 31(6): 2080-2085. PMID: 28967626. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.04.051.
9. Gilbert S. F., Barresi M.J.B. Chapter 15 Neural Crest Cells and Axonal Specificity. *Developmental biology*. Sunderland, MA, USA: Oxford University Press; 2016: 509-510.
10. Tamkovich S.N., Cherepanova A.V., Kolesnikova E.V., Rykova E.Y., Pyshtnyi D.V., Vlassov V.V., Laktionov P.P. Circulating DNA and DNase

DNA receptors TLR9, as part of the strategy of personalization of sepsis patient management.

Acknowledgment. The authors express their sincere gratitude to Dr. Med. Sci N. A. Karpun (V. P. Demikhov Municipal Clinical Hospital, Moscow Health Department), Dr. Med. Sci A. V. Vlasenko (S. P. Botkin Municipal Clinical Hospital), and PhD Medicine I. N. Tyurin (V. M. Buyanov Municipal Clinical Hospital, Moscow Health Department) for continuous administrative support in collecting clinical material, doctor D. G. Moiseenko (S. P. Botkin Municipal Clinical Hospital) for collection of patients' biological specimens.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю признательность д. м. н. Н. А. Карпуну (ГКБ им. В. П. Демикова ДЗМ), д. м. н. А. В. Власенко (ГКБ им. С. П. Боткина) и к. м. н. И. Н. Тюрину (ГКБ им. В. М. Буянова ДЗМ) за постоянную административную поддержку при осуществлении сбора клинического материала, врачу Д. Г. Моисеенко (ГКБ им. С. П. Боткина) за сбор биообразцов пациентов.

References

1. Jabaley C.S., Blum J.M., Groff R.F., O'Reilly-Shah V.N. Global trends in the awareness of sepsis: insights from search engine data between 2012 and 2017. *Crit Care*. 2018; 22: 7. PMID: 29343292. DOI: 10.1186/s13054-017-1914-8.
2. Sandquist M., Wong H.R. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Oct; 10(10): 1349-56. PMID: 25142036. PMCID: PMC4654927. DOI: 10.1586/1744666X.2014.949675.
3. Nakada T.A., Takahashi W., Nakada E., Shimada T., Russell J.A., Walley K.R. Genetic Polymorphisms in Sepsis and Cardiovascular Disease: Do Similar Risk Genes Suggest Similar Drug Targets? *Chest*. 2019 Jan 17. pii: S0012-3692(19)30013-3. PMID: 30660782. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.003.
4. Dwiwedi D.J., Tolt L.J., Swystun L.L., Pogue J., Liaw K.L., Weitz J.I., Cook D.J., Fox-Robichaud A.E., Liaw P.C. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2012; 16(4): R151. PMID: 22889177. PMCID: PMC3580740. DOI: 10.1186/cc11466.
5. Vajpeyee A., Wijatmiko T., Vajpeyee M., Taywade O. Cell free DNA: A Novel Predictor of Neurological Outcome after Intravenous Thrombolysis and/or Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Patients. *Neurointervention* 2018 Mar;13(1): 13-19. PMID: 29535894. DOI: 10.5469/neuroint.2018.13.1.13.
6. Sanchis J., García-Blas S., Ortega-Paz L., Dantas A.P., Rodríguez E., Abellán L., Brugaletta S., Valero E., Miñana G., Garabito M., Corchón Á., Núñez J., Carratalá A., Sabaté M. Cell-free DNA and Microvascular Damage in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Apr 11. PMID: 29655768. DOI: 10.1016/j.rec.2018.03.005.
7. Khubutia M.S., Shabanov A.K., Skulachev M.V., Bulava G.V., Savchenko I.M., Grebenchikov O.A., Sergeev A.A., Zorov D.B., Zinovkin R.A. Mitochondrial and Nuclear DNA in Patients with Severe Polytrauma. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013;9(6): 24 [In Russ]. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-24.
8. Likhvantsev V.V., Landoni G., Grebenchikov O.A., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Zinovkina L.A., Prihodko A.S., Lomivorotov V.V., Zinovkin R.A. Nuclear DNA as Predictor of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft: A Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Dec; 31(6): 2080-2085. PMID: 28967626. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.04.051.
9. Gilbert S. F., Barresi M.J.B. Chapter 15 Neural Crest Cells and Axonal Specificity. *Developmental biology*. Sunderland, MA, USA: Oxford University Press; 2016: 509-510.
10. Tamkovich S.N., Cherepanova A.V., Kolesnikova E.V., Rykova E.Y., Pyshtnyi D.V., Vlassov V.V., Laktionov P.P. Circulating DNA and DNase

- activity in human blood. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1075:191-6. PMID: 17108211. DOI: 10.1196/annals.1368.026
11. Verhoven B., Schlegel R.A., Williamson P. Mechanisms of phosphatidylserine exposure, a phagocyte recognition signal, on apoptotic T lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine.* Nov 1995, 182 (5) 1597-1601; PMID: 7595231. DOI:10.1084/jem.182.5.1597
 12. van der Vaar M., Pretorius P.J. Circulating DNA. Its origin and fluctuation. *Ann N Y Acad Sci.* 2008, 1137, P. 18-26. PMID:18837919. DOI:10.1196/annals.1448.022
 13. Hummel E.M., Hessas E., Müller S., Beiter T., Fisch M., Eibl A., Wolf O.T., Giebel B., Platen P., Kumsta R., Moser D.A. Cell-free DNA release under psychosocial and physical stress conditions. *Transl Psychiatry.* 2018 Oct 29;8(1): 236. PMID: 30374018. DOI: 10.1038/s41398-018-0264-x.
 14. Fernando M.R., Jiang C., Krzyzanowski G.D., Ryan W.L. New evidence that a large proportion of human blood plasma cell-free DNA is localized in exosomes. *PLoS One.* 2017; 12(8): PMID: 28850588. DOI: 10.1371/journal.pone.0183915.
 15. Du X., Poltorak A., Wei Y., Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur Cytokine Netw.* 2000 Sep;11(3): 362-71. PMID:11022119.
 16. Sabatel C., Radermecker C., Fievez L., Paulissen G., Chakarov S., Fernandes C., Olivier S., Toussaint M., Pirotin D., Xiao X., Quatresooz P., Sirard J.C., Cataldo D., Gillet L., Bouabe H., Desmet C.J., Ginhoux F., Marichal T., Bureau F. Exposure to Bacterial CpG DNA Protects from Airway Allergic Inflammation by Expanding Regulatory Lung Interstitial Macrophages. *Immunity.* 2017 Mar 21;46(3): 457-473. PMID: 28329706. DOI:10.1016/j.immuni.2017.02.016.
 17. Plitas G., Burt B.M., Nguyen H.M., Bamboat Z.M., DeMatteo R.P. Toll-like receptor 9 inhibition reduces mortality in polymicrobial sepsis. *J Exp Med.* 2008 Jun 9;205(6): 1277-83. PMID:18474631. DOI: 10.1084/jem.20080162.
 18. Weighardt H., Kaiser-Moore S., Vabulas R.M., Kirschning C.J., Wagner H., Holzmann B. Cutting edge: myeloid differentiation factor 88 deficiency improves resistance against sepsis caused by polymicrobial infection. *J Immunol.* 2002 Sep 15;169(6): 2823-7. PMID: 12218091. DOI: 10.4049/jimmunol.169.6.2823
 19. Chen K.H., Zeng L., Gu W., Zhou J., Du D.Y., Jiang J.X. Polymorphisms in the toll-like receptor 9 gene associated with sepsis and multiple organ dysfunction after major blunt trauma. PMID: 21633947. *Br J Surg.* 2011 Sep;98(9): 1252-9. DOI: 10.1002/bjs.7532.
 20. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll, Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8): 801-810. PMID: 26903338. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
 21. Napolitano L.M. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt).* 2018 Feb/Mar;19(2): 117-125. PMID: 29447109 DOI: 10.1089/sur.2017.278.
 22. Avriel A., Wiessman M. P., Almog Y., Perl Y., Novack V., Galante O., Klein M., Pencina M. J., Douvdevani A. Admission Cell Free DNA Levels Predict 28-Day Mortality in Patients with Severe Sepsis in Intensive Care. *PLoS One.* 2014; 9(6): e100514. PMID: 24955978. DOI:10.1371/journal.pone.0100514
 23. Bronkhorst M.W., Boyé N.D., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., Van Lieshout E.M. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor pathway increase susceptibility to infections in severely injured trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Mar;74(3): 862-70. PMID: 23425749. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827e1534.
 24. Smelaya T.V., Belopolskaya O.B., Smirnova S.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Pabalan N.A., Salnikova L.E. Genetic dissection of host immune response in pneumonia development and progression. *Sci Rep.* 2016 Oct 11;6:35021. PMID: 27725770. DOI: 10.1038/srep35021.
 25. Чулаченко А.Г., Мязин А.Е., Кузовлев А.Н., Гапонов А.М., Тютельян А.В., Пороховник Л.Н., Голубев А.М., Писарев В.М. Аллельные варианты генов NRF2 и TLR9 при критических состояниях. *Общая реаниматология*, 2016, том 12, №4, с.8-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-8-23.
 26. Ayala A., Herdon C.D., Lehman D.L., Ayala C.A., Chaudry I.H. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood.* 1996 May 15;87(10): 4261-75. PMID: 8639785.
 27. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E.S., Altucci L., Amelio I., Andrews D.W., Annicchiarico-Petruzzelli M., Antonov A.V., Arama E., Baehrecke E.H., Barlev N.A., Bazan N.G., Bernassola F., Bertrand M.J.M., Bianchi K., Blagosklonny M.V., Blomgren K., Borner C., Boya P., Brenner C., Campanella M., Candi E., Carmona-Gutierrez D., Cecconi F., Chan F.K., Chandel N.S., Cheng E.H., Chipuk J.E., Cidlowski J.A., Ciechanover A., Cohen G.M., Conrad M., Cubillos-Ruiz J.R., Czabotar P.E., D'Angiolella V., Dawson T.M., Dawson V.L., De Laurenzi V., De Maria R., Debatin K.M., DeBerardinis R.J., Deshmukh M., Di Daniele N., Di Virgilio F., Dixit V.M., Dixon S.J., Duckett C.S., Dynlacht B.D., El-Deiry W.S., Elrod J.W., Fimia G.M., Fulda S., García-Sáez A.J., Garg A.D., Garrido C., Gavathiotis E., Golstein P., Gottlieb E., Green D.R., Greene LA., Gronemeyer H., Gross A., Hajnoczky G., Hardwick J.M., Harris IS, Hengartner MO, Hetz C., Ichijo H., Jäättelä M., Joseph B., Jost P.J., Juin P.P., Kaiser W.J., Karin M., Kaufmann T., Kepp O,

- activity in human blood. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1075:191-6. PMID: 17108211. DOI: 10.1196/annals.1368.026
11. Verhoven B., Schlegel R.A., Williamson P. Mechanisms of phosphatidylserine exposure, a phagocyte recognition signal, on apoptotic T lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine.* Nov 1995, 182 (5) 1597-1601; PMID: 7595231. DOI:10.1084/jem.182.5.1597
 12. van der Vaar M., Pretorius P.J. Circulating DNA. Its origin and fluctuation. *Ann N Y Acad Sci.* 2008, 1137, P. 18-26. PMID:18837919. DOI:10.1196/annals.1448.022
 13. Hummel E.M., Hessas E., Müller S., Beiter T., Fisch M., Eibl A., Wolf O.T., Giebel B., Platen P., Kumsta R., Moser D.A. Cell-free DNA release under psychosocial and physical stress conditions. *Transl Psychiatry.* 2018 Oct 29;8(1): 236. PMID: 30374018. DOI: 10.1038/s41398-018-0264-x.
 14. Fernando M.R., Jiang C., Krzyzanowski G.D., Ryan W.L. New evidence that a large proportion of human blood plasma cell-free DNA is localized in exosomes. *PLoS One.* 2017; 12(8): PMID: 28850588. DOI: 10.1371/journal.pone.0183915.
 15. Du X., Poltorak A., Wei Y., Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution. *Eur Cytokine Netw.* 2000 Sep;11(3): 362-71. PMID:11022119.
 16. Sabatel C., Radermecker C., Fievez L., Paulissen G., Chakarov S., Fernandes C., Olivier S., Toussaint M., Pirotin D., Xiao X., Quatresooz P., Sirard J.C., Cataldo D., Gillet L., Bouabe H., Desmet C.J., Ginhoux F., Marichal T., Bureau F. Exposure to Bacterial CpG DNA Protects from Airway Allergic Inflammation by Expanding Regulatory Lung Interstitial Macrophages. *Immunity.* 2017 Mar 21;46(3): 457-473. PMID: 28329706. DOI:10.1016/j.immuni.2017.02.016.
 17. Plitas G., Burt B.M., Nguyen H.M., Bamboat Z.M., DeMatteo R.P. Toll-like receptor 9 inhibition reduces mortality in polymicrobial sepsis. *J Exp Med.* 2008 Jun 9;205(6): 1277-83. PMID:18474631. DOI: 10.1084/jem.20080162.
 18. Weighardt H., Kaiser-Moore S., Vabulas R.M., Kirschning C.J., Wagner H., Holzmann B. Cutting edge: myeloid differentiation factor 88 deficiency improves resistance against sepsis caused by polymicrobial infection. *J Immunol.* 2002 Sep 15;169(6): 2823-7. PMID: 12218091. DOI: 10.4049/jimmunol.169.6.2823
 19. Chen K.H., Zeng L., Gu W., Zhou J., Du D.Y., Jiang J.X. Polymorphisms in the toll-like receptor 9 gene associated with sepsis and multiple organ dysfunction after major blunt trauma. PMID: 21633947. *Br J Surg.* 2011 Sep;98(9): 1252-9. DOI: 10.1002/bjs.7532.
 20. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll, Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8): 801-810. PMID: 26903338. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
 21. Napolitano L.M. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt).* 2018 Feb/Mar;19(2): 117-125. PMID: 29447109 DOI: 10.1089/sur.2017.278.
 22. Avriel A., Wiessman M. P., Almog Y., Perl Y., Novack V., Galante O., Klein M., Pencina M. J., Douvdevani A. Admission Cell Free DNA Levels Predict 28-Day Mortality in Patients with Severe Sepsis in Intensive Care. *PLoS One.* 2014; 9(6): e100514. PMID: 24955978. DOI:10.1371/journal.pone.0100514
 23. Bronkhorst M.W., Boyé N.D., Lomax M.A., Vossen R.H., Bakker J., Patka P., Van Lieshout E.M. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor pathway increase susceptibility to infections in severely injured trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Mar;74(3): 862-70. PMID: 23425749. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827e1534.
 24. Smelaya T.V., Belopolskaya O.B., Smirnova S.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Pabalan N.A., Salnikova L.E. Genetic dissection of host immune response in pneumonia development and progression. *Sci Rep.* 2016 Oct 11;6:35021. PMID: 27725770. DOI: 10.1038/srep35021.
 25. Chumachenko A.G., Myazin A.E., Kuzovlev A.N., Gaponov A.M., Tute-lyan A.V., Porokhovnik L.N., Golubev A.M., Pisarev V.M. Allelic Variants of NRF2 and TLR9 Genes in Critical Illness. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology.* 2016;12(4): 8-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-8-23. [In Russ, In Engl].
 26. Ayala A., Herdon C.D., Lehman D.L., Ayala C.A., Chaudry I.H. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood.* 1996 May 15;87(10): 4261-75. PMID: 8639785.
 27. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E.S., Altucci L., Amelio I., Andrews D.W., Annicchiarico-Petruzzelli M., Antonov A.V., Arama E., Baehrecke E.H., Barlev N.A., Bazan N.G., Bernassola F., Bertrand M.J.M., Bianchi K., Blagosklonny M.V., Blomgren K., Borner C., Boya P., Brenner C., Campanella M., Candi E., Carmona-Gutierrez D., Cecconi F., Chan F.K., Chandel N.S., Cheng E.H., Chipuk J.E., Cidlowski J.A., Ciechanover A., Cohen G.M., Conrad M., Cubillos-Ruiz J.R., Czabotar P.E., D'Angiolella V., Dawson T.M., Dawson V.L., De Laurenzi V., De Maria R., Debatin K.M., DeBerardinis R.J., Deshmukh M., Di Daniele N., Di Virgilio F., Dixit V.M., Dixon S.J., Duckett C.S., Dynlacht B.D., El-Deiry W.S., Elrod J.W., Fimia G.M., Fulda S., García-Sáez A.J., Garg A.D., Garrido C., Gavathiotis E., Golstein P., Gottlieb E., Green D.R., Greene LA., Gronemeyer H., Gross A., Hajnoczky G., Hardwick J.M., Harris IS, Hengartner MO, Hetz C., Ichijo H., Jäättelä M., Joseph B., Jost P.J., Juin P.P., Kaiser W.J., Karin M., Kaufmann T., Kepp O,

- Kimchi A, Kitsis RN, Klionsky DJ, Knight RA, Kumar S, Lee SW, Lemasters JJ, Levine B, Linkermann A, Lipton SA, Lockshin RA, López-Otín C, Lowe SW, Luedde T, Lugli E, MacFarlane M, Madeo F, Malewicz M, Malorni W, Manic G, Marine JC, Martin SJ, Martinou JC, Medema J.P., Mehlen P, Meier P, Melino S, Miao EA, Molkentin JD, Moll UM, Muñoz-Pinedo C., Nagata S., Nuñez G., Oberst A., Oren , Overholtzer M, Pagano M., Panaretakis T., Pasparakis M., Penninger JM, Pereira DM, Pervaiz S., Peter M.E., Piacentini M., Pinton P, Prehn J.H.M., Puthalakath H., Rabinovich G.A., Rehm M., Rizzuto R, Rodrigues C.M.P., Rubinsztein D.C., Rudel T., Ryan K.M., Sayan E. Scorrano L, Shao F, Shi Y, Silke J, Simon HU, Sistigu A, Stockwell B.R., Strasser A., Szabadkai G., Tait S.W.G., Tang D., Tavernarakis N, Thorburn A, Tsujimoto Y, Turk B. Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Vander Heiden M.G., Vulliamy A. Virgin H.W., Vousden K.H., Vucic D, Wagner E.F, Walczak H., Wallach D, Wang Y, Wells JA, Wood W, Yuan J, Zakeri Z., Zhivotovskiy B., Zitvogel L, Melino G, Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018 Mar; 25(3): 486–541.PMID: 29362479, doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
28. Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Hohensinner P.J., Koller L., Kaun C., Lenz M., Bauer B., Wutzlhofer L., Draxler D.F., Maurer G., Huber K., Wojta J., Heinz G., Niessner A., Speidl W.S. Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated With Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2015 Dec;43(12): 2633-41. PMID: 26448617 doi:10.1097/CCM.0000000000001311.
 29. Surpris G., Poltorak A. The expanding regulatory network of STING-mediated signaling. *Curr Opin Microbiol.* 2016 Aug;32:144-150. PMID: 27414485; PubMed Central DOI: 10.1016/j.mib.2016.05.014.
 30. Hamaguchi S., Akeda Y., Yamamoto N., Seki M., Yamamoto K., Oishi K., Tomono K. Origin of Circulating Free DNA in Sepsis: Analysis of the CLP Mouse Model. *Mediators Inflamm.*, 015: 614518. PMID: 26273139. DOI: 10.1155/2015/614518.
 31. Seeley J.J. Ghosh S. Molecular mechanisms of innate memory and tolerance to LPS. *J Leukoc Biol.* 2017 Jan;101(1): 107-119. PMID: 27780875 DOI: 10.1189/jlb.3MR0316-118RR.
 32. Johansson P.I., Stensballe J., Ostrowski S.R. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care.* 2017 Feb 9;21(1): 25. PMID: 28179016. DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5.
 33. Xing C., Arai K., Lo E.H., Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2012 Jul; 7(5): 378–385, PMID: 22712739. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x
 34. Khatri R., McKinney AM, Swenson B., Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and haemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1): S52-7. PMID: 23008413 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182697e70.
 35. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V, Tirschwell D.L American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018 Mar;49(3): e46-e110. PMID:29367334. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
 36. Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Hohensinner P.J., Koller L., Kaun C., Lenz M., Bauer B., Wutzlhofer L., Draxler D.F., Maurer G., Huber K., Wojta J., Heinz G., Niessner A., Speidl W.S. Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated With Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2015 Dec; 43(12): 2633-41. PMID: 26448617 DOI: 10.1097/CCM.0000000000001311.
 37. Zhong Z., Liang S., Sanchez-Lopez E., He F, Shalpour S., Lin X.J., Wong J., Ding S., Seki E., Schnabl B., Hevener A.L, Greenberg H.B, Kisseleva T., Karin M. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2018 Aug;560(7717): 198-203. PMID: 30046112, DOI: 10.1038/s41586-018-0372-z
 - Kimchi A, Kitsis RN, Klionsky DJ, Knight RA, Kumar S, Lee SW, Lemasters JJ, Levine B, Linkermann A, Lipton SA, Lockshin RA, López-Otín C, Lowe SW, Luedde T, Lugli E, MacFarlane M, Madeo F, Malewicz M, Malorni W, Manic G, Marine JC, Martin SJ, Martinou JC, Medema J.P., Mehlen P, Meier P, Melino S, Miao EA, Molkentin JD, Moll UM, Muñoz-Pinedo C., Nagata S., Nuñez G., Oberst A., Oren , Overholtzer M, Pagano M., Panaretakis T., Pasparakis M., Penninger JM, Pereira DM, Pervaiz S., Peter M.E., Piacentini M., Pinton P, Prehn J.H.M., Puthalakath H., Rabinovich G.A., Rehm M., Rizzuto R, Rodrigues C.M.P., Rubinsztein D.C., Rudel T., Ryan K.M., Sayan E. Scorrano L, Shao F, Shi Y, Silke J, Simon HU, Sistigu A, Stockwell B.R., Strasser A., Szabadkai G., Tait S.W.G., Tang D., Tavernarakis N, Thorburn A, Tsujimoto Y, Turk B. Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Vander Heiden M.G., Vulliamy A. Virgin H.W., Vousden K.H., Vucic D, Wagner E.F, Walczak H., Wallach D, Wang Y, Wells JA, Wood W, Yuan J, Zakeri Z., Zhivotovskiy B., Zitvogel L, Melino G, Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018 Mar; 25(3): 486–541.PMID: 29362479, doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
 28. Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Hohensinner P.J., Koller L., Kaun C., Lenz M., Bauer B., Wutzlhofer L., Draxler D.F., Maurer G., Huber K., Wojta J., Heinz G., Niessner A., Speidl W.S. Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated With Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2015 Dec;43(12): 2633-41. PMID: 26448617 doi:10.1097/CCM.0000000000001311.
 29. Surpris G., Poltorak A. The expanding regulatory network of STING-mediated signaling. *Curr Opin Microbiol.* 2016 Aug;32:144-150. PMID: 27414485; PubMed Central DOI: 10.1016/j.mib.2016.05.014.
 30. Hamaguchi S., Akeda Y., Yamamoto N., Seki M., Yamamoto K., Oishi K., Tomono K. Origin of Circulating Free DNA in Sepsis: Analysis of the CLP Mouse Model. *Mediators Inflamm.*, 015: 614518. PMID: 26273139. DOI: 10.1155/2015/614518.
 31. Seeley J.J. Ghosh S. Molecular mechanisms of innate memory and tolerance to LPS. *J Leukoc Biol.* 2017 Jan;101(1): 107-119. PMID: 27780875 DOI: 10.1189/jlb.3MR0316-118RR.
 32. Johansson P.I., Stensballe J., Ostrowski S.R. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care.* 2017 Feb 9;21(1): 25. PMID: 28179016. DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5.
 33. Xing C., Arai K., Lo E.H., Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2012 Jul; 7(5): 378–385, PMID: 22712739. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x
 34. Khatri R., McKinney AM, Swenson B., Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and haemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1): S52-7. PMID: 23008413 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182697e70.
 35. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V, Tirschwell D.L American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018 Mar;49(3): e46-e110. PMID:29367334. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
 36. Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Hohensinner P.J., Koller L., Kaun C., Lenz M., Bauer B., Wutzlhofer L., Draxler D.F., Maurer G., Huber K., Wojta J., Heinz G., Niessner A., Speidl W.S. Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated With Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2015 Dec; 43(12): 2633-41. PMID: 26448617 DOI: 10.1097/CCM.0000000000001311.
 37. Zhong Z., Liang S., Sanchez-Lopez E., He F, Shalpour S., Lin X.J., Wong J., Ding S., Seki E., Schnabl B., Hevener A.L, Greenberg H.B, Kisseleva T., Karin M. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2018 Aug;560(7717): 198-203. PMID: 30046112, DOI: 10.1038/s41586-018-0372-z

Поступила 14.04.19

Received 14.04.19

Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1) и полиморфные варианты TREM-1 при развитии полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования

М. В. Хуторная¹, А. В. Понасенко¹, А. В. Цепочкина¹, А. С. Радивилко¹, И. И. Жидкова¹, А. Г. Кутихин¹, С. С. Крутицкий¹, А. С. Головкин², Е. В. Григорьев¹

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

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

Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) and polymorphic variants of TREM-1 in the development of multiple organ dysfunction syndrome after coronary artery bypass grafting

Maria V. Khutornaya¹, Anastasiya V. Ponasenko¹, Anna V. Tsepokina¹, Artem S. Radivilko¹, Irina I. Zhidkova¹, Anton G. Kutikhin¹, Sergey S. Krutitsky¹, Alexey S. Golovkin², Evgeny V. Grigoriev¹

¹ Research Institute of complex problems of cardiovascular disease 6 Sosnovy bulvar, 650002 Kemerovo, Russia

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

Появление тяжелых осложнений в виде полиорганной недостаточности (ПОН) после операций коронарного шунтирования (КШ) является результатом тяжелой стресс-реакции организма. Ключевым этиопатологическим фактором индукционной фазы комплексного патологического процесса, приводящего, в конечном счете, к нарушению функции органов и систем, является нарушение функций иммунного реагирования. Особенности реакций иммунной системы у конкретного индивидуума в определенной степени обусловлены генетически и реализуются через активацию врожденного иммунитета.

Цель исследования: определить значение полиморфизма гена TREM-1 в связи с изменением сывороточных концентраций sTREM и их вклад в развитие полиорганной недостаточности у пациентов после операции коронарного шунтирования.

Материалы и методы. В исследование включили 132 пациента с атеросклерозом коронарных артерий, перенесших операцию коронарного шунтирования. Ранний послеоперационный период у 30 из них осложнился развитием полиорганной недостаточности. Концентрацию sTREM в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Генотипирование полиморфных сайтов гена TREM-1 осуществляли методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени по технологии TaqMan.

Результаты. В результате исследования обнаружили статистически значимые различия в концентрациях sTREM у пациентов с ПОН и пациентов без осложнений. Установили, что концентрация sTREM зависит от носительства определенных аллельных вариантов в трех полиморфных сайтах гена TREM-1 (rs1817537, rs2234246, rs3804277).

Заключение. В данной работе впервые определили взаимосвязь концентраций циркулирующей растворимой формы TREM-1 и полиморфных вариантов кодирующего гена TREM-1 с выраженностью ПОН у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в послеоперационном периоде КШ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; полиорганная недостаточность; коронарное шунтирование, врожденный иммунитет; TREM-1

The onset of critical complications (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) after coronary artery bypass grafting is the result of severe stress response. The key etiopathological factor of the induction phase of the complex pathological process, which ultimately leads to dysfunction of organs and systems, is the dysfunction of the immune response. The characteristics of reactions of the immune system in a particular individual are genetically determined and realized through innate immunity activation.

Адресс для корреспонденции:

Мария Владимировна Хуторная
E-mail: masha_hut@mail.ru

Correspondence to:

Maria V. Khutornaya
E-mail: masha_hut@mail.ru

Aim. To determine the role of TREM-1 gene polymorphism through the changes of sTREM serum levels and their contribution to the development of multiple organ dysfunction syndrome after coronary artery bypass grafting.

Materials and Methods. 132 patients with coronary atherosclerosis who had undergone coronary artery bypass grafting were included in the study. Of them, 30 patients had multiple organ dysfunction syndrome in the early postoperative period. sTREM serum levels were measured using enzyme immunoassay. Genotyping of polymorphic loci of the TREM-1 gene was performed with real-time allele-specific PCR using TaqMan system.

Results. Significant differences in sTREM levels among patients with and without MODS were found. sTREM levels depend on the carriage of certain allelic variants in the three polymorphic loci of the TREM-1 gene (rs1817537, rs2234246, rs3804277).

Conclusion. The relationships of the levels of the circulating soluble form of TREM-1 and the polymorphic variants of the coding TREM-1 gene with the severity of MODS were determined in coronary artery disease patients after coronary artery bypass grafting.

Keywords: coronary artery disease; multiple organ dysfunction syndrome; coronary artery bypass grafting, innate immunity; TREM-1

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-48-60

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний с применением новых диагностических и оперативно-лечебных технологий, частота тяжелых послеоперационных осложнений у пациентов кардиохирургического профиля остается высокой.

Послеоперационные осложнения развиваются в среднем до 30% случаев всех кардиохирургических вмешательств и зачастую не связаны с техникой операции [1]. Самым тяжелым и опасным осложнением является полиорганная недостаточность (ПОН). ПОН характеризуется совокупным нарушением функции нескольких органов (трех и более) и проявлением недостаточности каждой из затронутых систем организма. Данное осложнение относится к критическому состоянию и остается основной причиной смерти пациентов на госпитальном этапе [1, 2].

Обязательным элементом в развитии ПОН является системный воспалительный ответ (Systemic inflammatory response — SIRS, СВО). Чрезмерность активации и дискоординация взаимодействия компонентов СВО (каскад про- и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, эндокринно-метаболический ответ и т.д.) сопровождается трансформацией микроциркуляции, что реализует развитие системной альтерации. [3]. Несмотря на то, что в раннем послеоперационном периоде СВО является физиологическим механизмом адаптации к хирургической травме и реперфузионным повреждениям, у некоторых пациентов он протекает патологически неконтролируемо и продолжительно, что приводит к развитию ПОН, в некоторых случаях заканчивающейся летальным исходом [2]. Главным патогенетическим звеном СВО являются иммунные реакции, а его проявление — результат нарушения функционирования как клеточного, так и гуморального иммунитета [4].

Introduction

The rate of major complications following cardiac surgeries remains high despite recent advances in the treatment of cardiovascular diseases with novel diagnostic and surgical technologies.

Postoperative complications occur in around 30% of cardiac surgery cases. The majority of them are not related to the surgical technique [1]. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is one of the most severe complications commonly associated with poor outcomes. MODS is defined as the presence of cumulative dysfunction of several organs (three and more). This complication requires critical care and remains the main cause of death among patients in the in-hospital period [1, 2].

MODS development is associated with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Excessive activation and discoordination between SIRS components (a cascade of pro- and anti-inflammatory cytokines, acute phase proteins, endocrine-metabolic response, etc.) accompanied by alterations of microcirculation, contribute to the development of systemic alterations [3]. Despite the fact that SIRS is commonly regarded as a physiological mechanism of adaptation to surgical trauma and reperfusion injury in the early postoperative period, some patients experience its pathological and uncontrollable progress, resulting in MODS and subsequent death [2]. Immune reactions are the main pathogenetic links of SIRS and its onset represents the result of both cellular and humoral immunity dysfunction [4].

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) is a key receptor of the innate immune response, as well as an important participant in the activation of early inflammatory reactions and SIRS [5].

Soluble TREM-1 (sTREM-1) which may be measured in biological fluids could act as an immune regulator (tuning and integrating signals in response to damage), rather than an initiator of inflammatory response. Expression of TREM-1 on the

Ключевым рецептором врожденного иммунного ответа, а также важным участником активации ранних воспалительных реакций и СВО является триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells — TREM-1) [5].

В растворимой форме (sTREM-1), которая может быть количественно определена в биологических жидкостях, TREM-1 выполняет функции иммунорегулятора (настройка и интеграция сигналов в ответ на повреждение), а не инициирует воспалительный ответ. Экспрессия TREM-1 на поверхности лимфоцитов является мощным активирующим фактором запуска каскада реакций врожденного иммунитета, а усиление иммунного ответа через активацию TREM-1 является необходимым для успешного протекания иммунных реакций [6].

Любое устойчивое повышение содержания sTREM-1 может указывать на то, что общая экспрессия TREM-1 постоянно растет вместе с высвобождением большего количества провоспалительных медиаторов. После этого любое дальнейшее увеличение содержания sTREM-1 предполагает длительный воспалительный ответ, обычно связанный с неблагоприятным клиническим исходом. Тем не менее, последствия стимуляции TREM-1 в настоящее время изучены недостаточно, а многие исследования противоречиво оценивают клиническое значение TREM-1. До сих пор неизвестно, является ли содержание sTREM-1 генетически регулируемым и влияет ли полиморфизм гена на его экспрессию.

Принимая во внимание участие данного рецептора в регуляции провоспалительной активности клеток, представляется перспективным исследовать возможность использования растворимой формы TREM-1 (sTREM-1) как маркера ПОН в раннем послеоперационном периоде у пациентов после кардиохирургических операций. А понимание значимости полиморфизма гена, его кодирующего, в его отдельных вариабельных сайтах, может помочь обеспечить пациент-ориентированный подход еще на этапе подготовки пациента к оперативному лечению.

Цель — определить значение полиморфизма гена TREM-1 в связи с изменением сывороточных концентраций sTREM и их вклад в развитие полиорганной недостаточности у пациентов после операции коронарного шунтирования.

Материал и методы

В исследование включили пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), подвергшихся хирургическому лечению в объеме коронарного шунтирования (КШ) на базе ФГБНУ «НИИ

surface of lymphocytes is an important activating factor triggering a cascade of innate immunity reactions. The enhancement of immune response through activation of TREM-1 is essential for successful immune responses.

Any sustained increase in sTREM-1 levels may indicate that the overall expression of TREM-1 is constantly increasing with the release of more pro-inflammatory mediators. Thereafter, any further increase in sTREM-1 suggests a prolonged inflammatory response, commonly associated with poor outcomes. However, the effects of TREM-1 stimulation require further understanding, and many of the studies provide inconsistent data on the clinical significance of TREM-1. It is still unknown whether sTREM-1 levels are genetically regulated or whether gene polymorphism affects expression levels.

Taking into account the participation of this receptor in the regulation of pro-inflammatory activity of cells, it seems to be relevant to assess the potential of its soluble form to be the marker of MODS in the early postoperative period in patients who have undergone cardiac surgery. The understanding of significance of the gene polymorphism encoding it in its individual variable sites can ensure the use of a patient-centered approach in the preoperative period.

Aim: To determine the role of polymorphism of the TREM-1 gene through the changes in sTREM serum levels and evaluate their contribution to the development of MODS in patients after coronary artery bypass grafting.

Materials and Methods

Patients with coronary artery disease (CAD) who had undergone coronary artery bypass grafting (CABG) in the period from 2011 to 2012 at the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases were included in the study. The diagnosis of coronary artery disease was made in accordance with the national guidelines of the Russian Society of Cardiology. The study was performed using CABG Registry (certificate of the state registration of the database No.2012620868 «Electronic archive of patients undergoing coronary artery bypass grafting»).

The inclusion criteria were as follows: clinically and instrumentally confirmed diagnosis of coronary artery disease, angina pectoris, CHF; CABG; Caucasian race and permanent residency in the Kemerovo region; written informed consent. The exclusion criteria were as follows: a positive history of malignant tumors, autoimmune and mental diseases, acute and exacerbation of chronic infections; surgical complications in the postoperative period.

132 patients (108 (81.8%) men and 24 (18.2%) women) were included in the study group. The mean age of patients was 62 years (from 47 to 74). All patients were informed of the study design and provided written informed consent to participate in it. The study design was approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

All patients were enrolled retrospectively in two groups either with MODS or without it. The presence of

КПССЗ» в период с 2011 по 2012 гг. Диагноз ИБС выставляли в соответствии с национальными рекомендациями Российского кардиологического общества. Работу выполнили с использованием регистра коронарного шунтирования (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2012620868 «Электронный архив пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования»).

Критериями включения в исследование послужили: клинически и инструментально установленный диагноз: ИБС, стенокардия ХСН; проведенная операция КШ; принадлежность к европеоидной расе и проживание на территории Кемеровской области; наличие подписанного информированного согласия на проведение исследования. Критериями исключения были: наличие в анамнезе злокачественных опухолей, аутоиммунных и психических заболеваний, острых и обострение хронических инфекций; хирургических осложнений в послеоперационном периоде.

В группу исследования включили 132 пациента (108 (81,8%) мужчин и 24 (18,2%) женщины). Средний возраст пациентов составил 62 года (от 47 до 74). Всех пациентов предварительно ознакомили с условиями исследования и получили их добровольное информированное согласие на участие в нем. Работа была одобрена локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Учитывая течение раннего послеоперационного периода, всех пациентов ретроспективно разделили на две группы по наличию или отсутствию ПОН на основании объективных критериев состояния организма в раннем послеоперационном периоде. Динамическую оценку выраженности органной недостаточности в послеоперационном периоде проводили с использованием шкалы SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment), в которой суммарная оценка складывалась из показателей выраженности недостаточности различных систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, выделительной, пищеварительной, гемостаза и функции печени) [7, 8].

30 пациентов (22,7%), у которых в раннем послеоперационном периоде диагностировано осложненное течение раннего послеоперационного периода с клинической картиной ПОН (оценка по шкале SOFA 4 и более баллов), составили первую группу (группа с ПОН), летальность в этой группе достигла 50%. 102 пациентов (77,3%) с неосложненным течением раннего послеоперационного периода и без клинически выраженных признаков полиорганной недостаточности (оценка по шкале SOFA менее 4 баллов) включили во вторую группу (группа без ПОН). Основные клиничко-анамнестические характеристики обследуемой когорты представили в табл. 1.

Группы обследуемых, определяемые в зависимости от наличия/отсутствия ПОН, в целом на дооперационном этапе не отличались по основным клиничко-анамнестическим характеристикам (табл. 1). Вместе с тем, среди пациентов, у которых в послеоперационном периоде развилась ПОН, было статистически значимо ($p=0,010$) больше лиц с наличием в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), по сравнению с группой без ПОН.

Материалом для исследования послужила венозная кровь, взятая у пациентов натощак до опера-

MODS was confirmed using the objective criteria in the early postoperative period. The serial assessment of the severity of MODS in the postoperative period was performed using the SOFA scale (Sequential Organ Failure Assessment), where the total score consisted of the severity of failure of different organ systems (cardiovascular, respiratory, nervous, excretory, digestive, hemostasis and liver function) [7,8].

30 patients (22.7%) who had MODS in the early postoperative period (≥ 4 SOFA scores) were included in Group 1 (MODS group) with the 50% mortality rate. 102 patients (77.3%) without any major complications in the early postoperative period and without clinically significant signs of MODS (≤ 4 SOFA scores) were included in Group 2 (non-MODS group). The main clinical and demographic data of the study cohort are presented in table 1.

The data presented in Table 1 indicate that patients with MODS and without it exhibited similar clinical and demographic parameters. However, chronic obstructive pulmonary disease was more frequently detected among patients who had MODS in the postoperative period ($P=0.010$) as compared to those who did not have MODS.

After overnight fasting (12 h), the venous blood was collected using the standard technique that employs K3EDTA vacuum tubes for subsequent DNA extraction and serum clot activator tubes from all patients before surgery and one day after it.

sTREM-1 serum levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a commercial kit (Human TREM-1, R&D Systems, USA) according to the manufacturer's protocol. Optical density and concentrations were assessed with the UNIPLAN semi-automatic enzyme immunoassay analyzer (PIKON, Russia). The measurements were performed twice, before and after surgery.

Molecular genetic testing was performed with the inclusion of 8 TREM-1 polymorphic sites (SNP) (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs6917537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs6917537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs6917537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs6917537, rs3804277; rs4711668, rs9471535, rs2234237) to determine the relationships of sTREM-1 levels with TREM-1 gene polymorphism and rare alleles in separate polymorphic sites. The choice of single nucleotide polymorphic sites was due to the sufficient frequency of the alleles, the functional activity of the receptor under study and the absence of studies evaluating the role of specific polymorphic locus in the development of early postoperative complications following CABG. DNA was isolated using phenol-chloroform extraction [9]. Genotyping was performed using TaqMan genotyping assays with fluorescence-tagged probes (Applied Biosystems, USA) in a real-time polymerase chain reaction (PCR) on a ViiATM7 analyzer (Applied Biosystems, USA) according to the manufacturer's protocol. The characteristics of the TREM-1 gene polymorphic sites are presented in table 2.

Statistical analysis was performed with «Statistica 10.0» and «Prism 6» statistic software packages. Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction or Fisher's exact test with a sample size of ≤ 5 were used for the pair-wise comparison of the clinical and demographic data between the study groups. The Mann-Whitney U-test was used to compare differences between two independent groups, whereas the Wilcoxon test was used

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические характеристики обследованных больных.
Table 1. Main clinical and demographic data of the study population.

Parameters	Values of parameters in groups		P
	with MODS n (%)	without MODS n (%)	
Gender			
Females	6 (20.0)	18 (17.6)	0,980
Males	24 (80.0)	84 (82.4)	
Age, years			
<60	11 (36.7)	42 (41.2)	0,817
≥60	19 (63.3)	60 (58.8)	
Current smokers	9 (30.0)	37 (36.3)	0.677
Obesity (BMI>30 kg/m ²)	12 (40.0)	33 (32.4)	0.577
Type 2 diabetes mellitus	9 (30.0)	32 (31.4)	0.935
Arterial hypertension	27 (90.0)	94 (92.2)	1.0
Myocardial infarction	23 (76.7)	74 (72.5)	0.831
Significant heart rhythm disturbances	8 (26.7)	23 (22.5)	0.824
Brachiocephalic artery stenoses ≥50%	7 (23.3)	21 (20.6)	0.945
Ischemic stroke	5 (16.7)	9 (8.8)	0.374
Chronic cerebral ischemia	8 (26.7)	29 (28.4)	0.966
Chronic peripheral artery disease	13 (43.3)	31 (30.4)	0.271
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (13.3)	1 (1.0)	0.010
Chronic renal failure	2 (6.7)	4 (3.9)	0.892
Patients in group	30	102	

Примечание. Parameters – параметры; values of ... in groups – значения в группах; MODS – СПОН; with /without – с/без; gender – пол; females – женщины; males – мужчины; age, years – возраст, лет; current smokers – курящие; obesity (BMI) – ожирение (ИМТ); type 2 diabetes mellitus – сахарный диабет 2-го типа; arterial hypertension – артериальная гипертензия; myocardial infarction – инфаркт миокарда; significant heart rhythm disturbances – значимые нарушения ритма сердца; brachiocephalic artery stenoses – стенозы брахиоцефальных артерий; ischemic stroke острое – нарушение мозгового кровообращения (ишемическое); chronic cerebral ischemia – хр. ишемия головного мозга; chronic peripheral artery disease – хр. ишемия нижних конечностей; chronic obstructive pulmonary disease – хр. обструктивная болезнь легких; chronic renal failure – хр. почечная недостаточность.

ции и в 1-е сутки после операции в вакуумные пробирки с антикоагулянтом КЗЭДТА (для последующего выделения ДНК) и с активатором свертывания (для получения сыворотки).

Концентрацию растворимой формы sTREM-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «Human TREM-1», R&D Systems (США), предназначенных для научных исследований, согласно протоколу производителя. Учет оптической плотности и расчет концентрации проводили на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе «УНИПЛАН» («ПИКОН», Россия). Измерение производили двукратно: 1-я точка контроля — на дооперационном этапе, 2-я точка — в первые сутки после операции.

Для выявления взаимосвязи концентраций sTREM-1 с полиморфизмом гена TREM-1 и носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах, провели молекулярно-генетическое тестирование с включением 8 полиморфных сайтов (SNP) TREM-1 (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237). Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов был обусловлен достаточной для исследования частотой встречаемости аллелей, функциональной активностью исследуемого рецептора и полным отсутствием исследований, оценивающих роль того или иного полиморфного локуса в развитии ранних послеоперационных осложнений КШ. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [9]. Генотипирование осуществляли методом TaqMan с использованием флуоресцентно-меченных зондов производства компании «Applied Biosystems» (США) в формате полимеразной цепной реакции в режиме

to compare differences within the groups. Data are presented as median and interquartile range (25 Q–75 Q). ANOVA was used to compare the study groups and determine the relationships between sTREM-1 levels and the carriage of rare alleles in individual TREM-1 gene polymorphic sites. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

The following approach was used to adjust the groups for sex and age [10]:

$$\tilde{Y}_{il} = \frac{Y_{il} - \bar{Y}_1}{SD_1} SD_2 + \bar{Y}_2,$$

where — is the adjusted parameter score (Y) in Group 1 for the ith person; — mean and standard deviation for Group 1; — the same for Group 2. The adjustment for mean values, =; the adjustment for dispersions, =.

Results and Discussion

Preoperative sTREM-1 levels differed among patients who had and did not have MODS following CABG. sTREM-1 serum levels were significantly higher in patients who had MODS in the early postoperative period in comparison to those patients who did not have MODS ($P<0.0001$).

sTREM-1 serum levels increased in both groups in the early postoperative period compared to the baselines ($P<0.0001$ for the MODS group and $P<0.0001$ for the non-MODS group) (one day after the surgery). Thus, patients with MODS demon-

реального времени на анализаторе «ViiA™7» («Applied Biosystems», США) в соответствии с инструкцией производителя. Характеристику полиморфных сайтов гена TREM-1 представили в табл. 2.

Статистическую обработку результатов выполнили с помощью программы «Statistica 10.0», «Prism 6». Для попарного сравнения клинико-анамнестических характеристик между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность или точный тест Фишера при объеме выборки ≤ 5 . Значимость различий между двумя независимыми группами оценивали *U*-критерием Манна-Уитни, а внутри групп критерием Вилкоксона. Данные представили как медиану и интерквартильный размах (25 Q–75 Q). Сравнение групп, а также определение взаимосвязи концентраций sTREM-1 с носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах гена TREM-1 определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для устранения различий между группами, различающимися по полу и возрасту, использовали следующий подход [10]:

$$\tilde{Y}_{il} = \frac{Y_{il} - \bar{Y}_1}{SD_1} SD_2 + \bar{Y}_2,$$

где — скорректированное значение признака (Y) в первой группе у *i*-го индивида; — соответственно среднее значение и стандартное отклонение показателя в первой группе; — то же во второй группе. При необходимости устранения различий только средних значений, —; при необходимости устранения различий только в дисперсиях, —.

Результаты и обсуждение

Обнаружили, что еще перед хирургическим вмешательством у пациентов двух дифференцированных групп (с ПОН и без ПОН) сывороточные концентрации sTREM-1 отличались. У пациентов с проявлением клинической картины ПОН в послеоперационном периоде концентрация sTREM-1 в сыворотке крови значимо превышало содержание данного белка у пациентов без ПОН ($p < 0,0001$).

strated a 2-fold increase of sTREM-1 levels (before surgery: 307.5 (276.2; 452.7); one day after surgery: 655.3 (556.4; 782, 2), whereas patients in the non-MODS group had a 1.5-fold increase (before surgery: 155.3 (131.2; 200.6); one day after surgery: 238.9 (194.4; 326.1), respectively). The differences in sTREM-1 levels between patients in the study groups in the early postoperative period was considered as significant ($P < 0.0001$). Thus, the comparative analyses (both between the groups and within the groups) of sTREM-1 secretion at two time points revealed an increase in sTREM-1 serum levels in patients with and without MODS. These results may indicate that sTREM-1 has a prognostic value since significant differences in its serum levels have been observed at the preoperative period and have been related with dynamic effects, particularly in patients who have had MODS in the early postoperative period. Serial changes in sTREM-1 levels among patients from two study groups are presented in fig. 1.

The carriage of rare alleles in three polymorphic sites (rs2234246, rs3804277 and rs1817537) out of 8 studied TREM-1 genes was associated with high sTREM-1 serum levels among patients in the preoperative period and did not depend on the patients' group, gender or age ($P = 0.0005$). Homozygous for the T (T/T) rs2234246 minor allele of the TREM-1 gene was associated with higher sTREM-1 serum levels as compared to the C/T genotypes ($P = 0.0218$) and C/C ($P = 0.0057$) genotypes in the total sample of patients. In addition, the presence of homozygous minor alleles of two other polymorphic sites (T/T rs3804277 and G/G rs1817537) was associated with increased sTREM-1 serum levels as compared to heterozygous genotypes and homozygous genotypes — the carriers of a frequent alternative allele ($P = 0.0167$ and $P = 0.0066$, respectively). There were no relationships between the carriage of certain alleles of single nucleotide polymorphic TREM-1 sites in the total cohort of patients and sTREM-1 serum levels one day after surgery ($P > 0.05$). We may assume that in the homozygous state, the minor alleles of the three polymorphic

Таблица 2. Характеристика полиморфных сайтов гена TREM-1(6p21.1).

Table 2. Characteristics of the TREM-1 gene polymorphic sites (6p21.1).

SNP	Location	Position within genes	MAF	Nucleotide substitution	Amino acid substitution
rs1817537	41276829	intron 407-599	0.37	CCTTT [C/G] TGTTC	—
rs3804277	41277434	intron 407-1204	0.37	AGTGC[C/T]CCACC	—
rs6910730	41278895	intron 407-2665	0.27	GCAAG[A/G]AATCT	—
rs7768162	41287773	intron-64-1054	0.29	AAAAA[A/G]TAACT	—
rs2234246	41276002	3' UTR N/A	0.37	TCACC[C/T]GCTAT	—
rs4711668	41278735	intron 407-2505	0.30	CTGGA[C/T]TTTGG	—
rs9471535	41287752	intron -64-1033	0.16	ATTCC[C/T]ACTGC	—
rs2234237	41282728	exon 73	0.16	AATTA[A/T]CTGAG	Missense mutation Thr25Ser

Note. SNP – single nucleotide polymorphism; MAF – minor allele frequency in the «1000 Genomes».

Примечание. SNP (Single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм; location – позиция; position within genes – позиция в гене; MAF (Minor allele frequency) – частота минорного (редкого) аллеля в проекте «1000 Genomes»; nucleotide substitution – нуклеотидная замена; amino acid substitution – аминокислотная замена; missense mutation – миссенс-мутация.

В раннем послеоперационном периоде (1-е сутки после оперативного вмешательства) концентрации sTREM-1 в сыворотке крови пациентов обеих групп увеличились по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$ для группы с ПОН и $p < 0,0001$ для группы без ПОН). При этом у пациентов из группы с ПОН концентрации sTREM-1 увеличились более чем в 2 раза (до операции: 307,5 (276,2; 452,7); первые сутки после операции: 655,3 (556,4; 782,2)), а у пациентов без ПОН — в полтора раза (до операции: 155,3 (131,2; 200,6); первые сутки после операции: 238,9 (194,4; 326,1) соответственно). Разница в величине концентраций у пациентов двух групп в раннем послеоперационном периоде была тоже значимой ($p < 0,0001$). Таким образом, сравнение секреции sTREM-1 по двум временным точкам (как между группами, так и внутри групп) выявило увеличение концентрации sTREM-1 в сыворотке пациентов с ПОН после операции как при нормальном течении послеоперационного периода, так и у пациентов с ПОН. Полученные результаты могут указывать на прогностическую ценность маркера, демонстрирующего выраженные отличия в величине сывороточных концентраций еще на дооперационном этапе и связанные с динамическими эффектами, именно у пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде развилась ПОН. Графическое представление изменения концентраций sTREM-1 в динамике в исследуемых группах представили на рис. 1.

Определили, что носительство редких аллелей в трех полиморфных сайтах (rs2234246, rs3804277 и rs1817537) из 8 изученных гена TREM-1 связано с высоким содержанием sTREM-1 в сыворотке крови пациентов на дооперационном этапе и не зависит от группы, пола и возраста пациентов ($p = 0,0005$). Установили, что гомозиготный генотип по минорному аллелю T (T/T) rs2234246 гена TREM-1 связан с более высоким уровнем sTREM-1 в сыворотке крови в сравнении с генотипами C/T ($p = 0,0218$) и C/C ($p = 0,0057$) в общей выборке пациентов. Наличие гомозиготных минорных аллелей двух других полиморфных сайтов (T/T rs3804277 и G/G rs1817537) также ассоциировано с повышением концентрации сывороточного sTREM-1 при сравнении с гетерозиготными генотипами и гомозиготными генотипами — носителями частого альтернативного аллеля ($p = 0,0167$ и $p = 0,0066$, соответственно). Связи между носительством определенных аллелей однонуклеотидных полиморфных сайтов TREM-1 в общей когорте пациентов с сывороточными концентрациями sTREM-1 после хирургического вмешательства (1-е сутки после операции) не выявили ($p > 0,05$). Можно предположить, что в гомозиготном состоянии

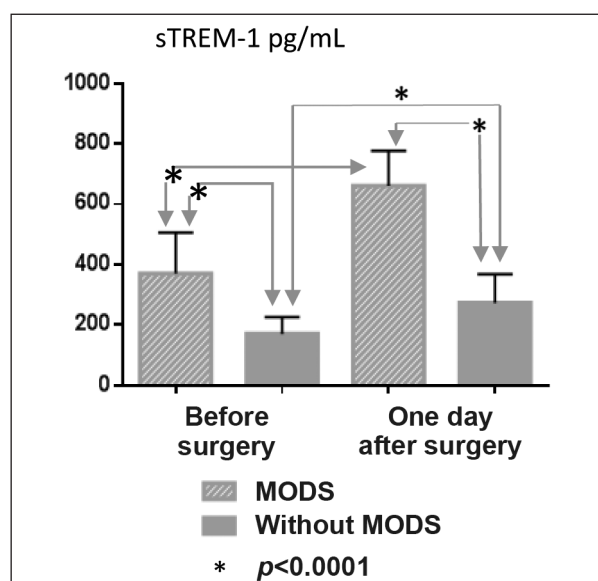


Рис. 1. Сывороточные концентрации sTREM-1 у пациентов с/без СПОН.

Fig. 1. Serial changes in sTREM-1 serum levels among patients with and without MODS.

Примечание. Для рис. 1, табл. 3: MODS – СПОН; without – без. Для рис. 1, 2, табл. 3: before surgery – до операции; one day after – 1-е сутки после.

loci of the TREM-1 gene can directly affect the expression of sTREM-1, regardless of the stressful damaging factor, including cardiac surgery. sTREM-1 serum levels of the examined patients, depending on the carriage of allelic variants of the TREM-1 gene at different time points are presented in fig. 2.

However, the observed relationships of high sTREM-1 serum levels with the carriage of rare alleles in individual polymorphic sites of the TREM-1 gene were not confirmed statistically ($P > 0.05$) for the preoperative and early postoperative periods after all the patients were assigned into the study groups according to the presence of MODS. The obtained results are related to the fact that sTREM-1 levels have not been changed significantly within the groups. The relationship between the genotype of the TREM-1 gene polymorphic variants and high sTREM-1 serum levels in the total cohort of patients at different time points (before surgery and one day after surgery) has not been found either. The obtained findings confirmed the hypothesis that none of the genotypes of the eight polymorphic loci of the TREM-1 gene control reduction of the increased sTREM-1 levels following CABG.

Nevertheless, patients with MODS who were the carriers of homozygous and heterozygous genotypes on the rare allele of rs2234246, rs1817537, rs3804277 polymorphic variants had significantly higher mean sTREM-1 serum levels in the preoperative and early postoperative period as compared to those patients without MODS. The dependence of

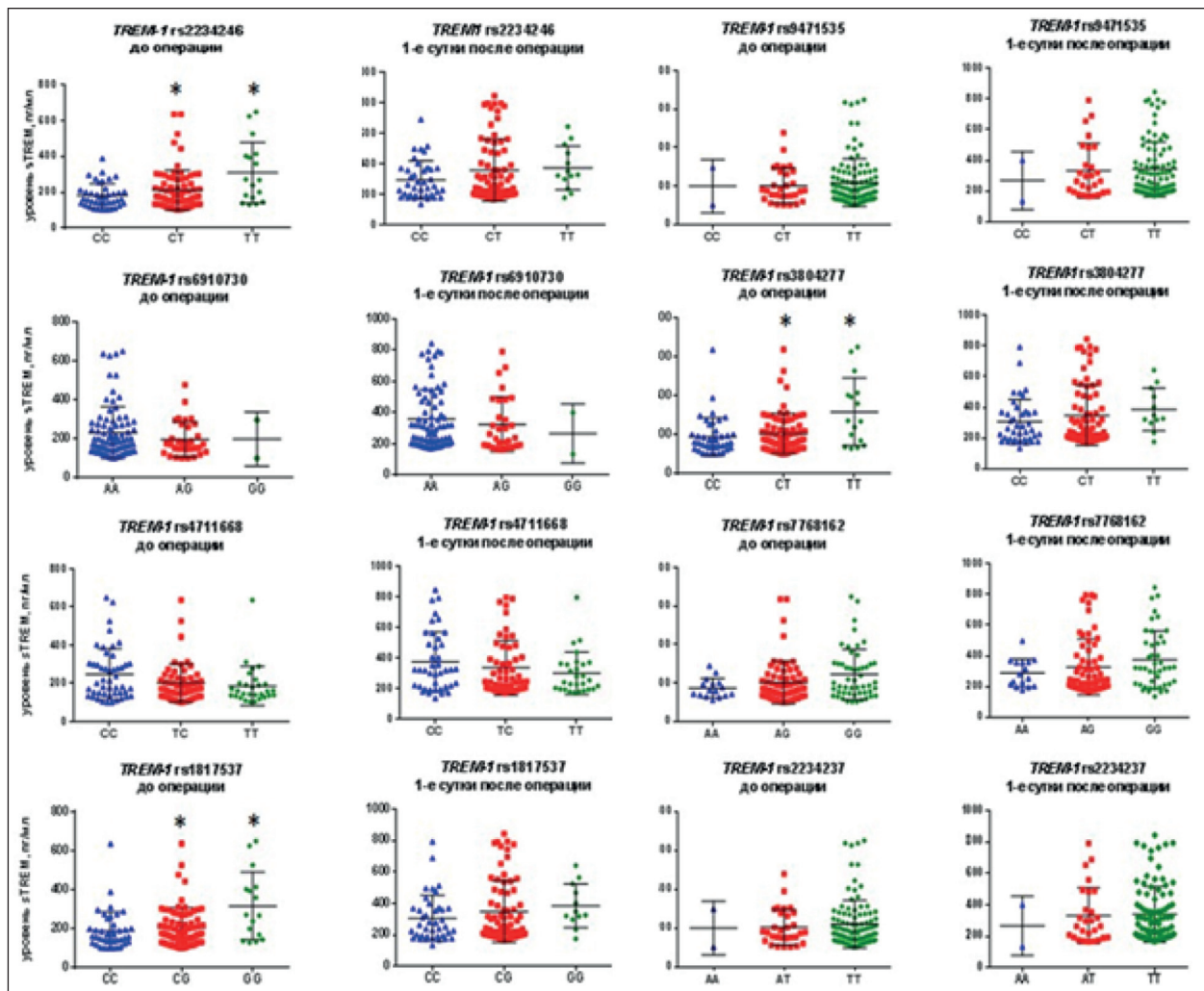


Рис. 2. Связь между генотипами полиморфных вариантов гена TREM-1 и количественным содержанием sTREM-1 в сыворотке крови.

Fig. 2. Relationships between the genotypes of the TREM-1 gene polymorphic variants and sTREM-1 serum levels.

минорные аллели трех полиморфных локусов гена TREM-1 могут непосредственно влиять на экспрессию sTREM-1 независимо от стрессового повреждающего фактора, в том числе, кардиохирургического вмешательства. Концентрации sTREM-1 в сыворотке обследованных пациентов в зависимости от носительства аллельных вариантов гена TREM-1 в разные временные точки исследования представлены на рис. 2.

Однако, полученная взаимосвязь высоких сывороточных концентраций sTREM-1 с носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах гена TREM-1 не подтверждается при статистическом анализе ($p > 0,05$) после дифференцированного разделения пациентов по группам (с ПОН или без ПОН) как на дооперационном, так и в раннем послеоперационном периодах. Полученные результаты связаны с тем, что концентрации sTREM-1 внутри групп значительно не изменялись. Не выявили значимой связи между генотипом

sTREM-1 serum levels on rs1817537, rs2234246 and rs3804277 genotypes of the TREM-1 gene in patients with a normal postoperative course and those with MODS is presented in table 3.

Previous studies have shown that sTREM-1 can be a valuable diagnostic biomarker for various infectious diseases [11–16]. It is generally assumed that receptor expression is modulated on the cell surface during active infectious invasion, then TREM-1 is released from the cell membrane by shedding and the formation of a freely circulating soluble form of sTREM-1.

It is well known that changes in sTREM-1 levels may predict the survival and mortality of patients with early signs of sepsis [17, 18, 28]. Gibot et al. found that a moderate dose of circulating sTREM-1 contributes to the survival of patients with sepsis, while high doses may predict activation of a neutrophil respiratory burst and increase the risk of death due to the hyperactivation of inflammatory mediators [19]. Thus, the authors substantiate the assumption that TREM-1 actively partici-

Таблица 3. Сывороточные концентрации sTREM-1 у пациентов с нормальным течением послеоперационного периода и с ПОН в зависимости от носительства аллельных вариантов rs1817537, rs2234246 и rs3804277 гена TREM-1.

Table 3. sTREM-1 serum levels in patients with and without MODS, depending on rs1817537, rs2234246 and rs3804277 of the TREM-1 genotype.

ID	Genotype	Values of parameters on the study stages in groups					
		Before surgery		P	One day after surgery		P
		MODS (n=30)	without MODS (n=102)		MODS (n=30)	without MODS (n=102)	
rs2234246	CC	276.2 (266; 361.1)	158 (132.5; 194.6)	0.111	592.9 (495.8; 690)	239.5 (191.5; 359.4)	0.496
	CT	303.4 (278.5; 444.3)	153.4 (128.4; 200.5)	<0.0001	721.1 (561.6; 790.6)	220.2 (194.4; 317.7)	<0.0001
	TT	415.3 (360.1; 626)	176.6 (137.4; 247.6)	0.045	566.5 (526.3; 645.2)	320.9 (227; 362.9)	0.956
rs1817537	CC	276.2 (269.4; 513.1)	153.9 (131.2; 191.9)	0.0143	690 (495.8; 795.5)	239.5 (191.5; 358.7)	0.078
	CG	301.8 (270.6; 371.3)	155.3 (128.8; 202.5)	<0.0001	696.7 (560.2; 787)	220 (194.9; 316.3)	<0.0001
	GG	415.3 (360.1; 626)	170.5 (136.4; 255.9)	0.050	566.5 (526.3; 642.5)	322.3 (266.8; 376.4)	0.999
rs3804277	CC	276.2 (269.4; 513.1)	153.9 (131.2; 191.9)	0.0143	690 (495.8; 795.5)	239.5 (191.5; 358.7)	0.078
	CT	301.8 (270.6; 371.3)	155.3 (128.8; 202.5)	<0.0001	696.7 (560.2; 787)	220 (194.9; 316.3)	<0.0001
	TT	415.3 (360.1; 626)	170.5 (136.4; 255.9)	0.050	566.5 (526.3; 642.5)	322.3 (266.8; 376.4)	0.999
rs7768162	GG	325.9 (277.9; 431)	155.7 (132.1; 202)	<0.0001	642.5 (560.2; 777.4)	291.8 (194.1; 338.4)	<0.0001
	AG	305.1 (266; 506.4)	153.9 (126.4; 195.7)	<0.0001	721.1 (550.4; 789.1)	222.6 (190.8; 311.2)	<0.0001
	AA	–	160.3 (135.2; 199.6)	–	–	267.1 (205.2; 360)	–
rs6910730	GG	–	199.6 (101.7; 297.4)	–	–	268 (135; 401)	–
	AG	300.1 (269.4; 347.2)	151.8 (121.8; 180.7)	0.0006	607.8 (494.3; 715.5)	215.2 (182.7; 313.6)	0.0005
	AA	346.9 (279.9; 527.4)	160.7 (131.9; 202.6)	<0.0001	696.7 (565.8; 787)	243.3 (200.4; 344)	<0.0001
rs2234237	AA	–	199.6 (101.7; 297.4)	–	–	268 (135; 401)	–
	AT	300.1 (269.4; 347.2)	153.4 (115.1; 183.9)	0.001	607.8 (494.3; 715.5)	235.4 (183.5; 309.4)	0.0009
	TT	346.9 (279.9; 527.4)	160.4 (131.8; 200.7)	<0.0001	696.7 (565.8; 787)	239.5 (199.8; 349.5)	<0.0001
rs9471535	CC	–	199.6 (101.7; 297.4)	–	–	268 (135; 401)	–
	CT	300.1 (269.4; 347.2)	153.4 (115.1; 183.9)	0.001	607.8 (494.3; 715.5)	235.4 (183.5; 309.4)	0.0009
	TT	346.9 (279.9; 527.4)	160.4 (131.8; 200.7)	<0.0001	696.7 (565.8; 787)	239.5 (199.8; 349.5)	<0.0001
rs4711668	CC	325.9 (277.9; 431)	151.8 (129.9; 204.2)	<0.0001	642.5 (560.2; 777.4)	263.6 (192.7; 323.6)	<0.0001
	TC	305.1 (258.7; 465)	161.6 (130.202.7)	0.0001	696.7 (548.3; 776.4)	238.2 (198.1; 316)	<0.0001
	TT	456.5 (276.2; 636.7)	145.8 (134.3; 193)	0.2827	–	239.5 (194.3; 356.1)	–

полиморфных вариантов гена TREM-1 и уровнем высоких сывороточных концентраций sTREM-1 в общей когорте пациентов в отношении временных точек (до операции и в 1-е сутки после операции). Тем самым подтверждается гипотеза о том, что ни один из генотипов 8 полиморфных сайтов гена TREM-1 не снижает увеличение уровня sTREM-1 в ответ на стресс операции.

В то же время, при сравнении групповых показателей обнаружили, что у пациентов группы с ПОН, являющихся носителями гомозиготных и гетерозиготных генотипов по редкому аллелю полиморфных вариантов rs2234246, rs1817537, rs3804277, как до операции, так и в 1-е сутки после операции, среднее значение сывороточных концентраций sTREM-1 достоверно выше по сравнению с аналогичными у пациентов без ПОН. Зависимость сывороточных концентраций sTREM-1 от генотипов rs1817537, rs2234246 и rs3804277 гена TREM-1 у пациентов с нормальным течением послеоперационного периода и с ПОН представили в табл. 3.

Ранее в исследованиях других авторов было показано, что sTREM-1 может быть ценным диагностическим биомаркером для различных инфекционных заболеваний [11–16]. Предполагается, что во время активной инфекционной инвазии экспрессия рецептора на поверхности клетки модулируется, затем

pates in the regulation of septic response. Despite the obvious effects of over-stimulation through TREM-1, recent evidences suggest that the release of sTREM-1 is necessary for successful antimicrobial responses.

Moreover, there are numerous studies comparing sTREM-1 with CRP (C-reactive protein) and PCT (procalcitonin) to determine a biomarker that better predicts the onset of sepsis [20, 21].

To date, sTREM-1 is actively involved in autoimmune diseases and inflammatory reactions. The studies demonstrating the involvement of TREM-1 in pathological conditions without underlying infectious process are of particular importance. Dai et al. focused on the estimation of the relationships between sTREM-1 serum levels and coronary artery disease. sTREM-1 serum levels were significantly lower in patients with coronary artery disease than in the control group ($P<0.001$) [22]. The authors suggested that TREM-1 may act as a vascular protective factor.

Patients ($n=280$) undergoing coronary artery bypass grafting were included in the study by Wang et al. One year after CAG, 130 patients were diagnosed with restenosis. After sTREM-1 serum levels measurements, they found that patients with restenosis had a 1.35-fold increase in sTREM-1 levels in comparison with patients without restenosis ($P=0.001$) [23].

Golovkin et al. have studied the possibility of using sTREM-1 as a marker of the severity of SIRS

происходит высвобождение TREM-1 с клеточной мембраны путем шейдинга и образование свободно циркулирующей растворимой формы sTREM-1.

Известно, что с помощью определения изменений концентрации растворимого sTREM-1 можно прогнозировать выживаемость и смертность пациентов на ранней стадии сепсиса [17, 18, 28]. В исследовании Gibot с соавторами обнаружено, что умеренная доза циркулирующего sTREM-1 способствует выживаемости при сепсисе, в то время как высокие дозы прогнозируют активацию нейтрофильного респираторного взрыва и повышение рисков летальных исходов за счет гиперактивации воспалительных медиаторов [19]. Таким образом, авторы обосновывают предположение об активном участии TREM-1 в регуляции септического ответа. Несмотря на очевидные последствия чрезмерной стимуляции через TREM-1, последние данные свидетельствуют о том, что высвобождение sTREM-1 необходимо для успешных антимикробных ответов.

Также авторы проводят работы по сравнению sTREM-1 с CRP (С-реактивный белок) и PCT (прокальцитонин) для определения биомаркера, который лучше предсказывает прогноз сепсиса [20, 21].

На сегодняшний день установлено, что sTREM-1 активно участвует в аутоиммунных заболеваниях и воспалительных реакциях. Интерес представляют работы, демонстрирующие участие TREM-1 при патологических состояниях, не имеющих в своей основе выраженного инфекционного процесса. Так в 2016 году D. Dai с соавторами провели исследование по определению связи уровня сывороточных концентраций sTREM-1 с ишемической болезнью сердца. Было определено, что сывороточные концентрации sTREM-1 были значительно ниже у пациентов с ИБС, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) [22]. Авторы предположили, что данный результат демонстрирует роль TREM-1 в качестве сосудистого защитного фактора.

В 2017 году Fang Wang с соавторами провели исследование с включением пациентов ($n=280$), подвергшихся операции коронарного шунтирования. Через год после ангиографического исследования у 130 пациентов был диагностирован рестеноз. После определения концентрации sTREM-1 в сыворотке установлено, что у пациентов с рестенозом уровень sTREM-1 в 1,35 раз выше, чем у пациентов без рестеноза ($p=0,001$) [23].

Ранее было проведено исследование о возможности использования sTREM-1 как маркера выраженности СВО и его осложнений в периоперационном периоде прямой реваску-

and its complications in the perioperative period after direct myocardial revascularization under extracorporeal circulation [4]. They found increased sTREM-1 serum levels in the early postoperative period. The obtained data on the levels increase have proved its importance in the onset of non-infectious SIRS and some other complications in patients who underwent on-pump CABG. However, an increase in sTREM-1 levels was found on day 1 and day 7 post CABG (74.98 pg/mL (58.99–107.9) vs. 101.20 pg/mL (68.45–162.55), respectively), as compared with the preoperative values (58.06 pg/mL (46.53–109.20) in patients enrolled in the group with an uncomplicated postoperative period ($n=57$). Patients with a complicated postoperative period ($n=5$) had lower preoperative sTREM-1 levels as compared to the levels measured on days one and seven after CABG (67.46 pg/mL (54.71–77.90) vs. 131.10 pg/mL (130.50–135.10) and 157.50 pg/mL (134.00–249.30), respectively). Despite a progressive increase of sTREM-1 serum levels in patients with complications, there were no significant differences found between its values on days 1 and 7 within the groups.

Nevertheless, we found that there were obvious differences in sTREM-1 levels in patients with coronary atherosclerosis in the preoperative period. The higher are sTREM-1 levels before the surgery, the greater is the likelihood of complications in the postoperative period. Moreover, we found an active increase in sTREM-1 levels in the early postoperative period, regardless of its initial levels. However, peak sTREM-1 levels were observed in patients with complicated postoperative period.

Unfortunately, we could not estimate serial changes in sTREM-1 serum levels on day 7 post surgery. The restrictions on statistical analysis were caused by high mortality rate in the MODS group accounting for 50%.

Several studies compared sTREM-1 serum levels between patients admitted to the intensive care unit with non-infectious SIRS and infection or sepsis. sTREM-1 serum levels in septic patients were significantly higher than those in patients with SIRS ($P < 0.05$) [24]. Another study reported that patients with infection also had significantly higher sTREM-1 levels than patients with SIRS ($P < 0.0001$) [25]. Thus, the authors conclude that sTREM-1 may be useful for early differentiation of the systemic inflammatory response syndrome from infection, assessment of the severity of the disease and prediction of outcomes in ICU patients with sepsis and SIRS.

The number of studies to determine the relationship of high sTREM-1 levels with the TREM-1 gene polymorphism and the carriage of rare alleles in individual polymorphic sites in any pathological processes are limited. Su et al. studied the as-

ляризации миокарда в условиях ИК [4]. В данном исследовании было зафиксировано увеличение сывороточных концентраций sTREM-1 в раннем послеоперационном периоде, которое демонстрирует свою значимость в отношении осложнений СВО неинфекционного генеза и возможных будущих осложнений у пациентов после операции КШ в условиях искусственного кровообращения. Однако, в данном исследовании увеличение концентрации sTREM-1 было зафиксировано в 1-е и на 7-е послеоперационные сутки 74,98 пг/мл (58,99–107,9) и 101,20 пг/мл (68,45–162,55) соответственно, по сравнению с дооперационным этапом, где значения составили 58,06 пг/мл (46,53–109,20) для пациентов группы с неосложненным послеоперационным периодом ($n=57$). Для пациентов с осложненным послеоперационным периодом ($n=5$) до операции значения sTREM-1 составили 67,46 пг/мл (54,71–77,90) в 1-е и на 7-е послеоперационные сутки 131,10 пг/мл (130,50–135,10) и 157,50 пг/мл (134,00–249,30), соответственно. Несмотря на то, что содержание sTREM-1 в сыворотке крови наиболее интенсивно нарастало в группе с осложнениями, тем не менее достоверных отличий между 1-и и 7-и сутками внутри групп не наблюдалось.

В нашем же исследовании продемонстрировано, что различия в содержании sTREM-1 у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий наблюдаются еще на этапе госпитализации в стационар для хирургического лечения ИБС. И чем выше концентрации sTREM-1 до операции, тем выше вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде. При этом, мы обнаружили, что не зависимо от первоначального содержания, в раннем послеоперационном периоде наблюдается активный прирост концентраций sTREM-1. Однако, и в этом случае, пиковые концентрации sTREM-1 наблюдали у пациентов с осложненным послеоперационным периодом.

Мы не смогли оценить качество изменения содержания sTREM-1 в сыворотке крови, происходящего к исходу 7-х суток. Ограничение возможностей проведения статистического анализа связаны с высоким уровнем летальности в группе с ПОН, которая достигла 50 %.

Рядом авторов было проведено исследование по сравнению сывороточных концентраций sTREM-1 между пациентами, госпитализированными в отделение интенсивной терапии, с неинфекционным СВО и инфекцией/сепсисом. Сывороточное содержание sTREM-1 у септических пациентов был значительно выше, чем у пациентов с СВО ($p<0,05$) [24]. В другом исследовании пациенты с инфекцией также имели значительно более высокие concentra-

tions of sepsis prognosis with changes in sTREM-1 serum levels and its polymorphism. Survivors had lower sTREM-1 levels ($P<0.001$). The single nucleotide polymorphic locus rs2234237 of the TREM-1 gene was significantly associated with a high risk of sepsis ($P<0.05$). Logistic regression analysis reported that sTREM-1 and rs2234237 TREM-1 may be considered as markers of the sepsis onset. However, there were no associations found between the polymorphic variant rs2234237 of the TREM-1 gene and an increase in sTREM-1 serum levels [26].

The first study [27] on the relationship of the polymorphic locus rs2234246 of the TREM-1 gene with sTREM-1 levels has been recently published. Among 10 SNPs of the TREM-1 gene studied by the authors, the minor allele T rs2234246 was associated with an increase in sTREM-1 levels in the cohort of healthy European subjects ($P=0.003$). Thus, the authors suggest that the carrying the T rs2234246 minor allele of the TREM-1 gene can be considered as a risk factor, while carrying the C allele can be considered as a protective factor.

Conclusion

This study is the first one to determine the relationship between the level of the circulating soluble TREM-1 and the polymorphic variants of the coding TREM-1 gene with the severity of MODS in patients with CAD following CABG.

This pilot study demonstrates that the levels and serial changes in sTREM-1 levels depending on the carriage of certain allelic variants in the three polymorphic loci of the TREM-1 gene (rs1817537, rs2234246, rs3804277) significantly contributes to the development of target organ dysfunctions, ultimately resulting in MODS in the early postoperative period after CABG.

Acknowledgments. The authors are grateful to Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Olga Barbarash, Director of the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, for providing all necessary resources for conducting this project, and senior researcher of the Cell Technology Laboratory, Department of Experimental and Clinical Cardiology of the Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Vera Matveeva for her assistance in conducting the research and valuable comments.

Financing. This work was supported by the Young Researchers Foundation in the Field of Biomedical Sciences (Grant No. 15-005).

Conflict of interest. Author declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article. All authors approved the final version of the manuscript.

ции sTREM-1, чем пациенты с SIRS ($p < 0,0001$) [25]. Таким образом, авторы утверждают, что sTREM-1 может быть полезным для ранней дифференциации системного воспалительного ответа от инфекции, для оценки тяжести заболевания и исхода у пациентов в хирургическом отделении интенсивной терапии не только с сепсисом, но и с СВО.

Количество работ по определению взаимосвязи высоких концентраций sTREM-1 с полиморфизмом гена TREM-1 и носительством редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах при любых патологических процессах крайне ограничено. В 2012 Л. Су с соавторами в своем исследовании изучали ассоциацию прогноза сепсиса с изменением концентрации sTREM-1 в сыворотке крови и полиморфизмом его гена. Концентрация sTREM-1 в группе выживших была статистически значимо ниже ($p < 0,001$). Однонуклеотидный полиморфный локус rs2234237 гена TREM-1 был в значительной степени связан с высоким риском развития сепсиса ($p < 0,05$). С помощью логистической регрессии было показано, что sTREM-1 и rs2234237 TREM-1 являются маркерами в прогнозе сепсиса. Тем не менее, не было обнаружено никакой связи между полиморфным вариантом rs2234237 гена TREM-1 и увеличением концентрации sTREM-1 [26].

В одной из недавних работ [27] было опубликовано первое исследование о взаимосвязи полиморфного локуса rs2234246 гена TREM-1 с содержанием sTREM-1. Среди исследованных авторами 10 SNP гена TREM-1 определено, что минорный аллель T rs2234246 был ассоциирован с увеличением концентрации sTREM-1 в когорте здорового населения европейского происхождения ($p = 0,003$). Таким образом, авторы предполагают, что носительство минорного аллеля T

rs2234246 гена TREM-1 можно рассматривать как фактор риска, в то время как носительство аллеля C может быть защитным фактором.

Заключение

В данной работе впервые определили взаимосвязь содержания циркулирующей растворимой формы TREM-1 и полиморфных вариантов кодирующего гена TREM-1 с выраженностью ПОН у пациентов с ИБС в послеоперационном периоде КШ.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что динамика концентраций растворимого TREM-1, зависящая от носительства определенных аллельных вариантов в трех полиморфных сайтах гена TREM-1 (rs1817537, rs2234246, rs3804277) вносит значимый вклад в развитие дисфункций органов-мишеней, заканчивающееся, в конечном счете, полиорганной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность директору НИИ КПССЗ профессору, члену корреспонденту РАН Барбараш Ольге Леонидовне за предоставление условий для проведения научно-исследовательской работы, а также с. н. с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ Матвеевой Вере Геннадьевне за оказанную помощь в проведении исследования и ценные комментарии.

Финансирование. Данная работа была поддержана Фондом молодых ученых в области биомедицинских наук (научный проект № 15-005).

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Hatakeyama N., Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (36): 5766-5778. DOI: 10.2174/138161282036140912122809
2. Барбараш Л. С., Григорьев Е. В., Плотников Г. П., Хаес Б. Л., Моисеев Г. В., Шукевич Д. Л., Иванов С. В., Одаренко Ю. Н. Полиорганная недостаточность после кардиохирургических вмешательств. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (5): 31-35. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-31
3. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление. 2007; 6 (4): 9-21.
4. Golovkin A. S., Matveeva V. G., Kudryavtsev I. V., Chernova M. N., Bayrakova Y. V., Shukevich D. L., Grigoriev E. V. Perioperative dynamics of TLR2, TLR4, and TREM-1 expression in monocyte subpopulations in the setting of on-pump coronary artery bypass surgery. *ISRN inflammation*, 2013.
5. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015; 16 (4): 343-353. DOI: 10.1038/ni.3123.
6. Хуторная М. В., Понасенко А. В., Головкин А. С. Триггерный рецептор экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM-1): генетический полиморфизм и роль в реализации иммунного ответа. *Медицина в Казбасе.* 2013; 12 (4): 14-18.
7. Vincent J-L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707-710

References

1. Hatakeyama N., Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (36): 5766-5778. DOI: 10.2174/138161282036140912122809
2. Barbarash L.S., Grigoryev E.V., Plotnikov G.P., Khaes B.L., Moiseyenko G.V., Shukevich D.L., Ivanov S.V., Odarenko Yu.N. Multiple organ dysfunction after cardiosurgical interventions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2010; 6 (5): 31-34. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-31 [In Russ].
3. Gusev E.Yu., Chereshev V.A., Yurchenko L.N. Systemic inflammation from the standpoint of the theory of a typical pathological process. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2007; 6 (4): 9-21. [In Russ]
4. Golovkin A. S., Matveeva V. G., Kudryavtsev I. V., Chernova M. N., Bayrakova Y. V., Shukevich D. L., Grigoriev E. V. Perioperative dynamics of TLR2, TLR4, and TREM-1 expression in monocyte subpopulations in the setting of on-pump coronary artery bypass surgery. *ISRN inflammation*, 2013.
5. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015; 16 (4): 343-353. DOI: 10.1038/ni.3123.
6. Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Golovkin A.S. Trigger receptor expressed on myeloid cells (TREM-1): genetic polymorphism and role in the implementation of the immune response. *Meditsina v Kazbasse.* 2013; 12 (4): 14-18. [In Russ]
7. Vincent J-L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707-710

8. Scott M.C. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.emc.2016.08.002.
9. Smith K., Kliko C., Cantor C. Puls-elektroforez and methods of work with the big molecules of DNA. The Analysis of the genome. Methods: the Lane with English. M: World; 1990:58-94.
10. Blumenthal M.N., Namboodiri K., Mendell N., Gleich G., Elston R.C., Yunis E. Genetic transmission of serum IgE Levels. *Am J Med Genet.* 1981;10 (3): 219-228. DOI: 10.1002/ajmg.1320100304
11. Gibot S., Cravoisy A., Levy B., Béné M.C., Faure G., Bollaert P.E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350 (5): 451-458. DOI: 10.1056/NEJMoa031544
12. Liu C.L., Hsieh W.Y., Wu C.L., Kuo H.T., Lu Y.T. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: a marker of inflammatory disease. *Respir Med.* 2007; 101 (5): 903-909. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.09.021
13. Collins C.E., La D.T., Yang H.T., Massin F., Gibot S., Faure G., Stohl W. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (11): 1768-1774. DOI: 10.1136/ard.2008.089557
14. Determann R.M., Weisfelt M., de Gans J., van der Ende A., Schultz M.J. van de Beek D. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: a biomarker for bacterial meningitis. *Intensive Care Med* 2006;32 (8): 1243-1247. DOI: 10.1007/s00134-006-0240-4
15. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa T., Mittal P., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Erez O., Gotsch F., Than N.G., Edwin S.S., Pacora P., Jodick C., Yeo L., Hassan S.S. Amniotic fluid sTREM-1 in normal pregnancy, spontaneous parturition at term and preterm, and intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23 (1): 34-47. DOI: 10.3109/14767050903009248
16. Determann R.M., van Till J.W., van Ruler O., van Veen S.Q., Schultz M.J., Boermeester M.A. sTREM-1 is a potential useful biomarker for exclusion of ongoing infection in patients with secondary peritonitis. *Cytokine.* 2009; 46 (1): 36-42. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.12.006
17. Su L.X., Feng L., Zhang J., Xiao Y.J., Jia Y.H., Yan P., Feng D., Xie L.X. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study. *Crit Care.* 2011; 15 (5): R250. DOI: 10.1186/cc10508
18. Zhang J., She D., Feng D., Jia Y., Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:53. DOI: 10.1186/1471-2334-11-53
19. Gibot S., Cravoisy A., Kolopp-Sarda M.N., Béné M.C., Faure G., Bollaert P.E., Levy B. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005; 33 (4): 792-796. DOI: 10.1097/01.CCM.0000159089.16462.4A
20. Su L., Han B., Liu C., Liang L., Jiang Z., Deng J., Yan P., Jia Y., Feng D., Xie L. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2012;12: 157. DOI: 10.1186/1471-2334-12-157
21. Brenner T., Uhle F., Fleming T., Wieland M., Schmoch T., Schmitt E., Schmidt K., Zivkovic A.R., Bruckner T., Weigand M.A., Hofer S. Soluble TREM-1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study. *Biomarkers.* 2017; 22 (1): 63-69. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1204005
22. Dai D., Xiong W., Fan Q., Wang H., Chen Q., Shen W., Zhang R., Ding F., Lu L., Tao R. Association of decreased serum sTREM-1 level with the severity of coronary artery disease: Inhibitory effect of sTREM-1 on TNF- α - and oxLDL-induced inflammatory reactions in endothelial cells. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (37): e4693. DOI: 10.1097/MD.0000000000004693
23. Wang F., Li C., Ding F.H., Shen Y., Gao J., Liu Z.H., Chen J.W., Zhang R.Y., Shen W.F., Wang X.Q., Lu L. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2017; 267: DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.015
24. Oku R., Oda S., Nakada T.A., Sadahiro T., Nakamura M., Hirayama Y., Abe R., Tateishi Y., Ito M., Iseki T., Hirasawa H. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. *Cytokine.* 2013;61 (1): 112-117. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.09.003
25. Rivera-Chavez E.A., Minei J.P. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is an early marker of infection in the surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt).* 2009; 10 (5): 435-439. DOI: 10.1089/sur.2009.030
26. Su L., Liu C., Li C., Jiang Z., Xiao K., Zhang X., Li M., Yan P., Feng D., Xie L. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. *Inflammation.* 2012; 35 (6): 1833-1843. DOI: 10.1007/s10753-012-9504-z
27. Aldasoro Arguinano A.A., Dadé S., Stathopoulou M., Derive M., Coumba Ndiaye N., Xie T., Masson C., Gibot S., Visvikis-Siest S. TREM-1 SNP rs2234246 regulates TREM-1 protein and mRNA levels and is associated with plasma levels of L-selectin. *PLoS One.* 2017;12 (8): e0182226. DOI: 10.1371/journal.pone.
28. Charles P.E., Noel R., Massin F., Guy J., Bollaert P.E., Quenot J.P., Gibot S. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *BMC Infect Dis.* 2016;16 (1): 559. DOI: 10.1186/s12879-016-1893-4
8. Scott M.C. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.emc.2016.08.002.
9. Smith K., Kliko C., Cantor C. Puls-elektroforez and methods of work with the big molecules of DNA. The Analysis of the genome. Methods: the Lane with English. M: World; 1990:58-94.
10. Blumenthal M.N., Namboodiri K., Mendell N., Gleich G., Elston R.C., Yunis E. Genetic transmission of serum IgE Levels. *Am J Med Genet.* 1981;10 (3): 219-228. DOI: 10.1002/ajmg.1320100304
11. Gibot S., Cravoisy A., Levy B., Béné M.C., Faure G., Bollaert P.E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350 (5): 451-458. DOI: 10.1056/NEJMoa031544
12. Liu C.L., Hsieh W.Y., Wu C.L., Kuo H.T., Lu Y.T. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions: a marker of inflammatory disease. *Respir Med.* 2007; 101 (5): 903-909. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.09.021
13. Collins C.E., La D.T., Yang H.T., Massin F., Gibot S., Faure G., Stohl W. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (11): 1768-1774. DOI: 10.1136/ard.2008.089557
14. Determann R.M., Weisfelt M., de Gans J., van der Ende A., Schultz M.J. van de Beek D. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1: a biomarker for bacterial meningitis. *Intensive Care Med* 2006;32 (8): 1243-1247. DOI: 10.1007/s00134-006-0240-4
15. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa T., Mittal P., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Erez O., Gotsch F., Than N.G., Edwin S.S., Pacora P., Jodick C., Yeo L., Hassan S.S. Amniotic fluid sTREM-1 in normal pregnancy, spontaneous parturition at term and preterm, and intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23 (1): 34-47. DOI: 10.3109/14767050903009248
16. Determann R.M., van Till J.W., van Ruler O., van Veen S.Q., Schultz M.J., Boermeester M.A. sTREM-1 is a potential useful biomarker for exclusion of ongoing infection in patients with secondary peritonitis. *Cytokine.* 2009; 46 (1): 36-42. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.12.006
17. Su L.X., Feng L., Zhang J., Xiao Y.J., Jia Y.H., Yan P., Feng D., Xie L.X. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study. *Crit Care.* 2011;15 (5): R250. DOI: 10.1186/cc10508
18. Zhang J., She D., Feng D., Jia Y., Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:53. DOI: 10.1186/1471-2334-11-53
19. Gibot S., Cravoisy A., Kolopp-Sarda M.N., Béné M.C., Faure G., Bollaert P.E., Levy B. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005; 33 (4): 792-796. DOI: 10.1097/01.CCM.0000159089.16462.4A
20. Su L., Han B., Liu C., Liang L., Jiang Z., Deng J., Yan P., Jia Y., Feng D., Xie L. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2012; 12: 157. DOI: 10.1186/1471-2334-12-157
21. Brenner T., Uhle F., Fleming T., Wieland M., Schmoch T., Schmitt E., Schmidt K., Zivkovic A.R., Bruckner T., Weigand M.A., Hofer S. Soluble TREM-1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study. *Biomarkers.* 2017; 22 (1): 63-69. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1204005
22. Dai D., Xiong W., Fan Q., Wang H., Chen Q., Shen W., Zhang R., Ding F., Lu L., Tao R. Association of decreased serum sTREM-1 level with the severity of coronary artery disease: Inhibitory effect of sTREM-1 on TNF- α - and oxLDL-induced inflammatory reactions in endothelial cells. *Medicine (Baltimore).* 2016;95 (37): e4693. DOI: 10.1097/MD.0000000000004693
23. Wang F., Li C., Ding F.H., Shen Y., Gao J., Liu Z.H., Chen J.W., Zhang R.Y., Shen W.F., Wang X.Q., Lu L. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2017; 267: DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.015
24. Oku R., Oda S., Nakada T.A., Sadahiro T., Nakamura M., Hirayama Y., Abe R., Tateishi Y., Ito M., Iseki T., Hirasawa H. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. *Cytokine.* 2013;61 (1): 112-117. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.09.003
25. Rivera-Chavez E.A., Minei J.P. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is an early marker of infection in the surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt).* 2009; 10 (5): 435-439. DOI: 10.1089/sur.2009.030
26. Su L., Liu C., Li C., Jiang Z., Xiao K., Zhang X., Li M., Yan P., Feng D., Xie L. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. *Inflammation.* 2012; 35 (6): 1833-1843. DOI: 10.1007/s10753-012-9504-z
27. Aldasoro Arguinano A.A., Dadé S., Stathopoulou M., Derive M., Coumba Ndiaye N., Xie T., Masson C., Gibot S., Visvikis-Siest S. TREM-1 SNP rs2234246 regulates TREM-1 protein and mRNA levels and is associated with plasma levels of L-selectin. *PLoS One.* 2017;12 (8): e0182226. DOI: 10.1371/journal.pone.
28. Charles P.E., Noel R., Massin F., Guy J., Bollaert P.E., Quenot J.P., Gibot S. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *BMC Infect Dis.* 2016;16 (1): 559. DOI: 10.1186/s12879-016-1893-4

Поступила 24.01.19

Received 24.01.19

Скрининговые критерии полиорганной недостаточности после абдоминальных операций (клиническое исследование)

С. А. Точило¹, А. В. Марочков¹, В. А. Ливинская²

¹ Могилевская областная больница,
Республика Беларусь, 212026, г. Могилев, ул. Бялыницкого-Бирули, д. 12

² Белорусско-российский университет,
Республика Беларусь, 212000, г. Могилев, проспект Мира, д. 43

Screening Criteria for Multiple Organ Dysfunction after Abdominal Surgery (Clinical Research)

Sergey A. Tachyla¹, Alexey V. Marochkov¹, Viktoriya A. Livinskaya²

¹ Mogilev Regional Hospital,
12 Byalynitsky-Biruli Str., 212026 Mogilev, Belarus

² Belarusian-Russian University,
43 Mira Ave, 212000 Mogilev, Belarus

Цель исследования: определение возможности применения С-реактивного белка (СРБ) и холестерина, как скрининговых биохимических маркеров развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств.

Материалы и методы. Провели проспективное исследование (случай-контроль) у 192 пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации после абдоминальных хирургических вмешательств. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа ($n=95$) — пациенты без СПОН, 2-я группа ($n=97$) — пациенты с наличием СПОН. Определение признаков СПОН проводили на основании критериев, установленных согласительной конференцией SCCM/ESICM в 2001 г. В первые 3-е суток после операции определяли содержание общего холестерина и СРБ, тяжесть состояния пациентов по прогностическим шкалам SOFA и Apache III. Методом логистического регрессионного анализа оценили 5 моделей прогнозирования СПОН с использованием показателей содержания общего холестерина, СРБ, холестерина и СРБ одновременно, а также шкал SOFA и Apache III.

Результаты. Выявили, что уровень холестерина во 2-й группе статистически значимо ниже, чем в 1-й группе — 3,13 (2,6–3,74) против 4,09 (3,26–5,01) ммоль/л ($p<0,05$). Отметили статистически значимое увеличение содержания СРБ во 2-й группе по сравнению с 1-й группой — 168,7 (90,2–247,2) против 85,9 (35,6–172,6) мг/л ($p<0,05$). Установили значения площадей AUC, чувствительности и специфичности исследуемых моделей и шкал: с использованием показателей содержания общего холестерина — AUC 0,679; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,625–0,732; СРБ — AUC 0,67; 95% ДИ 0,6–0,74; холестерина и СРБ одновременно — AUC 0,819; 95% ДИ 0,721–0,917; SOFA — AUC 0,786; 95% ДИ 0,744–0,829 и Apache III — AUC 0,631; 95% ДИ 0,582–0,68. Оптимальный порог составил для холестерина — 3,4 ммоль/л, для СРБ — 96,5 мг/л.

Заключение. Контроль содержания общего холестерина и СРБ, позволяет использовать их как скрининг для прогнозирования развития СПОН в первые 3-е суток после абдоминальных хирургических вмешательств. С помощью всех указанных моделей может быть рассчитана вероятность развития СПОН у пациента в зависимости от численного значения фактора.

Ключевые слова: синдром полиорганной недостаточности; скрининг; холестерин; С-реактивный белок; Sequential Organ Failure Assessment; SOFA; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III; Apache III

Objective: to determine the feasibility of using C-reactive protein (CRP) and cholesterol levels as biochemical screening markers for multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in patients after abdominal surgery.

Materials and methods. A prospective case-control study was performed in 192 patients who received treatment at the Intensive Care Unit (ICU) after abdominal surgery. Patients were classified into two groups: Group 1 ($n=95$) of patients without MODS and Group 2 ($n=97$) of patients with MODS. The signs of MODS were identified based on 2001 SCCM/ACCP consensus conference criteria. During the first three post-operative days, total cholesterol and CRP levels were measured, and severity was assessed using prognostic scoring systems (SOFA and Apache III). Logistic regression analysis was used to evaluate five MODS prediction models based on total cholesterol levels, CRP levels, a combination of cholesterol and CRP levels as well as SOFA and Apache III scores.

Адресс для корреспонденции:

Сергей Анатольевич Точило
E-mail: tsa80@inbox.ru

Correspondence to:

Sergey A. Tochilo
E-mail: tsa80@inbox.ru

Results. Cholesterol levels in Group 2 were found to be significantly lower than those in Group 1 (3.13 (2.6–3.74) mmol/l vs 4.09 (3.26–5.01) mmol/l; $P < 0.05$). Significantly increased CRP levels in Group 2 compared to Group 1 were found (168.7 (90.2–247.2) mg/l vs 85.9 (35.6–172.6) mg/l; $P < 0.05$). AUC, sensitivity, and specificity values were determined for the study models and scales based on total cholesterol levels (AUC 0.679; 95% confidence interval (CI) 0.625–0.732), CRP levels (AUC 0.67; 95% CI 0.6–0.74), a combination of cholesterol and CRP levels (AUC 0.819; 95% CI 0.721–0.917), SOFA score (AUC 0.786; 95% CI 0.744–0.829), and Apache III score (AUC 0.631; 95% CI 0.582–0.68). The optimal threshold was 3.4 mmol/l and 96.5 mg/l for cholesterol and CRP levels, respectively.

Conclusion. Total cholesterol and CRP monitoring revealed them as screening biomarkers informative for predicting MODS within the first three days after abdominal surgery. Using all these models, the probability of MODS development in a patient can be calculated as a function of the numerical value of the biomarker.

Keywords: multiple organ dysfunction syndrome; screening, cholesterol; C-reactive protein; Sequential Organ Failure Assessment; SOFA; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III; Apache III

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-61-72

Введение

Увеличение количества операций у лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями является мировой тенденцией в абдоминальной хирургии. Вследствие этого возрастает риск развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), который значительно повышает вероятность летального исхода, и остается актуальной проблема выбора лабораторных маркеров для прогнозирования вероятности развития СПОН [1, 2]. Раннее выявление таких пациентов и оценка прогностических рисков обеспечивает их своевременную госпитализацию в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) и незамедлительное начало интенсивной терапии.

Для определения риска развития СПОН созданы такие прогностические шкалы, как APACHE I–III, SUPPORT, HIS, TISS, POSSUM, SAPS I–II, RAPS и др. [3–9]. Однако их применение ограничивают экономические причины и необходимость определения большого числа клинических и лабораторных показателей. Для этих же целей существует большое количество лабораторных тестов (например, с использованием показателей содержания прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, фактора некроза опухоли- α , лейкоцитарного индекса, альбумина, холестерина и др.) [10–18]. Однако их информативность у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств оценивается неоднозначно [19–21]. Ранние диагностические критерии СПОН неспецифичны и могут быть расценены как проявления стрессового ответа организма на хирургическое вмешательство [22, 23]. Существует необходимость выявления скрининговых лабораторных маркеров СПОН у пациентов после абдоминальных операций, которые отличались бы приемлемой чувствительностью и специфичностью. Учитывая простоту и экономичность выполнения анализа, нами в качестве подобных критериев выбраны СРБ и холестерин.

Introduction

The increasing number of surgical procedures in elderly and senile patients with comorbidities is a world-wide trend in abdominal surgery. It leads to an increased risk of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), which results in a significantly higher probability of death, therefore the issue of selecting laboratory markers for predicting the probability of MODS remains challenging [1, 2]. The early identification of such patients and prognostic risk assessment ensures the timely admission to the intensive care unit (ICU) and immediate initiation of intensive therapy.

To determine the risk of MODS, prognostic scoring systems (e.g. APACHE I–III, SUPPORT, HIS, TISS, POSSUM, SAPS I–II, RAPS, etc.) have been developed [3–9]. However, their use is restricted by both economic reasons and the need to measure a large number of clinical and laboratory parameters. Numerous laboratory tests are available for the same purpose (e.g. using procalcitonin, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, or tumor necrosis factor- α levels, leukocyte index, albumin or cholesterol levels, etc.) [10–18]. However, their informative value in patients after abdominal surgery is debatable [19–21]. Early diagnostic criteria for MODS are non-specific and can be considered as manifestations of the body's response to surgical stress [22, 23]. There is a need for establishing laboratory screening markers for MODS in patients after abdominal surgery that have acceptable sensitivity and specificity. Given the simplicity and cost-effectiveness of the assay, we chose CRP and cholesterol levels as the possible criteria/biomarkers.

This study was performed to determine the feasibility of using CRP and cholesterol levels as biochemical screening markers for MODS in patients after abdominal surgery.

Materials and Methods

A prospective case-control study was performed in patients who received treatment at the ICU of the Healthcare Institution «Mogilev Regional Hospital» in the period

Целью исследования — определение возможности применения СРБ и холестерина, как скрининговых биохимических маркеров развития СПОН у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств.

Материал и методы

Провели проспективное исследование (случай-контроль) у пациентов, находившихся на лечении в ОАР УЗ «Могилевская областная больница» с февраля 2014 г. по октябрь 2017 г. Исследование было одобрено комитетом по этике (протокол №1 от 6.02.2014 г.), у всех пациентов получили информированное согласие.

Критерии включения: 1) перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости; 2) пациенты обоего пола; 3) возраст старше 18 лет; 4) госпитализация в послеоперационном периоде в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР).

Критерии исключения: 1) хроническая недостаточность сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, 2) хроническая недостаточность дыхательной системы в стадии декомпенсации, 3) внегоспитальная пневмония или туберкулез легких, 4) хроническая болезнь почек 5 стадии с проведением гемодиализа, 5) цирроз печени и хроническая печеночная недостаточность, 6) иммунодефицитные состояния, 7) прием глюкокортикоидных препаратов, 8) ВИЧ-инфекция, 9) онкологические заболевания, 10) гематологические заболевания (лимфома, лейкоз, миеломная болезнь).

На соответствие критериям включения/исключения оценили 233 пациента. В итоге, в исследование включили 192 пациента, из них 102 (53%) мужчин и 90 (47%) женщин, в возрасте $57,6 \pm 15,6$ лет, масса тела в среднем составила $80,4 \pm 18,2$ кг, рост — $168,5 \pm 6,1$ см. Ретроспективно всю выборку разделили на две группы: 1-я группа ($n=95$) — пациенты без развития полиорганной недостаточности; 2-я группа ($n=97$) — пациенты с наличием СПОН. Группы не различались по полу, возрасту, массе тела, росту, показателям экстренных и плановых оперативных вмешательств (табл. 1).

Нозологию в группах представили в табл. 2.

В 1-й группе пациентам было выполнено 87 лапаротомий, 3 лапароскопические операции и 5 пункционных дренирований жидкостных образований под УЗИ контролем, во 2-й группе пациентам было выполнено 4 пункционных дренирования жидкостных образований под УЗИ контролем, 4 лапароскопические операции и 89 лапаротомий, из которых 4 пациентам потребовалось проведение релапаротомии I, 1 пациенту — релапаротомии II, а 8 пациентам предварительно выполняли чрезкожное пункционное дренирование.

Из пациентов 2-й группы 36 человек (37,1%) умерли, в 1-й группе умерших не было.

Признаки СПОН определяли на основании наличия 2 и более критериев, установленных согласительной конференцией SCCM/ESICM в 2001 г. [24], а именно: артериальная гипотония (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.) или необходимость в вазопрессорной/инотропной поддержке; артериальная гипоксемия (PaO_2/FiO_2 менее 300

from February 2014 to October 2017. The study was approved by the Ethics Committee (Minutes No. 1 dated 06.02.2014), and all patients had provided written informed consents.

The inclusion criteria were: 1) abdominal surgery undergone; 2) patients of both sexes; 3) aged ≥ 18 years; 4) post-operative stay at the ICU.

The exclusion criteria were: 1) chronic decompensated cardiovascular failure; 2) chronic decompensated respiratory failure; 3) community-acquired pneumonia or pulmonary tuberculosis; 4) stage 5 chronic kidney disease and undergoing haemodialysis; 5) liver cirrhosis or chronic hepatic failure; 6) immunodeficiencies; 7) glucocorticoid therapy; 8) HIV infection; 9) oncological diseases; or 10) hematological diseases (lymphoma, leukaemia, or myeloma).

233 patients were evaluated for inclusion. Of these, 192 patients were enrolled: 102 (53%) males and 90 (47%) females aged 57.6 ± 15.6 years; the mean body weight was 80.4 ± 18.2 kg, and the mean height was 168.5 ± 6.1 cm. The entire study population was divided into two groups: Group 1 ($n=95$) of patients without MODS and Group 2 ($n=97$) of patients with MODS (table 1).

Table 2 shows medical conditions in the groups.

In Group 1, patients underwent 87 laparotomies, three laparoscopic surgeries and five US-guided puncture drainages of fluid-filled lesions; in Group 2, patients underwent four US-guided puncture drainages of fluid-filled lesions, four laparoscopic surgeries, and 89 laparotomies, of which four patients required re-laparotomy I, one patient required re-laparotomy II, and 8 patients underwent previous transcatheter puncture drainage.

There were 36 (37.1%) fatal cases and no fatal cases in Group 2 and Group 1, respectively.

The features of MODS were identified based on the presence of two or more criteria according to 2001 SCCM/ACCP consensus conference [24], namely: arterial hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg) or the need for inotropes/vasodilators; arterial hypoxemia ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg); oliguria (urine output < 0.5 ml/kg/h for two hours) or creatinine > 180 μ mol/l; coagulation abnormalities (international normalized ratio > 1.5 or activated partial thromboplastin time (APTT) > 60 s); thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/l$); ileus; hyperbilirubinemia (total bilirubin > 70 μ mol/l); persistent hyperglycaemia > 7.7 mmol/l in the absence of diabetes; or altered mental status.

During the first three days of post-operative ICU stay, total cholesterol and CRP levels were daily measured. Blood samples from the peripheral vein were harvested between 8 A.M. and 9 A.M. in the fasting state. Infusion therapy, parenteral nutrition, and hypolipidemic medication were excluded. AU 680 clinical chemistry analyzer (Beckman Coulter, USA) was used. The severity of the patient's condition was evaluated using two prognostic scales: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (Apache III). To measure the clinical and laboratory parameters included in the abovementioned scales, medical monitor «Integral 12-06» (Integral, Republic of Belarus), XP-300 (Sysmex Corporation, Japan), AU 680 (Beckman Coulter, USA), and ABL 800 FLEX (Radiometer Medical, Denmark) analyzers were used.

All patients received the intensive therapy according to clinical protocols, and in Group 2 treatment of pa-

Таблица 1. Характеристика пациентов.**Table 1. Characteristics of the patients.**

Parameters	Values of parameters in groups		P
	1 st , n=95	2 nd , n=97	
Gender			
male, n (%)	53 (51.5)	47 (52.8)	0.85
female, n (%)	50 (48.5)	42 (47.2)	
Age, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	55.1±14.1	56.6±15.4	0.55
Body weight, kg (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	80.4±19.2	79.3±17.8	0.65
Height, cm (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	169.1±6.5	167.4±5.9	0.1
Surgeries			
planned (n,%)	42 (40,8)	32 (36,0)	0.49
emergency (n, %)	61 (59,2)	57 (64,0)	
SOFA, points (Me [25% 75%])	2 (1–3)	3 (2–6)*	< 0.0001
Apache III, points (Me [25% 75%])	33.5 (23.9–43.1)	40.5 (35.7–61.6)*	< 0.0001

Note. * – statistically significant differences vs. the 1st group ($P < 0.05$)

Примечание. Parameters – параметры; value of...in the groups – значения ... в группах; gender, male/female – пол, мужской/женский; age, years – возраст, лет; body weight – масса тела; height – рост; surgeries – операции; planned/emergency – плановые/экстренные; points – баллы. * – статистически значимые отличия от 1-й группы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Распределение пациентов по нозологии.**Table 2. Patient distribution by nosology.**

Nosology	Number of patients per group	
	1 st , n=95	2 nd , n=97
Gastric ulcer and/or duodenal ulcer complicated by bleeding, perforation, or penetration	8	12
Pyloric stenosis	3	3
Acute and chronic cholecystitis	20	21
Cholelithiasis and obstructive jaundice	16	7
Postcholecystectomy syndrome	5	3
Acute and chronic pancreatitis	15	34
Post-operative ventral hernia, including incarcerated hernia	15	5
Acute intestinal obstruction	8	3
Peritonitis	–	5
Other	5	4

Примечание. Number of patients per group – число пациентов в группе; gastric ulcer and/or duodenal ulcer complicated by bleeding, perforation, or penetration – язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением, перфорацией или пенетрацией; pyloric stenosis – стеноз выходного отдела желудка; acute and chronic cholecystitis – острый и хронический холецистит; cholelithiasis and obstructive jaundice – холедохолитиаз и механическая желтуха; postcholecystectomy syndrome – постхолецистэктомический синдром; acute and chronic pancreatitis – острый и хронический панкреатит; post-operative ventral hernia, including incarcerated hernia – послеоперационная вентральная грыжа, в т. ч. ущемленная; acute intestinal obstruction – острая кишечная непроходимость; peritonitis – перитонит; other – прочие.

мм.рт.ст.); олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение двух часов) или креатинин >180 мкмоль/л; коагуляционные нарушения (международное нормализованное отношение $>1,5$ или активированное частичное тромбопластиновое время >60 сек); тромбоцитопения ($<100 \times 10^9$ /л); энтеральная недостаточность; гипербилирубинемия (общий билирубин >70 мкмоль/л); стойкая гипергликемия $>7,7$ ммоль/л при отсутствии сахарного диабета; нарушения ментального статуса.

В первые 3-е суток лечения в ОАР после операции ежедневно определяли содержание общего холестерина и СРБ. Взятие крови из периферической вены производили в промежутке между 8.00 до 9.00 часами, натощак. При этом исключали проведение инфузионной терапии и парентерального питания, а также прием гиполипидемических препаратов. Использовали биохимический анализатор AU 680 (Beckman Coulter, США). Также производили оценку тяжести состояния пациентов по двум прогностическим шкалам: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) и Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (Apache III). Для измерения клинико-лабора-

tients followed the international recommendations [25, 26]. Patients with localized sites of infection were admitted to the ICU after surgical sanitation. Thereafter, they underwent daily examinations by the surgeon, and measures were taken to further treat the source of infection. The biomaterial for bacterial culturing was collected intraoperatively before the antibacterial therapy initiation. For instant pathogen detection, bacterioscopy of the biomaterial was performed on the first day. Empirical antibiotic therapy was prescribed in accordance to clinical protocols. After no more than five days, it was replaced by targeted antibacterial therapy based on bacteriological findings. The patients showing signs of hypovolaemia and hypoperfusion on the first day received infusion therapy until hemodynamic targets were achieved; crystalloids and albumin were administered. Subsequently, infusion therapy and parenteral nutrition were prescribed to the extent necessary to maintain a zero fluid balance. Norepinephrine was a drug of choice in unstable haemodynamics. Epinephrine and dobutamine were also used where medically required. During mechanical ventilation, a «recruitment maneuver» was regularly performed, and sedation and anesthesia were provided.

торных показателей, входящих в указанные шкалы, применяли медицинский монитор «Интеграл 12-06» (Интеграл, Республика Беларусь), анализаторы XP-300 (Sysmex Corporation, Япония), AU 680 (Beckman Coulter, США), ABL 800 FLEX (Radiometer Medical, Дания).

Интенсивную терапию пациентам проводили в соответствии с клиническими протоколами, а пациентам 2-й группы — также с учетом международных рекомендаций [25, 26]. Пациенты с наличием очага инфекции поступали в ОАР после хирургической санации. В дальнейшем они ежедневно осматривались хирургом и выполнялись меры, направленные на дальнейшее лечение очага инфекции. Забор биоматериала для бактериологического исследования производили интраоперационно до начала антибактериальной терапии. С целью экспресс-диагностики возбудителя инфекции в 1-е сутки производили бактериоскопию биоматериала. Эмпирическую антибактериальную терапию назначали в соответствии с клиническими протоколами. Не более 5 суток спустя ее сменяли целенаправленной антибактериальной терапией, с учетом результатов бактериологических исследований. Пациентам с признаками гиповолемии и гипоперфузии в 1-е сутки проводили инфузионную терапию до достижения целевых показателей гемодинамики, применяли кристаллоидные препараты и альбумин. В дальнейшем инфузионную терапию и парентеральное питание проводили в объеме, необходимом для поддержания нулевого баланса жидкости. При нестабильной гемодинамике базовым препаратом был норадреналин. Также, по показаниям, применяли адреналин и добутамин. При проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) регулярно проводили «рекрутмент-маневр», а также обеспечивали седацию и обезболивание. При наличии показаний пациентам применяли методы экстракорпоральной детоксикации (постоянная вено-венозная гемофильтрация, гемодиализ, плазмаферез).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Ms Excel и Statistica 7.0. Соответствие показателей закону нормального распределения определяли по критериям Шапиро–Уилкса и Колмогорова–Смирнова. Данные представили в виде среднего значения и стандартного отклонения (нормальное распределение), медианы и квартилей (распределение отличное от нормального), количества и доли (категориальные величины). Для сравнения независимых выборок применяли критерии *t*-тест или Манна–Уитни, для категориальных величин — критерий Хи-квадрат. Уровень статистической значимости считали как $p < 0,05$.

Для оценки апостериорной вероятности принадлежности пациента к определенной группе применяли инструмент логистической регрессии. С помощью метода максимального правдоподобия оценили коэффициенты пяти уравнений логистической регрессии.

Оценивали модели логистической регрессии вида:

$$P(Z) = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$

где Z является линейной функцией объясняющих переменных:

Where medically required, extracorporeal blood purification was used (continuous veno-venous haemofiltration, haemodialysis, or plasmapheresis).

Statistical data processing was performed using the Excel and Statistica 7.0 software package. Normal distribution of the data was verified by Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Data is shown as mean values and standard deviations (normal distribution of variables), median values and quartiles (distribution of variables distinct from normal), and numbers and percentages (for categorical data). The *t*-test or Mann-Whitney test were used to compare independent samples; for categorical data, the Chi-square test was employed. The differences were considered significant at $P < 0.05$.

To assess a posterior probability of a patient belonging to a specific group, a logistic regression tool was used. The coefficients of five logistic regression equations were estimated by maximum likelihood.

A logistic regression model written as

$$P(Z) = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$

was estimated, where Z is a linear function of explicative variables:

$$Z_1 = c_1 + \beta_1 \cdot Chol;$$

$$Z_2 = c_2 + \beta_2 \cdot CRP;$$

$$Z_3 = c_3 + \beta_3 \cdot Chol + \beta_4 \cdot CRP;$$

$$Z_4 = c_4 + \beta_4 \cdot Sofa;$$

$$Z_5 = c_5 + \beta_5 \cdot Ap3.$$

To introduce factors into the equation, we used the following notation: Const — constant term of the model; Chol — total cholesterol level; CRP — C-reactive protein level; Sofa — SOFA score; Ap3 — Apache-III score.

The goodness-of-fit of the models with the observed rates in the study population was evaluated using the Hosmer-Lemeshow test. To determine the diagnostic utility, a receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted, and an area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and the optimal threshold were calculated for each marker.

Results and Discussion

Apache III and SOFA scores during the first three post-operative days were significantly higher in Group 2 ($P < 0.05$, table 1).

Patients in Group 2 required treatment for organ dysfunction. Unstable haemodynamics occurred in 39 patients (40.2%). They received norepinephrine at an average dose of $0.08 \pm 0.05 \mu\text{g/kg/min}$ and/or dobutamine at $2.6 \pm 0.4 \mu\text{g/kg/min}$, and/or epinephrine at $0.06 \pm 0.04 \mu\text{g/kg/min}$. 12 patients required two medicinal products, and one patient required three medicinal products. In Group 2, mechanical ventilation was performed in 45 patients (46.4%). In Group 1, 15 patients (15.8%) required short-term (less than 24 hours) mechanical ventilation in the post-operative period. Renal replacement therapy was used in 24 patients in Group 2 (24.7%). Signs of hepatic dysfunction were seen in 14 patients

$$\begin{aligned}
Z_1 &= c_1 + \beta_1 \cdot \text{Chol}; \\
Z_2 &= c_2 + \beta_2 \cdot \text{CRP}; \\
Z_3 &= c_3 + \beta_3 \cdot \text{Chol} + \beta_4 \cdot \text{CRP}; \\
Z_4 &= c_4 + \beta_4 \cdot \text{Sofa}; \\
Z_5 &= c_5 + \beta_5 \cdot \text{Ap3}.
\end{aligned}$$

Использовали следующие обозначения для введения факторов в уравнение: Const — свободный член в модели; Chol — результат анализа на общий холестерин; CRP — результат анализа на С-реактивный белок; Sofa — количество баллов при оценке по шкале Sofa; Ap3 — количество баллов при оценке по шкале Apache-III.

Оценку согласия моделей с реально существующими в выборке частотами осуществляли с помощью критерия Хосмера-Лемешова. С целью определения диагностической значимости для каждого из показателей производили построение характеристической кривой (ROC-кривой), определяли площадь под кривой (AUC), чувствительность и специфичность, оптимальный порог.

Результаты и обсуждение

Количество баллов по прогностическим шкалам Apache III и SOFA в первые 3-е суток после оперативного вмешательства было статистически значимо выше ($p < 0,05$) во 2-й группе (табл. 1).

Пациентам во 2-й группе требовалась коррекция органной недостаточности. Нестабильную гемодинамику отмечали у 39 пациентов (40,2%). Им проводили титрование норадреналина в средней дозе $0,08 \pm 0,05$ мкг/кг/мин и/или добутамина — $2,6 \pm 0,4$ мкг/кг/мин и/или адреналина — $0,06 \pm 0,04$ мкг/кг/мин. Титрование 2-х лекарственных средств потребовалось 12 пациентам, 3-х лекарственных средств — 1 пациенту. ИВЛ во 2-й группе проводили 45 пациентам (46,4%). В 1-й группе 15 пациентам (15,8%) в послеоперационном периоде потребовалась кратковременная ИВЛ — менее 24 часов. Почечную заместительную терапию осуществляли у 24 пациентов 2-й группы (24,7%). Признаки печеночной дисфункции отмечали у 14 пациентов (14,4%), из них 9 (9,3%) нуждались в проведении плазмафереза. Панкреатическую дисфункцию наблюдали у 41 пациента (42,3%), нарушения ментального статуса — у 20 пациентов (20,6%). Коагуляционные нарушения установили у 4 пациентов (4,1%), а тромбоцитопению — у 10 пациентов (10,3%).

Количество койко-дней в ОАР составило в 1-й группе 2 (2–3) суток, что статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем во 2-й группе 6 (4–12) суток. Установили, что в течение первых 3 суток после оперативного вмешательства в 1-й группе 84 пациента (88,4%) были переведены в хирургическое отделение. Таким образом, лабораторные маркеры прогнозирования СПОН и исхода

(14,4%), of which 9 patients (9.3%) required plasmapheresis. Pancreatic dysfunction was observed in 41 patients (42.3%), and altered mental status was seen in 20 patients (20.6%). Coagulation abnormalities and thrombocytopenia were seen in four patients (4.1%) and 10 patients (10.3%), respectively.

The number of inpatient days at the ICU in Group 1 was significantly lower than that in Group 2 (2 (2–3) days vs 6 (4–12) days; $P < 0.05$). During the first three post-operative days 84 patients (88.4%) in Group 1 were transferred to Surgery Department. Therefore, laboratory markers for prediction of MODS and the outcome of the disease were most informative during the first three post-operative days considering that later the patients developed clinical sings of MODS rendering laboratory prediction unnecessary.

Cholesterol levels in Group 2 were found to be significantly lower than those in Group 1 (3.13 (2.6–3.74) mmol/l vs 4.09 (3.26–5.01) mmol/l; $P < 0.05$). A significant increase in CRP levels in Group 2 compared to Group 1 was found (168.7 (90.2–247.2) mg/l vs 85.9 (35.6–172.6) mg/l; $P < 0.05$).

In addition, patients in the study groups statistically differed in a number of clinical and laboratory findings. In Group 2, decreased mean arterial pressure (93.0 (84.3–105.0) mmHg vs 104.0 (96.7–114.0) mmHg), increased heart rate (91.0 (76.0–103.0) BPM vs 78.0 (70.0–90.0) BPM), and increased body temperature (37.0 (36.6–37.5)°C vs 36.7 (36.6–36.9)°C) were found ($P < 0.0001$). In Group 2, decreased haematocrit (33.7 (30.3–38.8)% vs 37.9 (33.5–40.8)%; $P = 0.0002$), decreased total protein levels (58.7 (53.8–67.5) g/l vs 65.3 (59.8–70.8) g/l; $P < 0.0001$), increased glucose levels (8.3 (6.1–10.6) mmol/l vs 6.6 (5.5–8.6) mmol/l; $P = 0.0002$), increased lactate levels (2.4 (1.7–3.9) mmol/l vs 1.9 (1.5–2.6) mmol/l; $P = 0.004$), increased APTT (32.8 (27.6–41.4) s vs 28.3 (25.8–30.7) s; $P = 0.0005$), increased urea levels (7.7 (4.7–15.2) mmol/l vs 5.1 (3.7–6.8) mmol/l; $P < 0.0001$), and increased creatinine levels (107.0 (71.0–163.0) $\mu\text{mol/l}$ vs 84.5 (67.6–103.0) $\mu\text{mol/l}$; $P = 0.006$) were seen. Leukocytosis was reported in Group 1 patients $13.9 (10.0–17.3) \times 10^9/\text{l}$ and in the Group 2 patients as $12.4 (9.6–18.0) \times 10^9/\text{l}$ with no significant differences ($P = 0.35$). There were also no differences in platelet counts and bilirubin levels. Therefore, the observed changes in clinical and laboratory findings were non-specific, provided low clinical significance as a screening method for MODS when taken independently, and could only be used as a part of prognostic scales.

To assess the MODS prediction biomarkers, logistic regression models were generated. The results are shown in Table 3.

Five logistic regression models were estimated (Z_1 – Z_5). All models were found to be suitable for

заболевания наиболее информативны в первые трое суток после операции, поскольку в дальнейшем у пациентов проявляются клинические признаки СПОН, и лабораторное прогнозирование утрачивает необходимость.

Установили, что концентрация холестерина во 2-й группе — 3,13 (2,6–3,74) ммоль/л статистически значимо ниже, чем в 1-й группе — 4,09 (3,26–5,01) ммоль/л ($p < 0,05$). Отметим статистически значимое увеличение содержания СРБ во 2-й группе — 168,7 (90,2–247,2) мг/л по сравнению с 1-й группой — 85,9 (35,6–172,6) мг/л ($p < 0,05$).

Кроме того, пациенты в исследуемых группах имели статистически значимые различия по ряду клиничко-лабораторных показателей. Во 2-й группе отметили снижение среднего артериального давления 93,0 (84,3–105,0) мм рт. ст. против 104,0 (96,7–114,0) мм рт. ст., увеличение частоты сердечных сокращений — 91,0 (76,0–103,0) уд/мин против 78,0 (70,0–90,0) уд/мин и повышение температуры тела — 37,0 (36,6–37,5)°C против 36,7 (36,6–36,9)°C ($p < 0,0001$). Во 2-й группе зарегистрировали снижение гематокрита — 33,7 (30,3–38,8)% против 37,9 (33,5–40,8)% ($p = 0,0002$), общего белка — 58,7 (53,8–67,5) г/л против 65,3 (59,8–70,8) г/л ($p < 0,0001$), увеличение глюкозы — 8,3 (6,1–10,6) ммоль/л против 6,6 (5,5–8,6) ммоль/л ($p = 0,0002$), лактата — 2,4 (1,7–3,9) ммоль/л против 1,9 (1,5–2,6) ммоль/л ($p = 0,004$), АЧТВ — 32,8 (27,6–41,4) с против 28,3 (25,8–30,7) с ($p = 0,0005$), мочевины — 7,7 (4,7–15,2) ммоль/л против 5,1 (3,7–6,8) ммоль/л ($p < 0,0001$), креатинина — 107,0 (71,0–163,0) против 84,5 (67,6–103,0) мкмоль/л ($p = 0,006$). У пациентов отмечали лейкоцитоз: 13,9 (10,0–17,3) $\times 10^9$ /л в 1-й группе и 12,4 (9,6–18,0) $\times 10^9$ /л во 2-й группе, без значимых статистических различий ($p = 0,35$). Также отсутствовали различия по количеству тромбоцитов и содержанию билирубина. Таким образом, имеющиеся изменения клиничко-лабораторных показателей неспецифичны, имеют по отдельности низкую клиническую значимость в качестве скрининга СПОН и могут применяться только в составе прогностических шкал.

Для оценки возможности прогнозирования СПОН построили модели логистических регрессий, коэффициенты и стандартные ошибки которых представили в табл. 3.

Проанализировали 5 моделей логистической регрессии (Z_1 – Z_5). Установили, что приемлемыми для прогноза по критерию Хосмера-Лемешова могут быть признаны все модели. При этом в модели Z_3 при оценке вероятности развития СПОН асимптотическая значимость критерия Хосмера-Лемешова выше, чем в моделях Z_1 и Z_2 . С помощью всех

prediction based on the Hosmer-Lemeshow test. However, when estimating the probability of MODS, the asymptotic significance of the Hosmer-Lemeshow test in Model Z_3 was higher than that in Models Z_1 and Z_2 . Using all of these models, the probability of MODS in a patient can be calculated as a function of the numerical value of the factor. To compare the diagnostic yield of the tests as markers for MODS, ROC curves were plotted for each model (fig. 1, *a, b*).

Table 4 shows AUC, sensitivity, and specificity values obtained for the models. The optimal threshold was 3.4 mmol/l and 96.5 mg/l for cholesterol and CRP levels, respectively.

Measuring the severity of the patient's condition and disease prognosis is one of the important challenges of intensive care [9, 22, 23, 25]. Over the past 20–30 years, attempts have been made to identify the optimal criteria indicative of the severity of the condition and outcome of the disease [3 18, 27]. In post-operative patients, prediction is complicated by the need to differentiate the body's surgical stress response from the development of infectious sequelae, systemic inflammatory response syndrome, and MODS [22, 28].

A number of papers have described the use of prognostic markers in post-operative patients. For example, Nazaretyan et al. [12] found CRP, fibrinogen, albumin, and tumor necrosis factor- α levels to be predictors of unfavorable outcome in patients with abdominal sepsis. Gumanenko et al. [29] showed that a decrease in CRP levels on the third day was indicative of a favorable disease progression in patients with polytrauma, whereas CRP levels > 120 mg/l during the first week were typical in patients who subsequently developed sepsis. This is comparable to our findings. Surovikina et al. [10] studied plasma CRP levels in surgical and therapeutic patients and reported an association between increased CRP levels and abnormal total protein, albumin, AST, ALT, CPK, LDH, and cholesterol levels. Recently, papers were published on the prognostic value of decreased cholesterol levels in critical patients [11, 19, 30]. Total cholesterol and high density lipoproteins were found to be involved in regulation of the body's response to inflammation. An increase in mortality in sepsis is accompanied by a decrease in their levels [11, 19, 30]. Osipenko [31] reported a decrease in polyunsaturated fatty acids and an increase in monounsaturated fatty acids in blood plasma and erythrocytes in patients with MODS. The use of various combinations of prognostic markers is discussed. Yang et al. [32] proposed a combination of CRP, procalcitonin and SOFA score for prediction of sepsis and MODS.

A well established practice is to use prognostic scoring systems to assess the severity of a patient's condition. The most commonly used of them are Apache II/III, SOFA, LODS, MODS, and SAPS II

Таблица 3. Модели логистических регрессий.**Table 3. Logistic regression models.**

Model	Variable	Regression coefficients	Standard errors	P
Z1	Const	1.4860	0.0828	<0.0001
	Chol	-0.3029	0.005	<0.0001
Z2	Const	0.0049	<0.0001	0.003
	CRP	-0.3736	0.1176	0.138
Z3	Const	-2.64038	1.0827	0.006
	CRP	0.0119	<0.0001	<0.0001
	Chol	0.1025	0.0316	0.28
Z4	Const	-1.9349	0.1620	<0.0001
	SOFA	0.5149	0.0092	<0.0001
Z5	Const	-0.9066	0.1298	0.006
	Apache III	0.0219	<0.0001	0.004

Note. Const – constant term of the model; for table 3, fig.: Chol – cholesterol; CRP – C-reactive protein.

Примечание. Model – модель; variable – переменная; regression coefficients – коэффициенты регрессии; standard errors – стандартные ошибки; const – свободный член в модели. Для таб. 3, рис.: chol – холестерин; CRP – С-реактивный белок.

Таблица 4. Результаты анализа ROC-кривых различных моделей.**Table 4. The results of the analysis of the ROC curves of various models.**

Model	AUC	95% confidence interval	P	Se, %	Sp, %
Z ₁	0.679	0.625–0.732	<0.0001	65.1	67.5
Z ₂	0.670	0.600–0.740	0.0009	73.9	54.5
Z ₃	0.819	0.721–0.917	<0.0001	70.3	68.6
Z ₄	0.786	0.744–0.829	<0.0001	74.1	70.8
Z ₅	0.631	0.582–0.680	<0.0001	61.2	55.7

Note. AUC – area under the ROC curve.

Примечание. AUC – площадь под ROC-кривой; confidence interval – доверительный интервал.

указанных моделей может быть рассчитана вероятность развития СПОН у пациента в зависимости от численного значения фактора. Для сравнительной характеристики диагностической мощности тестов, как критериев развития СПОН, для каждой модели построили ROC-кривые (рис.).

Значения площадей AUC, чувствительности и специфичности моделей представили в табл. 4. Оптимальный порог составил для холестерина 3,4 ммоль/л, для СРБ — 96,5 мг/л.

Количественная оценка степени тяжести состояния пациентов и прогноза заболевания является одной из важных проблем интенсивной терапии [9, 22–23, 25]. Попытки определения оптимальных критериев, характеризующих тяжесть состояния и исход заболевания, проводятся на протяжении последних 20–30 лет [3–18, 27]. Сложность прогноза у послеоперационных пациентов заключается в том, что необходимо дифференцировать стресс-реакцию организма на хирургическое вмешательство с развитием инфекционных осложнений, синдрома системного воспалительного ответа и СПОН [22, 28].

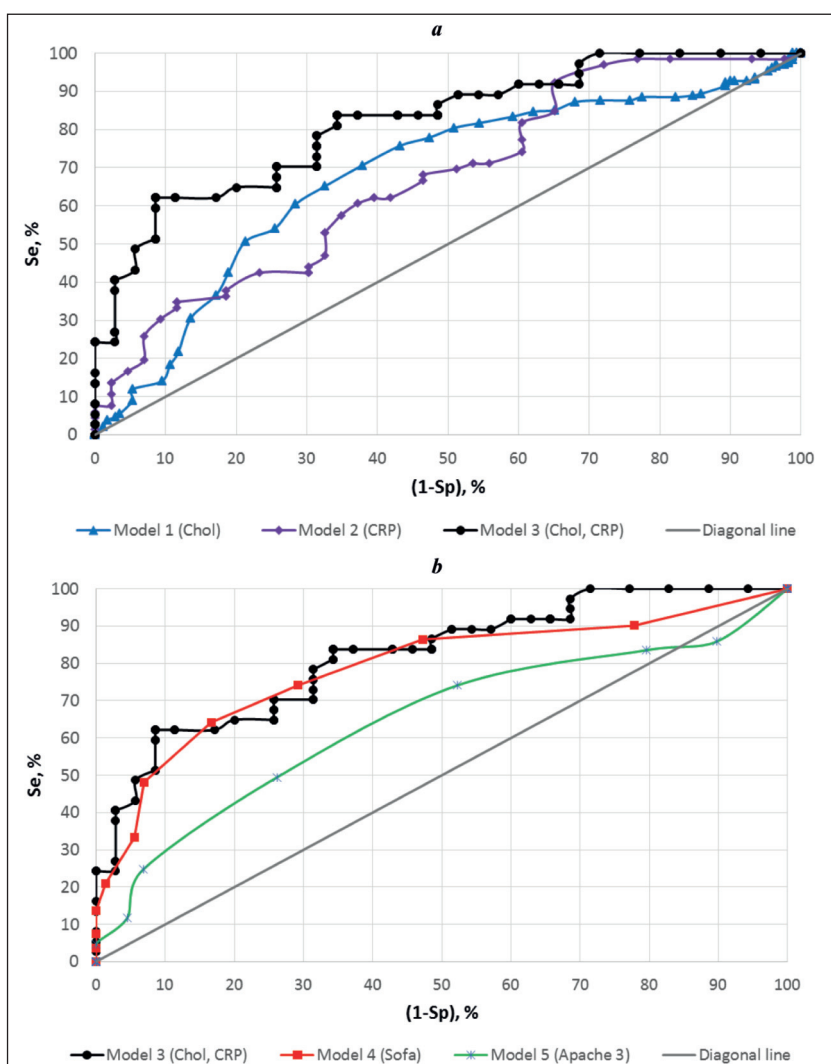
В ряде публикаций описано использование прогностических маркеров у послеоперационных больных. Так В. В. Назаретьяном с соавт. [12] установлено, что предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом являются СРБ, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли

[3–7]. They are notable for their high sensitivity, specificity, and predictive value. For example, according to various authors [3–8, 27], when predicting mortality, AUC is 0.62 to 0.92 for Apache II scale, 0.771 to 0.825 for Apache III scale, 0.61 to 0.897 for SOFA scale, 0.73 to 0.88 for LODS scale, 0.62 to 0.869 for MODS scale, and 0.77 to 0.89 for SAPS II scale. Various studies found no significant differences in diagnostic strength between these scales. For one, Shrestha et al. [8] compared Apache III and SOFA scales with regard to predicting the risk of death and reported AUCs of 0.885 and 0.879, respectively. A positive Spearman correlation was found between the estimates based on these scales, where R equaled 0.866 ($P<0.001$). Godinjak et al. [4] analyzed the prediction of the disease outcome in ICU patients using SAPS II and Apache II scales; no statistically significant differences in the predictive value were found ($P=0.501$). A positive Spearman correlation was found between the scores, where R equaled 0.708 ($P=0.001$). According to 2016 SCCM/ESICM consensus (Sepsis-3) [9], SOFA (AUC 0.74) and quick-SOFA (AUC 0.66) scales can be used to screen for sepsis and septic shock. According to a meta-analysis of 50 observational studies [33], the use of sepsis screening and implementation of treatment protocols were associated with a significant decrease in mortality (odds ratio 0.66; 95% CI 0.61–0.72).

These prognostic scales are used depending on the preferences adopted by a specific medical institution. However, in our opinion, cost-effective-

альфа. Е. К. Гуманенко с соавт. [29] показано, что снижение уровня СРБ с 3-их суток характерно для благоприятного течения болезни у пациентов с политравмой, а уровень СРБ в 1-ю неделю более 120 мг/л характерен для пациентов с последующим развитием сепсиса. Это сопоставимо с полученными нами результатами. М. С. Суровикиной с соавт. [10] изучено содержание СРБ плазмы у пациентов хирургического и терапевтического профиля и выявлена взаимосвязь между повышением уровня СРБ и отклонениями от нормы таких лабораторных показателей, как общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ, холестерин. В последние годы появились публикации о прогностической значимости снижения уровня холестерина у больных в критических состояниях [11, 19, 30]. Установлено, что общий холестерин и липопротеиды высокой плотности задействованы в регуляции ответа организма на воспаление. Рост летальности при сепсисе сопровождается снижением их содержания в организме [11, 19, 30]. А. Osipenko [31] показал, что у пациентов с СПОН отмечено снижение полиненасыщенных и увеличение мононенасыщенных жирных кислот в плазме и эритроцитах. Обсуждается применение различных комбинаций прогностических маркеров. Yang Y. et al. [32] предлагает для прогнозирования сепсиса и СПОН комбинацию СРБ, прокальцитонина и шкалы SOFA.

Общепринятым является применение для оценки тяжести состояния пациентов прогностических шкал. Наиболее популярные из них — это Apache II/III, SOFA, LODS, MODS и SAPS II [3–7]. Они отличаются высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической значимостью. Так, по данным различных авторов [3–8, 27], при прогнозировании летальности AUC для шкалы Apache II составляет от 0,62 до 0,92, для шкалы Apache III — от 0,771 до 0,825, для шкалы SOFA — от 0,61 до 0,897, для шкалы LODS — от 0,73 до 0,88, для шкалы MODS — от



ROC-кривые для 1–3 моделей (а) и моделей 3–5 (b).

Fig. ROC curves for Models 1–3 (a) and Models 3–5 (b).

Note. For fig., table 4: Se – sensitivity; Sp – specificity.

Примечание. Для рис., табл. 4: Se – чувствительность; Sp – специфичность.

ness should also be considered. When used simultaneously, the proposed biochemical markers are not inferior to the main prognostic scales (SOFA and Apache III) in terms of sensitivity and specificity. However, the cost of reagents used for assay of total cholesterol and CRP levels is only 34.18 rubles.

Conclusion

Total cholesterol and CRP monitoring may be used as a screening method for predicting MODS (AUC 0.819; 95% CI 0.721–0.917) in patients within the first three days after abdominal surgery.

When using these laboratory tests, additional assay of procalcitonin and other MODS markers as well risk assessment by other prognostic scales should be considered in patients with decreased total cholesterol levels <3.4 mmol/l and increased CRP levels >96.5 mg/l.

0,62 до 0,869, для шкалы — SAPS II от 0,77 до 0,89. В различных исследованиях не выявлено значительных различий в диагностической эффективности между указанными шкалами. Так G. S. Shrestha et al. [8] проведено сравнение шкал Apache III и SOFA для прогнозирования риска летального исхода и установлено, что AUC была 0,885 и 0,879 соответственно. Между оценками по этим шкалам установлена положительная корреляционная зависимость Спирмена, где R равен 0,866 ($p < 0,001$). A. Godinjak et al. [4] провели анализ прогноза исхода заболевания у пациентов ОАР с помощью шкал SAPS II и Apache II, статистически значимых различий в прогностической ценности не обнаружено ($p = 0,501$). Между значениями по данным шкалам имелась положительная корреляция Спирмена, где R равен 0,708 ($p = 0,001$). Согласно положениям консенсуса SCCM/ESICM 2016 г. (Сепсис-3) [9] для скрининга сепсиса и септического шока могут применяться шкалы SOFA (AUC 0,74) и quick-SOFA (AUC 0,66). Мета-анализ 50 обсервационных исследований [33] показал, что применение скрининга сепсиса и внедрение протоколов лечения связаны со статистически значимым снижением летальности (отношение шансов 0,66; 95% доверительный интервал 0,61–0,72).

Указанные прогностические шкалы применяются в зависимости от предпочтений,

принятых в том или ином лечебном учреждении. Однако, на наш взгляд, важным моментом является экономическая эффективность. Представленные нами биохимические маркеры при их одновременном применении не уступают основным прогностическим шкалам (SOFA и Apache III) в чувствительности и специфичности. В то же время стоимость реактивов для определения общего холестерина и СРБ составляет всего 34,18 руб.

Заключение

Контроль содержания общего холестерина и СРБ может быть использован как скрининговый метод для прогнозирования развития СПОН (AUC 0,819; 95% доверительный интервал 0,721–0,917) у пациентов в первые 3-е суток после абдоминальных хирургических вмешательств.

При использовании указанных лабораторных тестов у пациентов со снижением содержания общего холестерина менее 3,4 ммоль/л и повышением СРБ более 96,5 мг/л необходимо рассмотреть вопрос об изменении структуры интенсивной терапии, дополнительном определении содержания прокальцитонина и других маркеров СПОН, а также оценке рисков по дополнительным прогностическим шкалам.

Литература

1. Hanisch E., Brause R., Paetz J., Arlt B. Review of a large clinical series: Predicting death for patients with abdominal septic shock. *J Intensive Care Med.* 2011; 26 (1): 27-33. DOI: 10.1177/0885066610384058. PMID: 21262751
2. Козлов В.К., Винницкий Л.И. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (4): 65-76. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-4-65-76
3. Naqvi I.H., Mahmood K., Ziaullah S., Kashif S.M., Sharif A. Better prognostic marker in ICU - APACHE II, SOFA or SAP II? *Pak J Med Sci.* 2016; 32 (5): 1146-1151. DOI: 10.12669/pjms.325.10080. PMID: 27882011. PMCID: PMC5103123
4. Godinjak A., Iglica A., Rama A., Tančica I., Jusufović S., Ajanović A., Kuljak A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* 2016; 45 (2): 97-103. DOI: 10.5644/ama2006-124.165. PMID: 28000485
5. Minne L., Abu-Hanna A., de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care.* 2008; 12 (6): R161. DOI: 10.1186/cc7160. PMID: 19091120. PMCID: PMC2646326
6. Сотников А.В., Курмуков И.А. Прогностическое значение шкал SAPS II и APACHE II у больных с синдромом полиорганной недостаточности раннего послеоперационного периода после онкохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология.* 2003; (2): 37-39. PMID: 12939941
7. Wang Y., Chen S., Hu C., Chen C., Yan J., Cai G. A model based on random forests in prediction of 28-day prognosis in patients with severe sepsis/septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29 (12): 1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.004. PMID: 29216938
8. Shrestha G.S., Gurung R., Amatya R. Comparison of Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation III score with initial Sequential Organ Failure Assessment score to predict ICU mortality. *Nepal Med Coll J.* 2011; 13 (1): 50-54. PMID: 21991703
9. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338. PMCID: PMC4968574

References

1. Hanisch E., Brause R., Paetz J., Arlt B. Review of a large clinical series: Predicting death for patients with abdominal septic shock. *J Intensive Care Med.* 2011; 26 (1): 27-33. DOI: 10.1177/0885066610384058. PMID: 21262751
2. Kozlov V.K., Vinnitsky L.I. Role of immune system dysfunction in the pathogenesis of sepsis: diagnostic potentialities. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2005; 1 (4): 65-76. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-4-65-76. [In Russ]
3. Naqvi I.H., Mahmood K., Ziaullah S., Kashif S.M., Sharif A. Better prognostic marker in ICU - APACHE II, SOFA or SAP II? *Pak J Med Sci.* 2016; 32 (5): 1146-1151. DOI: 10.12669/pjms.325.10080. PMID: 27882011. PMCID: PMC5103123
4. Godinjak A., Iglica A., Rama A., Tančica I., Jusufović S., Ajanović A., Kuljak A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* 2016; 45 (2): 97-103. DOI: 10.5644/ama2006-124.165. PMID: 28000485
5. Minne L., Abu-Hanna A., de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care.* 2008; 12 (6): R161. DOI: 10.1186/cc7160. PMID: 19091120. PMCID: PMC2646326
6. Sotnikov A.V., Kurmukov I.A. The prognostic value of the SAPS II and APACHE II scores in patients with multiple organ failure syndrome in the early postoperative period after oncological surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2003; 2: 37-39. PMID: 12939941. [In Russ]
7. Wang Y., Chen S., Hu C., Chen C., Yan J., Cai G. A model based on random forests in prediction of 28-day prognosis in patients with severe sepsis/septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29 (12): 1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.004. PMID: 29216938
8. Shrestha G.S., Gurung R., Amatya R. Comparison of Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation III score with initial Sequential Organ Failure Assessment score to predict ICU mortality. *Nepal Med Coll J.* 2011; 13 (1): 50-54. PMID: 21991703
9. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338. PMCID: PMC4968574

10. Суrowикина М.С., Величкина Н.П., Суrowикин В.В. С-реактивный белок – показатель состояния биохимического гомеостаза при его неизменной и повышенной концентрации в сыворотке крови больных с заболеваниями терапевтического и хирургического профиля. Медицинский алфавит. *Современная лаборатория*. 2012; (10): 34-37.
11. Доценко М., Алексейчик Д., Панкратова Ю., Алексейчик С., Доценко К., Санкович Е. Холестерин и иммунитет: клинико-иммунологические параллели. *Наука и инновации*. 2015; (4): 58-64.
12. Назаретян В.В., Лукач В.Н., Куликов А.В. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (3): 209-214. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-209-214
13. Ромашева М.Л., Прошин Д.Г. Диагностика сепсиса у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (4): 34-36. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-4-34-36
14. Островский В.К., Мащенко А.В., Янгolenko Д.В., Макаров С.В. Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определения прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; (6): 25-29. PMID: 16499101
15. Seo M.H., Choa M., You J.S., Lee H.S., Hong J.H., Park Y.S., Chung S.P., Park I. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J*. 2016; 57 (6): 1361-1369. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.6.1361. PMID: 27593863. PMCID: PMC5011267
16. Деметьева И.И., Морозов Ю.А. Современные лабораторные биомаркеры диагностики дисфункций органов-мишеней при синдроме полиорганной недостаточности. *Клиническая физиология кровообращения*. 2015; (1): 5-13.
17. Wang B., Chen G., Zhang J., Xue J., Cao Y., Wu Y. Increased Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is Associated with Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Shock*. 2015; 44 (3): 234-238. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000408. PMID: 26009825
18. Mustafić S., Brkić S., Prnjavorac B., Sinanović A., Porobić Jahić H., Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. *Med Glas (Zenica)*. 2018; 15 (2): 93-100. DOI: 10.17392/963-18. PMID: 30047536
19. Biller K., Fae P., Germann R., Drexel H., Walli A.K., Fraunberger P. Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection. *Shock*. 2014; 42 (2): 129-132. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000187 PMID: 24727873
20. Ho K.M., Lee K.Y., Dobb G.J., Webb S.A. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (3): 481-487. PMID: 17992507 DOI: 10.1007/s00134-007-0928-0
21. Zhou G., Ho K.M. Procalcitonin concentrations as a predictor of unexpected readmission and mortality after intensive care unit discharge: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2016; 33: 240-244. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.02.006 PMID: 27020769
22. Мороз В.В., Голубев А.М. Сепсис: принципы диагностики. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 5-7. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-5
23. Федосеев А.В., Бударев В.Н., Муравьев С.Ю., Абу Варда Ф.Х., Борищенко Р.С., Панина Н.Ю., Голякова Н.А. К вопросу диагностики ранних признаков полиорганной дисфункции у больных с синдромом энтеральной недостаточности. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012; 5 (1): 60-64.
24. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado E.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8 PMID: 23361625
25. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Kar-nad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado E.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6 PMID: 28101605
26. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L., Biffl W.L., Boermeester M.A., Ceresoli M., Chiara O., Coccolini F., De Waele J.J., Di Saverio S., Eckmann C., Fraga G.P., Giannella M., Girardis M., Griffiths E.A., Kashuk J., Kirkpatrick A.W., Khokha V., Kluger Y., Labricciosa F.M., Lep-paniemi A., Maier R.V., May A.K., Malangoni M., Martin-Loeches I., Surovikina M.S., Velichkina N.P., Surovikin V.V. C-reactive protein is an indicator of the state of biochemical homeostasis with its unchanged and elevated concentration in the blood serum of patients with diseases of a therapeutic and surgical profile. *Meditsinsky Alfavit*. 2012; 2 (10): 34-37. [In Russ]
11. Dotsenko M., Alekseichik D., Pankratova Yu., Alekseichik S., Dotsenko K., Sankovich E. Cholesterol and immunity: clinical and immunological parallels. *Nauka i Innovatsii*. 2015; 4: 58-64. [In Russ]
12. Nazaretyan V.V., Lukach V.N., Kulikov A.V. Predictors of adverse outcome in patients with abdominal sepsis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (3): 209-214. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-209-214. PMID: 29465206. [In Russ]
13. Romasheva M.L., Proshin D.G. Diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2007; 3 (4): 34-36. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-4-34-36. [In Russ]
14. Ostrovsky V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. Leukocyte index of intoxication and some blood parameters in assessing the severity of the course and determine the prognosis of inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases of different localizations. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2005; 6: 25-29. PMID: 16499101. [In Russ]
15. Seo M.H., Choa M., You J.S., Lee H.S., Hong J.H., Park Y.S., Chung S.P., Park I. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J*. 2016; 57 (6): 1361-1369. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.6.1361. PMID: 27593863. PMCID: PMC5011267
16. Dementyeva I.I., Morozov Yu.A. Modern laboratory biomarkers in diagnostic of target-organs dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya*. 2015; 1: 5-13. [In Russ]
17. Wang B., Chen G., Zhang J., Xue J., Cao Y., Wu Y. Increased Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is Associated with Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Shock*. 2015; 44 (3): 234-238. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000408. PMID: 26009825
18. Mustafić S., Brkić S., Prnjavorac B., Sinanović A., Porobić Jahić H., Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. *Med Glas (Zenica)*. 2018; 15 (2): 93-100. DOI: 10.17392/963-18. PMID: 30047536
19. Biller K., Fae P., Germann R., Drexel H., Walli A.K., Fraunberger P. Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection. *Shock*. 2014; 42 (2): 129-132. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000187 PMID: 24727873
20. Ho K.M., Lee K.Y., Dobb G.J., Webb S.A. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (3): 481-487. PMID: 17992507 DOI: 10.1007/s00134-007-0928-0
21. Zhou G., Ho K.M. Procalcitonin concentrations as a predictor of unexpected readmission and mortality after intensive care unit discharge: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2016; 33: 240-244. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.02.006 PMID: 27020769
22. Moroz V.V., Golubev A.M. Sepsis: principles of diagnosis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (6): 5-7. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-5. [In Russ]
23. Fedoseyev A.V., Budarev V.N., Muravyev S.Yu., Abu Varda F.Kh., Borisenko R.S., Panina N.Yu., Golyakova N.A. The syndrome of enteric insufficiency as the vector of early diagnostics of polyorganic dysfunction in urgent surgery. *Vestnik Eksperimentalnoi i Klinicheskoi Khirurgii*. 2012; 5 (1): 60-64. [In Russ]
24. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado E.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8 PMID: 23361625
25. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Kar-nad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado E.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6 PMID: 28101605
26. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L., Biffl W.L., Boermeester M.A., Ceresoli M., Chiara O., Coccolini F., De Waele J.J., Di Saverio S., Eckmann C., Fraga G.P., Giannella M., Girardis M., Griffiths E.A., Kashuk J., Kirkpatrick A.W., Khokha V., Kluger Y., Labricciosa F.M., Lep-paniemi A., Maier R.V., May A.K., Malangoni M., Martin-Loeches I.,

- Mazuski J., Montravers P., Peitzman A., Pereira B.M., Reis T., Sakakushev B., Sganga G., Soreide K., Sugrue M., Urych J., Vincent J.L., Viale P., Moore E.E. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg.* 2017; 12:22. DOI: 10.1186/s13017-017-0132-7 PMID: 28484510 PMCID: PMC5418731
27. Wang S., Li T., Li Y., Zhang J., Dai X. Predictive value of four different scoring systems for septic patient's outcome: a retrospective analysis with 311 patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29 (2): 133-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.008. PMID: 28625260
 28. Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Головкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2014; 18 (3): 82-86.
 29. Гуманенко Е.К., Немченко Н.С., Бояринцев В.В., Гаврилин С.В., Вологжанин Д.А., Рудь А.А. С-реактивный белок и цитокины при политравме. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (6): 19-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-19-23
 30. Cirstea M., Walley K.R., Russell J.A., Brunham L.R., Genga K.R., Boyd J.H. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care.* 2017. 38: 289-294. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2016.11.041. PMID: 28013095
 31. Osipenko A. Fatty acid composition of erythrocytes and blood plasma in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Biosci Bioeng* 2015; 3 (5): 114-7. DOI: 10.11648/j.bio.20150305.25
 32. Yang Y., Xie J., Guo F., Longhini F., Gao Z., Huang Y., Qiu H. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6 (1): 51. DOI: 10.1186/s13613-016-0153-5 PMID: 27287669 PMCID: PMC4901212
 33. Damiani E., Donati A., Serafini G., Rinaldi L., Adrario E., Pelaia P., Busani S., Girardis M. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125827. DOI: 10.1371/journal.pone.0125827 PMID: 25946168 PMCID: PMC4422717

Поступила 13.10.18

- Mazuski J., Montravers P., Peitzman A., Pereira B.M., Reis T., Sakakushev B., Sganga G., Soreide K., Sugrue M., Urych J., Vincent J.L., Viale P., Moore E.E. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg.* 2017; 12:22. DOI: 10.1186/s13017-017-0132-7 PMID: 28484510 PMCID: PMC5418731
27. Wang S., Li T., Li Y., Zhang J., Dai X. Predictive value of four different scoring systems for septic patient's outcome: a retrospective analysis with 311 patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29 (2): 133-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.008. PMID: 28625260
 28. Grigoryev E.V., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Golovkin A.S. Persistent multiorgan failure. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya.* 2014; 18 (3): 82-86. [In Russ]
 29. Gumanenko E.K., Nemchenko N.S., Boyarintsev V.V., Gavrillin S.V., Volozhanin D.A., Rud A.A. C-Reactive protein and cytokines in polytrauma. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2007; 3 (5-6): 19-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-19-23. [In Russ]
 30. Cirstea M., Walley K.R., Russell J.A., Brunham L.R., Genga K.R., Boyd J.H. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care.* 2017. 38: 289-294. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2016.11.041. PMID: 28013095
 31. Osipenko A. Fatty acid composition of erythrocytes and blood plasma in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Biosci Bioeng* 2015; 3 (5): 114-7. DOI: 10.11648/j.bio.20150305.25
 32. Yang Y., Xie J., Guo F., Longhini F., Gao Z., Huang Y., Qiu H. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6 (1): 51. DOI: 10.1186/s13613-016-0153-5 PMID: 27287669 PMCID: PMC4901212
 33. Damiani E., Donati A., Serafini G., Rinaldi L., Adrario E., Pelaia P., Busani S., Girardis M. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125827. DOI: 10.1371/journal.pone.0125827 PMID: 25946168 PMCID: PMC4422717

Received 13.10.18

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,
предназначен для врачей-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 асти анестезиологии-реаниматологии.

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

ПОДПИСКА

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

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс

И. В. Острова, О. А. Гребенчиков, Н. В. Голубева

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

Neuroprotective Effect of Lithium Chloride in Rat Model of Cardiac Arrest

Irina V. Ostrova, Oleg A. Grebenchikov, Natalya V. Golubeva

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

Хлорид лития, используемый для коррекции биполярных расстройств, обладает нейропротективным эффектом при состояниях, связанных с острым и хроническим нарушением кровообращения в головном мозге.

Цель исследования — оценить эффективность хлорида лития для предотвращения гибели высочувствительных к гипоксии нейронов гиппокампа в постреанимационном периоде после временной остановки сердца.

Материал и методы. Остановку сердца у взрослых крыс-самцов на 10 минут вызывали путем интраторакального пережатия сосудистого пучка сердца с последующей реанимацией. 9-ти животным вводили раствор 4,2% LiCl за 1 час до остановки сердца (40 мг/кг в/б), на 1-е и на 2-е сутки после реанимации (20 мг/кг в/б, соответственно). 9 нелеченных животных в те же сроки получали эквивалентные дозы физиологического раствора хлорида натрия. Контролем служили ложноперированные крысы ($n=10$). Через 7 дней методом морфометрического анализа оценили число жизнеспособных нейронов в полях CA1 и CA3/CA4 гиппокампа на срезах, окрашенных кризоловым фиолетовым по Нисслю. В отдельной серии экспериментов с помощью Western-Blot анализа в эти же сроки исследовали влияние хлорида лития на содержание белка GSK3 β (киназа гликогенсинтазы киназы-3) в ткани мозга.

Результаты. При гистологическом исследовании установили, что 10-минутная остановка сердца приводит к снижению числа жизнеспособных нейронов в поле CA1 гиппокампа — на 37,5% ($p<0,001$), в поле CA3/CA4 — на 12,9% ($p<0,05$). Применение LiCl приводило к увеличению числа жизнеспособных нейронов гиппокампа у реанимированных крыс в поле CA1 на 37% ($p<0,01$), в поле CA3/CA4 — на 11,5% ($p<0,1$) по сравнению с нелечеными животными.

При исследовании белка GSK3 β установили, что у реанимированных животных, получавших хлорид лития, содержание его фосфорилированной формы в ткани мозга было выше на 180% по сравнению с контролем ($p<0,05$), и на 150% выше, чем у нелеченных животных ($p<0,05$).

Заключение. Введение хлорида лития в постреанимационном периоде приводило к выраженной нейропротекции в нейрональных популяциях гиппокампа. Этот эффект может быть обусловлен повышением содержания фосфорилированной формы белка GSK3 β . Полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале лития для профилактики и лечения нейродегенеративных нарушений, вызванных временной остановкой кровообращения.

Ключевые слова: остановка сердца; ишемия-реперфузия; головной мозг; гиппокамп; литий; нейропротекция; GSK3

Lithium chloride, which is used for the treatment of bipolar disorders, has a neuroprotective effect in conditions associated with acute and chronic circulatory disorders.

The purpose of the study: to investigate the efficacy of lithium chloride for the prevention of post-resuscitation death of hippocampal neurons during the post-resuscitation period.

Material and methods. Cardiac arrest for 10 minutes was evoked in mature male rats by intrathoracic clamping of the vascular bundle of the heart, followed by resuscitation. 40 mg/kg or 20 mg/kg of 4,2% lithium chloride (LiCl) was injected intraperitoneally 1 hour before cardiac arrest, on the 1st and 2nd day after resuscitation ($n=9$). Untreated animals received equivalent doses of saline ($n=9$). Rats after a sham surgery served as a reference group ($n=10$). The number of viable neurons in the CA1 and CA3/CA4 fields of the hippocampus was estimated in slides stained with cresyl violet by day 6 or 7 postresuscitation. In a separate series of exper-

Адресс для корреспонденции:

Ирина Васильевна Острова
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Correspondence to:

Irina V. Ostrova
E-mail: irinaostrova@mail.ru

Experimental Studies

iments, at the same terms, we studied the effect of lithium chloride on the protein content of GSK3 β (glycogen synthase kinase) in brain tissue using Western-Blot analysis.

Results. Histological assay showed that a 10-minute cardiac arrest resulted in a decrease in the number of viable neurons in the hippocampal CA1 field — by 37.5% ($P<0.001$), in the CA3/CA4 field — by 12.9% ($P<0.05$) vs. the reference group. Lithium treatment increased the number of viable neurons in resuscitated rats — in the CA1 field by 37% ($P<0.01$), in the CA3/CA4 field — by 11.5% ($P<0.1$) vs. the untreated animals. It was found that lithium caused an increase in phosphorylated form of GSK3 β : by 180% vs. the reference group ($P<0.05$), and by 150% vs. the untreated animals ($P<0.05$).

Conclusion. Lithium treatment leads to a pronounced neuroprotection in the neuronal populations of the hippocampus post-resuscitation. This effect may be due to an increase in the content of the phosphorylated form of GSK3 β protein. The results indicate a high potential of lithium for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders caused by a temporary arrest of blood circulation.

Keywords: cardiac arrest; ischemia-reperfusion; brain; hippocampus; lithium; neuroprotection; GSK3

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-73-82

Введение

Препараты лития более 60 лет успешно применяются в психиатрии для лечения маниакально-депрессивных психозов и биполярных расстройств [1, 2]. Было замечено, что у пациентов с биполярными расстройствами, принимающих литий, снижен риск возникновения инсульта [3, 4]. И действительно, оказалось, что литий обладает нейропротекторными свойствами, что подтвердили многочисленные экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* [5, 6]. Литий уменьшал выраженность повреждения мозга и улучшал функциональное восстановление на различных моделях нейродегенеративных болезней, таких как инсульт [7–11], хорея Хантингтона [5], болезнь Альцгеймера [12].

Получены также положительные результаты при введении лития больным с инсультом, что проявлялось в улучшении моторных функций и вербальной памяти [13, 14]. Выявлена прямая связь между литиевой терапией и объемом серого вещества головного мозга у людей [14, 15], что указывает на способность лития снижать риск деменции. Этот факт подтверждается и другими данными [16]. Клинические исследования свидетельствуют об эффективности лития и для лечения болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [17–19].

Было обнаружено, что литий обладает противовоспалительной, антиапоптотической активностью, усиливает процессы ангиогенеза и нейрогенеза [4, 20, 21]. Мишенями его действия считаются два различных сигнальных пути, берущих начало от активности двух разных ферментов. Исторически первым путем реализации эффектов ионов лития считалось действие на инозитмонофосфатазу (ИМФ) и, соответственно, фосфатидилинозитный сигнальный путь [2]. Однако в настоящее время одним из основополагающих механизмов реализации действия лития на организм считается ингибирование фермента гликогенсинтазы киназы-3 (GSK-3) [11, 22, 23], что, в свою оче-

Introduction

Lithium preparations have been successfully used in mental medicine for over 60 years to treat manic depressive psychosis and bipolar disorders [1, 2]. It has been noticed that patients with bipolar disorders who take lithium have a reduced risk of stroke [3, 4]. It turned out in fact that lithium possesses neuroprotective properties as supported by numerous experimental studies *in vitro* and *in vivo* [5, 6]. Lithium abated brain damage and improved functional recover in various animal models of neurodegenerative diseases, such as stroke [7–11], Huntington chorea [5], Alzheimer's disease [12].

Positive results were obtained when lithium had been administered to patients with stroke. The results were manifested in the improvement of motor functions and verbal memory [13, 14]. A direct relation between lithium therapy and gray matter in humans has been established [14, 15], which indicates the ability of lithium to reduce the risk of dementia. This fact is supported by other data as well [16]. Clinical studies evidence lithium efficacy for Alzheimer's disease and Parkinson's disease [17–19].

Lithium was found to possess anti-inflammatory, anti-apoptotic activities, to intensify angiogenesis and neurogenesis processes [4, 20, 21]. Its effect is believed to be targeted at two different signaling pathways originating from the activity of two different enzymes. Historically, the action on inositol monophosphatase (IMP) and, correspondingly, phosphatidylinositol signaling pathway was considered the first pathway of realization of lithium ion effects [2]. Currently, however, inhibition of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) [11, 22, 23], which, in turn, leads to activation of different signaling cascades aimed at cell survival [12], is regarded as one of the essential mechanisms of lithium action.

All experimental investigations dedicated to neuroprotective properties of lithium salts are based on the modeling of focal or global brain ischemia [24]. However, in clinical practice, the most common cause of total cerebral ischemia is circula-

редь, приводит к активации различных сигнальных каскадов, направленных на выживание клеток [12].

Все экспериментальные работы, посвященные изучению нейропротекторных свойств солей лития, выполнены на моделях фокальной или глобальной ишемии головного мозга [24]. Однако, в клинической практике наиболее частая причина тотальной церебральной ишемии — остановка кровообращения [25]. Известно, клиническая смерть существенно отличается по патогенезу и последствиям от изолированной ишемии мозга, и прежде всего наличием патогенных экстрацеребральных факторов [26–28], что обуславливает необходимость изучения механизмов развития постреанимационной патологии мозга на моделях тотальной ишемии организма. В предыдущих исследованиях было показано, что пирамидные клетки гиппокампа, играющего важную роль в высшей нервной деятельности организма, в высокой степени подвержены действию ишемии-реперфузии после временной остановки сердца [27, 29, 30]. Снижает ли литий выраженность повреждения нейронов гиппокампа в постреанимационном периоде, и имеет ли при этом значение влияние лития на активность белка GSK3 β , остается невыясненным.

Цель исследования — оценить эффективность применения хлорида лития для предотвращения постреанимационной гибели нейронов гиппокампа в постреанимационном периоде.

Материал и методы

Моделирование клинической смерти. Эксперименты провели согласно рекомендациям Этического комитета ФГБНУ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР №755 от 12.08.1977) на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах (масса 180–280 г). У животных под наркозом (6% хлоралгидрат 0,8–1 мл) вызывали 10-минутную остановку сердца путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца [31, 32]. Реанимационные мероприятия включали в себя непрямой массаж сердца в сочетании с искусственной вентиляцией легких воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом «Animal Respirator» фирмы «SMT Geratehandel» с внутритрахеальным введением раствора адреналина в дозе 0,1 мг/кг. 9-ти крысам вводили раствор 4,2% LiCl за 1 час до остановки сердца (40 мг/кг внутривентрально), на 1-е и на 2-е сутки после реанимации (по 20 мг/кг в/б, соответственно). 9 нелеченых животных получали эквивалентные объемы физиологического раствора хлорида натрия на 1-е и 2-е сутки после реанимации. Контролем служили ложнопериоперированные крысы ($n=10$), которым под наркозом выполняли разрез кожи и ее ушивание без пережатия сосудистого пучка сердца.

tory arrest [25]. It is known that clinical death differs substantially in its pathogenesis and consequences from isolated brain ischemia, first of all, by presence of pathogenic extracerebral factors [26–28], which warrants studying the mechanisms of post-resuscitation brain pathology development on total body ischemia models. Previous investigations have shown that pyramidal cells of hippocampus, which plays an important role in the higher nervous function of the body, are largely exposed to the effects of ischemia-reperfusion after a temporary cardiac arrest [27, 29, 30]. It remains unclear whether lithium lessens the severity of post-resuscitation damage of hippocampal neurons or whether its influence on GSK3 β activity is important.

The purpose of this study was to investigate the efficacy of lithium chloride for the prevention of post-resuscitation death of hippocampal neurons during the post-resuscitation period.

Materials and Methods

Clinical death model. The experiments were carried out in line with the recommendations of the Ethics Committee of Federal State Budgetary Scientific Institution V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, according to the Rules of Carrying Out Work Using Experimental Animals (USSR Health Ministry Order No.755 dated 12.08.1977), on white randombred sexually mature male rats weighing 180–280 g. The animals under anesthesia with 6% chloral hydrate, 0.8–1 ml, were subjected to 10-minute cardiac arrest by intrathoracic compression of vascular fascicle of the heart [31, 32]. Resuscitation measures included closed-chest cardiac massage combined with artificial ventilation of lungs with air in the hyperventilation mode using Animal Respirator apparatus (SMT Geratehandel GmbH, Germany), and intratracheal administration of adrenalin solution at a dose of 0.1 mg/kg. In an experiment, 4.2% LiCl solution was administered into 9 rats intraperitoneally (i.p.) 1 hour before cardiac arrest at a dose of 40 mg/kg and on day 1 and day 2 after resuscitation at a dose of 20 mg/kg each day. Nine untreated animals received equivalent volumes of sodium chloride saline on day 1 and day 2 after resuscitation. Sham-operated rats served as control animals ($n=10$), which were subjected to skin dissection and closure under anesthesia without compression of vascular fascicle of the heart.

Histological analysis. 6–7 days after resuscitation, the animals were pulled out from the experiment by decapitation under anesthesia (chloral hydrate). Brain was removed immediately, its hippocampus-containing segments were isolated and fixed in Carnoy solution during 3.5 hrs., and thereafter embedded in paraffin using standard techniques. For morphometric analysis, 5–6 μ m thick frontal sections (Bregma $-4,2 \pm 0,4$ mm according to Paxinos G. and Watson C. atlas, 1986) were stained with cresyl violet following the Nissl method. From each animal, 2–3 sections were analyzed. On the images of hippocampal sections obtained with the help of light microscope AXIO Imager.A2 and digital camera AxioCamMRc5 (Carl Zeiss, Germany) at $\times 40$, using ImageScopeM software (Systems for Microscopy and Analysis LLC, Russia), the number of normal pyramidal neurons in hippocam-

Гистологическое исследование. Через 6–7 дней после реанимации животных выводили из эксперимента декапитацией под наркозом (хлоралгидрат). Немедленно извлекали мозг, выделяли его сегменты, содержащие гиппокамп, и фиксировали их в растворе Карнуа 3,5 ч и заливали в парафин по стандартной методике. Для морфометрического исследования фронтальные срезы толщиной 5–6 мкм (Bregma $-4,2 \pm 0,4$ мм согласно атласу Paxinos G. and Watson C., 1986), окрашивали крезильным фиолетовым по методу Ниссля. У каждого животного анализировали по 2–3 среза. На изображениях срезов гиппокампа, полученных с помощью светового микроскопа AXIO Imager.A2 и цифровой камеры AxioCamMRC5 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении об. $\times 40$, с использованием программы ImageScoreM (ООО «Системы для микроскопии и анализа», Россия) слепым методом вручную подсчитывали число нормальных пирамидных нейронов в полях CA1 и CA3/CA4 гиппокампа левого полушария (рис. 1). Полученный показатель пересчитывали на 1 мм длины пирамидного слоя гиппокампа. К категории нормальных, сохранивших жизнеспособность, нейронов относили клетки с четко очерченным ядром эллипсоидной или круглой формы и ясно различимым ядрышком, расположенным в центре ядра [33]. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 с использованием метода ANOVA для множественных сравнений (Post-hoc comparisons of means).

Вестерн-блоттинг анализ. Для оценки содержания белка GSK3 β в ткани мозга выполнили отдельную серию экспериментов. У белых нелинейных половозрелых крысах-самцов (масса 180–280 г) вышеописанным способом вызывали 10-минутную остановку сердца с последующей реанимацией. 5-ти крысам вводили раствор LiCl за 1 час до остановки сердца (40 мг/кг в/б), на 1-е, на 2-е и на 3-и сутки после реанимации (по 20 мг/кг в/б, соответственно). 5 нелеченых животных получали эквивалентные объемы физиологического раствора хлорида натрия на 1–3-и сутки после реанимации. Контролем служили ложнооперированные крысы ($n=5$). Через 7 суток после реанимации крыс выводили из эксперимента, извлекали у них мозг и измельчали его скальпелем в течение 30 секунд. Гомогенат растворяли в буфере, содержащем 0,125 М Трис-HCl (pH 6,8), 4% додецилсульфата натрия (Sigma Chemical Co., США), 20% глицерина, 0,005% бромфенола синего (Sigma Chemical Co., США) и 10% 2 β -меркаптоэтанола (Merck, Германия). Образцы кипятили 2 мин на водяной бане и вносили в 15% Трис-глицериновый полиакриламидный гель в концентрации 50 мг белка на лунку. Электрофорез проводили при постоянном токе 10 мА в режиме концентрирования и 15 мА в режиме разделения. По окончании электрофореза переносили белки на PVDF мембрану (Amersham Pharmacia Biotech, UK). Мембраны блокировали в 5% обезжиренном молоке на 0,1% фосфатном буфере и затем инкубировали с первичными антителами против GSK3 β (mouse monoclonal anti-total-GSK3 β 1:1000, Cell Signaling, USA) или фосфорилированной формы GSK3 β (mouse monoclonal anti-P-GSK3 β 1:1000, Cell Signaling, USA). Затем мембраны инкубировали с вторичными антителами, конъюгированными с перок-

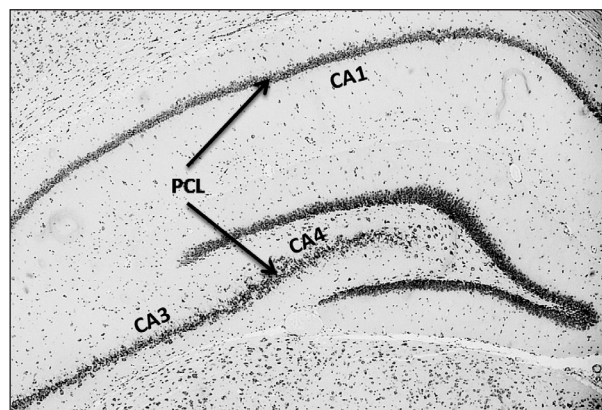


Рис. 1. Микрофотография области гиппокампа.

Fig. 1. Photomicrograph of the hippocampus area.

Note: $\times 4$ (ob.). PCL is the pyramidal cell layer; CA1, CA3, CA4 – hippocampal subfields.

Примечание: Ув. об. $\times 4$. PCL (pyramidal cell layer) – слой пирамидных нейронов. Для рис. 1, 2: CA1, CA3, CA4 – поля гиппокампа.

pus fields CA1 and CA3/CA4 of the left hemisphere were counted manually in blind design conditions (fig. 1). The figure obtained was reduced to 1 mm of the length of hippocampal pyramidal layer. The category of normal, still viable neurons included cells with a sharply margined nucleus of ellipsoidal or round shape and a distinct karyosome located in the nucleus center [33]. Statistical processing of the data was carried out by Statistica 7.0 software pack using ANOVA post-hoc comparisons of means.

Western blotting analysis. To evaluate the content of GSK3 β in brain tissue, a separate series of experiments were carried out. Ten-minute cardiac arrest followed by resuscitation of rats was performed as described in Materials and Methods. In five rats, 4.2% LiCl solution was administered 1 hour before the cardiac arrest (40 mg/kg i.p.), on days 1, 2, and 3 after resuscitation (20 mg/kg i.p. each day). Five untreated animals received equivalent volumes of sodium chloride saline on days 1–3 after resuscitation. Sham operated rats ($n=5$) served as a control. Seven days after resuscitation, the rats were pulled out from the experiment, their brains were removed and minced with a scalpel during 30 seconds. The homogenate was dissolved in a buffer containing 0.125 M Tris-HCl (pH 6.8), 4% sodium dodecyl sulfate (Sigma Chemical Co., USA), 20% glycerol, 0.005% bromophenol blue (Sigma Chemical Co., USA), and 10% 2 β -mercaptoethanol (Merck, Germany). The specimens were boiled for 2 min in water bath and added into 15% Tris-glycerol polyacrylamide gel in a concentration of 50 mg of protein per well. Electrophoresis was carried out at direct current of 10 mA in the concentration mode and 15 mA in the separation mode. Upon completion of electrophoresis, proteins were transferred onto a PVDF membrane (Amersham Pharmacia Biotech, UK). Membranes were blocked in 5% defatted milk on 0.1% phosphate buffer and thereafter incubated with mouse monoclonal anti-total-GSK3 β 1:1000 (Cell Signaling, USA) or mouse monoclonal anti-P-GSK3 β 1:1000, (Cell Signaling, USA). After that, the membranes were incubated with secondary antibodies conjugated with horseradish peroxidase (Calbiochem,

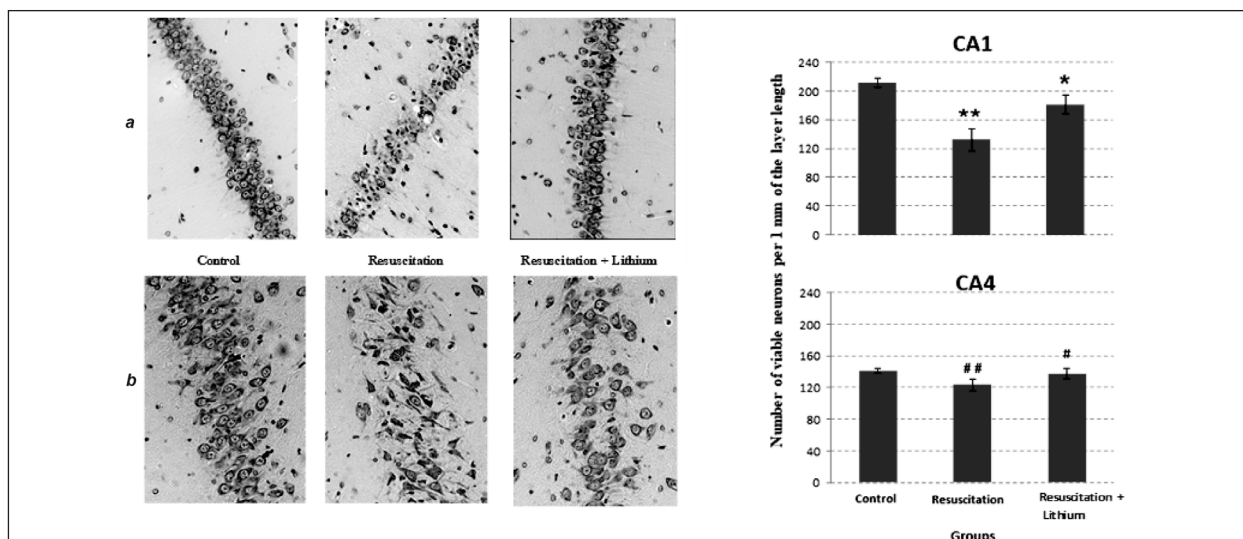


Рис. 2. Снижение плотности жизнеспособных нейронов в полях CA1 (a) и CA4 (b) гиппокампа в постреанимационном периоде.

Fig. 2. Decrease in viable neurons density in CA1 (a) and CA4 (b) hippocampal fields in the post-resuscitation period.

Note. Micrographs of hippocampus histological sections. Nissl staining. $\times 40$ (ob.). The neuronal density in the study groups, $M \pm m$. For fig. 2, 3: Control – a sham surgery rats ($n=10$); Resuscitation – resuscitated untreated rats ($n=9$); Resuscitation + Lithium – resuscitated rats with lithium treatment ($n=9$); Groups – группы. ** – $P < 0.001$ vs. the Control; * – $P \leq 0.01$ vs. Resuscitation; # – $P < 0.05$ vs. the Control; ## – $P \leq 0.1$ vs. Resuscitation.

Примечание. Микрофотографии гистологических срезов гиппокампа. Окраска по Нисслю. Ув. об. $\times 40$. Плотность нейронов в исследуемых группах, $M \pm m$. Для рис. 2, 3: Control – ложно оперированные крысы ($n=10$), Resuscitation – реанимированные нелеченные крысы ($n=9$), Resuscitation + Lithium – реанимированные крысы с введением лития ($n=9$). Groups – группы. ** – $p < 0,001$ в сравнении с контролем; * – $p \leq 0,01$ в сравнении с нелечеными реанимированными животными. ## – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # – $p \leq 0,1$ в сравнении с нелечеными реанимированными животными.

сидазой хрена (Calbiochem, USA), в разведении 1:10000. Детекцию связанных антител проводили с помощью хемилюминесцентного субстрата пероксидазы хрена ECL (Enhanced chemiluminescence system, Amersham Pharmacia Biotech, UK). Хемилюминесценция детектировалась на фотопленку. Отсканированные изображения анализировали с помощью программы ImageJ (NIH, Bethesda, MD, USA). Интенсивность сигнала белка P-GSK3 β нормализовали к интенсивности общего белка GSK3 β для каждой полосы. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 с использованием U-теста Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Гистологическое исследование показало, что через 7 суток после 10-минутной остановки сердца происходит снижение числа жизнеспособных нейронов у нелеченых реанимированных животных в сравнении с группой ложнооперированных крыс — в поле CA1 гиппокампа — на 37,55% ($p=0,0007$) (рис. 2, a). В поле CA3/CA4 ишемия-реперфузия приводила к менее выраженному повреждению по сравнению с полем CA1 — число жизнеспособных нейронов было уменьшено на 12,9% ($p=0,04$) в сравнении с ложнооперированными (рис. 2, b).

В группе реанимированных крыс с введением хлорида лития обнаружили незначительное снижение числа жизнеспособных нейронов в поле CA1 по сравнению с ложнооперирован-

USA), 1:10000. Bound antibodies were detected with the help of horseradish peroxidase chemiluminescent substrate — ECL (Enhanced chemiluminescence system, Amersham Pharmacia Biotech, UK). Chemiluminescence was recorded on a photo film. Scanned images were analyzed using ImageJ software (NIH, Bethesda, MD, USA). The intensity of P-GSK3 β protein signal was normalized to the intensity of GSK3 β total protein for each band. Statistical processing of the data was carried out by Statistica 7.0 software using Mann-Whitney U-test.

Results and Discussion

Histological analysis has shown that seven days after a 10-minute cardiac arrest there is a decrease in the number of viable neurons in untreated resuscitated animals compared to the group of sham operated rats — in hippocampal field CA1 — by 37.55% ($P=0.0007$) (fig. 2, a). In field CA3/CA4, ischemia-reperfusion led to a less severe damage than in field CA1: the number of viable neurons was reduced by 12.9% ($P=0.04$) compared to sham operated animals (fig. 2, b).

In the group of resuscitated rats with lithium chloride administration, a non-significant tendency to a minor decrease of the number of viable neurons in field CA1 versus sham operated animals was found ($P=0.07$) (fig. 2, a). At the same time, in the treated vs. untreated animals, the number of viable neurons was significantly increased in a field CA1 by 37.0% ($P=0.008$) (fig. 2, a). In hippocampal fields CA3/CA4, there were no difference in the

ными животными. Однако это отличие было недостоверным ($p=0,07$) (рис. 2, *a*). При этом у леченых животных в сравнении с нелечеными число жизнеспособных нейронов было повышено в поле CA1 — на 37,0% ($p=0,008$) (рис. 2, *a*). В поле CA3/CA4 гиппокампа не выявили отличий по числу жизнеспособных нейронов между контрольной группой и группой леченых реанимированных крыс ($p=0,62$) (рис. 2, *b*). У леченых животных отмечали повышение этого показателя, по сравнению с нелечеными крысами, на 11,5% ($p=0,1$) (рис. 2, *b*).

Таким образом, применение хлорида лития позволило предупредить повреждение и гибель пирамидных нейронов гиппокампа в постреанимационном периоде.

Исследование содержания белка GSK3 β в ткани головного мозга крыс, перенесших временную остановку сердца, методом вестерн-блоттинга показало, что реанимированные животные без лечения не отличались от ложнооперированных по этому показателю. Установили, что в группе реанимированных животных с введением хлорида лития содержание фосфорилированной формы GSK3 β было выше на 180% ($p<0,05$) по сравнению с ложнооперированными и на 150% ($p<0,05$) выше по сравнению с нелечеными реанимированными крысами (таблица, рис. 3).

Таким образом, введение хлорида лития в постреанимационном периоде приводило к повышению содержания фосфорилированной формы фермента GSK3 β .

Полученные нами данные согласуются с результатами других экспериментальных исследований, свидетельствующих о нейропротективных свойствах ионов лития [34, 35]. Так, на модели временной окклюзии средней мозговой артерии у мышей было показано, что введение хлорида лития (в/б в дозе 1 мг/кг через 6 часов после реперфузии и ежедневно в течение 7 сут в/б в дозе 2 мг/кг), приводит к уменьшению зоны инфаркта, уменьшению отека головного мозга, а также к ускорению неврологического восстановления [35]. Авторы отмечают, что нейропротективный эффект лития сохранялся до 56 дней после ишемии, о чем свидетельствует повышение плотности выживших нейронов в стриатуме у мышей с введением хлорида лития. На модели инсульта (МСаО) у крыс было показано, что инъекция лития (ежедневно через 24 ч после ишемии-

number of viable neurons between the control group and the group of treated resuscitated rats ($P=0.62$) (fig. 2, *b*). In the treated animals, this feature had a trend for a slight increase by 11.5% compared to untreated rats ($P=0.1$) (fig. 2, *b*).

Hence, use of lithium chloride has allowed preventing damage and death of pyramidal neurons of hippocampus during the post-resuscitation period.

Western blotting assay of protein GSK3 β content in the brain tissue of rats subjected to a temporary cardiac arrest has shown that resuscitated animals that had not received treatment did not differ from sham operated animals. It has been established that in the group of resuscitated animals to which lithium chloride was administered, the content of phosphorylated GSK3 β was 180% higher ($P<0.05$) versus sham operated animals and 150% higher ($P<0.05$) versus the untreated resuscitated rats (fig. 3).

Thereby, administration of lithium chloride during the post-resuscitation period resulted in increased content of the phosphorylated form of enzyme GSK3 β .

The data presented here agree with the results of other experimental studies evidencing neuroprotective properties of lithium ions [34, 35]. On the model of temporary occlusion of medial cerebral

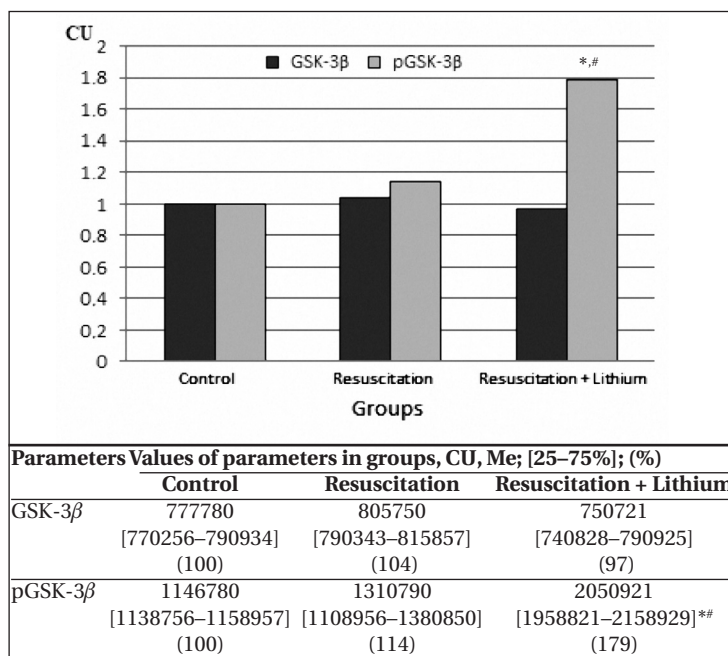


Рис. 3. Денситометрический анализ Вестерн блотов белка ГСК-3 β и его фосфорилированной формы.

Fig. 3. Densitometric analysis of Western blots of GSK-3 β protein and its phosphorylated form.

Note: CU – chemiluminescence conventional units. * – $P<0.05$ vs. Control; # – $P<0.05$ vs. Resuscitation + Lithium.

Примечание: CU – условные единицы хемилюминесценции. GSK-3 β – ГСК-3 β ; pGSK-3 β – фГСК-3 β . Parameters – параметры; Values of ... in – значения ... в. * – $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой; # – $p<0,05$ в сравнении с группой реанимированных нелеченных животных.

реперфузии и в течение 1 недели в/б в дозе 40 и 60 мг/кг) приводила к существенному уменьшению выраженности повреждения нейронов, предотвращала нарушения поведения [36].

Однако, как было показано на модели глутаматного стресса в культурах зернистых нейронов мозжечка, гораздо более выраженным нейропротективным действием обладают органические соли лития, в частности, цитрат лития. Полагают, что анионы эндогенных органических кислот, такие как аскорбат, цитрат лития и др. способствуют более эффективному транспорту ионов лития внутрь нейронов посредством соответствующих ионных каналов для транспорта органических кислот [37].

Результаты настоящего исследования показали, что хроническое введение хлорида лития предупреждает гибель пирамидных нейронов гиппокампа в постреанимационном периоде, что может быть обусловлено инактивацией фермента GSK3 β , о чем свидетельствует повышение содержание фосфорилированной формы этого белка в ткани мозга реанимированных животных с введением лития. Полученные нами данные подтверждаются и другими исследованиями. В частности, на модели геморрагического инсульта было показано, что хлорид лития ингибировал активацию GSK3 β , что сопровождалось уменьшением гибели нейронов, снижением неврологического дефицита у подопытных животных [11].

Защитное действие лития может быть связано с усилением процессов ангио- и нейrogenеза, улучшением аксональной пластичности, снижением инфильтрации лейкоцитов и активации микроглии в головном мозге [35, 38]. На молекулярном уровне нейротрофический эффект лития может быть обусловлен снижением уровня оксидативного стресса и провоспалительных цитокинов [36], инактивацией NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов, снижением внутриклеточного уровня ионов кальция [39], даун-регуляции (down-regulation) проапоптотической активности, за счет снижения продукции белков p53, Bax, каспазы, бета-амилоидного пептида, высвобождение цитохрома c, активацией PI3K/AKT сигнального пути, отвечающего за выживание клеток [40]. Кроме того, литий приводит к повышению выработки цитопротективных белков Bcl-2, HSP70 (белок теплового шока), BDNF (мозговой нейротрофический фактор), GRP78 (глюкозо-регулируемый белок) [36, 37, 41].

Таким образом, полученные нами данные подтверждают нейропротективные свойства лития. В настоящее время в литературе широко обсуждаются перспективы клинического

artery in mice, it has been shown that i.p. administration of lithium chloride a dose of 1 mg/kg 6 hours after reperfusion and every day during 7 days at a dose of 2 mg/kg, leads to lessening of the infarction area, brain edema and acceleration of neurological restoration [35]. The authors note that the neuroprotective effect of lithium was maintained for up to 56 days after ischemia, as evidenced by increased density of survived neurons in striatum of mice to which lithium chloride had been administered. Using the stroke model (MSAO) in rats, it was shown that lithium i.p. injection every day after 24 hrs from ischemia-reperfusion and during 1 week at a dose of 40 mg/kg and 60 mg/kg led to considerable lessening of neuron damage severity and prevented behavioral disorder [36].

However, as was shown in a model of glutamate stress in the cultures of granular neurons of cerebellum, organic lithium salts (particularly, lithium citrate) induced much more significant neuroprotection. Anions of endogenous organic acids, such as ascorbate, lithium citrate, etc. are assumed to promote more effective transport of lithium ions into neurons by means of respective ionic channels for organic acids transport [37].

The results of this study have demonstrated that chronic administration of lithium chloride prevents death of pyramidal neurons of hippocampus during the post-resuscitation period, which might be related to inactivation of GSK3 β enzyme as evidenced by the increased content of the phosphorylated form of this protein in the brain tissue of resuscitated animals that received lithium. Our results are supported by previous studies obtained in different experimental model. In a hemorrhagic stroke model, it was shown that lithium chloride inhibited activation of GSK3 β , which was accompanied by a lesser rate of death of neurons and decreased neurological deficit in experimental animals [11].

The protective action of lithium might be connected with intensification of the angiogenesis and neurogenesis processes, improvement of axonal plasticity, reduction of infiltration of leukocytes, and activation of microglial cells in the brain [35, 38]. At the molecular level, the neurotrophic effect of lithium might be related to oxidative stress lessening and reduction of anti-inflammatory cytokines [36], inactivation of NMDA (N-methyl-D-aspartate)-receptors, decrease of intracellular calcium ions [39], down-regulation of proapoptotic activity thanks to decreased production of proteins p53, Bax, caspase, beta-amyloid peptide, release of cytochrome c, activation of PI3K/AKT signaling pathway responsible for cell survival [40]. Besides, lithium leads to increased production of cytoprotective proteins Bcl-2, HSP70 (heat shock protein), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), GRP78 (glucose-regulated protein) [36, 37, 41].

применения лития для лечения нейродегенеративных заболеваний [15, 18, 42].

Заключение

Установили, что хлорид лития обладает выраженным нейропротективным действием, которое проявляется в сохранении жизнеспособности пирамидных нейронов полей CA1 и CA3/CA4 гиппокампа в постреанимационном периоде после остановки сердца, что может быть обусловлено ингибированием белка GSK3 β путем его фосфорилирования.

Полученные результаты указывают на высокий потенциал лития для его использования в клинической практике в качестве терапевтического препарата для профилактики и лечения постишемических энцефалопатий.

Литература

- Baldessarini R.J., Tondo L., Davis P., Pompili M., Goodwin F.K., Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 625–629. DOI:10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x PMID:17042835
- Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Скулачев М.В., Зоров Д.Б. Соли лития – простые, но магические (обзор). *Биохимия.* 2014; 79 (8): 932–943. DOI: 10.1134/S0006297914080021
- Lan C.-C., Liu C.-C., Lin C.-H., Lan T.-Y., McInnis M.G., Chan C.-H., Lan T.-H. A reduced risk of stroke with lithium exposure in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. *Bipolar Disord.* 2015; 17: 705–714. DOI: 10.1111/bdi.12336
- Bosche B., Molcanyi M., Rej S., Doeppner T.R., Obermann M., Müller D.J., Das A., Hescheler J., Macdonald R.L., Noll T., Härtel F.V. Low-dose lithium stabilizes human endothelial barrier by decreasing mlc phosphorylation and universally augments cholinergic vasorelaxation capacity in a direct manner. *Front Physiol.* 2016; 7: 593. DOI: 10.3389/fphys.2016.00593.
- Chuang D.M., Chen R.W., Chalecka-Franaszek E., Ren M., Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Hough C., Hiroi T., Leeds P. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord.* 2002; 4: 129–136. PMID:12071510
- Cimarosti H., Rodnight R., Tavares A., Paiva R., Valentim L., Rocha E., Salbego C. An investigation of the neuroprotective effect of lithium in organotypic slice cultures of rat hippocampus exposed to oxygen and glucose deprivation. *Neurosci Lett.* 2001; 315 (1-2): 33–36. PMID:11711208
- Xu J., Culman J., Blume A., Brecht S., Gohlke P. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. *Stroke.* 2003; 34 (5): 1287–1292. PMID:12677021 DOI:10.1161/01.STR.0000066308.25088.64
- Xu X.H., Zhang H.L., Han R., Gu Z.L., Qin Z.H. Enhancement of neuroprotection and heat shock protein induction by combined prostaglandin A1 and lithium in rodent models of focal ischemia. *Brain Res.* 2006; 1102 (1): 154–162. DOI:10.1016/j.brainres.2006.04.111 PMID:16797496.
- Ren M., Senatorov V.V., Chen R.W., Chuang D.M. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100 (10): 6210–6215. DOI:10.1073/pnas.0937423100. PMID:12732732 PMCID: PMC156351
- Yan X.B., Wang S.S., Hou H.L., Ji R., Zhou J.N. Lithium improves the behavioral disorder in rats subjected to transient global cerebral ischemia. *Behav Brain Res.* 2007; 27; 177 (2): 282–9. DOI:10.1016/j.bbr.2006.11.021 PMID:17210190
- Liu Z., Li R., Jiang C., Zhao S., Li W., Tang X. The neuroprotective effect of lithium chloride on cognitive impairment through glycogen synthase kinase-3 β inhibition in intracerebral hemorrhage rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 840: 50–59. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.10.019.
- Kerr F., Bjedov I., Sofola-Adesakin O. Molecular mechanisms of lithium action: switching the light on multiple targets for dementia using animal models. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2018; 11: № 297. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00297
- Mohammadianinejad S.E., Majdinasab N., Sajedi S.A., Abdollahi F., Moqaddam M., Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin. Neuropharmacol.* 2014; 37: 73–78. DOI: 10.1097/WNF.000000000000028. PMID:24824661
- Sun Y.R., Herrmann N., Scott C.J.M., Black S.E., Swartz R.H., Hopyan J., Lanctôt K.L. Lithium carbonate in a poststroke population: explo-

Therefore, the obtained data prove the neuroprotective properties of lithium. Currently, the prospects of clinical application of lithium for neurodegenerative diseases are widely discussed [15, 18, 42].

Conclusion

It has been established that lithium chloride features a prominent neuroprotective action that manifests in maintaining viability of pyramidal neurons in fields CA1 and CA3/CA4 of hippocampus during the post-resuscitation period after a cardiac arrest, which might be related to inhibition of GSK3 β protein through its phosphorylation.

The results we obtained demonstrate a high potential of lithium for its employment in clinical practice as a therapeutic aid for prophylaxis and treatment of post-ischemic encephalopathies.

References

- Baldessarini R.J., Tondo L., Davis P., Pompili M., Goodwin F.K., Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 625–629. DOI:10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x PMID:17042835
- Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Zorova L.D., Pevzner I.B., Jankauskas S.S., Zorov S.D., Babenko V.A., Skulachev M.V., Zorov D.B. Lithium salts – simple but magic (review). *Biochemistry (Moscow).* 2014; 79 (8): 932–943. DOI: 10.1134/S0006297914080021 [In Russ]
- Lan C.-C., Liu C.-C., Lin C.-H., Lan T.-Y., McInnis M.G., Chan C.-H., Lan T.-H. A reduced risk of stroke with lithium exposure in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. *Bipolar Disord.* 2015; 17: 705–714. DOI: 10.1111/bdi.12336
- Bosche B., Molcanyi M., Rej S., Doeppner T.R., Obermann M., Müller D.J., Das A., Hescheler J., Macdonald R.L., Noll T., Härtel F.V. Low-dose lithium stabilizes human endothelial barrier by decreasing mlc phosphorylation and universally augments cholinergic vasorelaxation capacity in a direct manner. *Front Physiol.* 2016; 7: 593. DOI: 10.3389/fphys.2016.00593.
- Chuang D.M., Chen R.W., Chalecka-Franaszek E., Ren M., Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Hough C., Hiroi T., Leeds P. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord.* 2002; 4: 129–136. PMID:12071510
- Cimarosti H., Rodnight R., Tavares A., Paiva R., Valentim L., Rocha E., Salbego C. An investigation of the neuroprotective effect of lithium in organotypic slice cultures of rat hippocampus exposed to oxygen and glucose deprivation. *Neurosci Lett.* 2001; 315 (1-2): 33–36. PMID:11711208
- Xu J., Culman J., Blume A., Brecht S., Gohlke P. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. *Stroke.* 2003; 34 (5): 1287–1292. PMID:12677021 DOI:10.1161/01.STR.0000066308.25088.64
- Xu X.H., Zhang H.L., Han R., Gu Z.L., Qin Z.H. Enhancement of neuroprotection and heat shock protein induction by combined prostaglandin A1 and lithium in rodent models of focal ischemia. *Brain Res.* 2006; 1102 (1): 154–162. DOI:10.1016/j.brainres.2006.04.111 PMID:16797496.
- Ren M., Senatorov V.V., Chen R.W., Chuang D.M. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (10): 6210–6215. DOI:10.1073/pnas.0937423100. PMID:12732732 PMCID: PMC156351
- Yan X.B., Wang S.S., Hou H.L., Ji R., Zhou J.N. Lithium improves the behavioral disorder in rats subjected to transient global cerebral ischemia. *Behav Brain Res.* 2007; 27; 177 (2): 282–9. DOI:10.1016/j.bbr.2006.11.021 PMID:17210190
- Liu Z., Li R., Jiang C., Zhao S., Li W., Tang X. The neuroprotective effect of lithium chloride on cognitive impairment through glycogen synthase kinase-3 β inhibition in intracerebral hemorrhage rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 840: 50–59. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.10.019.
- Kerr F., Bjedov I., Sofola-Adesakin O. Molecular mechanisms of lithium action: switching the light on multiple targets for dementia using animal models. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2018; 11: № 297. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00297
- Mohammadianinejad S.E., Majdinasab N., Sajedi S.A., Abdollahi F., Moqaddam M., Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin. Neuropharmacol.* 2014; 37: 73–78. DOI: 10.1097/WNF.000000000000028. PMID:24824661
- Sun Y.R., Herrmann N., Scott C.J.M., Black S.E., Swartz R.H., Hopyan J., Lanctôt K.L. Lithium carbonate in a poststroke population: explo-

- ratory analyses of neuroanatomical and cognitive outcomes. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2019; 39 (1): 67-71. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000981
15. Hajek T., Weiner M.W. Neuroprotective effects of lithium in human brain? Food for thought. *Current Alzheimer Research*. 2016; 13 (8): 862-872. DOI: 10.2174/1567205013666160219112712
 16. Gerhard T., Devanand D.P., Huang C., Crystal S., Olfson M. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: Population-based cohort study. *British Journal of Psychiatry*. 2015; 207 (1): 46-51. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.154047
 17. Matsunaga S., Kishi T., Annas P., Basun H., Hampel H., Iwata N. Lithium as a treatment for alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 48 (2): 403-410. DOI: 10.3233/JAD-150437
 18. Vo T.M., Perry P., Ellerby M., Bohnert K. Is lithium a neuroprotective agent? *Annals of Clinical Psychiatry*. 2015; 27 (1): 49-54. PMID:25696782
 19. Nunes M.A., Viel T.A., Buck H.S. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res*. 2013; 10: 104-107. DOI:10.1371/journal.pone.0142267 PMID:26605788 PMCID:PMC4659557
 20. Rajkowska G., Clarke G., Mahajan G., Licht C.M., van de Werd H.J.J.M., Yuan P., Stockmeier C.A., Manji H.K., Uylings H.B.M. Differential effect of lithium on cell number in the hippocampus and prefrontal cortex in adult mice: A stereological study. *Bipolar Disorders*. 2016; 18 (1): 41-51. DOI: 10.1111/bdi.12364
 21. Ferensztajn-Rochowiak E., Rybakowski J.K. The effect of lithium on hematopoietic, mesenchymal and neural stem cells. *Pharmacological Reports*. 2016; 68 (2): 224-230. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.09.005
 22. Chuang D.M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? *Crit. Rev. Neurobiol*. 2004; 16 (1-2): 83-90. PMID:15581403
 23. Васильева А.К., Плотников Е.Ю., Казаченко А.В., Кирпатовский В.И., Зоров Д.Б. Ингибирование GSK-3 β снижает индуцированную ишемией гибель клеток почки. *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.* 2010; 149 (3): 276-281.
 24. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., Лиханцев В.В. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 63-72. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-63
 25. Athanasuleas C.L., Buckberg G.D., Allen B.S., Beyersdorf F., Kirsh M.M. Sudden cardiac death: directing the scope of resuscitation towards the heart and brain *Resuscitation*. 2006; 70: 44-51. DOI:10.1016/j.resuscitation.2005.11.017 PMID:16759784
 26. Nolan J.P., Soar J., Cariou A., Cronberg T., Moulaert V.R.M., Deakin Ch.D., Bottiger B.W., Friberg H., Sunde K., Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015 Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015; 95: 202-222. DOI:10.1016/j.resuscitation.2015.07.018
 27. Sanganalmath S.K., Gopal P., Parker J.R., Downs R.K., Parker J.C. Jr., Dawn B. Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities. *Mol. Cell Biochem*. 2017; 426 (1-2): 111-127. DOI: 10.1007/s11010-016-2885-9. PMID:27896594
 28. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. М., Медицина. 1987; 480с.
 29. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Голубев А.М., Голубева Н.В. Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14(6): 41-50. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-41-50
 30. Аврущенко М.Ш., Острова И.В. Постреанимационные изменения экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF): взаимосвязь с процессом гибели нейронов. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 6-21. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-6-21
 31. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1982; 3: 78-80. PMID: 7122145.
 32. Kawai K., Nitecka L., Ruetzler C.A., Nagashima G., Joó E., Mies G., Nowak T.S. Jr., Saito N., Lohr J.M., Klatzo I. Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I. Dynamics of early neuronal changes. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1992; 12 (2): 238-249. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.34 PMID: 1548296
 33. Iwasaki H., Ohmachi Y., Kume E., Kriegelstein J. Strain differences in vulnerability of hippocampal neurons to transient cerebral ischemia in the rat. *Int. J. Exp. Path.* 1995; 76: 171-178. PMID:7547427 PMCID:PMC1997166
 34. Wang Z.F., Fessler E.B., Chuang D.M. Beneficial effects of mood stabilizers lithium, valproate and lamotrigine in experimental stroke models. *Acta Pharmacol. Sin*. 2011; 32 (12): 1433-1445. DOI: 10.1038/aps.2011.140.
 35. Doeppner T.R., Kaltwasser B., Sanchez-Mendoza E.H., Caglayan A.B., Bahr M., Hermann D.M. Lithium-induced neuroprotection in stroke involves increased miR-124 expression, reduced RE1-silencing trans-
 - ratory analyses of neuroanatomical and cognitive outcomes. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2019; 39 (1): 67-71. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000981
 15. Hajek T., Weiner M.W. Neuroprotective effects of lithium in human brain? Food for thought. *Current Alzheimer Research*. 2016; 13 (8): 862-872. DOI: 10.2174/1567205013666160219112712
 16. Gerhard T., Devanand D.P., Huang C., Crystal S., Olfson M. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: Population-based cohort study. *British Journal of Psychiatry*. 2015; 207 (1): 46-51. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.154047
 17. Matsunaga S., Kishi T., Annas P., Basun H., Hampel H., Iwata N. Lithium as a treatment for alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 48 (2): 403-410. DOI: 10.3233/JAD-150437
 18. Vo T.M., Perry P., Ellerby M., Bohnert K. Is lithium a neuroprotective agent? *Annals of Clinical Psychiatry*. 2015; 27 (1): 49-54. PMID:25696782
 19. Nunes M.A., Viel T.A., Buck H.S. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res*. 2013; 10: 104-107. DOI:10.1371/journal.pone.0142267 PMID:26605788 PMCID:PMC4659557
 20. Rajkowska G., Clarke G., Mahajan G., Licht C.M., van de Werd H.J.J.M., Yuan P., Stockmeier C.A., Manji H.K., Uylings H.B.M. Differential effect of lithium on cell number in the hippocampus and prefrontal cortex in adult mice: A stereological study. *Bipolar Disorders*. 2016; 18 (1): 41-51. DOI: 10.1111/bdi.12364
 21. Ferensztajn-Rochowiak E., Rybakowski J.K. The effect of lithium on hematopoietic, mesenchymal and neural stem cells. *Pharmacological Reports*. 2016; 68 (2): 224-230. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.09.005
 22. Chuang D.M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? *Crit. Rev. Neurobiol*. 2004; 16 (1-2): 83-90. PMID:15581403
 23. Vasilieva A.K., Plotnikov E.YU., Kazachenko A.V., Kirpatovskij V.I., Zorov D.B. Inhibition of GSK-3 β reduces ischemic-induced kidney cell death. *Biull. Exper. Biol. Med.* 2010; 149 (3): 276-281 [In Russ].
 24. Moroz V.V., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorova L.D., Pevzner I.B., Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V. Mechanisms of cell damage and protection in ischemia/reperfusion and experimental rationale for the use of lithium-based preparations in anesthesiology. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2013; 9 (1): 63-72. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-63 [In Russ]
 25. Athanasuleas C.L., Buckberg G.D., Allen B.S., Beyersdorf F., Kirsh M.M. Sudden cardiac death: directing the scope of resuscitation towards the heart and brain *Resuscitation*. 2006; 70: 44-51. DOI:10.1016/j.resuscitation.2005.11.017 PMID:16759784
 26. Nolan J.P., Soar J., Cariou A., Cronberg T., Moulaert V.R.M., Deakin Ch.D., Bottiger B.W., Friberg H., Sunde K., Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015 Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015; 95: 202-222. DOI:10.1016/j.resuscitation.2015.07.018
 27. Sanganalmath S.K., Gopal P., Parker J.R., Downs R.K., Parker J.C. Jr., Dawn B. Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities. *Mol. Cell Biochem*. 2017; 426 (1-2): 111-127. DOI: 10.1007/s11010-016-2885-9. PMID:27896594
 28. Negovski V.A., Gurvich A.M., Zolotokrylina E.S. Postresuscitation disease. M., Medicine. 1987; 480p. [In Russ.]
 29. Ostrova I.V., Avrushchenko M.S., Golubev A.M., Golubeva N.V. The Contribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its TrkB receptor to hippocampal neuron resistance to ischemia-reperfusion (experimental study). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 41-50. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-41-50 [In Russ., In Engl.]
 30. Avrushchenko M.S., Ostrova I.V. Postresuscitative Changes of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein Expression: Association With Neuronal Death. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 6-21. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-6-21 [In Russ., In Engl.]
 31. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tel L.Z. Modelirovanie klinicheskoi smerti i postreanimatsionnoi bolezni u krys. [Modeling clinical death and postresuscitation disease in rats]. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimentalnaya Terapiya*. 1982; 3: 78-80. PMID: 7122145. [In Russ.]
 32. Kawai K., Nitecka L., Ruetzler C.A., Nagashima G., Joó E., Mies G., Nowak T.S. Jr., Saito N., Lohr J.M., Klatzo I. Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I. Dynamics of early neuronal changes. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1992; 12 (2): 238-249. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.34 PMID: 1548296
 33. Iwasaki H., Ohmachi Y., Kume E., Kriegelstein J. Strain differences in vulnerability of hippocampal neurons to transient cerebral ischemia in the rat. *Int. J. Exp. Path.* 1995; 76: 171-178. PMID:7547427 PMCID:PMC1997166
 34. Wang Z.F., Fessler E.B., Chuang D.M. Beneficial effects of mood stabilizers lithium, valproate and lamotrigine in experimental stroke models. *Acta Pharmacol. Sin*. 2011; 32 (12): 1433-1445. DOI: 10.1038/aps.2011.140.
 35. Doeppner T.R., Kaltwasser B., Sanchez-Mendoza E.H., Caglayan A.B., Bahr M., Hermann D.M. Lithium-induced neuroprotection in stroke

- cription factor abundance and decreased protein deubiquitination by GSK3b inhibition-independent pathways. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017; 37 (3): 914–926. DOI: 10.1177/0271678X16647738
36. Taliyan R., Ramagiri S. Delayed neuroprotection against cerebral ischemia reperfusion injury: putative role of BDNF and GSK-3 β . *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2016; 36 (4): 402–410. DOI: 10.3109/10799893.2015.1108338.
 37. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., Александрова О.П., Генрихс Е.Е., Хаспеков Л.Г. О нейропротективных свойствах солей лития в условиях глутаматного стресса *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9(3): 111–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-111-119
 38. Rom S., Fan Sh., Reichenbach N., Dykstra H., Ramirez S.H., Persidsky Y. Glycogen synthase kinase 3 inhibition prevents monocyte migration across brain endothelial cells via Rac1-GTPase suppression and down-regulation of active integrin conformation. *Am. J. Pathol.* 2012; 181: 1414–1425. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.018
 39. Malhi G.S., Tanious M., Das P., Coulston C.M., Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. 2013; 27: 135–153. DOI: 10.1007/s40263-013-0039-0 PMID: 23371914
 40. Chiu C.T., Chuang, D.M. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol. Ther.* 2010; 128: 281–304. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.07.006 PMID: 20705090 PMCID: PMC3167234
 41. Fan M., Jin W., Zhao H., Xiao Y., Jia Y., Yin Y., Jiang X., Xu J., Meng N., Lv P. Lithium chloride administration prevents spatial learning and memory impairment in repeated cerebral ischemia-reperfusion mice by depressing apoptosis and increasing BDNF expression in hippocampus. *Behav Brain Res.* 2015; 291: 399–406. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.05.047. PMID:26031381
 42. Rybakowski, J.K., Suwalska, A., Hajek, T. Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect. *Pharmacopsychiatry*. 2017; 51 (5): 194–199. DOI: 10.1055/s-0043-124436
- involves increased miR-124 expression, reduced RE1-silencing transcription factor abundance and decreased protein deubiquitination by GSK3b inhibition-independent pathways. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017; 37 (3): 914–926. DOI: 10.1177/0271678X16647738
36. Taliyan R., Ramagiri S. Delayed neuroprotection against cerebral ischemia reperfusion injury: putative role of BDNF and GSK-3 β . *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2016; 36 (4): 402–410. DOI: 10.3109/10799893.2015.1108338.
 37. Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stelmashuk E.V., Aleksandrova O.P., Genrikhs E.E., Khaspekov L.G. Neuroprotective properties of lithium salts during glutamate-induced stress. *Neurologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika*. 2017; 9 (3): 111–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-111-119 [In Russ.]
 38. Rom S., Fan Sh., Reichenbach N., Dykstra H., Ramirez S.H., Persidsky Y. Glycogen synthase kinase 3 inhibition prevents monocyte migration across brain endothelial cells via Rac1-GTPase suppression and down-regulation of active integrin conformation. *Am. J. Pathol.* 2012; 181: 1414–1425. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.018
 39. Malhi G.S., Tanious M., Das P., Coulston C.M., Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. 2013; 27: 135–153. DOI: 10.1007/s40263-013-0039-0 PMID: 23371914
 40. Chiu C.T., Chuang, D.M. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol. Ther.* 2010; 128: 281–304. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.07.006 PMID: 20705090 PMCID: PMC3167234
 41. Fan M., Jin W., Zhao H., Xiao Y., Jia Y., Yin Y., Jiang X., Xu J., Meng N., Lv P. Lithium chloride administration prevents spatial learning and memory impairment in repeated cerebral ischemia-reperfusion mice by depressing apoptosis and increasing BDNF expression in hippocampus. *Behav Brain Res.* 2015; 291: 399–406. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.05.047. PMID:26031381
 42. Rybakowski, J.K., Suwalska, A., Hajek, T. Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect. *Pharmacopsychiatry*. 2017; 51 (5): 194–199. DOI: 10.1055/s-0043-124436

Поступила 04.04.19

Received 04.04.19

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.*

**Периоперационное повреждение миокарда
и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор).
Часть 2. Снижение риска периоперационных кардиальных
осложнений с помощью фармакологических мер
и оптимизации анестезиолого-реаниматологического обеспечения**

И. А. Козлов, А. М. Овезов, Э. Л. Петровская

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

**Perioperative Myocardial Damage and Heart Failure in Noncardiac Surgery.
Part 2. Reduction of the Risk of Perioperative Cardiac Complications
by Pharmacological Measures and Optimization
of Anesthetic and Critical Care Support (Review)**

Igor A. Kozlov, Alexey M. Ovezov, Eleanor L. Petrovskaya

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

Во второй части обзора литературы предоставили и проанализировали современные данные о методах адъювантной фармакологической кардиопротекции и возможностях оптимизации методов анестезиологического обеспечения и периоперационного мониторинга у больных высокого кардиального риска. Проанализировали изменения, внесенные в международные рекомендации за последние 2–3 года на основе доказательных исследований и мета-анализов. Проанализировали механизмы кардиопротекции и сведения об ее реализации в реальной клинической практике. Показали, что далеко не все рассматриваемые лекарственные средства могут широко использоваться с профилактической целью. Предоставили современные доказательные рекомендации по оптимизации анестезиологического обеспечения и периоперационного мониторинга. Сделали вывод, что практическая реализация комплексной стратегии, направленной на снижение риска кардиальных осложнений может обеспечить снижение как частоты тяжелых кардиальных осложнений, так и обусловленной ими летальности.

Ключевые слова: *периоперационные кардиальные осложнения; некардиальные операции; фармакологическая кардиопротекция; механизмы кардиопротекции; профилактика ишемии миокарда; анестетическое preconditioning*

The second part of the overview presents and analyzes the current data on the methods of adjuvant pharmacological cardioprotection and possibilities of optimizing the anesthetic support and perioperative monitoring in high cardiac risk patients. Amendments made in international guidelines for the last 2–3 years on the basis of conclusive studies and meta-analyses have been examined. Cardioprotection mechanisms and information about its implementation in real clinical practice have been analysed. It has been shown that by no means all drugs under discussion can be widely used for prophylactic purposes. Contemporary evidence-based recommendations concerning the optimization of anesthetic support and perioperative monitoring are given. A conclusion has been made that practical implementation of a comprehensive strategy aimed at reduction of the risk of cardiac complications might ensure decrease of both the incidence of severe cardiac complications and mortality due to them.

Keywords: *perioperative cardiac complications; non-cardiac surgeries; pharmacological cardioprotection; cardioprotection mechanisms; myocardial ischemia prophylaxis; anesthetic preconditioning*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-83-101

Адресс для корреспонденции:

Игорь Александрович Козлов
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence to:

Igor A. Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

Введение

Профилактика периоперационного миокардиального повреждения при некардиохирургических операциях (МПНО) является одной из актуальных проблем современной медицины [1–5]. Периоперационные кардиальные осложнения (ПОКО) в виде МПНО и/или сердечной недостаточности (СН) являются ведущей причиной летальных исходов у больных с высоким кардиальным риском, оперируемых по самым различным показаниям [2, 3, 6, 7].

За рубежом и в нашей стране опубликованы детальные рекомендации по оптимальной диагностически-лечебной тактике, направленной на снижение риска ПОКО [8–16]. Вместе с тем, идет процесс постоянного обновления доказательных рекомендаций на основе новейших рандомизированных исследований и мета-анализов. За последние 2–3 года в рекомендации внесен ряд важных изменений и дополнений, свидетельствующих, что далеко не все рассматриваемые лекарственные средства могут широко использоваться в профилактической цели.

Вторая часть обзора литературы посвящена профилактике ПОКО (МПНО и/или СН) за счет использования мер адъювантной фармакологической кардиопротекции и оптимизации анестезиолого-реаниматологического обеспечения больных с высоким кардиальным риском.

Фармакотерапия как мера профилактики кардиальных осложнений

У больных с высоким риском ПОКО необходимо использовать весь арсенал эффективных мер по периоперационной защите миокарда, входящих в риск-снижающую стратегию [9]. Фармакологические меры по периоперационной защите миокарда у больных высокого риска можно разделить на две группы. Первая — различные пероральные препараты, которые больной получает или должен получать в связи с основным заболеванием. Применительно к ишемической болезни сердца (ИБС) это, прежде всего, антиангинальные, гипотензивные средства, β -адреноблокаторы, антиагреганты, статины и др. Больные хронической СН (ХСН), как правило, получают диуретики, гипотензивные препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII), антиаритмические препараты, иногда сердечные гликозиды, а в самое последнее время одним из препаратов первого ряда считают комбинированный препарат, состоящий из АРАII валсартана

Introduction

Prophylaxis of perioperative myocardial damage during noncardiac operations (NOMD) is a challenging issue of contemporary medicine [1–5]. Perioperative cardiac complications (POCC) such as NOMD and/or heart failure (HF) is a leading cause of lethal outcomes in high cardiac risk patients undergoing surgeries for various indications [2, 3, 6, 7].

In this country and abroad, detailed guidelines on optimal diagnostic and treatment policy aimed at reduction of the risk of POCC have been published [8–16]. At the same time, evidence-based guidelines are continuously updated in line with latest randomized studies and meta-analyses. For the last 2–3 years, a number of important amendments and addenda have been added to guidelines, which evidence that by no means all drugs under discussion can be widely used for the purpose of prophylaxis.

The second part of the overview is dedicated to prophylaxis of POCC (NOMD and/or HF) by means of adjuvant pharmacological cardioprotection and optimization of anesthetic and critical care support of high cardiac risk patients.

Pharmacotherapy as an Approach to Cardiac Complication Prophylaxis

In high POCC risk patients, it is necessary to use the full range of effective measures aimed at perioperative myocardial protection, which are included in the risk-reducing strategy [9]. The pharmacological measures aimed at perioperative myocardial protection in high-risk patients can be divided into two groups. The first group includes various oral drugs that a patient receives or should receive in connection with the main disease. In the context of ischemic heart disease (IHD), these are, first of all, antianginal drugs, β -adrenergic receptor blocking agents, antiaggregants, statins, antihypertensive agents, etc. Patients suffering from chronic HF (CHF) receive, as a rule, diuretics, antihypertensive drugs from the group of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor antagonists (AIIRA), antiarrhythmic drugs, sometimes cardiac glycosides, and most recently, the combined drug consisting of AIIRA valsartan and inhibitor of neprilysin, the enzyme cleaving B-natriuretic peptide (BNP), — sacubitril — is regarded as one of the first-line drugs [17, 18].

The second group are drugs that can be used for the purpose of cardioprotection immediately before and during operative intervention. The list of such pharmacological agents is rather limited and continuously adjusted to take care of latest data [9–12, 14, 19]; it includes oral and intravenous forms of β -adrenergic receptor blocking agents and calcium channel blockers, nitrates, α_2 -adrenergic

и ингибитора неприлизина — фермента, расщепляющего натрийуретический пептид В-типа (BNP) сакубитрила [17, 18].

Вторая группа — это препараты, которые могут быть использованы с целью кардиопротекции непосредственно перед и во время оперативного вмешательства. Перечень таких фармакологических агентов в достаточной степени ограничен и постоянно корректируется в соответствии с новейшими данными [9–12, 14, 19] и включает пероральные и внутривенные внутривенные формы β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, нитраты, α_2 -агонисты, левосимендан и фосфокреатин. К этой же группе можно отнести и современные галогенсодержащие анестетики.

Следует отметить, что в реальной клинической практике указанное разделение относительно условно, т.к. многие препараты этих групп показаны и для лечения сердечно-сосудистого заболевания, и для периоперационной кардиопротекции. Возможность применения (наличие соответствующих показаний), схемы назначения и эффективность, соотношение риск/польза, а также доступность в рутинной клинической практике у всех этих препаратов значительно варьируются.

β -адреноблокаторы. Наиболее хорошо изученным в аспекте рассматриваемой проблемы представляется использование β -адреноблокаторов. Современные селективные антагонисты β_1 -адренергических рецепторов характеризуются максимальной избирательностью, короткой или средней продолжительностью действия. Механизм кардиопротекции, в основном, включает [20,21]:

- отрицательные инотропный и хронотропный эффекты и, как следствие, снижение потребности миокарда в кислороде и макроэргических субстратах;
- увеличение коронарного кровотока в результате удлинения диастолы.
- снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах путем торможения β_1 -цАМФ-зависимого внутриклеточного биохимического каскада;
- восстановление сниженного, на фоне выраженной гиперкатехоламинемии, сродства β -адренорецепторов к катехоламинам.

Доказательные рекомендации по использованию пероральных форм этих препаратов [9–12, 14, 19, 22] единодушно сводятся к тому, что принимающие их больные должны продолжать прием в периоперационный период. Предоперационное назначение β -адреноблокаторов показано только при хирургических вмешательствах высокого риска, прежде всего сосудистых, у больных с диагностированной ИБС, с 2 и более факторами риска ПОКО по Lee

receptor agonists, Levosimendan, and phosphocreatine. Modern halogenated anesthetics can be included in this group, too.

It should be noted that in real clinical practice, the said segregation is relatively conventional because many drugs of these groups are indicated both for treatment of a cardiovascular disease and for perioperative cardioprotection. The possibility of application (presence of respective indications), prescription regimens and efficacy, risk-benefit ratio, also availability in routine clinical practice vary considerably between all these drugs.

β -adrenergic receptor blocking agents. Use of β -adrenergic receptor blocking agents appears to be best of all studied in the aspect of the issue under discussion. Modern selective antagonists of β_1 -adrenergic receptors are characterized by the maximal selectivity, short or medium time of action. The cardioprotection mechanism includes following [20, 21]:

- negative inotropic and chronotropic effects and, as a consequence, reduction of myocardium requirement of oxygen and high-energy substrates;
- increase of coronary blood flow as a result of elongation of diastole.
- decrease of intracellular concentration of calcium ions in cardiomyocytes through suppression of β_1 -cAMP-dependent intracellular biochemical cascade;
- restoration of reduced, at the background of manifested hypercatecholaminemia, affinity of β -adrenergic receptors to catecholamines.

Evidence-based guidelines on use of oral forms of these drugs [9–12, 14, 19, 22] reduce unanimously to that patients who are taking them must continue their intake during the perioperative period. Preoperative prescription of β -adrenergic receptor blocking agents is indicated only in case of high-risk operative interventions, first of all, vascular, in patients with diagnosed IHD, 2 and more POCC risk factors according to Lee [23]. It is recommended to commence the therapy not later than 2 days (within the range of 30 to 2 days) before an operation, using small doses and titrating the effect. The target values are heart rate (HR) at rest equal to 60–70 min⁻¹ at systolic arterial pressure (ABPs) higher than 100 mm Hg. The drugs of choice for oral administration are selective antagonists of β_1 -adrenergic receptors free of their own sympathomimetic activity — atenolol and bisoprolol, which have advantages versus metoprolol [12, 19].

Canadian clinicians offer a special opinion finding prescription of β -adrenergic receptor blocking agents one day before an operation as not indicated and usefulness of such prescription two and more days before an operation as not proven [12].

In the 1990s, several randomized studies of the efficacy of perioperative prescription of β -adrener-

[23]. При этом терапию рекомендуют начинать не менее, чем за 2 суток (в интервале от 30 до 2 суток) до операции, используя маленькие дозы и титруя эффект. Целевыми значениями являются частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое 60–70 мин⁻¹ при систолическом артериальном давлении (АДс) более 100 мм рт. ст. Препаратами выбора для перорального назначения считают селективные антагонисты β_1 -адренергических рецепторов без собственной симпатомиметической активности атенолол и бисопролол, которые имеют преимущества перед метопрололом [12, 19].

Особое мнение высказывают канадские клиницисты, считая, непоказанным назначение β -адреноблокаторов за сутки до операции, а целесообразность такого назначения за двое и более суток перед операцией недоказанной [12].

В 1990-х годах было проведено несколько рандомизированных исследований по эффективности периоперационного назначения β -адреноблокаторов для снижения частоты ПОКО [24, 25]. Исследования дали положительные результаты и обосновали назначение этих препаратов в периоперационный период у больных ИБС. Однако следующие публикации заставили, в определенной степени, пересмотреть концепцию периоперационной β -адренорецепторной блокады. В частности, было показано, что β -адреноблокаторы могут не снижать послеоперационную 30-дневную летальность [74]. В исследовании POISE у больных высокого риска применяли пролонгированную форму метопролола (100 мг за 2–4 ч до операции, 100 мг через 6 ч после операции или ранее при ЧСС более 80 в мин, 200 мг через 12 ч после второй дозы и затем по 200 мг в сутки в течение 30 дней). Исследователи показали, что метопролол, снижая риск инфаркта миокарда (ИМ), увеличивает общую летальность и частоту инсульта [5].

Современные авторы подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к назначению β -адреноблокаторов [14]. Имеется ряд контраргументов к их использованию. Показано, что эти препараты могут повышать летальность у больных с низким кардиальным риском [26]. Установлено, что у больных с хирургической анемией, получавших β -адреноблокаторы, риск ПОКО выше, чем у больных, не получавших эти препараты. Это может объясняться тем, что адренергическая блокада препятствует адекватной компенсаторной реакции в ответ на кровотечение [27]. Периоперационное применение препаратов повышает риск гемодинамически значимой брадикардии [26, 28]. Возможны и другие побочные эффекты: гипотензия, бронхоспазм, декомпенсация СН [27]. Однозначно, назначение препаратов

гиги receptor blocking agents for reducing the POCC incidence were carried out [24, 25]. The studies provided positive results and substantiated prescriptions of these drugs during the perioperative period in IHD patients. However, several publications to some extent revised the concept of perioperative β -adrenergic receptor block. In particular, it was shown that β -adrenergic receptor blocking agents might not decrease the postoperative 30-day mortality [74]. In POISE study, in high-risk patients, a prolonged form of metoprolol was used (100 mg 2–4 hrs. before an operation, 100 mg 6 hrs. after an operation or earlier when HR exceeded 80 per minute, 200 mg 12 hrs. after the second dose, and thereafter, 200 mg a day for 30 days). The investigators demonstrated that metoprolol, though reducing the risk of myocardial infarction (MI), increased the total mortality and stroke incidence [5].

Contemporary authors point out the necessity of a differential approach to prescribing β -adrenergic receptor blocking agents [14]. There is a number of counter-arguments concerning their use. It has been shown that these drugs might increase mortality in patients with low cardiac risk [26]. In patients with surgical anemia who received β -adrenergic receptor blocking agents, the risk of POCC was higher than in patients who did not receive the said drugs. It can be explained that adrenergic block prevents adequate compensatory response to bleeding [27]. Perioperative use of the drugs increases the risk of hemodynamically significant bradycardia [26, 28]. There might be other side effects, too: hypotension, bronchial spasm, HF decompensation [27]. Drugs of this class are definitely not indicated without a careful selection of doses for all patients, including those patients who will presumably be subjected to low-risk operative interventions.

There are grounds to assume that the said complications might take place in case of intraoperative administration of intravenous β -adrenergic receptor blocking agents (propranolol, metoprolol, esmolol). Moreover, in contrast to the well-studied issue of oral perioperative administration of the drugs under discussion, there are no data about efficacy of prophylaxis of acute myocardial ischemia of MI with the aid of intravenous β -adrenergic receptor blocking agents.

Statins. Statins are considered an effective measure of reducing POCC during non-cardiac, especially, vascular, surgeries. These drugs possess anti-inflammatory, endothelium-stabilizing, and antioxidant effects; they prevent the progress of atheromatous plaques, cause their stabilization and regress [19]. Number of studies showed that statins reduced the incidence of perioperative myocardial ischemia, troponin concentration, intensity of oxidation-nitrosation stress, and prevalence of cardiac complications in patients undergoing vascular surg-

этого класса не показано без тщательного подбора дозировок, а также у больных, которым планируются оперативные вмешательства низкого риска.

Есть основания полагать, что указанные осложнения могут реализовываться и при интраоперационном назначении внутривенных форм β -адреноблокаторов (пропранолол, метопролол, эсмолол). Более того, в отличие от хорошо изученного вопроса о пероральном периоперационном приеме рассматриваемых препаратов, данные об эффективности профилактики острой ишемии миокарда или ИМ с помощью внутривенных лекарственных форм β -адреноблокаторов отсутствуют.

Статины. Назначение статинов считают эффективной мерой снижения ПОКО при некардиальных, особенно сосудистых операциях. Эти препараты обладают противовоспалительным, эндотелий-стабилизирующим и антиоксидантным эффектами, они предотвращают прогрессирование атероматозных бляшек, вызывают их стабилизацию и регресс [19]. В ряде исследований показано, что статины снижают частоту периоперационной ишемии миокарда, концентрацию тропонина, выраженность окислительно-нитрозинового стресса и частоту кардиальных осложнений у больных, которым выполняются сосудистые операции [29]. Однако результаты современных исследований по влиянию периоперационных статинов на госпитальную летальность, в том числе от ПОКО, в достаточной степени противоречивы [19,30]. Вместе с тем, препараты могут вызывать некоторые осложнения. Однако, возможность наиболее опасной из них печеночной дисфункции у некардиохирургических больных не доказана [30].

Статины включены в соответствующие зарубежные рекомендации, но с ограниченными показаниями [9, 14, 19]. Однозначно, у больных, принимающих статины, прием этих препаратов должен быть продолжен в периоперационный период. У больных, которым планируют сосудистые операции (открытые или эндоваскулярные), назначение статинов также считают показанным, независимо от наличия факторов риска кардиальных осложнений, причем их прием должен продолжаться после операций. Предпочтительно использование препаратов с продолжительным периодом полураспада (аторвастатин, розувастатин). Их рекомендуют назначать как минимум за неделю, а лучше за 2 недели до вмешательства, причем прием должен продолжаться не менее месяца после операции [19]. Вместе с тем, в сосудистой хирургии, в том числе высокого риска, однозначные данные, подтверждающие эффек-

eries [29]. However, findings of contemporary investigations of the influence of perioperative statins on nosocomial mortality, including caused by POCC, are rather contradictory [19, 30]. At the same time, the drugs can cause some complications. However, the possibility of the most serious complication, the hepatic dysfunction, in non-cardiosurgery patients has not been proven [30].

Statins are included in respective internationally recognised guidelines, but with limited indications [9, 14, 19]. In patients taking statins, administration of these drugs must definitely be continued during the perioperative period. In patients to whom vascular surgeries (open or endovascular) are planned, prescription of statins is also considered indicated regardless of the presence of cardiac complication risk factors, and their administration must continue after operations. Drugs with an extended half-life (atorvastatin, rosuvastatin) are preferable. It is recommended to prescribe them at least for one week, better — for two weeks, before an intervention, and their administration must continue for at least one month after an operation [19]. At the same time, in non-vascular surgery including high-risk surgery, there are no conclusive data proving the efficacy of preoperative prescription of statins up to the present day [19].

Nitrates. Nitrates fall, undoubtedly, into the category of drugs capable of arresting acute myocardial ischemia. Intravenous infusion of these drugs during the perioperative period is easy to implement. Nevertheless, the attitude to their preventive prescription during non-cardiac operations is currently negative. If the European guidelines of 2014 [9] still allowed preventive prescription of nitrates, it is now [19] underlined that routine perioperative prescription of nitrates to reduce the risk of POCC is not effective, not indicated, and can increase the risk of hemodynamic disturbances [19].

Nitrates decrease the preload due to vasodilation, which is also a side effect of many anesthetic drugs. The synergy of the effects of nitrates and anesthetics results in persistent hemodynamic disturbances, arterial hypotension and tachycardia, which might cause or aggravate myocardial ischemia [9, 13, 19].

Calcium channel blockers. Theoretically, the effect of some calcium channel blockers on the myocardial oxygen balance is favorable. However, the role of drugs of this heterogeneous pharmacological group in the decrease of POCC remains controversial. Depending on the influence on HR and sympathetic nervous system tone, calcium antagonists are divided into two subgroups: drugs that have no direct influence on HR and are capable of increasing it reflexibly (dihydropyridine derivatives — nifedipine, amlodipine, etc.), and drugs decreasing HR (verapamil and diltiazem), which action is largely similar to that of β -adrenergic receptor blocking agents.

тивность предоперационного назначения статинов, до настоящего времени отсутствуют [19].

Нитраты. Нитраты, несомненно, относятся к препаратам, способным купировать острую ишемию миокарда. Внутривенная инфузия этих препаратов в периоперационный период легко реализуема. Однако отношение к их профилактическому назначению при некардиальных операциях в настоящее время отрицательное. Если в европейских рекомендациях 2014 г. [9] профилактическое назначение нитратов еще допускалось, то в настоящее время [19] подчеркивают, что рутинное периоперационное назначение нитратов для снижения риска ПОКО неэффективно, не показано и может увеличивать риск гемодинамических нарушений [19].

Нитраты снижают преднагрузку за счет вазодилатации, которая также является побочным эффектом многих анестезиологических препаратов. Синергизм эффектов нитратов и анестетиков может resultироваться в стойких гемодинамических нарушениях, артериальной гипотензии и тахикардии, что может вызвать или усугубить ишемию миокарда [9, 13, 19].

Блокаторы кальциевых каналов. Теоретически, эффект некоторых блокаторов кальциевых каналов на баланс кислорода в миокарде благоприятен. Однако роль препаратов этой неоднородной фармакологической группы в снижении ПОКО остается спорной. В зависимости от влияния на ЧСС и тонус симпатической нервной системы антагонисты кальция делят на 2 подгруппы: препараты, не имеющие прямого влияния на ЧСС и способные ее рефлекторно увеличивать (производные дигидропиридина — нифедипин, амлодипин и др.) и препараты, уменьшающие ЧСС (верапамил и дилтиазем), по действию во многом сходные с β -адреноблокаторами.

Данные мета-анализа, опубликованные в 2003 г., показали, что дилтиазем обеспечивает снижение частоты периоперационной ишемии и суправентрикулярной тахикардии, а также тенденцию к уменьшению частоты ИМ и летальности [31]. Верапамил способствовал только уменьшению частоты суправентрикулярных тахикардий, а производные дигидропиридина, вообще, не вызывали благоприятных эффектов. Позднее были получены данные, что у больных, которым выполняли травматичные сосудистые операции, использование нифедипина повышает периоперационную летальность [32].

В соответствии с последними зарубежными рекомендациями, блокаторы кальциевых каналов не относятся к препаратам с доказанной эффективностью в снижении риска ПОКО. Их применение не считают показанным, а

The meta-analysis data published in 2003 showed that diltiazem provides reduction of the incidence of perioperative ischemia and supraventricular tachycardia, and a tendency to reduction of MI incidence and mortality [31]. Verapamil promoted decreased prevalence of supraventricular tachycardias only, while dihydropyridine derivative did not cause favorable effects at all. Later, data were obtained that in patients subjected to traumatic vascular operations, nifedipine raised perioperative mortality [32].

According to the latest foreign guidelines, calcium channel blockers do not belong to drugs with proven efficacy in reducing the risk of POCC. Their application is not considered indicated and it is recommended to exclude use of nifedipine [19]. Use of any calcium channel blockers is not indicated in patients with cardiac insufficiency and systolic dysfunction of the left ventricle (LV) [9]. The expediency of continuing or starting their administration before an operation might be rarely considered in case of intolerance to β -adrenergic receptor blocking agents in patients with high risk of cardiac complications or vasospastic angina pectoris [9].

There are no large-scale investigations of employment of intravenous calcium channel blockers for prophylaxis of perioperative cardiac complications, but there is good reason to believe that all of the above is true to intravenous forms of these drugs, too.

Agonists of α_2 -adrenergic receptors. The potential cardioprotective effect of drugs of this group is associated with the complex of effects recorded in clinical and experimental studies [33]: sympatholysis manifesting in heart rate fall, moderate decrease of arterial blood pressure and, as a consequence, reduction of myocardium requirement of oxygen and high-energy phosphates; increase of coronary blood flow as a result of diastole elongation, NO- and adenosine-determined coronary dilation; reduction of the coronary steal effect in the initially ischemic myocardial areas; anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic effects.

However, data about the ability of drugs of this group to reduce the risk of POCC are controversial. The systemic Cochrane review of 2009 [34] showed that perioperative administration of various α_2 -adrenergic receptor agonists during and after non-cardiac operative interventions decreases patients' mortality and perioperative myocardial ischemia; after vascular operations, decreased incidence of perioperative MY was recorded. On the contrary, the Cochrane review of 2018 [35] failed to note any positive influence of perioperative administration of α_2 -adrenergic receptor agonists on nosocomial mortality and POCC incidence. Moreover, it was noted that application of these drugs increases the risk of clinically significant bradycardia and arterial hypotension.

прием нифедипина рекомендуют исключать [19]. Использование любых блокаторов кальциевых каналов не показано у больных с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [9]. Целесообразность продолжения или начала их приема перед операцией может рассматриваться редко: при непереносимости β -адреноблокаторов у больных с высоким риском кардиальных осложнений, а также у больных вазоспастической стенокардией [9].

Развернутые исследования по применению внутривенных форм блокаторов кальциевых каналов с целью профилактики периоперационных кардиальных осложнений отсутствуют, но есть все основания полагать, что все вышеизложенное относится и к внутривенным формам этих препаратов.

Агонисты α_2 -адренорецепторов. Потенциальный кардиопротекторный эффект препаратов этой группы связывают с комплексом эффектов, зарегистрированных в клинических и экспериментальных исследованиях [33]: симпатоллизом, проявлениями которого являются урежение ЧСС, умеренное снижение АД и, как следствие, уменьшение потребности миокарда в кислороде и макроэргических фосфатах; увеличением коронарного кровотока в результате удлинения диастолы, NO- и аденозин-детерминированной коронародилатации; уменьшением эффекта коронарного «обкрадывания» исходно ишемизированных зон миокарда; противовоспалительным, антиоксидантным и противоапоптотическим эффектами.

Однако данные о способности препаратов этой группы снижать риск ПОКО противоречивы. В систематическом Кохрейновском обзоре 2009 г. [34] было показано, что периоперационное назначение различных агонистов α_2 -адренорецепторов во время и после некардиальных оперативных вмешательств снижает летальность больных и периоперационную ишемию миокарда; после сосудистых операций регистрировали снижение частоты периоперационных ИМ. Напротив, в Кохрейновском обзоре 2018 г. [35] не удалось отметить каких-либо положительных влияний периоперационного назначения агонистов α_2 -адренорецепторов на госпитальную летальность и частоту ПОКО. Более того отметили, что применение этих препаратов повышает риск клинически значимой брадикардии и артериальной гипотензии.

Обсуждая возможность адъювантной фармакологической кардиопротекции с помощью агонистов α_2 -адренорецепторов, следует помнить, что в настоящее время в России зарегистрированы два препарата этой группы, имеющие внутривенную форму: частичный

Discussing the possibility of adjuvant pharmacological cardioprotection with the help of α_2 -adrenergic receptor agonists, one should remember that today in Russia two drugs of this group having the intravenous form are registered: partial agonist of α_2 -adrenergic receptors Clophelin, and selective — Dexmedetomidinum. Their pharmacodynamics differ considerably. The American guidelines of 2009 consider Clophelin indicated only for perioperative control of arterial hypertension in patients with diagnosed IHD or one and more cardiac complication risk factors [14]. This recommendation is consistent with the sole officially registered domestic indication for intravenous Clophelin during hypertensive crisis, which precludes its perioperative prescription for the purpose of cardioprotection. The multi-center study [36] that involved 10,010 patients showed that Clophelin does not reduce the MI risk or mortality during non-cardiac operations including vascular surgeries. Moreover, administration of the drug was associated with severe arterial hypotension and reversible cardiac arrests. Consequently, Clophelin was no longer believed to be indicated [12, 19].

Some hope was put on a more advanced selective agonist of α_2 -adrenergic receptors — Dexmedetomidinum, which was initially intended for use in anesthesiology and critical care. Single-center studies demonstrated a cardioprotective effect of this drug, for example, in patients undergone high-risk operations on aorta [37]. However, latest meta-analyses [38, 39] did not find decrease in nosocomial mortality, incidence of perioperative ischemia and MI. Dexmedetomidinum, same as other agonists of α_2 -adrenergic receptors, increased the risk of bradycardia and arterial hypotension.

Hence, although the European guidelines of 2014 allowed administration of α_2 -adrenergic receptor agonists for the purpose of cardioprotection during vascular operations, at present, prescription of all these drugs to reduce the incidence of POCC is considered definitely not indicated [19].

ACE and AIIRA inhibitors (sartans). Drugs of these groups, which possess a considerable pharmacodynamics similarity, are widely used not only during primary hypertension, but for treatment of CHF as well. The issue of their rational use during non-cardiac operations in patients with high risk of POCC is undoubtedly relevant. Preoperative use of ACE and AIIRA inhibitors significantly increases the risk of severe arterial hypotension after induction of general anesthesia, especially in patients receiving β -adrenergic receptor blocking agents; in this case, sensitivity to vasopressors might fall [9, 19]. Besides, it was shown that ACE inhibitors do not reduce POCC incidence, 30-day and 1-year mortality after vascular operations in high-risk patients [40].

Currently, on the basis of conclusive studies [8, 12, 19], temporary (24 hrs beforehand) interrup-

агонист α_2 -адренорецепторов клофелин и селективный — дексметомидин. Фармакодинамика их существенно отличается. В американских рекомендациях 2009 г. использование клофелина считают показанным только для периоперационного контроля артериальной гипертензии у больных с диагностированной ИБС или с одним и более фактором риска кардиальных осложнений [14]. Такая рекомендация совпадает с единственным официально зарегистрированным отечественным показанием к внутривенному назначению клофелина при гипертонических кризах, что не дает возможности его периоперационного назначения с целью кардиопротекции. Многоцентровое исследование [36], охватившее 10 010 больных, показало, что клофелин не снижает риск ИМ и летальность при некардиальных, в том числе сосудистых, операциях. Более того, назначение препарата было ассоциировано с выраженной артериальной гипотензией и обратимыми остановками сердца. Как следствие использование клофелина стали считать не показанным [12,19].

Определенные надежды возлагались на более современный селективный агонист α_2 -адренорецепторов дексметомидин, исходно предназначенным для использования в анестезиологии-реаниматологии. В одноцентровых исследованиях продемонстрирован кардиопротекторный эффект этого препарата, например при операциях высокого риска на аорте [37]. Однако последние мета-анализы по проблеме [38,39] не выявили снижения госпитальной летальности, частоты периоперационной ишемии и ИМ. Дексметомидин, также как и другие агонисты α_2 -адренорецепторов повышал риск брадикардии и артериальной гипотензии.

Таким образом, если в европейских рекомендациях 2014 г. назначение агонистов α_2 -адренорецепторов с целью кардиопротекции допускалось при сосудистых операциях, то в настоящее время назначение всех этих препаратов для снижения частоты ПОКО считают однозначно не показанным [19].

Ингибиторы АПФ и АРАП (сартаны). Препараты этих групп, имеющих значительное фармакодинамическое сходство, широко используют не только при гипертонической болезни, но и для лечения ХСН. Поэтому вопрос их рационального применения при некардиальных операциях у больных с высоким риском ПОКО имеет несомненную актуальность. Предоперационное использование ингибиторов АПФ и АРАП значимо повышает риск выраженной артериальной гипотензии после индукции общей анестезии, особенно у больных, получающих β -адреноблокаторы;

tion of administration of ACE inhibitors and sartans before non-cardiac operations in patients receiving such drugs is recommended. In CHF patients with LV dysfunction, administration of these drugs may be resumed as soon as possible during the postoperative period subject to thorough monitoring. Administration of these drugs may be resumed only after full stabilization of the circulating blood volume and vascular tone. When indicated, ACE inhibitors can be prescribed to hemodynamically stable patients with CHF and LV dysfunction at least one week before a non-cardiac operation [9].

Most recently, combined drug valsartan/sacubitril has become the first-line drug in the treatment of CHF [17, 18]. However, there are no substantiated recommendations in respect of the tactics of perioperative use of this drug, yet. There is reason to believe that the above recommendations concerning use of ACE inhibitors and sartans will be true in respect of valsartan/ sacubitril, too.

Antiaggregants. Antiaggregants are an important component of treatment of IHD patients; however, as regards prophylaxis and treatment of perioperative myocardial infarction, usefulness and admissibility of their preoperative discontinuation rather than their targeted prescription is considered. The possibility of maintaining their intake, the risk of intraoperative bleeding and the time of possible discontinuation are discussed [9, 12, 14].

Maintenance of administration of antiaggregants during the perioperative period in some patients, specifically those who have coronary stents, is undoubtedly a measure of prophylaxis of perioperative ischemia and/or MI [9, 14, 19]. At present, in many observations discontinuation of acetylsalicylic acid is considered inexpedient, but the issue of drug discontinuation should be addressed individually taking into account possible consequences for a particular patient [12]. It is recommended to correlate very thoroughly the risks and potential danger of perioperative bleeding and thrombus complications. When there is a risk of a hard-to-control bleeding, it is unambiguously recommended to discontinue administration of acetylsalicylic acid [12, 19]. Taking into account the particular danger of bleeding into a confined cavity during some operative interventions (intracranial, on the central canal of spinal cord, ophthalmological on posterior segment of the eye), acetylsalicylic acid should be discontinued 7 days before such operations [19].

There are no clear-cut recommendations in respect of a double antiaggregant therapy (acetylsalicylic acid, Clopidogrel). An individual approach based on comprehensive analysis of surgical and cardiological peculiarities of a particular patient would be appropriate [19].

Clinicists' strive to reduce the risk of vascular complications due to postoperative hypercoagula-

чувствительность к вазопрессорным препаратам при этом может быть снижена [9,19]. Кроме того, показано, что ингибиторы АПФ не снижают частоту ПОКО, 30-суточную и годовую летальность после сосудистых операций у больных высокого риска [40].

В настоящее время на основе доказательных исследований рекомендуют [8, 12, 19] временное (за 24 ч) прекращение приема ингибиторов АПФ и сартанов перед некардиальными операциями у больных, которые получают эти препараты. У больных ХСН с дисфункцией ЛЖ прием этих препаратов может быть максимально быстро возобновлен в послеоперационный период при обеспечении тщательного мониторинга. Возобновлять прием этих лекарственных средств после операции можно только после полной стабилизации объема циркулирующей крови и сосудистого тонуса. Если есть показания, ингибиторы АПФ могут быть назначены гемодинамически стабильным больным ХСН и дисфункцией ЛЖ не менее, чем за неделю до некардиальной операции [9].

В самое последнее время препаратом первого ряда при лечении ХСН стал комбинированный препарат валсартан/сакубитрил [17, 18]. Однако обоснованных рекомендаций в отношении тактики периоперационного применения этого препарата пока нет. Есть основания считать, что вышеприведенные рекомендации по использованию ингибиторов АПФ и сартанов будут справедливы и в отношении валсартан/сакубитрила.

Антиагреганты. Антиагреганты являются важным компонентом лечения больных ИБС, однако в аспекте профилактики и лечения периоперационной ишемии миокарда рассматривают не возможность их целенаправленного назначения, а целесообразность и допустимость предоперационной отмены. Обсуждают возможность сохранения их приема, риск операционных кровотечений и сроки возможной отмены [9, 12, 14].

Сохранение приема антиагрегантов в периоперационный период у отдельных больных, в частности имеющих коронарные стенты, несомненно, является мерой профилактики периоперационных ишемии и/или ИМ [9, 14, 19]. В настоящее время считают, что во многих наблюдениях отмена ацетилсалициловой кислоты нецелесообразна, но вопрос об отмене препарата должен решаться индивидуально с учетом возможных последствий для конкретного больного [12]. Рекомендуют очень тщательно соотнести риски и потенциальную опасность периоперационного кровотечения и тромботических осложнений. Если есть риск трудно контролируемого кровотечения, прием ацетилсалициловой кислоты однозначно

tion, including MI, is quite predictable. However, most drugs featuring anticoagulant activity increase the risk of perioperative bleeding, which limits their wide use for prophylaxis. According to the findings of the most recent studies, postoperative prescription of direct thrombin inhibitor dabigatran in patients with clinical and functional and/or laboratory signs of NOMD detected within 35 days after non-cardiac operations does not increase the risk of significant bleeding and decreases the incidence of vascular complications (total vascular morbidity, non-fatal MI, ischemic strokes, peripheral arterial thrombosis and venous thrombus embolization) [41]. These data open prospects for prescribing latest anticoagulants for prophylaxis of serious cardiovascular complications after non-cardiac surgeries.

Levosimendan. Levosimendan belongs to a new group of drugs — calcium sensitization agents — and possesses potent inotropic and moderate vasodilatory effects. The drug increases the affinity of myocardial myofilaments to intracellular calcium, raising inotropism without incremental growth of intracellular concentration of this ion, so heart compliance is not compromised. The inotropic effect is delayed and prolonged due to activity of long-existing metabolites. Besides, Levosimendan causes vasodilation by opening ATP-sensitive potassium channels (K^+ -ATP-channels). The effects of Levosimendan are related to several mechanisms including [42]:

- cardiohemodynamics optimization: improvement of inotropism without raising the myocardial oxygen requirement;
- improvement of myocardial aerobic metabolism;
- pharmacological preconditioning (improvement of ischemia tolerance) due to opening of K^+ -ATP-channels of mitochondrias;
- anti-inflammatory effect.

An extensive positive experience of Levosimendan administration has been accumulated in cardiology and cardiac surgery. The overview of meta-analysis published in 2016 [43] points out that in the global literature, on the basis of over 6000 cases, it has been established that administration of Levosimendan in different clinical situations reduces mortality. The drug is included in European guidelines on CHF diagnosis and management as an effective inotropic aid [17].

The combined effects of Levosimendan have attracted attention to the possibility of using it to reduce the risk of cardiac complications in non-cardiac surgery [44]. It has been demonstrated that in patients with severely decreased LV ejection fraction (EF), who are going to experience low- and medium-risk non-cardiac operations, the preoperative preparation with the help of Levosimendan is accompanied with increased cardiac index, decreased

рекомендуют прекращать [12, 19]. Учитывая особую опасность кровотечения в замкнутую полость при отдельных оперативных вмешательствах (интракраниальные, на спинномозговом канале, офтальмологические на заднем сегменте глаза), прием ацетилсалициловой кислоты следует прекратить за 7 суток до таких операций [19].

Четкие рекомендации в отношении двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) отсутствуют. Целесообразен индивидуальный подход на основе всестороннего анализа хирургических и кардиологических особенностей конкретного больного [19].

Стремление клиницистов снизить риск сосудистых осложнений, обусловленных послеоперационной гиперкоагуляцией, в том числе ИМ, вполне закономерно. Однако большинство препаратов с антикоагулянтной активностью повышают риск периоперационных кровотечений, что ограничивает их активное профилактическое назначение. Согласно результатам самых последних исследований, послеоперационное назначение прямого ингибитора тромбина дабигатрана у больных с клинико-функциональными и/или лабораторными признаками МПНО, выявленными в течение 35 суток после некардиальных операций, не увеличивает риск значительных кровотечений и снижает частоту сосудистых осложнений (общая частота сосудистой смертности, нефатальным ИМ, ишемических инсультов, периферических артериальных тромбозов и венозных тромбоэмболий) [41]. Эти данные открывают перспективы для назначения новейших антикоагулянтов с целью профилактики серьезных сердечно-сосудистых осложнений после некардиальных операций.

Левосимендан. Левосимендан относится к новой группе лекарственных средств — кальциевым сенситизаторам, обладает выраженным инотропным и умеренным вазодилатирующим эффектом. Препарат увеличивает сродство миофиламентов миокарда к внутриклеточному кальцию, повышая инотропизм без прироста внутриклеточной концентрации этого иона, вследствие чего не нарушается диастолическое расслабление. Инотропное действие наступает отсрочено и является продолжительным за счет активности длительно существующих метаболитов. Кроме того, левосимендан, открывая АТФ-зависимые калиевые каналы (K^+ -АТФ-каналы), вызывает вазодилатацию. Эффекты левосимендана обусловлены несколькими механизмами, среди которых [42]:

- оптимизация кардиогемодинамики: улучшение инотропизма без повышения потребности миокарда в кислороде;

systemic vascular resistance, improved echocardiography parameters, and lowered B-natriuretic peptide [45,46]. Domestic authors have shown that such preparation reduces the requirement of perioperative sympathomimetic cardiostimulant agents, shortens the patients' period in intensive care units (ICU) and inpatient time in general [47].

Nevertheless, as regards non-cardiac operative interventions in high-risk patients, application of this drug is not fully developed yet, although it has been included in Spanish guidelines on therapeutic management during non-cardiac surgery in CHF patients [10]. These guidelines underline usefulness of preoperative administration of Levosimendan to patients with decreased LVEF, first of all, for the purpose of pharmacological preconditioning. However, it appears that in patients with severe CHF, to which non-cardiac operations are planned, the inotropic effect, optimization of hemodynamics and prophylaxis of cardiac ejection decrease might play a role in prophylaxis of perioperative cardiac complications that is not lower than the effect of pharmacological preconditioning.

Administration of Levosimendan might have side effects (arterial hypotension and tachycardia) [10, 42, 43]; hence, its safe use requires fulfillment of a number of conditions:

- transfer of patients to ICU at least 24 hours before the operation;
- the necessity of slow, during 24 hrs., infusion of the drug, which must be carried out under careful medical control (fast administration with a loading dose rises drastically the probability of side effects and complications);
- monitoring of vital functions.

It should be taken into account the post-pointed clinical effect of Levosimendan that takes at least 6 hrs., more often — 12 hrs; therefore, it must be administered before an operation. Besides, the drug has a rather wide range of counter-indications (heart valve stenosis, some tachyarrhythmias, etc.). In particular, Levosimendan is counter-indicated to patients with aortic stenosis — the most common valve defect in elderly and senile patients, and this disease is a proven risk factor of perioperative myocardial infarction and mortality, especially in case of emergency surgeries [9].

Halogenated inhaled anesthetics. A possible mechanism of intraoperative cardioprotection during anesthesia maintenance using modern halogenated inhaled agents (Sevoflurane, Desflurane) is anesthetic (pre- and post-) conditioning as metabolic adaptation of myocardium to ischemic damage [48]. This effect occurs as a result of a number of cell effects [49]:

- production of 'signaling' quantities of reactive oxygen intermediates;
- phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β ;

- улучшение миокардиального аэробно-го метаболизма;
- фармакологическим preconditionирование (улучшение переносимости ишемии), развивающееся за счет открытия K^+ -АТФ-каналов митохондрий;
- противовоспалительный эффект.

В кардиологии и кардиохирургии накоплен большой положительный опыт применения левосимендана. В обзоре мета-анализов, опубликованном в 2016 г. [43], подчеркивается, что в мировой литературе на основании более, чем 6000 наблюдений установлено, что назначение левосимендана в различных клинических ситуациях снижает летальность. Препарат включен в качестве эффективного инотропного средства в европейские рекомендации по диагностике и лечению ХСН [17].

Комплексные эффекты левосимендана привлекли внимание к возможности его использования для снижения риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии [44]. Продемонстрировали, что у больных с резко сниженной фракцией изгнания (ФИ) ЛЖ, которым планируют некардиальные операции низкого и среднего риска предоперационная подготовка с помощью левосимендана сопровождается повышением сердечного индекса, снижением системного сосудистого сопротивления, улучшением эхокардиографических показателей и снижением уровня натрийуретического пептида В-типа [45, 46]. Отечественные авторы показали, что такая подготовка сокращает потребность в периоперационном назначении симпатомиметических кардиотоников, сокращает время пребывания больных в реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и укорачивает госпитализацию в целом [47].

Тем не менее, при выполнении некардиальных хирургических вмешательств больным высокого риска использование этого препарата остается разработанным не в полной мере, хотя он включен в испанские рекомендации по лечебной тактике при некардиальных операциях у больных ХСН [10]. В этих рекомендациях подчеркивается целесообразность предоперационного назначения левосимендана больным со сниженной ФИЛЖ, прежде всего, с целью фармакологического preconditionирования. Однако, представляется, что у больных тяжелой ХСН, которым планируют некардиальные операции, инотропный эффект, оптимизация гемодинамики и профилактика снижения сердечного выброса могут играть не меньшую роль в профилактике периоперационных кардиальных осложнений, чем эффект фармакологического preconditionирования.

При введении левосимендана возможны побочные эффекты (артериальная гипотензия

- phosphorylation of proteinkinase-C;
- suppression of intracellular enzymatic cascades realizing reperfusion damage;
- prophylaxis of apoptosis, etc.

Existence of anesthetic conditioning does not cause any doubts today [9, 10, 14]. Domestic investigators have demonstrated significance of this effect in high cardiac risk patients for decrease of HF incidence and total mortality during a year after various non-cardiac surgeries [50]. At the same time, conditioning implementation requires delivery of certain concentration of anesthetic, which is not always feasible [51]. All contemporary recommendations concerning reduction of the risk of cardiac complications in non-cardiac surgeries point out their usefulness in IHD patients when there is a risk of ischemia in the absence of hemodynamic counter-indications [9, 10, 14].

Phosphocreatine. Exogenous phosphocreatine as a drug for adjuvant cardioprotection in different clinical situations [52, 53] has been used in Russia for over 30 years. However, the meta-analysis that confirmed the drug efficacy has been published just recently [54]. The authors have concluded that in total population of patients with cardiac disorders (more than 3000 clinical cases), phosphocreatine provides: decreased total mortality, decreased incidence of severe arrhythmias, lessened requirement of sympathomimetic drugs, and other cardioprotective effects.

It has been established nowadays that the cardioprotective action of phosphocreatine is only partially explained by its intracellular effects as a high-energy compound providing adenosine triphosphate resynthesis; regulatory influences on sarcolemma enzymatic systems providing metabolism of adenine nucleotides and maintenance of intracellular concentration of adenosine monophosphate (the intracellular action of the drug) play an important role, as well as intracellular effects of small quantities of phosphocreatine or its metabolite creatine on mitochondria-associated signaling pathways responsible for cell bioenergy and apoptosis [53]. The proven antiarrhythmic effect of the drug is apparently related to maintenance of the intactness of cardiomyocyte sarcolemma, prevention of phospholipid degradation, glycocalyx destruction and accumulation of lysophosphoglycerides representing combined biochemical and electrochemical mechanism [53].

However, the experience of using exogenous phosphocreatine in high-risk patients undergoing non-cardiac operative interventions remains limited though in case of vascular surgeries and oncological surgeries its undoubted cardioprotective effects have been proved [55, 56]. Given excellent drug tolerance and easiness of its use during the perioperative period, phosphocreatine cardioprotection can be considered promising for reduction

и тахикардия) [10,42,43], поэтому безопасное его использование требует соблюдения ряда условий:

- перевод больных в ОРИТ не менее чем за сутки до операции;
- необходимость медленной в течение 24 ч инфузии препарата, которая должна проводиться под тщательным медицинским контролем (быстрое введение с нагрузочной дозой резко повышает вероятность побочных эффектов и осложнений);
- обеспечение мониторинга жизненно важных функций.

Следует учитывать, что для реализации эффекта левосимендана необходимо не менее 6 ч, а чаще 12 ч, поэтому введение его должно выполняться до операции. Кроме того, у препарата есть достаточно широкий спектр противопоказаний (стенозы клапанов сердца, некоторые тахикардии и др.). В частности, левосимендан противопоказан больным с аортальным стенозом, самым распространенным клапанным пороком у больных пожилого и старческого возраста, а это заболевание является доказанным фактором риска периперационного инфаркта миокарда и летальности, особенно при выполнении экстренных оперативных вмешательств [9].

Галогеносодержащие ингаляционные анестетики. Возможным механизмом интраоперационной кардиопротекции при поддержании анестезии современными галогеносодержащими ингаляционными агентами (севофлуран, десфлуран) является анестетическое кондиционирование (пре- и пост-) как метаболическая адаптация миокарда к ишемическому повреждению [48]. Этот эффект возникает в результате ряда клеточных эффектов [49]:

- выработка «сигнальных» количеств активных форм кислорода;
- фосфорилирование гликоген-синтазы-киназы-3 β ;
- фосфорилирование протеинкиназы-C;
- угнетение внутриклеточных ферментных каскадов, реализующих реперфузионное повреждение;
- профилактика апоптоза и др.

Наличие анестетического кондиционирования в настоящее время не вызывает сомнений [9, 10, 14]. Отечественные исследователи продемонстрировали значимость этого эффекта у больных высокого кардиального риска для снижения частоты СН и общей летальности в течение года после различных некардиальных операций [50]. Вместе с тем, реализация кондиционирования требует подачи определенных концентраций анестетика, что не всегда реализуемо [51]. Все современные рекомендации по снижению риска кардиальных осложнений в

of the risk of cardiac complications in non-cardiac surgery.

Optimization of Anesthetic and Critical Care Support

Selecting the anesthetic support option. Assurance of hemodynamic stability in high cardiac risk patients undergoing medium- and high-risk operative intervention is not an easy task. Its intricacy evidently determines the ongoing discussion concerning the choice of optimal anesthesiological methods [9, 10, 14]. Most options of support decrease the activity of sympathoadrenal system and might cause clinically important changes of hemodynamics in patients with low functional reserves of their cardiovascular system, first of all, decrease of ABP [9, 14]. Hence, there are no definite clinical recommendations regulating the choice of anesthesia methods, particular drugs and their doses. When there is a risk of type 2 MI development, it become essential to maintain the myocardial balance of oxygen delivery/consumption. In this connection, the anesthesiologist should ensure prophylaxis of tachycardia and arterial hypotension.

Current guidelines in this clinical situation come down to that in hemodynamically stable patients with a risk of myocardial ischemia, modern halogenated anesthetics, first of all, sevoflurane, should be used [9, 14]. When opioids are prescribed, it is recommended to avoid high doses thereof and, especially, 'central anesthesia' [14]. In using halogenated anesthetics, one should take into account the anesthetic conditioning as a possible positive effect [10, 14].

Experts' opinions of neuroaxial blocks vary. American authors are reserved in respect of such methods [14], wary of possible hemodynamic disturbances while European ones highly conclusively recommend applying epidural anesthesia or other options of neuroaxial blocks during high-risk surgeries in patients with cardiac diseases [9, 10]. Based on the data about adverse prognostic role of combined use of inhaled anesthetics and opioids during vascular surgeries [57], they recommend minimized use of general anesthesia components [9, 10]. At the same time, American experts do not recommend the use of a combination of local anesthesia and controlled sedation in the clinical situation [14].

In CHF patients, the choice of anesthetic support depends on the disease etiopathogenesis and severity, the level of LVEF decrease and specific hemodynamic status. Taking into account the necessity of prophylaxis of manifested sympathectomy of the cardiovascular system, special attention is paid to avoidance of high doses of opioids and excessively high level of epidural block. It is pointed out that spinal anesthesia is counter-indicated in patients with significant aortal stenosis [14].

некардиальной хирургии указывают на целесообразность их применения у больных ИБС при риске ишемии в отсутствие гемодинамических противопоказаний [9, 10, 14].

Фосфокреатин. Экзогенный фосфокреатин, как препарат для адъювантной кардиопротекции в различных клинических ситуациях [52, 53], используется в России более 30 лет. Однако лишь недавно опубликован мета-анализ, подтвердивший эффективность препарата [54]. Авторы указали, что в общей популяции больных с заболеваниями сердца (более 3000 клинических наблюдений) фосфокреатин обеспечивает: снижение общей летальности, снижение частоты тяжелых аритмий, уменьшение потребности в назначении симпатомиметических препаратов и другие кардиопротекторные эффекты.

В настоящее время установлено, что кардиопротекторное действия фосфокреатина лишь частично обусловлено его внутриклеточными эффектами как макроэргического соединения, обеспечивающего ресинтез аденозинтрифосфата; большую роль играют регулирующие влияния на сарколеммальные ферментные системы, обеспечивающие метаболизм адениннуклеотидов и поддержание внутриклеточной концентрации аденозинмонофосфата (внеклеточное действие препарата), а также внутриклеточные эффекты небольших количеств фосфокреатина или его метаболита креатина на митохондриаль-ассоциированные сигнальные пути, ответственные за биоэнергетику клетки и апоптоз [53]. Доказанный антиаритмический эффект препарата, очевидно, обусловлен поддержанием целостности сарколеммы кардиомиоцита, предупреждением деградации фосфолипидов, разрушения гликокаликса и накопления лизофосфолипидов, в основе которого лежит комплексный биохимический и электрохимический механизм [53].

Однако опыт применения экзогенного фосфокреатина у больных высокого риска, которым выполняют некардиальные оперативные вмешательства, остается ограниченным, хотя при сосудистых операциях и онкологических операциях выявлены его несомненные кардиопротекторные эффекты [55, 56]. Учитывая хорошую переносимость препарата и простоту его применения в периоперационный период, фосфокреатиновую кардиопротекцию можно считать перспективной для снижения риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии.

Оптимизация анестезиолого-реаниматологического обеспечения

Выбор варианта анестезиологического обеспечения. Задача обеспечения гемодина-

In a case of ischemic genesis of CHF, stable hemodynamics and myocardial ischemia risk, it is quite possible to use inhaled anesthetics [10]. In a case of CHF of myocardial genesis, one should avoid not only excessive sympathectomy, but direct cardiodepression as well. It is recommended to take into account that a negative inotropic effect is typical to a greater or lesser extent for most halogenated anesthetics [9]. Therefore, in some patients, epidural anesthesia might be preferable [10].

A particularly important component of anesthetic support in the clinical situation under discussion is the maximally effective correction of perioperative hypothermia and prophylaxis of postoperative shivering [14]. It has been shown that hypothermia is an independent predictor of POCC (myocardial ischemia, MI, cardiac arrest); warming, on the contrary, reduces the risk of complications by 55% [58].

For pain relief during the postoperative period, epidural analgesia is useful. It is possible to apply multimodal pain relief based on lessened doses of opioids, α_2 -adrenergic receptor agonists and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) [9, 10]. However, NSAID and COX-2 inhibitors are not recommended for patients with CHF, renal failure, myocardial ischemia, also at the background of diuretic therapy and during unstable hemodynamics [9, 10].

Perioperative monitoring. In addition to conventional measures of non-invasive monitoring, additional intraoperative ECG monitoring in one of chest leads (V4 or V5), if feasible, complemented with ST segment monitoring, is indicated in patients with high risk of cardiac complications.

When there is a high risk of NOMD, perioperative 12-lead ECG recording is useful [9, 14]. To detect LV segmental contractility disorders during ischemia or MI, to control the cardiac function in case of a risk or development of hemodynamic instability, cardiac valve defects, also in case of any diagnostic difficulties, echocardiography is indicated.

Routine use of pulmonary artery catheterization with the help of Swan-Ganz catheter, also application of non-invasive techniques to determine the cardiac ejection are not indicated [9, 14]. Recently, the expediency of transpulmonary thermodilution [9] as a method to control the hemodynamics and infusion therapy adequacy within the target-oriented therapy concept providing oxygen transport adequacy has been considered [59]. One of the latest meta-analyses has shown that in high-risk patients of non-cardiac surgery, a target-oriented therapy does not rise the risk of myocardial ischemia and decreases the overall prevalence of POCC [60]. At the same time, it must be kept in mind that in CHF patients, restrictive infusion management is indicated [9, 10].

мической стабильности у больных высокого кардиального риска, которым выполняют оперативные вмешательства среднего и высокого риска, является непростой. Очевидно, что ее сложность определяет продолжающуюся дискуссию по выбору оптимальных анестезиологических методик [9, 10, 14]. Большинство вариантов пособия снижают активность симпатoadреналовой системы и могут вызвать у больных с низкими функциональными резервами сердечно-сосудистой системы клинически значимые изменения гемодинамики, прежде всего снижение АД [9,14]. Поэтому отсутствуют четкие клинические рекомендации нормирующие выбор методик анестезии, конкретных препаратов и их дозировок. При риске развития ИМ 2-го типа критически важной задачей становится поддержание миокардиального баланса доставка /потребление кислорода. В этой связи, анестезиолог должен обеспечить профилактику тахикардии и артериальной гипотензии.

Современные рекомендации в этой клинической ситуации сводятся к тому, что у гемодинамически стабильных больных с риском ишемии миокарда следует использовать современные галогенсодержащие анестетики, прежде всего севофлуран [9,14]. При назначении опиоидов рекомендуют избегать их высоких дозировок и, тем более, «центральной анестезии» [14]. Используя галогенсодержащие анестетики, в качестве возможного положительного эффекта следует учитывать анестетическое кондиционирование [10,14].

Мнения экспертов по отношению к нейроаксиальным блокадам варьируются. Американские авторы сдержанно относятся к этим методикам [14], опасаясь возможных гемодинамических нарушений, а европейские — с высоким уровнем доказательности рекомендуют при выполнении операций высокого риска у больных с заболеваниями сердца применять эпидуральную анестезию или другие варианты нейроаксиальных блокад [9,10]. Опираясь на данные о неблагоприятной прогностической роли совместного применения ингаляционных анестетиков и опиоидов при сосудистых операциях [57], рекомендуют сводить к минимуму использование компонентов общей анестезии [9,10]. Вместе с тем, американские эксперты не рекомендуют применять в рассматриваемой клинической ситуации комбинацию местной анестезии и управляемой седации [14].

У больных ХСН выбор методики анестезиологического пособия зависит от этиопатогенеза и тяжести заболевания, степени снижения ФИЛЖ и конкретного гемодинамического статуса. Учитывая необходимость профилак-

Most experts [9, 14] pay special attention to glycemia monitoring. Indeed, during the perioperative period, hyperglycemia correction with insulin to maintain glucose within the range of 6–10 mmol/l is indicated, pointing out the maximal danger of iatrogenic hypoglycemia.

Over recent years, indications to laboratory monitoring of cardiospecific troponins have been extended: now it is recommended to check them in high-risk patients before and 48–72 hrs. after major surgeries [11, 12]. Previously, this biomarker in the absence of clinical symptoms of ischemia or MI was not indicated as informative [9, 14]. However, growing attention to NOMD hazard, including possible increase of troponin without clinical presentation [4, 16, 61], plays an important role in the extension of indications for perioperative determination of this myocardial damage marker. The most specific is the recommendation to monitor cardiospecific troponin 48–72 hrs. after surgeries in patients with increased preoperative BNP, or in patients aged 65 years and older, or in patients aged 45–64 years who have concomitant cardiovascular diseases, or in patients having the revised cardiac risk index (Lee's index) ≥ 1 [12]. In the same categories of patients, mandatory postoperative ECG recording is recommended [12].

Conclusion

POCC prophylaxis in non-cardiac surgery is one of challenging issues of contemporary medicine. Search for optimal management ensuring reduction of the risk of cardiac complications (a risk-reducing strategy) with the help of latest methods of anesthesia and critical care support and adjuvant pharmacological cardioprotection is continuously underway. A number of effective tableted drugs (β -adrenergic receptor blocking agents, statins) might be prescribed to high cardiac risk patients 1–2 weeks in advance of high-risk operative interventions. At the same time, by no means all drugs considered in this aspect can be widely used, especially taking into account the risk-benefit ratio when possible side effects of the drug are taken into account. Rational pharmacotherapy, adequate anesthetic support and perioperative monitoring are to reduce the risk of POCC as much as possible in all patients, including elderly and senile patients.

тики выраженной десимпатизации сердечно-сосудистой системы, особое внимание уделяют отказу от высоких дозировок опиоидов и избыточно высокого уровня эпидуральной блокады. Указывают, что спинальная анестезия противопоказана больным со значимым аортальным стенозом [14].

При ишемическом генезе ХСН, стабильной и гемодинамике и риске ишемии миокарда вполне допустимо использование ингаляцион-

ных анестетиков [10]. При ХСН миокардиального генеза необходимо избегать не только чрезмерной десимпатизации, но и прямой кардиодепрессии. Рекомендуют учитывать, что той или иной степени отрицательный инотропный эффект характерен для большинства галогенсодержащих анестетиков [9]. Поэтому у некоторых больных может быть предпочтительней эпидуральная анестезия [10].

Особо важным компонентом анестезиологического пособия в рассматриваемой клинической ситуации является максимально эффективная коррекция периоперационной гипотермии и профилактика послеоперационной дрожи [14]. Показано, что гипотермия является независимым предиктором ПОКО (ишемия миокарда, ИМ, остановка сердца); согревание, напротив, снижает риск осложнений на 55% [58].

Для обезболивания в послеоперационный период целесообразно использование эпидуральной анальгезии. Возможно применение мультимодального обезболивания на основе сниженных дозирования опиоидов, агонистов α_2 -адренергических рецепторов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [9,10]. Однако назначение НПВС и ингибиторов циклооксигеназы-2 не рекомендовано пациентам с ХСН, почечной недостаточностью, ишемией миокарда, а также на фоне диуретической терапии и при нестабильной гемодинамике [9,10].

Периоперационный мониторинг. Помимо стандартных мер неинвазивного мониторинга, больным с высоким риском кардиальных осложнений показан дополнительный интраоперационный контроль ЭКГ в одном из грудных отведений (V4 или V5), при наличии технической возможности дополненный мониторингом сегмента ST.

При высоком риске МПНО целесообразна периоперационная регистрация ЭКГ в 12 отведениях [9, 14]. Для выявления нарушений сегментарной сократимости ЛЖ при ишемии или ИМ, для контроля функции сердца при риске или развитии гемодинамической нестабильности, при клапанных пороках сердца, а также при любых диагностических трудностях показано выполнение эхокардиографического обследования.

Рутинное использование катетеризации легочной артерии с помощью катетера Сван-Ганза, а также применение неинвазивных методик определения сердечного выброса не показано [9, 14]. В последнее время стали рассматривать целесообразность транспульмональной термодилуции [9] как метода контроля за гемодинамикой и адекватностью инфузионной терапии в рамках концепции «цель-ориентированной терапии», обеспечивающий адекватность транспорта кислорода

[59]. В одном из последних мета-анализов показано, что у больных высокого риска в некардиальной хирургии «цель-ориентированная терапия» не только не повышает риск ишемии миокарда, но и снижает общую частоту ПОКО [60]. Вместе с тем, следует иметь в виду, что у больных ХСН показана рестриктивная инфузионная тактика [9, 10].

Большинство экспертов [9, 14] уделяют особое внимание мониторингу гликемии, подчеркивая, что в периоперационный период показана коррекция гипергликемии с помощью инсулина для удержания уровня глюкозы в диапазоне 6–10 ммоль/л. При этом подчеркивается максимальная опасность ятрогенной гипогликемии.

В последние годы расширили показания к лабораторному мониторингу кардиоспецифических тропонинов, контроль которых у больных высокого риска рекомендуют перед и через 48–72 ч после обширных операций [11, 12]. Ранее в отсутствие клинических признаков ишемии или ИМ определение этого биомаркера ранее считали не показанным [9, 14]. Однако возрастающее внимание к опасности МПНО, в том числе возможность повышения уровня тропонина без клинических проявлений [4, 16, 61], играет важную роль в расширении показаний к определению этого маркера повреждения миокарда в периоперационный период. Наиболее конкретной является рекомендация мониторировать кардиоспецифический тропонин через 48–72 ч после операций у больных с повышенным преоперационным уровнем BNP, или у больных 65 лет и старше, или у больных в возрасте 45–64 года с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, или у больных, имеющих значения пересмотренного индекса кардиального риска (индекс Lee) ≥ 1 [12]. У этих же категорий больных рекомендуют обязательную послеоперационную регистрацию ЭКГ [12].

Заключение

Профилактика ПОКО в некардиальной хирургии является одной из актуальных задач современной медицины. Постоянно ведется поиск оптимальной лечебной тактики, обеспечивающей снижение риска кардиальных осложнений (риск-снижающая стратегия) с помощью современных методик анестезиолого-реаниматологического обеспечения и адъювантной фармакологической кардиопротекции. Ряд эффективных таблетированных лекарственных средств (β -адреноблокаторы, статины) могут назначаться больным с высоким кардиальным риском за 1–2 недели до оперативных вмешательств высокого риска. Вместе с тем, далеко не все рассматриваемые в

этом аспекте лекарственные средства могут широко использоваться, особенно, учитывая соотношение «риск/польза» при рассмотрении их возможных побочных эффектов. Внедрение рациональной фармакотерапии, адекватные

меры анестезиологического обеспечения и периоперационного мониторинга призваны максимально снизить риск ПОКО, в том числе у наиболее тяжелых больных пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019; 40 (3): 237-269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462. PMID: 30165617
2. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005; 173 (6): 627-634. DOI: 10.1503/cmaj.050011. PMID: 16157727
3. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (14): 1394-1395. DOI: 10.1056/NEJMc1516761. PMID: 27050228
4. Devereaux P.J. Suboptimal outcome of myocardial infarction after noncardiac surgery: physicians can and should do more. *Circulation.* 2018; 137 (22): 2340-2343. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033766. PMID: 29844070
5. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J.C., Xavier D., Chrolavicius S., Greenspan L., Pogue J., Pais P., Liu L., Xu S., Málaga G., Avezum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISEtrial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9627): 1839-1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. PMID: 18479744
6. Мороз В.В., Добрушина О.Р., Стрельникова Е.П., Корниенко А.Н., Зинина Е.П. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (5): 26-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-26
7. Добрушина О.Р., Корниенко А.Н., Шкловский Б.Л., Царев М.И. Оценка риска кардиальных осложнений при обширных абдоминальных операциях у больных пожилого и старческого возраста. *Рос. мед. журнал.* 2012; 1: 14-18.
8. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Козлов И.А., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., Овечкин А.М., Третьяков Н.В., Хороненко В.Э. Периоперационное ведение гериатрических пациентов. Проект клинических рекомендаций ФАР. *Вестн. интенс. терапии им. А.И.Салтанова.* 2018; 1: 60-74. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-1-60-74
9. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford L., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefl A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383-2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
10. Alvarez Escudero J., Calvo Vecino J.M., Veiras S., García R., González A.; Working Group of the CPG. Clinical Practice Guideline (CPG). Recommendation strategy for reducing risk of heart failure patients requiring noncardiac surgery: reducing risk of heart failure patients in noncardiac surgery. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2015; 62 (7): 359-419. DOI: 10.1016/j.redar.2015.05.002. PMID: 26164471
11. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Preoperative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35 (6): 407-465. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000817. PMID: 29708905
12. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (1): 17-32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. PMID: 27865641
13. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F., Smith S.C. Jr., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography

References

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019; 40 (3): 237-269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462. PMID: 30165617
2. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005; 173 (6): 627-634. DOI: 10.1503/cmaj.050011. PMID: 16157727
3. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (14): 1394-1395. DOI: 10.1056/NEJMc1516761. PMID: 27050228
4. Devereaux P.J. Suboptimal outcome of myocardial infarction after noncardiac surgery: physicians can and should do more. *Circulation.* 2018; 137 (22): 2340-2343. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033766. PMID: 29844070
5. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J.C., Xavier D., Chrolavicius S., Greenspan L., Pogue J., Pais P., Liu L., Xu S., Málaga G., Avezum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISEtrial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9627): 1839-1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. PMID: 18479744
6. Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P., Kornienko A.N., Zinina E.P. Predictors of cardiac complications of abdominal and small pelvic surgery in elderly and senile patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2011; 7 (5): 26-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-26. [In Russ]
7. Dobrushina O.R., Kornienko A.N., Shklovsky B.L., Tsarev M.I. Risk assessment of cardiac complications in extensive abdominal operations in patients of elderly and senile age. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2012; 1: 14-18. [In Russ]
8. Zabolotских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Козлов И.А., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., Овечкин А.М., Третьяков Н.В., Хороненко В.Э. Perioperative management of geriatric patients. Draft clinical guidelines of the Federation of anesthesiologists of the Russian Federation. *Vestnik Intensivnoi Terapii Imeni A.I. Saltanova.* 2018; 1: 60-74. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-1-60-74. [In Russ]
9. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford L., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefl A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383-2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
10. Alvarez Escudero J., Calvo Vecino J.M., Veiras S., García R., González A.; Working Group of the CPG. Clinical Practice Guideline (CPG). Recommendation strategy for reducing risk of heart failure patients requiring noncardiac surgery: reducing risk of heart failure patients in noncardiac surgery. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2015; 62 (7): 359-419. DOI: 10.1016/j.redar.2015.05.002. PMID: 26164471
11. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Preoperative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated Guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35 (6): 407-465. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000817. PMID: 29708905
12. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (1): 17-32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. PMID: 27865641
13. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F., Smith S.C. Jr., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography

- raphy, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (17): 1707-1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.001. PMID: 1795015
14. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (22): e13-e118. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.010. PMID: 19926002
 15. Шукин Ю.В., Хохлунов С.М., Суркова Е.А., Дупляков Д.В., Вачёв А.Н., Германов А.В., Землянова М.Е., Круглов В.Н., Кузьмин В.П., Ляс М.Н., Павлова Г.А., Павлова Т.В., Поляков В.П., Рыбов А.Е., Скуратова М.А., Чомахидзе П.Ш., Шварц Ю.Г., Бойцов С.А., Веселкова Н.С., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Голицын С.П., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Котовская Ю.В., Лебедев П.А., Лопатин Ю.М., Матюшин Г.В., Моисеев В.С., Олейников В.Э., Перегич Н.Б., Першуков И.В., Полтавская М.Г., Соколов И.М., Сторожак Г.И., Сулимов В.А., Тарловская Е.И., Чазова И.Е., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шляхто Е.В., Шутлов А.М., Фомин И.В., Явелов И.С. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2011; 10 (6): Приложение 3: 1-28.
 16. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., Xavier D., Chan M.T.V., Srinathan S.K., Walsh M., Abraham V., Pearce R., Wang C.Y., Sessler D.I., Kurz A., Szczeklik W., Berwanger O., Villar J.C., Malaga G., Garg A.X., Chow C.K., Ackland G., Patel A., Borges F.K., Belley-Cote E.P., Duceppe E., Spence J., Tandon V., Williams C., Sapsford R.J., Polanczyk C.A., Tiboni M., Alonso-Coello P., Faruqi A., Heels-Ansdell D., Lamy A., Whitlock R., LeManach Y., Roshanov P.S., McGillion M., Kavsak P., McQueen M.J., Thabane L., Rodseth R.N., Buse G.A.L., Bhandari M., Garutti I., Jacka M.J., Schünemann H.J., Cortes O.L., Coriat P., Dvirnik N., Botto E., Pettit S., Jaffe A.S., Guyatt G.H. Association of postoperative high-sensitivity Troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2017; 317 (16): 1642-1651. DOI: 10.1001/jama.2017.4360. PMID: 28444280
 17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka E., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891-975. DOI: 10.1002/ehf.592. PMID: 27207191
 18. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Card. Fail.* 2017; 23 (8): 628-651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. PMID: 28461259
 19. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br. J. Hosp. Med. (London).* 2017; 78 (6): 327-332. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.6.327
 20. Кричевский Л.А. Возможности и риск периперационной кардиопротекции блокаторами β -адренергических рецепторов. В кн.: Козлов И.А., Яворовский А.Г. (ред.). Адъювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. М.: ФармЭтика; 2017: 29-37. ISBN 978-5-9905473-2-2
 21. Royster R.L., Groban L., Grosshans D.W., Jones-Haywood M.M., Slaughter T.F. Cardiovascular pharmacology. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). Kaplan's cardiac anesthesia. The echo era. 6-th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 235-295. ISBN 9781437716177
 22. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Данилюк П.И., Киров М.Ю., Козлов И.А., Куряев И.С., Лихванцев В.В., Мизиков В.М., Потиевская В.И., Субботин В.В. Периперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. 54-89. В кн.: Заболотских И.Б., Шифман Е.М. (ред.). Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации. М.: GEOTAR-Media; 2016: 960. ISBN 978-5-9704-4036-0
 23. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999; 100 (10): 1043-1049. DOI: 10.1161/01.CIR.100.10.1043. PMID: 10477528
 24. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Mul-
 - ciety of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (17): 1707-1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.001. PMID: 17950159
 14. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (22): e13-e118. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.010. PMID: 19926002
 15. Shchukin Yu.V., Khokhlunov S.M., Surkova E.A., Duplyakov D.V., Vachev A.N., Germanov A.V., Zemlyanova M.E., Kruglov V.N., Kuzmin V.P., Lys M.N., Pavlova G.A., Pavlova T.V., Polyakov V.P., Ryabov A.E., Skuratova M.A., Chomakhidze P.Sh., Shvarts Yu.G., Boitsov S.A., Veselkova N.S., Gendlin G.E., Glezer M.G., Golitsyn S.P., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Kotovskaya Yu.V., Lebedev P.A., Lopatin Yu.M., Matyushin G.V., Moiseyev V.S., Oleinikov V.E., Perepech N.B., Pershukov I.V., Poltavskaya M.G., Sokolov I.M., Storozhakov G.I., Sulimov V.A., Tarlovskaaya E.I., Chazova I.E., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shlyakhto E.V., Shutov A.M., Fomin I.V., Yavelov I.S. Perioperative management of patients with concomitant coronary artery disease. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2011; 10 (6): Supplement 3: 1-28. [In Russ]
 16. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., Xavier D., Chan M.T.V., Srinathan S.K., Walsh M., Abraham V., Pearce R., Wang C.Y., Sessler D.I., Kurz A., Szczeklik W., Berwanger O., Villar J.C., Malaga G., Garg A.X., Chow C.K., Ackland G., Patel A., Borges F.K., Belley-Cote E.P., Duceppe E., Spence J., Tandon V., Williams C., Sapsford R.J., Polanczyk C.A., Tiboni M., Alonso-Coello P., Faruqi A., Heels-Ansdell D., Lamy A., Whitlock R., LeManach Y., Roshanov P.S., McGillion M., Kavsak P., McQueen M.J., Thabane L., Rodseth R.N., Buse G.A.L., Bhandari M., Garutti I., Jacka M.J., Schünemann H.J., Cortes O.L., Coriat P., Dvirnik N., Botto E., Pettit S., Jaffe A.S., Guyatt G.H. Association of postoperative high-sensitivity Troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2017; 317 (16): 1642-1651. DOI: 10.1001/jama.2017.4360. PMID: 28444280
 17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka E., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891-975. DOI: 10.1002/ehf.592. PMID: 27207191
 18. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Card. Fail.* 2017; 23 (8): 628-651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. PMID: 28461259
 19. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br. J. Hosp. Med. (London).* 2017; 78 (6): 327-332. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.6.327
 20. Krichewsky L.A. Opportunities and risks of peroperative cardioprotection with β -adrenergic receptor blockers. In the book: Kozlov I.A., Yavorovskiy A.G. (eds.). *Adjuvant cardioprotection in cardiac patients.* Moscow: FarmEtika; 2017: 29-37. ISBN 978-5-9905473-2-2. [In Russ]
 21. Royster R.L., Groban L., Grosshans D.W., Jones-Haywood M.M., Slaughter T.F. Cardiovascular pharmacology. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.). Kaplan's cardiac anesthesia. The echo era. 6-th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 235-295. ISBN 9781437716177
 22. Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Grigoryev E.V., Grigoryev S.V., Gritsan A.I., Danilyuk P.I., Kirov M.Yu., Kozlov I.A., Kurapeyev I.S., Likhvantsev V.V., Mizikov V.M., Potievskaya V.I., Subbotin V.V. Perioperative management of patients with concomitant coronary artery disease. Clinical guidelines. 54-89. In the book: Zabolotskikh I.B., Shifman E.M. (eds.). *Anesthesiology-reanimatology. Clinical guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 960. ISBN 978-5-9704-4036-0. [In Russ]
 23. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999; 100 (10): 1043-1049. DOI: 10.1161/01.CIR.100.10.1043. PMID: 10477528
 24. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Mul-

- ticenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (23): 1713-1720. DOI: 10.1056/NEJM199612053352301. PMID: 8929262
25. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., van de Ven L.L., Blankensteijn J.D., Baars H.F., Yo T.L., Trocino G., Vigna C., Roelandt J.R., van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (24): 1789-1794. DOI: 10.1056/NEJM199912093412402. PMID: 10588963
 26. Wetterslev J., Juul A.B. Benefits and harms of perioperative beta-blockade. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20 (2): 285-302. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.006. PMID: 16850778
 27. Beattie W.S., Wijesundera D.N., Karkouti K., McCluskey S., Tait G., Mitsakakis N., Hare G.M. Acute surgical anemia influences the cardio-protective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 25-33. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181c5dd81. PMID: 20032700
 28. Хороненко В.Э., Осипова Н.А., Бутенко А.В., Первова Е.В., Дроздов И.В. Временная электрокардиостимуляция в коррекции медикаментозной брадикардии. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (5-6): 118-123. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-118-123
 29. O'Neil-Callahan K., Katsimaglis G., Tepper M.R., Ryan J., Mosby C., Ioannidis J.P., Danias P.G. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (3): 336-342. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.048. PMID: 15680709
 30. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Абубакиров М.Н., Мерекин Д.Н. Стоит ли отменять статины в периоперационном периоде? *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2018; 15 (4): 86-90. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-86-90
 31. Wijesundera D.N., Beattie W.S. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (3): 634-641. DOI: 10.1213/01.ANE.0000081732.51871.D2. PMID: 12933374
 32. Kertai M.D., Westerhout C.M., Varga K.S., Acasdy G., Gal J. Dihydropyridine calcium channel blockers and peri-operative mortality in aortic aneurysm surgery. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101 (4): 458-465. DOI: 10.1093/bja/aen173. PMID: 18556693
 33. Козлов И.А., Клыпа Т.В., Антонов И.О. Дексмедетомидин как кардиопротектор в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (4): 46-63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-46-63
 34. Wijesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7 (4): CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2. PMID: 19821319
 35. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S., Wijesundera D.N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3: CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub3. PMID: 29509957
 36. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobrada M., Alonso-Cuello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccadd B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto E., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizera R., Torres D., Wang C.Y., Vanhelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lamy A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S.; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (16): 1504-1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
 37. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19 (4): 606-613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570. PMID: 27716690
 38. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Clin. Pharm.* 2017; 39 (4): 629-640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8. PMID: 28660467
 39. Peng K., Ji F., Liu H., Zhang J., Chen Q., Jiang Y. Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Ther.* 2019; 41 (1): 138-154.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.10.022. PMID: 30528108
 40. Lau W.C., Froehlich J.B., Jewell E.S., Montgomery D.G., Eng K.M., Shields T.A., Henke P.K., Eagle K.A. Impact of adding aspirin to beta-blocker and statin in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27 (4): 537-545. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.12.001. PMID: 23535525
 41. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., Tandon V., Rodseth R., Biccadd B.M., Xavier D., Szczeklik W., Meyhoff C.S., Vincent J., Franzosi M.G., Srinathan S.K., Erb J., Magloire P., Neary J., Rao M., Rahate P.V., Chaudhry N.K., Mayosi B., de Nadal M., Iglesias P.P., Berwanger O., Villar J.C., Botto E., Eikelboom J.W., Sessler D.I., Kearon C., Pettit S., Sharma M., Connolly S.J., Bangdiwala S.I., Rao-Melacini P., Hoefft A., Yusuf S.; MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2325-2334. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)30832-8. PMID: 29900874
 42. Еременко А.А., Рыбка М.М. Протиовишемические и кардиопротекторные эффекты левосимендана. В кн.: Козлов И.А., Яворовский А.Г. (ред.). Адьювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. М.: ФармЭтика; 2017: 125-141. ISBN 978-5-9905473-2-2
 - ticenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (23): 1713-1720. DOI: 10.1056/NEJM199612053352301. PMID: 8929262
 25. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., van de Ven L.L., Blankensteijn J.D., Baars H.F., Yo T.L., Trocino G., Vigna C., Roelandt J.R., van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (24): 1789-1794. DOI: 10.1056/NEJM199912093412402. PMID: 10588963
 26. Wetterslev J., Juul A.B. Benefits and harms of perioperative beta-blockade. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20 (2): 285-302. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.006. PMID: 16850778
 27. Beattie W.S., Wijesundera D.N., Karkouti K., McCluskey S., Tait G., Mitsakakis N., Hare G.M. Acute surgical anemia influences the cardio-protective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 25-33. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181c5dd81. PMID: 20032700
 28. Khoronenko V.E., Osipova N.A., Butenko A.V., Pervova E.V., Drozdov I.V. Temporary pacing in the correction of drug-induced bradycardia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2007; 3 (5-6): 118-123. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-118-123. [In Russ]
 29. O'Neil-Callahan K., Katsimaglis G., Tepper M.R., Ryan J., Mosby C., Ioannidis J.P., Danias P.G. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (3): 336-342. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.048. PMID: 15680709
 30. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Abubakirov M.N., Merekin D.N. Should I cancel statins in the perioperative period? *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2018; 15 (4): 86-90. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-86-90. [In Russ]
 31. Wijesundera D.N., Beattie W.S. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (3): 634-641. DOI: 10.1213/01.ANE.0000081732.51871.D2. PMID: 12933374
 32. Kertai M.D., Westerhout C.M., Varga K.S., Acasdy G., Gal J. Dihydropyridine calcium channel blockers and peri-operative mortality in aortic aneurysm surgery. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101 (4): 458-465. DOI: 10.1093/bja/aen173. PMID: 18556693
 33. Kozlov I.A., Klypa T.V., Antonov I.O. Dexmedetomidine as a cardioprotector in cardiac surgery (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017; 13 (4): 46-63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-46-63. [In Russ, In Engl.]
 34. Wijesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7 (4): CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2. PMID: 19821319
 35. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S., Wijesundera D.N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3: CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub3. PMID: 29509957
 36. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobrada M., Alonso-Cuello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccadd B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto E., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizera R., Torres D., Wang C.Y., Vanhelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lamy A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S.; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (16): 1504-1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
 37. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19 (4): 606-613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570. PMID: 27716690
 38. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Clin. Pharm.* 2017; 39 (4): 629-640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8. PMID: 28660467
 39. Peng K., Ji F., Liu H., Zhang J., Chen Q., Jiang Y. Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Ther.* 2019; 41 (1): 138-154.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.10.022. PMID: 30528108
 40. Lau W.C., Froehlich J.B., Jewell E.S., Montgomery D.G., Eng K.M., Shields T.A., Henke P.K., Eagle K.A. Impact of adding aspirin to beta-blocker and statin in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27 (4): 537-545. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.12.001. PMID: 23535525
 41. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., Tandon V., Rodseth R., Biccadd B.M., Xavier D., Szczeklik W., Meyhoff C.S., Vincent J., Franzosi M.G., Srinathan S.K., Erb J., Magloire P., Neary J., Rao M., Rahate P.V., Chaudhry N.K., Mayosi B., de Nadal M., Iglesias P.P., Berwanger O., Villar J.C., Botto E., Eikelboom J.W., Sessler D.I., Kearon C., Pettit S., Sharma M., Connolly S.J., Bangdiwala S.I., Rao-Melacini P., Hoefft A., Yusuf S.; MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2325-2334. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)30832-8. PMID: 29900874
 42. Eremenko A.A., Rybka M.M. Anti-ischemic and cardioprotective effects of levosimendan. In the book: Kozlov I.A., Yavorovsky A.G. (eds.). Adjuvant cardioprotection in cardiac patients. Moscow: FarmEtika; 2017: 125-141. ISBN 978-5-9905473-2-2. [In Russ]

43. Pollesello P, Parissis J, Kivikko M., Harjola V.P. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int. J. Cardiol.* 2016; 209: 77-83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.014. PMID: 26882190
44. Morelli A., Ertmer C., Pietropaoli P, Westphal M. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? *Curr. Drug Targets.* 2009; 10 (9): 863-871. DOI: 10.2174/138945009789108819. PMID: 19799540
45. Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H., Kofinas G., Theodoraki E.M., Larentzakis A., Menenakos E., Theodorou D. Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing noncardiac surgery. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (4): 154-159. PMID: 18424862
46. Ponschab M., Hochmair N., Ghazwinian N., Mueller T., Plöchl W. Levosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 25 (8): 627-633. DOI: 10.1017/S0265021508004080. PMID: 18405408
47. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Сунгуров В.А., Ломиворотов В.В., Марченко Д.Н. Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (3): 48-61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61
48. De Hert S.G., Turani F, Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584-1593. DOI: 10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C. PMID: 15920178
49. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А. Анестетическое preconditioning. В кн.: Козлов И.А., Яворовский А.Г. (ред.). Аджувантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. М.: ФармЭтика; 2017: 38-69. ISBN 978-5-9905473-2-2
50. Лихванцев В.В., Тимошин С.С., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А., Скрипкин Ю.В., Борисов К.Ю. Клиническая значимость анестетического preconditioning у пациентов высокого риска в некардиальной хирургии. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2012; 9 (3): 3-7.
51. Van Allen N.R., Krafft P.R., Leitzke A.S., Applegate R.L.2nd, Tang J., Zhang J.H. The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med. Gas. Res.* 2012; 2 (1): 22. DOI: 10.1186/2045-9912-2-22. PMID: 22929111
52. Хануй Х.Х., Филипповская Ж.С., Хануй И.Х., Лопатин А.Ф. Оценка эффективности применения неоптона в послеоперационном периоде. *Вестн. интенс. терапии.* 2011; 4: 34-37.
53. Козлов И.А., Яворовский А.Г. Экзогенный фосфокреатин как кардиопротектор в хирургии и интенсивной кардиологии. Аналитический обзор. *Медицинский алфавит.* 2018; 9: 18-27.
54. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637-646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
55. Дербугов В.Н., Поталов А.Л., Потиевская В.И., Хмелевский Я.М. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (4): 38-45. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45
56. Mastroberoberto P, Chello M., Zofrea S., Bevacqua E., Marchese A.R. Cardioprotective effects of phosphocreatine in vascular surgery. *Vasc. Endovasc. Surg.* 1995; 29 (4): 255-260. DOI: 10.1177/153857449502900401
57. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M., London M.J., Tubau J.F., Tateo I.M. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (26): 1781-1788. DOI: 10.1056/NEJM199012273232601. PMID: 2247116
58. Frank S.M., Fleisher L.A., Breslow M.J., Higgins M.S., Olson K.E., Kelly S., Beattie C. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA.* 1997; 277 (14): 1127-1134. DOI: 10.1001/jama.1997.03540380041029. PMID: 9087467
59. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный гемодинамический мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: Северный Гос. мед. университет; 2008: 244. ISBN 978-5-86279-178-5
60. Arulkumaran N., Corredor C., Hamilton M.A., Ball J., Grounds R.M., Rhodes A., Cecconi M. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2014; 112 (4): 648-659. DOI: 10.1093/bja/aet466. PMID: 24413429
61. Thygesen K., Mair J., Katus H., Plebani M., Venge P., Collinson P, Lindahl B., Giannitsis E., Hasin Y., Galvani M., Tubaro M., Alpert J.S., Biasucci L.M., Koenig W., Mueller C., Huber K., Hamm C., Jaffe A.S.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (18): 2197-2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679
43. Pollesello P, Parissis J, Kivikko M., Harjola V.P. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int. J. Cardiol.* 2016; 209: 77-83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.014. PMID: 26882190
44. Morelli A., Ertmer C., Pietropaoli P, Westphal M. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? *Curr. Drug Targets.* 2009; 10 (9): 863-871. DOI: 10.2174/138945009789108819. PMID: 19799540
45. Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H., Kofinas G., Theodoraki E.M., Larentzakis A., Menenakos E., Theodorou D. Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing noncardiac surgery. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (4): 154-159. PMID: 18424862
46. Ponschab M., Hochmair N., Ghazwinian N., Mueller T., Plöchl W. Levosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 25 (8): 627-633. DOI: 10.1017/S0265021508004080. PMID: 18405408
47. Likhvantsev V.V., Ubasev Yu. V., Skripkin Yu. V., Zabelina T.S., Sungurov V.A., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. Preoperative prevention of heart failure in noncardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (3): 48-61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61. [In Russ, In Engl.]
48. De Hert S.G., Turani F, Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584-1593. DOI: 10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C. PMID: 15920178
49. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A. Anesthetic preconditioning. In: Kozlov I.A., Yavorovsky A.G. (eds.). Adjuvant cardioprotection in cardiac patients. Moscow: FarmEtika; 2017: 38-69. ISBN 978-5-9905473-2-2. [In Russ]
50. Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A.A., Skripkin Yu. V., Borisov K. Yu. The clinical significance of anesthetic preconditioning in high-risk patients in non-cardiac surgery. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2012; 9 (3): 3-7. [In Russ]
51. Van Allen N.R., Krafft P.R., Leitzke A.S., Applegate R.L.2nd, Tang J., Zhang J.H. The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med. Gas. Res.* 2012; 2 (1): 22. DOI: 10.1186/2045-9912-2-22. PMID: 22929111
52. Khapii Kh.Kh., Filippovskaya Zh.S., Khapii I.Kh., Lopatin A.F. Evaluation of the effectiveness of neoton in the postoperative period. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2011; 4: 34-37. [In Russ]
53. Kozlov I.A., Yavorovsky A.G. Creatine phosphate as cardioprotector in surgery and intensive cardiology. Analytical review. *Meditsinsky Alfa-vit.* 2018; 9: 18-27. [In Russ]
54. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637-646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
55. Derbugov V.N., Potapov A.L., Potievskaya V.I., Khmelevskaya Ya.M. Exogenous phosphocreatine application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017; 13 (4): 38-45. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45. [In Russ, In Engl.]
56. Mastroberoberto P, Chello M., Zofrea S., Bevacqua E., Marchese A.R. Cardioprotective effects of phosphocreatine in vascular surgery. *Vasc. Endovasc. Surg.* 1995; 29 (4): 255-260. DOI: 10.1177/153857449502900401
57. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M., London M.J., Tubau J.F., Tateo I.M. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (26): 1781-1788. DOI: 10.1056/NEJM199012273232601. PMID: 2247116
58. Frank S.M., Fleisher L.A., Breslow M.J., Higgins M.S., Olson K.E., Kelly S., Beattie C. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA.* 1997; 277 (14): 1127-1134. DOI: 10.1001/jama.1997.03540380041029. PMID: 9087467
59. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasive hemodynamic monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology.* Arkhangelsk: Severnyi Gosudarstvennyi Meditsinsky Universitet. 2008: 244. ISBN 978-5-86279-178-5. [In Russ]
60. Arulkumaran N., Corredor C., Hamilton M.A., Ball J., Grounds R.M., Rhodes A., Cecconi M. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2014; 112 (4): 648-659. DOI: 10.1093/bja/aet466. PMID: 24413429
61. Thygesen K., Mair J., Katus H., Plebani M., Venge P., Collinson P, Lindahl B., Giannitsis E., Hasin Y., Galvani M., Tubaro M., Alpert J.S., Biasucci L.M., Koenig W., Mueller C., Huber K., Hamm C., Jaffe A.S.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (18): 2197-2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679

Поступила 22.01.19

Received 22.01.19

Варианты поперечно-плоскостной блокады и блокады квадратной мышцы (обзор)

О.А. Махарин^{1,2}, В.М. Женило¹, М.Л. Скобло²

¹ Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29

² Городская больница № 6, Россия, 344025, г. Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, д. 85/38

Variants of the Transverse Plane Block and Quadratus Lumborum Block (Review)

Oleg A. Makharin^{1,2}, Vladimir M. Zhenilo¹, Mikhail L. Skoblo²

¹ Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky Per., Rostov-on-Don, 344022, Russia

² City Hospital № 6, 85/38 Sarian Str., Rostov-on-Don, 344025, Russia

Эффективная реализация концепции fast track (быстрая активизация пациента) после хирургического лечения невозможна без контроля над болью в раннем послеоперационном периоде. Использование регионарных методов как компонента мультимодальной терапии боли позволяет существенно улучшить качество послеоперационного обезболивания и ускорить активизацию пациента. Внедрение ультразвуковой навигации при применении блокад периферических нервов существенно повысило эффективность и безопасность последних. Тем не менее, каждый метод регионарного обезболивания имеет свои показания, противопоказания и осложнения. Цель данного обзора — помочь с выбором типа блокады передней брюшной стенки в зависимости от выполненного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: местная анестезия; поперечно-плоскостная блокада; блокада квадратной мышцы живота

Effective implementation of the fast track concept after surgical treatment is impossible without control of pain in the early postoperative period. Regional methods might significantly improve the quality of postoperative analgesia and accelerate patient recovery as a component of multimodal pain therapy. The implementation of ultrasonic navigation in peripheral nerve blockade protocols has significantly increased the efficiency and safety of the blockade. Nevertheless, each method of regional anesthesia has its own indications, contraindications, and complications. The purpose of this review is to help with the right choice of the type of blockade of the anterior abdominal wall, depending on the surgery performed.

Keywords: local anesthesia; transversus abdominis plane block; quadratus lumborum block

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-102-113

Введение

Количество хирургических вмешательств увеличивается с каждым годом, одновременно с этим неуклонно растут требования как к качеству хирургической техники, так и к качеству течения периоперационного периода, позволяющего максимально быстро активизировать пациента [1]. Однако реализация концепции Fast Track («быстрый путь» или ранняя активизация пациента) невозможна без контроля над

Introduction

The number of surgeries is growing from year to year; simultaneously, requirements for high-quality performance of surgical techniques and the perioperative course allowing patient activation as soon as practicable are increasing [1]. However, implementation of the fast track concept (fast way or early patient activation) is impossible without pain control because intensive pain syndrome slows down patient activation, promotes various compli-

Адресс для корреспонденции:

Олег Андреевич Махарин
E-mail: olegmaharin@yandex.ru

Correspondence to:

Oleg A. Makharin
E-mail: olegmaharin@yandex.ru

болью, т. к. интенсивный болевой синдром замедляет активизацию пациента, способствует возникновению различных осложнений, трансформируется в хронический в 12–30% случаев всех хирургических вмешательств, что приводит к значительным социально-экономическим потерям [2–4]. К факторам, способствующим «хронизации» болевого синдрома, относится сенситизация ноцицепторов очага повреждения (периферическая) и нейронов задних рогов спинного мозга (центральная). Одним из вариантов воздействия на процесс центральной сенситизации является применение регионарной анестезии в раннем послеоперационном периоде (неотъемлемая часть мультимодальной аналгезии), которая позволяет эффективно воздействовать на трансмиссию ноцицептивного импульса [2].

Цель обзора — помочь с выбором типа блокады передней брюшной стенки в зависимости от выполненного оперативного вмешательства.

При блокадах передней брюшной стенки введение местного анестетика позволяет блокировать передние ветви груднопоясничных нервов, которые иннервируют кожу передней и латеральной брюшной стенки, мышцы и париетальную брюшину [6]. Передние ветви Th7–Th11 спинальных нервов проходят между внутренней косой и поперечной мышцами живота и затем перфорируют прямую мышцу живота и переходят в кожные ветви, которые иннервируют кожу передней брюшной стенки. Нервы Th7–Th9, сливаясь, иннервируют своими ветвями кожу околопупочной области. Нерв Th10 иннервирует пупок, а Th11 и кожная ветвь Th12, а также подвздошно-подчревный и подвздошно-паховый нервы дают чувствительную иннервацию кожи ниже пупка. Подвздошно-подчревный нерв берет свое начало от нервного корешка L1 и обеспечивает сенсорную иннервацию кожи паховой области. Этот нерв также залегает в пространстве между поперечной и внутренней косой мышцами живота, затем прободает последнюю, и идет между ней и наружной косой мышцей, распадаясь на кожные ветви. Подвздошно-паховый нерв также начинается от нервного корешка L1 и проходит ниже подвздошно-подчревного нерва, проникая через поперечную мышцу живота на уровне гребня подвздошной кости, и далее стремится в медиальном направлении, глубже, чем подвздошно-подчревный нерв. Подвздошно-паховый нерв отвечает за иннервацию грыжевого мешка, медиальной поверхности бедра, передней части мошонки и половых губ [6].

В абдоминальной хирургии [7–11], урологии [12], детской хирургии [13, 14] и акушерст-

cations, and transforms into a chronic syndrome in 12–30% of all surgical interventions, entailing considerable social and economic losses [2–4]. Factors provoking pain syndrome ‘chronization’ include sensitization of lesion (peripheral) and neurons of posterior horns (central). One of the variants of rendering an impact on the central sensitization process is regional anesthesia in the early postoperative period (a component of the multimodal analgesia), enabling an effective action on nociceptive impulse transmission [2]. The purpose of this review is to help with the right choice of the type of blockade of the anterior abdominal wall, depending on the surgery performed.

During blockade of the anterior abdominal wall, administration of a local anesthetic allows blocking anterior divisions of sternolumbar nerves that innervate the skin of anterior and lateral muscles and parietal peritoneum [6]. Anterior divisions Th7–Th11 of spinal nerves pass between the internal oblique and transverse muscles of the abdomen and then perforate rectus muscle of the abdomen and go into skin divisions that innervate the skin of the anterior abdominal wall. Nerves Th7–Th9, merging, innervate with their divisions the skin of the paraumbilical region. Nerve Th10 innervates the umbilicus, while Th11 and skin division Th12, as well as iliohypogastric and ilioinguinal nerves produce sensitive innervation of the skin below umbilicus. Iliohypogastric nerve originates from nerve rootlet L1 and provides sensory innervation of the inguinal region skin. This nerve also lies in the space between transverse and internal oblique muscles of the abdomen, then perforates the latter and runs between it and external oblique muscle, breaking down into skin divisions. Ilioinguinal nerve also originates from nerve rootlet L1 and runs beneath iliohypogastric nerve, penetrating through transverse muscle of the abdomen at the level of iliac bone and thereafter runs in the medial direction deeper than iliohypogastric nerve. Ilioinguinal nerve is responsible for innervation of hernial sac, medial surface of femur, the anterior and vulvar lips [6].

In the abdominal surgery [7–11], urology [12], pediatric surgery [13, 14], and obstetrics and gynecology [15–21], the transverse plane block is most frequently used for the blockade of nerves of the anterior abdominal wall.

Transverse plane block (TAP block, fig. 1, a–c)

Taking into account innervation of the anterior abdominal wall, to achieve a good-quality analgesia depending on the surgical approach, three types of transverse plane block have been described (table 1).

The first type of transverse plain block (subcostal) is most frequently used after cholecystec-

ве-гинекологии [15-21] для блокады нервов передней брюшной стенки наиболее часто применяют поперечно-плоскостную блокаду.

Поперечно-плоскостная блокада (ТАР-блокада, рис. 1, а-с)

Учитывая иннервацию передней брюшной стенки, для достижения качественной анальгезии в зависимости от хирургического доступа были описаны 3 типа поперечно-плоскостной блокады (табл. 1).

Первый тип поперечно-плоскостной блокады (подреберный) чаще всего применяется после холецистэктомии и операциях в околопупочной области [23]. При данном типе доступа ультразвуковой датчик располагается под ребрами латеральнее белой линии живота. При этом местный анальгетик вводится между прямой и поперечными мышцами живота [24]. Данный доступ становится все более популярным методом обезболивания в раннем послеоперационном периоде после холецистэктомии и грыжесечения выше пупка [23, 25].

При выполнении второго типа поперечно-плоскостной блокады анатомические ориентиры (наружная, внутренняя косые мышцы, поперечная мышца живота) хорошо визуализируются с помощью ультразвука (рис. 2, а). В этом случае датчик располагается на уровне переднеподмышечной или среднеподмышечной линии, приблизительно на середине расстояния между нижним краем 12-го ребра и гребнем подвздошной кости. Местный анестетик вводится между внутренней косой и поперечной мышцами живота (рис. 2, б), так как в данном пространстве проходят передние ветви шести нижних грудных нервов (Т7–Т12) и первого поясничного (L1) нерва, иннервирующих кожу, мышцы и париетальную брю-

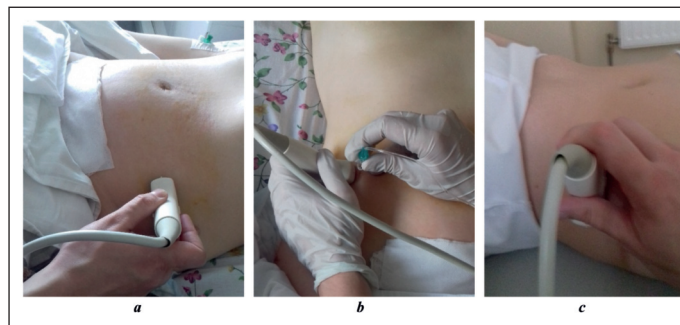


Рис. 1. Выполнение ТАР-блокады.

Fig. 1. Performance of TAP Block.

Note. a – ultrasound probe position; b – needle injection in the ultrasound probe plane; c – positioning the probe to perform the transverse plane block using the posterior approach.

Примечание. а – положение ультразвукового датчика; б – введение иглы в плоскости ультразвукового датчика; с – установка датчика для выполнения поперечно-плоскостной блокады задним доступом.

tomy and surgeries in the paraumbilical region [23]. In case of this type of approach, the ultrasound probe is placed under ribs laterally of the white line. In such instance, a local analgesic is administered between the rectus and transverse muscles of abdomen [24]. This approach is becoming an increasingly more popular method of anesthesia in the early postoperative period after cholecystectomy and herniotomy above umbilicus [23, 25].

During the second type of transverse plane block, anatomic reference points (external, internal oblique muscles, transverse muscle of the abdomen) are well visualized by ultrasound (fig. 2, a). In this case, a probe is placed at the level of anterior axillary or mid axillary line, approximately midway between the lower margin of the 12th rib and iliac bone crest. A local anesthetic is administered between the internal oblique and transverse muscles of abdomen (fig. 2, b), because in this space the anterior divisions of six lower thoracic nerves (T7–T12) and the first lumbar (L1) nerve innervating the skin, muscle and parietal peritoneum are located [26]. This approach is easy to implement, and

Таблица 1. Типы поперечно-плоскостной блокады.

Table 1. Types of transverse plane block.

Approach	Nerves Blocked in the Blockage [22]	Analgesia Zone [22]
Subcostal [23–25]	Th6–9	Upper abdomen, a bit lower than xypoid process and parallel to the costal margin
Lateral [26, 27]	Th10–12	Anterior abdominal wall in the paraumbilical region, from the midline to medioclavicular line
Posterior [26, 28]	Th9–12	Anterior abdominal wall of the paraumbilical region and, possibly, lateral abdominal wall between the lower margin of the 12 th rib and iliac crest.

Примечание. Для табл. 1, 2: approach – доступ; nerves blocked in the blockage – нервы, блокируемые при блокаде. Для табл. 1, 2, рис. 3: lateral – латеральный; posterior – задний; analgesia zone – зона анальгезии; subcostal – подреберный; upper abdomen, a bit lower than xypoid process and parallel to the costal margin – верхняя часть живота чуть ниже мечевидного отростка и параллельно реберному краю; anterior abdominal wall in the paraumbilical region, from the midline to medioclavicular line – передняя брюшная стенка в околопупочной зоне от средней до среднеключичной линии; anterior abdominal wall of the paraumbilical region and, possibly, lateral abdominal wall between the lower margin of the 12th rib and iliac crest – передняя брюшная стенка околопупочной зоны и возможно латеральная брюшная стенка между нижним краем 12 ребра и подвздошным гребнем.

шину [26]. Данный доступ легко выполним, может быть выполнен при положении пациента на спине и позволяет обеспечить качественную анальгезию после гинекологических операций и грыжесечения ниже пупочного кольца, т. е. зона анальгезии распространяется от средней линии живота до переднеподмышечной линии [27].

Третий тип поперечно-плоскостной блокады, или задний тип, выполняется из треугольника Petit (рис. 1, с). В этом случае датчик смещается от средней подмышечной до задней подмышечной линии [26]. Данный доступ технически более сложен в сравнении с латеральным доступом (иногда требуется подкладывать валик под ягодицу пациента для лучшей визуализации анатомических ориентиров), но в тоже время имеет более широкую зону анальгезии (от белой линии живота до задней подмышечной линии) [26, 28].

При обширных оперативных вмешательствах, когда требуется заблокировать нервы верхнего и нижнего этажа брюшной стенки, описана, так называемая, двойная поперечно-плоскостная блокада, т. е. сочетание подреберной и латеральной или задней TAP-блокады [29–31].

Ни один из вариантов поперечно-плоскостной блокады не влияет на висцеральный компонент боли, но существенно уменьшает интенсивность соматического компонента болевого синдрома.

Блокада квадратной мышцы поясницы (QL-блокада, рис. 3, 4)

Дальнейшее совершенствование методики привело к появлению квадратного поясничного блока — блок задней брюшной стенки, «внутрифасциальный» поперечный блок. Он впервые был описан Рафаэлем Бланко как задний вариант поперечно-плоскостной блокады в 2007 г. [32]. В 2013 г. Бланко детально описал технику данной блокады, дав ей название квадрантной поясничной блокады (QL-блокады) [33]. Весной того же года Jens Borglum из университета Копенгагена описал «знак трилистника», образованного большой поясничной мышцей (*m. psoas major*), мышцей, выпрямляющей позвоночник (*m. erector spinae*), квадратной мышцей поясницы (*m. Quadratus lumborum*) для определения места вкола иглы. При этом авторы рекомендовали вводить местный анестетик между большой поясничной мышцей и квадратной мышцей поясницы [34].

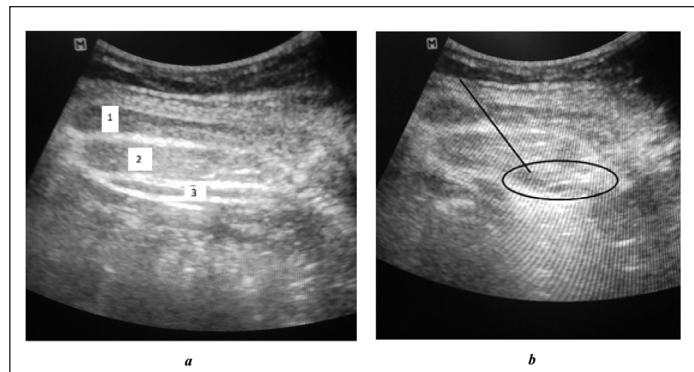


Рис. 2. Ультразвуковой контроль выполнения TAP-блокады.

Fig. 2. Ultrasound check of TAP block performance.

Note. *a* – anatomic reference points. 1 – external oblique muscle; 2 – internal oblique muscle; 3 – abdominal transverse muscle; *b* – anesthetic administration: the line shows the needle direction; the oval shows the local anesthetic administered.

Примечание. *a* – анатомические ориентиры. 1 – наружная косая мышца; 2 – внутренняя косая мышца; 3 – поперечная мышца живота; *b* – введение анестетика: линия – направление иглы; овал – введенный местный анестетик.

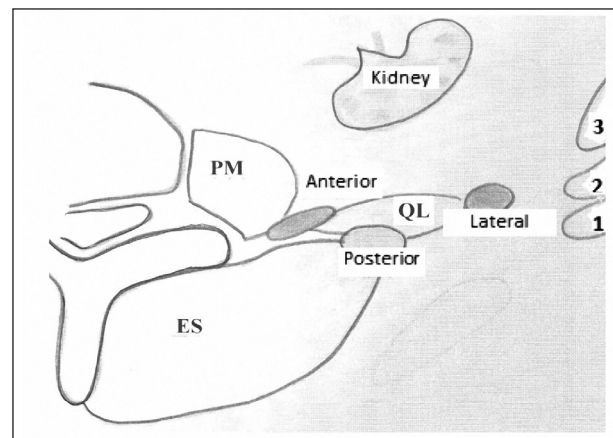


Рис. 3. Варианты QL-блокады (схема).

Fig. 3. QL block variants (scheme).

Note. PM – greater lumbar muscle; ES – spinal erector muscle; QL – quadratus lumborum muscle. 1 – external oblique muscle; 2 – internal oblique muscle; 3 – abdominal transverse muscle.

Примечание. PM – большая поясничная мышца; ES – мышца, разгибающая позвоночник; QL – квадратная мышца поясницы; kidney – почка; для рис. 3, табл. 2: anterior – передняя. 1 – наружная косая мышца; 2 – внутренняя косая мышца; 3 – поперечная мышца живота.

it can be carried out on a supine patient, and allows providing a good-quality analgesia after gynecological surgeries and herniotomy below the umbilical ring because analgesia covers a zone from the abdominal midline to the anterior axillary line [27].

The third type of transverse plane block, or the posterior type, is carried out from the Petit triangle (fig. 1, c). In this instance, a probe is moved from the mid axillary to the posterior axillary line [26]. This approach is technically more complex compared to the lateral approach (sometimes it is necessary to

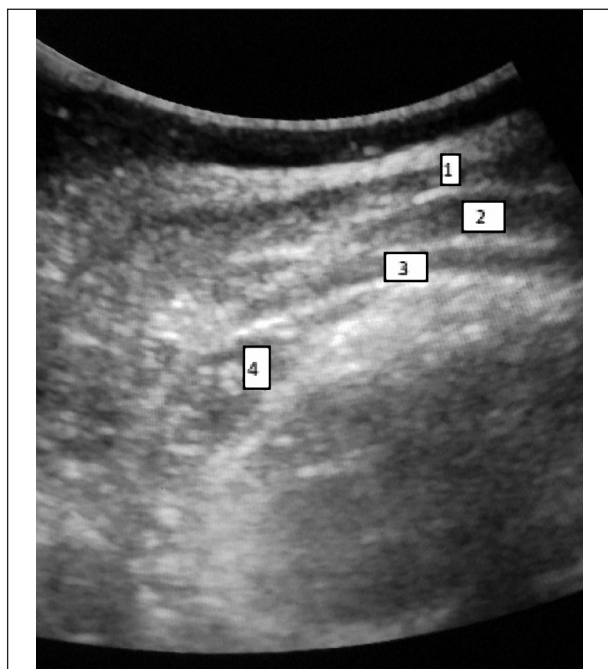


Рис. 4. Ультразвуковые ориентиры для выполнения QL-блокады (латеральный доступ).

Fig. 4. Ultrasound reference points for performance of a QL block (lateral approach).

Note. 1 – external oblique abdominal muscle; 2 – internal oblique abdominal muscle; 3 – transverse abdominal muscle; 4 – quadratus lumborum muscle.

Примечание. 1 – наружная косая мышца живота; 2 – внутренняя косая мышца живота; 3 – поперечная мышца живота; 4 – квадратная мышца поясницы.

Ключевыми ультразвуковыми ориентирами для выполнения этого типа блокады служат квадратная мышца поясницы, большая поясничная мышца, мышца, выпрямляющая позвоночник и пояснично-грудная фасция [34]. Пояснично-грудная фасция — связующее звено между передне-латеральной брюшной стенкой и паравертебральной областью. В поясничном отделе она состоит из двух листов: поверхностный (задний) листок своей медиальной стороной прикрепляется к грудным, поясничным и крестцовым позвонкам, по бокам — к углам ребер, а внизу — к гребням подвздошной кости; на боковом крае мышцы, выпрямляющей позвоночник, поверхностный листок срастается с глубоким, образуя фиброзное влагалище, в котором и находится мышца, выпрямляющая позвоночник. Глубокий (передний) листок натягивается между поперечными отростками поясничных позвонков, гребнем подвздошной области и XII ребром [35]. Механизм развития анальгезии после выполнения блокады квадратной мышцы поясницы изучается до настоящего времени. Ранее считалось, что местный анестетик распространяется по пояснично-грудной и внутренней грудной

put a pad under the patient's clunis for better visualization of anatomic reference points), but at the same time it has a wider analgesia coverage (from the abdominal white line to the posterior axillary line) [26, 28].

In a case of major surgical interventions when it is required to block nerves of the abdominal wall upper and lower, a so-called double transverse plane block, i.e. a combination of subcostal and lateral or posterior TAP block, has been recommended [29–31].

None of the transverse plane block variants affect the visceral pain component, but significantly reduce intensity of the somatic component of pain syndrome.

Quadratus Lumborum Block (QL block, fig. 3, 4)

Further improvement of the method gave rise to the quadratus lumborum block — posterior abdominal wall block, 'intrafascial' transverse block. For the first time, it was described by Rafael Blanco as a posterior variant of the transverse plane block in 2007. [32]. In 2013 Blanco described the technique for this block in full detail and named it the quadratus lumborum block (QL block) [33]. In the spring of the same year, Jens Borglum from the Copenhagen University described the 'trefoil sign' formed by the greater lumbar muscle (m. psoas major), spinal erector muscle (m. erector spinae), quadratus lumborum muscle (m. Quadratus lumborum) to identify the needle injection point. The authors recommended administration of a local anesthetic between the greater lumbar muscle and quadratus lumborum muscle [34].

The key ultrasound reference points for implementation of this type of block is the quadratus lumborum muscle, greater lumbar muscle, spinal erector muscle, and lumbar thoracic fascia [34]. The lumbar thoracic fascia connects the anterior lateral abdominal wall and paravertebral region. In the lumbar segment, it consists of two leaves: the surface (posterior) leaf is attached to thoracic, lumbar, and sacral vertebrae with its medial side, laterally — to rib corners, and at the bottom — to the iliac bone crests; at the lateral margin of spinal erector muscle, the surface leaf joins the deep leaf to form a fibrous sheath accommodating the spinal erector muscle. The deep (anterior) leaf stretches between transverse processes of lumbar vertebrae, iliac crest, and rib XII [35]. The mechanism of analgesia development after completion of the quadratus lumborum block is still unclarified and studied nowadays. Earlier, it was assumed that a local anesthetic is spreading over lumbar thoracic and internal thoracic fascia in the paravertebral space [36]. Recent publications, however, have shown that an anesthetic administered around quadratus lumborum muscle does not spread into the paravertebral space [37]. Hence, it was surmised that

фасциям в паравертебральном пространстве [36], однако последние публикации показали, что анестетик, введенный вокруг квадратной мышцы поясницы, не распространяется в паравертебральном пространстве [37]. Отсюда возникло предположение, что висцеральный компонент анальгезии является результатом распространения анестетика на чревный ганглий или на симпатические стволы спланхнических нервов, как в случае с паравертебральными блокадами. Последние публикации, посвященные данному вопросу, показали, что местный анестетик распространяется краниально, до T10 сегмента [38]. В дополнение к этому, анальгетический эффект местного анестетика также может быть связан с анатомо-гистологическими характеристиками пояснично-грудной фасции. Так, в верхнем слое этой фасции проходят волокна симпатической нервной системы, а также в фасции расположены механо- и ноцицепторы, чувствительные к местным анестетикам. Эти рецепторы участвуют в восприятии острой и формировании хронической боли. Таким образом, анальгетический эффект блокады квадратной мышцы поясницы также может быть объяснен блокадой этих рецепторов местным анестетиком [39].

В настоящее время выделяют 4 типа блокады квадратной мышцы поясницы (табл. 2).

Первый тип блокады квадратной мышцы поясницы (латеральный) подразумевает введение анестетика латеральнее квадратной поясничной мышцы в зоне, где поперечная мышца живота переходит в апоневроз. В этой зоне латеральный край квадратной мышцы поясницы прилегает к поперечной фасции [40]. Одна группа авторов считает, что анестетик должен распространяться между фасцией и мышцей [41]. Другая группа авторов считает, что анестетик должен распространяться между апоневрозами поперечной и внутренней косой мышц и поперечной фасцией [42]. Преимуществом данного типа является то, что пациент лежит на спине, что крайне удобно в раннем послеоперационном периоде.

Второй тип блокады квадратной мышцы поясницы (задний) подразумевает введение анестетика между задней частью квадратной мышцы поясницы и внутренним листком пояснично-грудной фасции, который отделяет квадратную мышцу поясницы от широчайшей мышцы спины и мышцы разгибающей позвоночник (erector spinae muscle) [32, 33].

При третьем типе блокады квадратной мышцы спины (переднем) анестетик вводится перед квадратной мышцей поясницы в зоне, где она достигает поперечного отростка

Таблица 2. Типы блокады квадратной мышцы.
Table 2. Types of quadratus lumborum block.

Approach	Nerves blocked by the blockade
Lateral	Th7-L1 [33]
Posterior	Th7-L1 [33]
Anterior	Th10-L1 [34]
Intramuscular	Th7-Th12 [43]

Примечание. Intramuscular – внутримышечный.

the visceral component of analgesia results from anesthetic spreading over celiac ganglion or sympathetic trunks of splanchnic nerves as in case of paravertebral blocks. Latest publications on the issue have demonstrated that a local anesthetic spreads cranially to segment T10 [38]. Further, the analgesic effect of a local anesthetic might also be connected with anatomic and histological characteristics of the lumbar thoracic fascia: in the upper layer of this fascia there are sympathetic nervous system fibers and mechanoreceptors sensitive to local anesthetics. These receptors are involved in perception of acute and formation of chronic pain. Hence, the analgesic effect of quadratus lumborum block may also be explained by local anesthetic blocking these receptors [39].

Currently, four types of quadratus lumborum block are considered (table 2).

The first type of quadratus lumborum block (lateral) implies anesthetic administration laterally of quadratus lumborum muscle in the zone where transverse abdominal muscle passes into aponeurosis. In this zone, the lateral margin of quadratus lumborum muscle is adjacent to transverse fascia [40]. A group of authors believes that an anesthetic should spread between the fascia and muscle [41]. Another group of authors thinks that an anesthetic should spread between aponeuroses of the transverse and internal oblique muscles and the transverse fascia [42]. The advantage of this type of block is the supine position of a patient, which is most convenient during the early postoperative period.

The second type of quadratus lumborum block (posterior) implies anesthetic administration between posterior quadratus lumborum muscle and internal leaf of lumbar thoracic fascia that separates quadratus lumborum muscle from latissimus dorsi and erector spinae muscles [32, 33].

In case of the third type of quadratus lumborum block (anterior), anesthetic is administered before quadratus lumborum muscle in the zone where it reaches the transverse process of the fourth lumbar vertebra. During QL block of this type, anesthetic spreads between quadratus lumborum muscle and greater lumbar muscle. This approach exposes a classical trefoil: transverse process of the fourth lumbar vertebra looks like a stem, greater lumbar muscle — anterior leaf, spinal erector muscle — posterior leaf, and quadratus muscle — a lateral leaf [34, 42].

ка четвертого поясничного позвонка. При данном типе QL-блока анестетик распространяется между квадрантной мышцей поясницы и большой поясничной мышцей. При этом доступе виден классический трилистник: поперечный отросток четвертого поясничного позвонка выглядит как стебель, большая поясничная мышца — передний листок, мышца, разгибающая позвоночник — задний листок, а квадрантная мышца — латеральный [34, 42].

Четвертый тип блокады квадратной мышцы спины предполагает введение анестетика непосредственно в квадрантную поясничную мышцу [43].

По эффективности анальгезии блокады квадратной мышцы поясницы различаются между собой.

Показание к выполнению блокады квадратной мышцы поясницы

Выполнение поперечно-плоскостной блокады показано в том случае, когда необходимо эффективно воздействовать на соматический компонент боли. Так, подреберный вариант поперечно-плоскостной блокады показан после герниопластики параумбиликальной или вентральной грыжи, расположенных выше пупка, а также после лапароскопической холецистэктомии. Латеральный или задний доступ поперечно-плоскостной блокады можно применять после пластики неосложненной паховой грыжи или параумбиликальной грыжи, расположенной ниже пупочного кольца.

Выполнение блокады квадратной мышцы поясницы показано после целого ряда оперативных вмешательств, при которых требуется воздействовать не только на соматический, но и на висцеральный компонент боли. К последним можно отнести кесарево сечение [44–49], гинекологические операции, в первую очередь экстирпацию матки [50], резекцию тонкой [51] и толстой кишки [52, 53], нефрэктомия [54–56], закрытие колостомы [52], аппендэктомия [53], гастрэктомию [57], герниопластику [58–59]. Описано применение блокады квадратной мышцы живота после бифеморального шунтирования [60] и холецистэктомии [61]. Все больше и больше авторов предлагают использовать QL-блокаду после операций на бедре [42, 62–66], а также при операциях на поясничном отделе позвоночника [67, 68].

Все авторы указывают на то, что после выполнения данной блокады у пациентов отмечается существенное снижение интенсивности болевого синдрома до 1–2 баллов по

The forth type of quadratus lumborum block implies administration of anesthetic directly into the quadrate lumbar muscle [43].

There is a difference in the efficacy between analgesia and quadratus lumborum block.

Indications for Quadratus Lumborum Block

A transverse plane block is indicated when it is necessary to render an effective action on the somatic component of pain. For instance, the subcostal variant of transverse plane block is indicated after hernioplasty of paraumbilical or ventral hernia located above umbilicus, also after laparoscopic cholecystectomy. The lateral or posterior approach of a transverse plane block can be used after plasty of uncomplicated inguinal hernia and paraumbilical hernia located below the umbilical ring.

Quadratus lumborum block is indicated after a wide range of operative interventions that require action not only on the somatic pain component but on visceral as well. The latter include Cesarean operation [44–49], gynecological surgeries, first of all, total hysterectomy [50], enterectomy [51] and colon resection [52, 53], nephrectomy [54–56], colostomy closure [52], appendectomy [53], gastrectomy [57], hernioplasty [58–59]. Quadratus lumborum block application after bifemoral shunting [60] and cholecystectomy was described [61]. More and more authors suggest using the QL block after femur [42, 62–66] and lumbar spine surgeries [67, 68].

All authors pointed out that after completion of this block, all patients displayed a considerable decrease of pain syndrome intensity down to 1–2 points according to the visual analogue scale, which lasted longer than 24 hours. Authors observed that the pain syndrome intensity decreased both at rest and during movements, which facilitated early activation of patients [43, 59].

Up to now, there is no consensus concerning a recommended anesthetic, its concentration and volume for performance of either the transverse plane block or quadratus lumborum block. This block is carried out by bilateral administration of 15–30 ml of a local anesthetic based on (0.2–0.4 ml/kg). Most authors use Bupivacaine, Levobupivacaine, or Ropivacaine in a concentration of 0.125–0.375% combined with 2–4 mg of Dexamethasone bilaterally. According to the latest data, addition of Dexamethasone to a local anesthetic in the course of perineural blocks increases the block duration and amplifies analgesia [69].

Complications of the Quadratus Lumborum Block and Transverse Plane Block

Complications related to abdominal wall blocks occur very rarely. During performance of a

визуально-аналоговой шкале, которое длится более 24 часов. Авторы отмечают, что интенсивность болевого синдрома снижается как в покое, так и при движениях, что способствует ранней активизации пациентов [43, 59].

До настоящего времени нет консенсуса относительно рекомендованного анестетика, его концентрации и объема для выполнения как поперечно-плоскостной блокады, так и блокады квадратной мышцы поясницы. Данная блокада выполняется путем введения 15–30 мл местного анестетика билатерально из расчета (0,2–0,4 мл/кг). Большинство авторов используют бупивакаин, левобупивакаин или ропивакаин в концентрации 0,125–0,375% в сочетании с 2–4 мг дексаметазона с каждой стороны. По последним данным добавление дексаметазона к местному анестетику во время выполнения перинеуральных блокад увеличивает продолжительность блока и усиливает анальгезию [69].

Осложнения блокады квадратной мышцы поясницы и поперечно-плоскостной блокады

Осложнения, связанные с блокадами брюшной стенки, встречаются очень редко. При выполнении поперечно-плоскостной блокады были описаны попадание иглы в брюшную полость и травмы органов брюшной полости [70], транзитная блокада бедренного нерва [71], а также осложнения, связанные с внутрисосудистым введением препаратов [72–75]. В доступной литературе мы не встретили описания осложнений, связанных с блокадой квадратной мышцы поясницы. Вероятнее всего, это связано с тем, что положение иглы достаточно далеко от брюшной полости и крупных сосудов, в связи с чем травма иглой печени, почек, кишечника, брюшины маловероятны. Также не обнаружили исследований, посвященных неврологическим осложнениям после данной блокады. В литературе описаны блокада бедренного нерва, возникающая, как правило, после выполнения третьего типа блокады квадратной мышцы поясницы. Вероятнее всего, это связано с распространением анестетика по подвздошной фасции [37].

Вероятность развития системных токсических реакций, связанных с введением высоких доз местного анестетика, также существенно ниже в сравнении с поперечно-плоскостной блокадой. В доступной литературе мы не встретили ни одного случая системной токсической реакции после выполнения блокады квадратной мышцы поясницы.

transverse plane block, needle penetrating the abdominal cavity and injuring abdominal organs [70], transient femur nerve block [71], and complications related to intravascular administration of drugs have been described [72–75]. We have not found a description of complications related to the quadratus lumborum block in the available literature. This is most probably explained by that the needle is positioned far enough from the abdominal cavity and major vessels so it is hardly possible for a needle to injure the liver, kidneys, bowels, or peritoneum. Neither did we find investigations dedicated to neurological complications of this block. There are descriptions in literature of a femur nerve block, as a rule, occurring after quadratus lumborum block of the third type, which is, most probably, connected with anesthetic spreading over the iliac fascia [37].

The probability of development of systemic toxic responses caused by administration of high doses of a local anesthetic is also significantly lower compared to the transverse plane block. We have not found in the literature available any cases of systemic toxic response after a quadratus lumborum block.

Currently, a physician has in its arsenal several variants of neuraxial methods of anterior abdominal wall analgesia. The advantage of each particular method needs to be clarified. Nevertheless, any one of these methods, as a component of multimodal analgesia, decreases considerably the pain syndrome intensity in the early postoperative period, reduces the incidence of nausea and vomiting [1], lowers the deepness of sedation [76, 77], and facilitates earlier removal of a urethral catheter [78] and shorter in-patient time [79].

The authors declare absence of a conflict of interests.

Таким образом, в настоящее время в арсенале у врача есть несколько вариантов нейроаксиальных методов анальгезии передней брюшной стенки. Преимущество каждого конкретного метода еще предстоит выяснить. Однако любой из этих методов как компонент мультимодальной анальгезии существенно снижает интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, уменьшает частоту возникновения тошноты и рвоты [1], уменьшает глубину седации [76, 77], способствует более раннему удалению уретрального катетера [78] и уменьшению времени пребывания пациента в стационаре [79].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Мазитова М.И., Мустафин Э.Р. Fast Track хирургия — мультимодальная стратегия ведения хирургических больных. *Казанский медицинский журнал*, 2012; 9 (5): 799-802.
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*, 2012; 9: 54-58.
3. Lamacraft G. The link between acute postoperative pain and chronic pain syndrom. *South Afr J Anaesth Analg* 2012; 18 (1): 45-50.
4. Steyaert A., Lavand'homme P. Postoperative opioids: let us take responsibility for the possible consequences. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30 (2): 50-52. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835b9db2. PMID: 23303242
5. Бессмертный А.Е., Антипин Э.Э., Уваров Д.Н., Седых С.В., Недашковский Э.В. Сравнение эффективности подвздошно-паховой/подвздошно-подчревной блокады и блокады поперечного пространства живота для обезболивания после кесарева сечения. *Анестезиологи и реаниматологи*. 2015; 2: 51-54.
6. Rozen W.M., Tran T.M., Ashton M.W., Barrington M.J., Ivanusic J.J., Taylor G.I. Refining the course of the thoracolumbar nerves: a new understanding of the innervation of the anterior abdominal wall. *Clin Anat.* 2008; 21 (4): 325-333. DOI: 10.1002/ca.20621. PMID: 18428988.
7. Albrecht E., Kirkham K.R., Endersby R.V., Chan V.W., Jackson T., Okrainec A., Penner T., Jin R., Brull R. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block for laparoscopic gastric-bypass surgery: a prospective randomized controlled double-blinded trial. *Obes Surg.* 2013; 23 (8): 1309-1314. DOI: 10.1007/s11695-013-0958-3. PMID: 23591549.
8. Petersen P.L., Mathiesen O., Stjernholm P., Kristiansen V.B., Torup H., Hansen E.G., Mitchell A.U., Moeller A., Rosenberg J., Dahl J.B. The effect of transversus abdominis plane block or local anaesthetic infiltration in inguinal hernia repair: a randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30 (7): 415-421. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835fc86f. PMID: 23549122.
9. Araco A., Pooney J., Araco F., Gravante G. Transversus abdominis plane block reduces the analgesic requirements after abdominoplasty with flank liposuction. *Ann Plast Surg.* 2010; 65 (4): 385-388. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181cc2a24. PMID: 20798634.
10. Sforza M., Andjelkov K., Zaccheddu R., Nagi H., Colic M. Transversus abdominis plane block anesthesia in abdominoplasties. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 128 (2): 529-535. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31821e6f51. PMID: 21788846.
11. Johns N., O'Neill S., Ventham N.T., Barron F., Brady R.R., Daniel T. Clinical effectiveness of Transversus Abdominis Plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2012; 14 (10): e635-e642. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03104.x. PMID: 24843434.
12. Skjelsager A., Ruhnau B., Kistorp T.K., Kridina I., Hvarness H., Mathiesen O., Dahl J.B. Transversus abdominis plane block or subcutaneous wound infiltration after open radical prostatectomy: a randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (4): 502-508. DOI: 10.1111/aas.12080. PMID: 23387340.
13. Sahin L., Sahin M., Gul R., Saricicek V., Isikay N. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block in children: a randomised comparison with wound infiltration. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30 (7): 409-414. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835d2fcb. PMID: 23338056.
14. Sandeman D.J., Bennett M., Dilley A.V., Perczuk A., Lim S., Kelly K.J. Ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for laparoscopic appendicectomy in children: a prospective randomized trial. *Br J Anaesth.* 2011; 106 (6): 882-886. DOI: 10.1093/bja/aer069. PMID: 21504934.
15. Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (Аналитический обзор). *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8 (2): 5-16.
16. Заболотский Д.В., Рязанова О.В., Мамсуров А.С., Александрович Ю.С., Малащенко Н.С. Варианты послеоперационной анальгезии при кесаревом сечении. Что выбрать? *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2013; 3: 16-20.
17. Сви́рский Д.А., Антипин Э.Э., Уваров Д.Н., Недашковский Э.В. Оценка эффективности блокады поперечного пространства живота как мультимодальной послеоперационной анальгезии после кесарева сечения. *Анестезиологи и реаниматологи*. 2012; 6: 33-35.
18. Недашковский Э.В., Седых С.В., Закурдаев Е.И. Использование визуально-аналоговой шкалы при оценке выраженности болевого синдрома после кесарева сечения в зависимости от метода обезболивания. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (5): 372-376. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-372-376.
19. Atim A., Bilgin F., Kilickaya O., Purtuloglu T., Alanbay I., Orhan M.E., Kurt E. The efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing hysterectomy. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39 (4): 630-634. PMID: 21823381.
20. Sivapurapu V., Vasudevan A., Gupta S., Badhe A.S. Comparison of analgesic efficacy of transversus abdominis plane block with direct infiltration of local anesthetic into surgical incision in lower abdominal gynecological surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013; 29 (1): 71-75. DOI: 10.4103/0970-9185.105807. PMID: 23493578.
21. Belavy D., Cowlshaw P.J., Howes M., Phillips F. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for analgesia after Caesarean de-

References

1. Mazitova M.I., Mustafin E.R. Fast Track Surgery is a multimodal strategy for the management of surgical patients. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 2012; 9 (5): 799-802 [In Russ].
2. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: biomedical and socio-economic aspects. *Vestnik RAMN*, 2012; 9: 54-58 [In Russ].
3. Lamacraft G. The link between acute postoperative pain and chronic pain syndrom. *South Afr J Anaesth Analg* 2012; 18 (1): 45-50.
4. Steyaert A and Lavand'homme P. Postoperative opioids: let us take responsibility for the possible consequences. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013; 30 (2): 50-52. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835b9db2. PMID: 23303242
5. Bessmertnyj A.E., Antipin E.E., Uvarov D.N., Sedykh S.V., Nedashkovskij E.V. Comparison of the effectiveness of the ilio-inguinal / ileal-hypogastric blockade and the blockade of the transverse abdominal space for anesthesia after cesarean section. *Anesteziol. Reanimatol.* 2015; 2: 51-54 [In Russ].
6. Rozen W.M., Tran T.M., Ashton M.W., Barrington M.J., Ivanusic J.J., Taylor G.I. Refining the course of the thoracolumbar nerves: a new understanding of the innervation of the anterior abdominal wall. *Clin Anat.* 2008; 21 (4): 325-333. DOI: 10.1002/ca.20621. PMID: 18428988.
7. Albrecht E., Kirkham K.R., Endersby R.V., Chan V.W., Jackson T., Okrainec A., Penner T., Jin R., Brull R. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block for laparoscopic gastric-bypass surgery: a prospective randomized controlled double-blinded trial. *Obes Surg.* 2013; 23 (8): 1309-1314. DOI: 10.1007/s11695-013-0958-3. PMID: 23591549.
8. Petersen P.L., Mathiesen O., Stjernholm P., Kristiansen V.B., Torup H., Hansen E.G., Mitchell A.U., Moeller A., Rosenberg J., Dahl J.B. The effect of transversus abdominis plane block or local anaesthetic infiltration in inguinal hernia repair: a randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30 (7): 415-421. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835fc86f. PMID: 23549122.
9. Araco A., Pooney J., Araco F., Gravante G. Transversus abdominis plane block reduces the analgesic requirements after abdominoplasty with flank liposuction. *Ann Plast Surg.* 2010; 65 (4): 385-388. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181cc2a24. PMID: 20798634.
10. Sforza M., Andjelkov K., Zaccheddu R., Nagi H., Colic M. Transversus abdominis plane block anesthesia in abdominoplasties. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 128 (2): 529-535. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31821e6f51. PMID: 21788846.
11. Johns N., O'Neill S., Ventham N.T., Barron F., Brady R.R., Daniel T. Clinical effectiveness of Transversus Abdominis Plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2012; 14 (10): e635-e642. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03104.x. PMID: 24843434.
12. Skjelsager A., Ruhnau B., Kistorp T.K., Kridina I., Hvarness H., Mathiesen O., Dahl J.B. Transversus abdominis plane block or subcutaneous wound infiltration after open radical prostatectomy: a randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (4): 502-508. DOI: 10.1111/aas.12080. PMID: 23387340.
13. Sahin L., Sahin M., Gul R., Saricicek V., Isikay N. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block in children: a randomised comparison with wound infiltration. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30 (7): 409-414. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835d2fcb. PMID: 23338056.
14. Sandeman D.J., Bennett M., Dilley A.V., Perczuk A., Lim S., Kelly K.J. Ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for laparoscopic appendicectomy in children: a prospective randomized trial. *Br J Anaesth.* 2011; 106 (6): 882-886. DOI: 10.1093/bja/aer069. PMID: 21504934.
15. Ovechkin A.M. Postoperative analgesia in obstetrics and gynecology (Analytical review). *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2014; 8 (2): 5-16. [In Russ]
16. Zabolotskij D.V., Ryazanova O.V., Mamsurov A.S., Aleksandrovich Yu.S., Malashenko N.S. Options for postoperative analgesia for Caesarean section. What to choose? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2013; 3: 16-20. [In Russ]
17. Svirskij D.A., Antipin E.E., Uvarov D.N., Nedashkovskij E.V. Evaluation of the effectiveness of the transverse abdominal blockade as a multimodal postoperative analgesia after cesarean section. *Anesteziol. Reanimatol.* 2012; 6: 33-35.
18. Nedashkovskij E.V., Sedykh S.V., Zakurdaev E.I. The use of a visual analogue scale in assessing the severity of pain after Caesarean section, depending on the method of anesthesia. *Anesteziol. Reanimatol.* 2016; 61 (5): 372-376. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-372-376 [In Russ]
19. Atim A., Bilgin F., Kilickaya O., Purtuloglu T., Alanbay I., Orhan M.E., Kurt E. The efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing hysterectomy. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39 (4): 630-634. PMID: 21823381.
20. Sivapurapu V., Vasudevan A., Gupta S., Badhe A.S. Comparison of analgesic efficacy of transversus abdominis plane block with direct infiltration of local anesthetic into surgical incision in lower abdominal gynecological surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013; 29 (1): 71-75. DOI: 10.4103/0970-9185.105807. PMID: 23493578.
21. Belavy D., Cowlshaw P.J., Howes M., Phillips F. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for analgesia after Caesarean de-

- livery. *Br J Anaesth*. 2009; 103 (5): 726–730. DOI: 10.1093/bja/aep235. PMID: 19700776.
22. Hebbard P.D., Barrington M. J., Vasey C. Ultrasound-guided continuous oblique subcostal transversus abdominis plane blockade: Description of anatomy and clinical technique. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2010; 35 (5): 436–441. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181e66702. PMID: 20830871.
 23. Takimoto K., Sakai N., Ono M. The effects of adding upper and lower subcostal transversus abdominis plane blocks to a lateral transversus abdominis plane block after laparoscopic cholecystectomy: A randomised, double-blind clinical trial. *European Journal of Anaesthesiology*. 2015; 32 (11): 819–820. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000305. PMID: 26148169.
 24. Hebbard P. Subcostal transversus abdominis plane block under ultrasound guidance. *Anesthesia & Analgesia*. 2008; 106 (2): 674–675. DOI: 10.1213/ane.0b013e318161a88f. PMID: 20514952.
 25. Lee T. H. W., Barrington M. J., Tran T. M. N., Wong D., Hebbard P. D. Comparison of extent of sensory block following posterior and subcostal approaches to ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2010; 38 (3): 452–460. PMID: 20514952.
 26. Abdallah F.W., Laffey J. G., Halpern S. H., Brull R. Duration of analgesic effectiveness after the posterior and lateral transversus abdominis plane block techniques for transverse lower abdominal incisions: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111 (5): 721–735. DOI: 10.1093/bja/aet214. PMID: 23811424.
 27. Desmet M., Helsloot D., Vereecke E., Missant C., Van De Velde M. Pneumoperitoneum Does Not Influence Spread of Local Anesthetics in Midaxillary Approach Transversus Abdominis Plane Block: A Descriptive Cadaver Study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2015; 40 (4): 349–354. DOI:10.1097/AAP.0000000000000260. PMID: 26066380.
 28. Yoshiyama S., Ueshima H., Sakai R., Otake H. A posterior tap block provides more effective analgesia than a lateral tap block in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery: a retrospective study. *Anesthesiology Research and Practice* ; 2016: 9. DOI: 10.1155/2016/4598583.4598583. PMID: 26941794.
 29. Lin J.-A., Nakamoto T., Yeh S.-D. Ultrasound standard for obturator nerve block: the modified Taha's approach. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 114 (2): 337–339. DOI: 10.1093/bja/aeu467. PMID: 25596216.
 30. Lin J.-A., Lee Y.-J., Lu H.-T., Lin Y.-T. Ultrasound standard for popliteal sciatic block: Circular expansion of the paraneural sheath with the needle in-plane fromlateral-to-medial in the 'reverse Sim's position'. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115 (6): 938–940. DOI: 10.1093/bja/aev388. PMID: 26582859.
 31. Lin J.-A., Lu H.-T., Chen T.-L. Ultrasound standard for lumbar plexus block. *British Journal of Anaesthesia*. 2014; 113 (1): 188–189. DOI:10.1093/bja/aeu213. PMID: 24942716.
 32. Blanco R., Ansari T., Girgis E. Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32 (11): 812–818. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000299. PMID: 26225500.
 33. Blanco R. Optimal point of injection: the quadratus lumborum type I and II blocks. *Anesthesia*. 2013; 68:4. DOI: 10.1016/j.redar.2013.01.002. PMID: 23453236.
 34. Børglum J., Gögenür I., Bendtsen T.F. Abdominal wall blocks in adults. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29 (5): 638–643. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000378. PMID: 27429253.
 35. Benetazzo L., Bizzago A., De Caro R., Frigo G., Guidolin D., Stecco C. 3D reconstruction of the crural and thoracolumbar fasciae. *Surg Radiol Anat*. 2011; 33: 855–862. DOI: 10.1007/s00276-010-0757-7. PMID: 21203765.
 36. Carney J., Finnerty O., Rauf J., Bergin D., Laffey J.G., Mc Donnell J.G. Studies on the spread of local anaesthetic solution in transversus abdominis plane blocks. *Anaesthesia*. 2011; 66: 1023–1030. DOI:10.1111/j.1365-2044.2011.06855.x.PMID: 21851346.
 37. Kumar A., Sadeghi N., Wahal C., Gadsden J., Grant S.A. Quadratus lumborum spares paravertebral space in fresh cadaver injection. *Anesth Analg*. 2017; 125:708–709. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002245. PMID: 28654429.
 38. Tamura T., Shuichi Y., Ito S., Shibata Y., Nishiaki K.A. Crossover Healthy Volunteers Study of Quadratus Lumborum Block to Detect the Paravertebral Space Dissemination. Boston: ASA Annual Meeting; 2017.
 39. Tesarz J., Hoheisel U., Wiedenhöfer B., Mense S. Sensory innervation of the thoracolumbar fascia in rats and humans. *Neuroscience*. 2011; 194: 302–308. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.066. PMID: 21839150.
 40. Ueshima H., Otake H., Lin J.A. Ultrasound-guided quadratus lumborum block: an updated review of anatomy and techniques. *Biomed Res Int*. 2017; 27:252876. DOI: 10.1155/2017/2752876. PMID: 28154824.
 41. Chin K.J., McDonnell J.G., Carvalho B., Sharkey A., Pawa A., Gadsden J. Essentials of our current understanding: abdominal wall blocks. *Reg Anesth Pain Med*. 2017; 42:133–83. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000545. PMID: 28085788.
 42. La Colla L., Uskova A., Ben-David B. Single-shot quadratus lumborum block for postoperative analgesia after minimally invasive hip arthro-
 - livery. *Br J Anaesth*. 2009; 103 (5): 726–730. DOI: 10.1093/bja/aep235. PMID: 19700776.
 22. Hebbard P.D., Barrington M. J., Vasey C. Ultrasound-guided continuous oblique subcostal transversus abdominis plane blockade: Description of anatomy and clinical technique. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2010; 35 (5): 436–441. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181e66702. PMID: 20830871.
 23. Takimoto K., Sakai N., Ono M. The effects of adding upper and lower subcostal transversus abdominis plane blocks to a lateral transversus abdominis plane block after laparoscopic cholecystectomy: A randomised, double-blind clinical trial. *European Journal of Anaesthesiology*. 2015; 32 (11): 819–820. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000305. PMID: 26148169.
 24. Hebbard P. Subcostal transversus abdominis plane block under ultrasound guidance. *Anesthesia & Analgesia*. 2008; 106 (2): 674–675. DOI: 10.1213/ane.0b013e318161a88f. PMID: 20514952.
 25. Lee T. H. W., Barrington M. J., Tran T. M. N., Wong D., Hebbard P. D. Comparison of extent of sensory block following posterior and subcostal approaches to ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2010; 38 (3): 452–460. PMID: 20514952.
 26. Abdallah F.W., Laffey J. G., Halpern S. H., Brull R. Duration of analgesic effectiveness after the posterior and lateral transversus abdominis plane block techniques for transverse lower abdominal incisions: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111 (5): 721–735. DOI: 10.1093/bja/aet214. PMID: 23811424.
 27. Desmet M., Helsloot D., Vereecke E., Missant C., Van De Velde M. Pneumoperitoneum Does Not Influence Spread of Local Anesthetics in Midaxillary Approach Transversus Abdominis Plane Block: A Descriptive Cadaver Study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2015; 40 (4): 349–354. DOI:10.1097/AAP.0000000000000260. PMID: 26066380.
 28. Yoshiyama S., Ueshima H., Sakai R., Otake H. A posterior tap block provides more effective analgesia than a lateral tap block in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery: a retrospective study. *Anesthesiology Research and Practice* ; 2016: 9. DOI: 10.1155/2016/4598583.4598583. PMID: 26941794.
 29. Lin J.-A., Nakamoto T., Yeh S.-D. Ultrasound standard for obturator nerve block: the modified Taha's approach. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 114 (2): 337–339. DOI: 10.1093/bja/aeu467. PMID: 25596216.
 30. Lin J.-A., Lee Y.-J., Lu H.-T., Lin Y.-T. Ultrasound standard for popliteal sciatic block: Circular expansion of the paraneural sheath with the needle in-plane fromlateral-to-medial in the 'reverse Sim's position'. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115 (6): 938–940. DOI: 10.1093/bja/aev388. PMID: 26582859.
 31. Lin J.-A., Lu H.-T., Chen T.-L. Ultrasound standard for lumbar plexus block. *British Journal of Anaesthesia*. 2014; 113 (1): 188–189. DOI:10.1093/bja/aeu213. PMID: 24942716.
 32. Blanco R., Ansari T., Girgis E. Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32 (11): 812–818. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000299. PMID: 26225500.
 33. Blanco R. Optimal point of injection: the quadratus lumborum type I and II blocks. *Anesthesia*. 2013; 68:4. DOI: 10.1016/j.redar.2013.01.002. PMID: 23453236.
 34. Børglum J., Gögenür I., Bendtsen T.F. Abdominal wall blocks in adults. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29 (5): 638–643. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000378. PMID: 27429253.
 35. Benetazzo L., Bizzago A., De Caro R., Frigo G., Guidolin D., Stecco C. 3D reconstruction of the crural and thoracolumbar fasciae. *Surg Radiol Anat*. 2011; 33: 855–862. DOI: 10.1007/s00276-010-0757-7. PMID: 21203765.
 36. Carney J., Finnerty O., Rauf J., Bergin D., Laffey J.G., Mc Donnell J.G. Studies on the spread of local anaesthetic solution in transversus abdominis plane blocks. *Anaesthesia*. 2011; 66: 1023–1030. DOI:10.1111/j.1365-2044.2011.06855.x.PMID: 21851346.
 37. Kumar A., Sadeghi N., Wahal C., Gadsden J., Grant S.A. Quadratus lumborum spares paravertebral space in fresh cadaver injection. *Anesth Analg*. 2017; 125:708–709. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002245. PMID: 28654429.
 38. Tamura T., Shuichi Y., Ito S., Shibata Y., Nishiaki K.A. Crossover Healthy Volunteers Study of Quadratus Lumborum Block to Detect the Paravertebral Space Dissemination. Boston: ASA Annual Meeting; 2017.
 39. Tesarz J., Hoheisel U., Wiedenhöfer B., Mense S. Sensory innervation of the thoracolumbar fascia in rats and humans. *Neuroscience*. 2011; 194: 302–308. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.066. PMID: 21839150.
 40. Ueshima H., Otake H., Lin J.A. Ultrasound-guided quadratus lumborum block: an updated review of anatomy and techniques. *Biomed Res Int*. 2017; 27:252876. DOI: 10.1155/2017/2752876. PMID: 28154824.
 41. Chin K.J., McDonnell J.G., Carvalho B., Sharkey A., Pawa A., Gadsden J. Essentials of our current understanding: abdominal wall blocks. *Reg Anesth Pain Med*. 2017; 42:133–83. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000545. PMID: 28085788.
 42. La Colla L., Uskova A., Ben-David B. Single-shot quadratus lumborum block for postoperative analgesia after minimally invasive hip arthro-

- plasty: a new alternative to continuous lumbar plexus block? *Reg Anesth Pain Med.* 2017; 42:125–126. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000523. PMID: 27997495.
43. Murouchi T, Iwasaki S, Yamakage M. Quadratus lumborum block: analgesic effects and chronological ropivacaine concentrations after laparoscopic surgery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2016; 41 (2): 146–150. DOI: 10.1097/aap.0000000000000349. PMID: 26735154.
 44. Blanco R, Ansari T, Riad W, Shetty N. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2016; 41 (6): 757–762. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000495. PMID: 27755488.
 45. Salama E.R. Ultrasound guided bilateral quadratus lumborum block vs. intrathecal morphine for postoperative analgesia after cesarean section: a randomised controlled trial. *Korean J Anesthesiol.* 2019; DOI: 10.4097/kja.d.18.00269. PMID: 30852882.
 46. Sebbag I, Qasem F, Dhir S. Ultrasound guided quadratus lumborum block for analgesia after cesarean delivery: case series. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017; 67 (4): 418–421. DOI: 10.1016/j.bjan.2017.03.002. PMID: 28416174.
 47. Maenchen N, Hansen C.K, Dam M, Børghlum J. Ultrasound-guided transmuscular quadratus lumborum (TQL) block for pain management after caesarean section. *Int J Anesth Anesthesiol.* 2016; 3: 048.10.23937/2377-4630/3/2/1048.
 48. Nair A. Bilateral quadratus lumborum block for post-caesarean analgesia. *Indian J Anaesth.* 2017; 61 (4): 362–363. DOI:10.4103/ija.IJA_204_17. PMID: 28515533.
 49. Krohg A, Ullensvang K, Rosseland L.A, Langesaeter E, Sauter A. The analgesic effect of ultrasound-guided quadratus lumborum block after cesarean delivery: a randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2018; 126 (2): 559–565. DOI:10.1213/ANE.0000000000002648. PMID: 29135590.
 50. Ishio J, Komazawa N, Kido H, Minami T. Evaluation of ultrasound-guided posterior quadratus lumborum block for postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery. *J Clin Anesth.* 2017; 41:1–4. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.05.015. PMID: 28802593.
 51. Kadam V.R. Ultrasound-guided quadratus lumborum block as a post-operative analgesic technique for laparotomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013; 29: 550–552. DOI:10.4103/0970-9185.119148. PMID: 24249997.
 52. Visoiu M, Yakovleva N. Continuous postoperative analgesia via quadratus lumborum block – an alternative to transversus abdominis plane block. *Paediatr Anaesth.* 2013; 23: 959–961. DOI 10.1111/pan.12240. PMID: 23927552.
 53. Ueshima H, Hiroshi O. Intermittent bilateral anterior subcostal quadratus lumborum block for effective analgesia in lower abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 2017; 43:65. DOI 10.1016/j.jclinane.2017.09.018. PMID: 29024834.
 54. Chakraborty A, Goswami J, Patro V. Ultrasound-guided continuous quadrates lumborum block for postoperative analgesia in a pediatric patient. *AA Case Rep.* 2015; 4: 34–36. DOI 10.1213/XAA.0000000000000090. PMID: 25642956.
 55. Chakraborty A, Khemka R, Datta T. Ultrasound-guided truncal blocks: a new frontier in regional anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2016; 60:703–711. DOI 10.4103/0019-5049.191665. PMID: 27761032.
 56. Sindwani G, Sahu S, Suri A, Saeed Z. Bilateral quadratus lumborum block for postoperative analgesia in a Von Hippel-Lindau syndrome patient undergoing laparoscopic radical nephrectomy. *Saudi J Anaesth.* 2017; 11: 513–514. DOI 10.4103/sja.SJA_263_17. PMID: 29033750.
 57. Cardoso J.M., Sá M., Reis H., Almeida L., Sampaio J.C., Pinheiro C., Machado D. Type II quadratus lumborum block for a subtotal gastrectomy in a septic patient. *Braz J Anesthesiol.* 2016;68 (2): 186–189. DOI 10.1016/j.bjan.2016.09.009. PMID: 27687315.
 58. Carvalho R, Segura E, Loureiro M.D., Assunção J.P. Quadratus lumborum block in chronic pain after abdominal hernia repair: case report. *Braz J Anesthesiol.* 2017; 67:107–109. DOI 10.1016/j.bjane.2014.08.010. PMID: 28017162.
 59. Öksüz G., Bilal B., Gürkan Y., Urfalıoğlu A., Arslan M., Gişi G., Öksüz H. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block in children undergoing low abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2017; 42 (5): 674–679. DOI 10.1097/AAP.0000000000000645. PMID: 28759502.
 60. Watanabe K, Mitsuda S, Tokumine J., Lefor A.K., Moriyama K, Yorozu T. Quadratus lumborum block for femoral-femoral bypass graft placement: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (35): e4437. DOI 10.1097/MD.0000000000000437. PMID: 27583851.
 61. Elsharkawy H. Quadratus lumborum blocks. *Adv Anesth.* 2017; 35 (1): 145–157. DOI 10.1016/j.aan.2017.07.007. PMID: 29103570.
 62. Sato M., Hara M., Uchida O. An antero-lateral approach to ultrasound-guided lumbar plexus block in supine position combined with quadratus lumborum block using single-needle insertion for pediatric hip surgery. *Paediatr Anaesth.* 2017; 27 (10): 1064–1065. DOI 10.1111/pan.13208. PMID: 28888083.
 63. Ueshima H., Yoshiyama S., Otake H. The ultrasound-guided continuous transmuscular quadratus lumborum block is an effective analgesia for total hip arthroplasty. *J ClinAnest.* 2016; 31:35. DOI 10.1016/j.jclinane.2015.12.033. PMID: 27185672.
 - plasty: a new alternative to continuous lumbar plexus block? *Reg Anesth Pain Med.* 2017; 42:125–126. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000523. PMID: 27997495.
 43. Murouchi T, Iwasaki S, Yamakage M. Quadratus lumborum block: analgesic effects and chronological ropivacaine concentrations after laparoscopic surgery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2016; 41 (2): 146–150. DOI: 10.1097/aap.0000000000000349. PMID: 26735154.
 44. Blanco R, Ansari T, Riad W, Shetty N. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2016; 41 (6): 757–762. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000495. PMID: 27755488.
 45. Salama E.R. Ultrasound guided bilateral quadratus lumborum block vs. intrathecal morphine for postoperative analgesia after cesarean section: a randomised controlled trial. *Korean J Anesthesiol.* 2019; DOI: 10.4097/kja.d.18.00269. PMID: 30852882.
 46. Sebbag I, Qasem F, Dhir S. Ultrasound guided quadratus lumborum block for analgesia after cesarean delivery: case series. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017; 67 (4): 418–421. DOI: 10.1016/j.bjan.2017.03.002. PMID: 28416174.
 47. Maenchen N, Hansen C.K, Dam M, Børghlum J. Ultrasound-guided transmuscular quadratus lumborum (TQL) block for pain management after caesarean section. *Int J Anesth Anesthesiol.* 2016; 3: 048.10.23937/2377-4630/3/2/1048.
 48. Nair A. Bilateral quadratus lumborum block for post-caesarean analgesia. *Indian J Anaesth.* 2017; 61 (4): 362–363. DOI:10.4103/ija.IJA_204_17. PMID: 28515533.
 49. Krohg A, Ullensvang K, Rosseland L.A, Langesaeter E, Sauter A. The analgesic effect of ultrasound-guided quadratus lumborum block after cesarean delivery: a randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2018; 126 (2): 559–565. DOI:10.1213/ANE.0000000000002648. PMID: 29135590.
 50. Ishio J, Komazawa N, Kido H, Minami T. Evaluation of ultrasound-guided posterior quadratus lumborum block for postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery. *J Clin Anesth.* 2017; 41:1–4. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.05.015. PMID: 28802593.
 51. Kadam V.R. Ultrasound-guided quadratus lumborum block as a post-operative analgesic technique for laparotomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013; 29: 550–552. DOI:10.4103/0970-9185.119148. PMID: 24249997.
 52. Visoiu M, Yakovleva N. Continuous postoperative analgesia via quadratus lumborum block – an alternative to transversus abdominis plane block. *Paediatr Anaesth.* 2013; 23: 959–961. DOI 10.1111/pan.12240. PMID: 23927552.
 53. Ueshima H, Hiroshi O. Intermittent bilateral anterior subcostal quadratus lumborum block for effective analgesia in lower abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 2017; 43:65. DOI 10.1016/j.jclinane.2017.09.018. PMID: 29024834.
 54. Chakraborty A, Goswami J, Patro V. Ultrasound-guided continuous quadrates lumborum block for postoperative analgesia in a pediatric patient. *AA Case Rep.* 2015; 4: 34–36. DOI 10.1213/XAA.0000000000000090. PMID: 25642956.
 55. Chakraborty A, Khemka R, Datta T. Ultrasound-guided truncal blocks: a new frontier in regional anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2016; 60:703–711. DOI 10.4103/0019-5049.191665. PMID: 27761032.
 56. Sindwani G, Sahu S, Suri A, Saeed Z. Bilateral quadratus lumborum block for postoperative analgesia in a Von Hippel-Lindau syndrome patient undergoing laparoscopic radical nephrectomy. *Saudi J Anaesth.* 2017; 11: 513–514. DOI 10.4103/sja.SJA_263_17. PMID: 29033750.
 57. Cardoso J.M., Sá M., Reis H., Almeida L., Sampaio J.C., Pinheiro C., Machado D. Type II quadratus lumborum block for a subtotal gastrectomy in a septic patient. *Braz J Anesthesiol.* 2016;68 (2): 186–189. DOI 10.1016/j.bjan.2016.09.009. PMID: 27687315.
 58. Carvalho R, Segura E, Loureiro M.D., Assunção J.P. Quadratus lumborum block in chronic pain after abdominal hernia repair: case report. *Braz J Anesthesiol.* 2017; 67:107–109. DOI 10.1016/j.bjane.2014.08.010. PMID: 28017162.
 59. Öksüz G., Bilal B., Gürkan Y., Urfalıoğlu A., Arslan M., Gişi G., Öksüz H. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block in children undergoing low abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2017; 42 (5): 674–679. DOI 10.1097/AAP.0000000000000645. PMID: 28759502.
 60. Watanabe K, Mitsuda S, Tokumine J., Lefor A.K., Moriyama K, Yorozu T. Quadratus lumborum block for femoral-femoral bypass graft placement: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (35): e4437. DOI 10.1097/MD.0000000000000437. PMID: 27583851.
 61. Elsharkawy H. Quadratus lumborum blocks. *Adv Anesth.* 2017; 35 (1): 145–157. DOI 10.1016/j.aan.2017.07.007. PMID: 29103570.
 62. Sato M., Hara M., Uchida O. An antero-lateral approach to ultrasound-guided lumbar plexus block in supine position combined with quadratus lumborum block using single-needle insertion for pediatric hip surgery. *Paediatr Anaesth.* 2017; 27 (10): 1064–1065. DOI 10.1111/pan.13208. PMID: 28888083.
 63. Ueshima H., Yoshiyama S., Otake H. The ultrasound-guided continuous transmuscular quadratus lumborum block is an effective analgesia for total hip arthroplasty. *J ClinAnest.* 2016; 31:35. DOI 10.1016/j.jclinane.2015.12.033. PMID: 27185672.

64. *Parras T, Blanco R.* Randomised trial comparing the transversus abdominis plane block posterior approach or quadratus lumborum block type I with femoral block for postoperative analgesia in femoral neck fracture, both ultrasound-guided. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016; 63 (3): 141–148. DOI 10.1016/j.redar.2015.06.012. PMID: 26302669.
65. *Hockett M.M., Hembrador S., Lee A.* Continuous quadratus lumborum block for postoperative pain in total hip arthroplasty: a case report. *A A Case Rep.* 2016; 7 (6): 129–131. DOI 10.1213/XAA.0000000000000363. PMID: 27513972.
66. *Ben-David B., La Colla L.* Extravasated fluid in hip arthroscopy and pain: is quadratus lumborum block the answer? *Anesth Analg.* 2017; 125 (1): 364. DOI 10.1213/ANE.00000000000002198. PMID: 28609336.
67. *Ueshima H., Hiroshi O.* Lumbar vertebra surgery performed with a bilateral posterior quadratus lumborum block *J Clin Anesth.* 2017; 41:61. DOI 10.1016/j.jclinane.2017.06.012. PMID: 28802611.
68. *Iwamitsu R., Ueshima H., Otake H.* Intermittent bilateral posterior quadratus lumborum block was effective for pain management in lumbar spinal fusion. *J Clin Anesth.* 2017; 42:16. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.08.012. PMID: 28793274.
69. *Kerai S., Saxena K.N.* Quadratus lumborum block for post-caesarean analgesia. *Indian J Anaesth.* 2017; 61:364. DOI: 10.4103/ija.IJA_220_17. PMID: 28515534.
70. *Lancaster P., Chadwick M.* Liver trauma secondary to ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Br J Anaesth.* 2010; 104 (4): 509–510. DOI: 10.1093/bja/aeq046. PMID: 20228188.
71. *Manatakis D. K., Stamos N., Agalianos C., Karvelis M. A., Gkiazourakis M., Davides D.* Transient femoral nerve palsy complicating “blind” transversus abdominis plane block. *Case Reports in Anesthesiology.* 2013; 2013: 3. DOI: 10.1155/2013/874215.874215. PMID: 24093065.
72. *Scherrer V., Compere V., Loisel C., Dureuil B.* Cardiac arrest from local anesthetic toxicity after a field block and transversus abdominis plane block: a consequence of miscommunication between the anesthesiologist and surgeon. *A & A Case Reports.* 2013;1 (5): 75–76. DOI: 10.1097/ACC.0b013e3182973a3f. PMID: 25612088.
73. *Naidu R. K., Richebe P.* Probable local anesthetic systemic toxicity in a postpartum patient with acute Fatty liver of pregnancy after a transversus abdominis plane block. *A & A Case Reports.* 2013;1 (5): 72–74. DOI: 10.1097/ACC.0b013e3182973a2f. PMID: 25612087.
74. *Weiss E., Jolly C., Dumoulin J.-L., Meftah R.B., Blanié P., Laloë P.A., Tabary N., Fischler M., Le Guen M.* Convulsions in 2 patients after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for cesarean analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2014;39 (3): 248–251. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000088. PMID: 24682078.
75. *Sakai T., Manabe W., Kamitani T., Takeyama E., Nakano S.* Ropivacaine-induced late-onset systemic toxicity after transversus abdominis plane block under general anesthesia: successful reversal with 20% lipid emulsion. *Masui (The Japanese Journal of Anesthesiology)* 2010; 59 (12): 1502–1505. PMID: 21229691.
76. *Bharti N., Kumar P., Bala I., Gupta V.* The efficacy of a novel approach to transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after colorectal surgery. *Anesth Analg.* 2011; 112:1504–1508. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182159bf8. PMID: 21467560.
77. *Brady R.R., Ventham N.T., Roberts D.M., Graham C., Daniel T.* Open transversus abdominis plane block and analgesic requirements in patients following right hemicolectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012; 94: 327–330. DOI:10.1308/003588412X13171221589856. PMID: 22943227.
78. *Niraj G., Kelkar A., Hart E., Horst C., Malik D., Yeow C., Singh B., Chaudhri S.* Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, noninferiority trial. *Anaesthesia.* 2014; 69 (4): 348–355. DOI: 10.1111/anae.12546. PMID: 24641640.
79. *Walter C.J., Maxwell-Armstrong C., Pinkney T.D., Conaghan P.J., Bedford N., Gornall C.B., Bedford N., Gornall C.B., Acheson A.G.* A randomised controlled trial of the efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2013; 27 (7): 2366–2372. DOI: 10.1007/s00464-013-2791-0. PMID: 23389068.
64. *Parras T, Blanco R.* Randomised trial comparing the transversus abdominis plane block posterior approach or quadratus lumborum block type I with femoral block for postoperative analgesia in femoral neck fracture, both ultrasound-guided. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016; 63 (3): 141–148. DOI 10.1016/j.redar.2015.06.012. PMID: 26302669.
65. *Hockett M.M., Hembrador S., Lee A.* Continuous quadratus lumborum block for postoperative pain in total hip arthroplasty: a case report. *A A Case Rep.* 2016; 7 (6): 129–131. DOI 10.1213/XAA.0000000000000363. PMID: 27513972.
66. *Ben-David B., La Colla L.* Extravasated fluid in hip arthroscopy and pain: is quadratus lumborum block the answer? *Anesth Analg.* 2017; 125 (1): 364. DOI 10.1213/ANE.00000000000002198. PMID: 28609336.
67. *Ueshima H., Hiroshi O.* Lumbar vertebra surgery performed with a bilateral posterior quadratus lumborum block *J Clin Anesth.* 2017; 41:61. DOI 10.1016/j.jclinane.2017.06.012. PMID: 28802611.
68. *Iwamitsu R., Ueshima H., Otake H.* Intermittent bilateral posterior quadratus lumborum block was effective for pain management in lumbar spinal fusion. *J Clin Anesth.* 2017; 42:16. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.08.012. PMID: 28793274.
69. *Kerai S., Saxena K.N.* Quadratus lumborum block for post-caesarean analgesia. *Indian J Anaesth.* 2017; 61:364. DOI: 10.4103/ija.IJA_220_17. PMID: 28515534.
70. *Lancaster P., Chadwick M.* Liver trauma secondary to ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Br J Anaesth.* 2010; 104 (4): 509–510. DOI: 10.1093/bja/aeq046. PMID: 20228188.
71. *Manatakis D. K., Stamos N., Agalianos C., Karvelis M. A., Gkiazourakis M., Davides D.* Transient femoral nerve palsy complicating “blind” transversus abdominis plane block. *Case Reports in Anesthesiology.* 2013; 2013: 3. DOI: 10.1155/2013/874215.874215. PMID: 24093065.
72. *Scherrer V., Compere V., Loisel C., Dureuil B.* Cardiac arrest from local anesthetic toxicity after a field block and transversus abdominis plane block: a consequence of miscommunication between the anesthesiologist and surgeon. *A & A Case Reports.* 2013;1 (5): 75–76. DOI: 10.1097/ACC.0b013e3182973a3f. PMID: 25612088.
73. *Naidu R. K., Richebe P.* Probable local anesthetic systemic toxicity in a postpartum patient with acute Fatty liver of pregnancy after a transversus abdominis plane block. *A & A Case Reports.* 2013;1 (5): 72–74. DOI: 10.1097/ACC.0b013e3182973a2f. PMID: 25612087.
74. *Weiss E., Jolly C., Dumoulin J.-L., Meftah R.B., Blanié P., Laloë P.A., Tabary N., Fischler M., Le Guen M.* Convulsions in 2 patients after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for cesarean analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2014;39 (3): 248–251. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000088. PMID: 24682078.
75. *Sakai T., Manabe W., Kamitani T., Takeyama E., Nakano S.* Ropivacaine-induced late-onset systemic toxicity after transversus abdominis plane block under general anesthesia: successful reversal with 20% lipid emulsion. *Masui (The Japanese Journal of Anesthesiology)* 2010; 59 (12): 1502–1505. PMID: 21229691.
76. *Bharti N., Kumar P., Bala I., Gupta V.* The efficacy of a novel approach to transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after colorectal surgery. *Anesth Analg.* 2011; 112:1504–1508. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182159bf8. PMID: 21467560.
77. *Brady R.R., Ventham N.T., Roberts D.M., Graham C., Daniel T.* Open transversus abdominis plane block and analgesic requirements in patients following right hemicolectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012; 94: 327–330. DOI:10.1308/003588412X13171221589856. PMID: 22943227.
78. *Niraj G., Kelkar A., Hart E., Horst C., Malik D., Yeow C., Singh B., Chaudhri S.* Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, noninferiority trial. *Anaesthesia.* 2014; 69 (4): 348–355. DOI: 10.1111/anae.12546. PMID: 24641640.
79. *Walter C.J., Maxwell-Armstrong C., Pinkney T.D., Conaghan P.J., Bedford N., Gornall C.B., Bedford N., Gornall C.B., Acheson A.G.* A randomised controlled trial of the efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2013; 27 (7): 2366–2372. DOI: 10.1007/s00464-013-2791-0. PMID: 23389068.

Поступила 13.12.18

Received 13.12.18

Правила для русскоязычных авторов журнала «Общая реаниматология»

с учетом рекомендаций российской Ассоциации научных редакторов и издателей (РАНРИ)
и International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) редакция 25.09.2018

Правовые и этические аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: www.reanimatology.com).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Исключение составляют переводы на русский/английский язык отдельных статей, имеющих большое практическое значение и/или представляющих особый научный интерес, определяемый актуальностью тематики, высокими индексом цитирования, запросом по ключевым словам.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что:

— авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и от-

клонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

— автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Гарантии редакции

Любые рукописи, полученные редакцией для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

Авторы имеют право получить по запросу информацию в виде электронного письма о подготовке, оформлении и продвижении рукописи: journal_or@mail.ru; www.reanimatology.com. Автор, ответственный за переписку с редакцией, получает по электронной почте тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи с обоснованием причины; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского согласия на публикацию.

Гарантии Автора

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов, защищенных лицензией от несанкционированного воспроизведения, допускается только с письменного разрешения правообладателя(ей) и при обязательной ссылке на авторов.

Список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Рукопись не содержит материалов, запрещенных в открытой печати действующим законодательством России.

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон, в случае неурегулированных путем переговоров разногласий — в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулирующими публикацию рукописей в научно-практических медицинских журналах.

Согласие на публикацию отредактированного материала выражает автор, ответственный за переписку с редакцией. После ознакомления с версткой он направляет в редакцию электронное письмо по одной из представленных форм:

1) Авторы* согласны на публикацию рукописи** в представленном виде.

2) Авторы* согласны на публикацию рукописи** после внесения в верстку следующих правок:... (далее следует перечень с указанием номера страницы гранок верстки, номера абзаца, номера строки в абзаце и самой правки).

*Указывается весь авторский состав. ** Указывается название рукописи.

Срок оповещения редакции о принятом авторами решении — не более 3-х дней с момента отправки верстки автору, ответственному за переписку с редакцией.

Внимание! На стадии верстки допускается правка опечаток, ошибочных цифр и слов. Редактирование материала (замена, исключение, добавление предложений, абзацев и иллюстративных блоков) не принимается. Существенные изменения верстки приводят к ее удорожанию и задержке выпуска в связи с переформатированием и обновлением перевода текста на английский язык. В таком случае редакция снимает материал с печати и переносит его публикацию в другой номер в отредактированном авторами виде.

Сроки продвижения рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

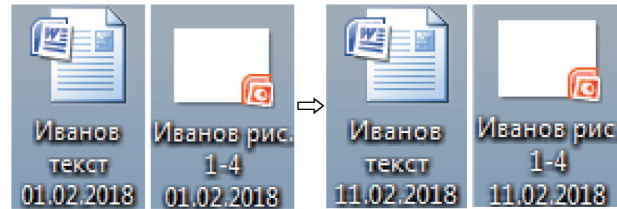
— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии в очно-заочной форме — 1 раз в 2 месяца (в январе, марте, мае, июле, сентябре и ноябре) не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

Отправка материалов для публикации

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде



электронных файлов на сайт журнала: www.reanimatology.com, или по адресу редакции: journal_or@mail.ru. Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

Пример:

Внимание! Полностью автоматизированный перевод с русского языка на английский имеет низкое качество и не принимается. НКО Фонд «Медицина критических состояний» оказывает содействие в переводе материалов для публикации с русского языка на английский (справки по адресу редакции: journal_or@mail.ru).

Материал статей включает: 1) титульный лист 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов на последней странице, подтверждающими их авторство и согласие с содержанием рукописи (последняя страница предоставляется в виде скана); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо.

Форма сопроводительного письма:

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим Вас рассмотреть возможность публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи) в журнале «Общая реаниматология».

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов журнала «Общая реаниматология» и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.

Сопроводительное письмо должно быть напечатано на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

Требования к печати

Вид: ориентация книжная, выравнивание по ширине, формат А4.

Шрифт: Times New Roman 12-го размера черного цвета.

Интервалы и отступы: межстрочный интервал в тексте — 1,5; межстрочный интервал в подписях к таблицам и иллюстрациям, в примечаниях — 1; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки — 1,25 см; поля — 2,5 см со всех сторон.

Нумерация страниц: в правом нижнем углу.

Формат файлов: текст, таблицы, подписи к таблицам и иллюстрациям — Word; графики, диаграммы — Excel, Power Point; рисунки — jpeg; схемы — **ТОЛЬКО В РЕДАКТИРУЕМОМ ФОРМАТЕ** (Word; Power Point); фотографии — высокого разрешения, сохраненные в любом формате.

Рекомендуемое разрешение при сканировании: изображения с использованием линий и рисунки — 1200 dpi; фотографии, радиографии — не менее 300 dpi; фотографии, радиографии с текстом — не менее 600 dpi.

Единицы измерения должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), температура — шкале Цельсия.

Формулы должны иметь четкую разметку всех элементов: строчных и прописных, а также латинских и греческих букв; подстрочных и надстрочных индексов. В случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, O — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

Названия

При описании аппаратуры в скобках указываются фирма и страна производитель.

Пример: Световой зонд одноканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

При упоминании лекарств и препаратов используются международные непатентованные названия (INN). Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся с указанием фирмы-изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Пример: таривид (офлоксацин, «Хехст Мэрион Руссель»).

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид, при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы.

Пример: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*; *E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*.

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet); кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

Виды и рекомендуемый объем рукописи

Обзорная статья, мета-анализ: не более 25-и страниц включая не более 10-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 80-и наименований.

Заказанная или переводная статья: по договоренности.

Оригинальная статья: не более 15-и страниц, включая не более 6-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 25-и наименований.

Краткая статья: не более 10-и страниц, включая не более 4-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 15-и наименований.

Дискуссионная статья (включает 1—2 вопроса для обсуждения): не более 5-и страниц, включая не более 2-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не более 20-и наименований.

Письмо в редакцию: не более 600-а слов. Письма, адресованные сотрудникам редакции, не публикуются.

Внимание! В библиографии рекомендуется приводить не менее 30% источников 5-летней давности, включая текущий год.

Структурные разделы статей и рекомендации по их написанию

Все структурные разделы начинаются с нового абзаца. Их названия выделяются жирным шрифтом.

Титульный лист содержит:

1) полное название статьи, которое должно: быть информативным, кратким (около 80 знаков), не включать аббревиатур (за исключением общепринятых в научной литературе), напечатанным как предложение (с прописной буквы, далее строчными буквами), после названия в скобках содержать пояснение о формате исследования (обзор, мета-анализ, клиническое наблюдение; экспериментальное исследование; другое);

2) инициалы имен, отчеств и фамилии всех авторов;

3) краткую информацию об авторах (полные имена, отчества и фамилии всех авторов, должность, ученое звание);

4) полное название и почтовый адрес учреждений, откуда представляется работа, включая индекс;

5) адрес электронной почты, номер телефона, фамилию, имя, отчество автора, ответственного за переписку с редакцией.

Внимание! В английском варианте имя указывается полностью, адрес указывается в обратном порядке, для названий улиц применяется транслитерация.

Связь авторов с местом их работы осуществляется через последовательную нумерацию, указанную в верхнем регистре в конце фамилии каждого автора и перед названием учреждения, где работает данный автор. Цифры, проставленные у фамилии автора и учреждения с его местом работы должны совпадать. Если автор имеет несколько мест работы, то под отдельными номерами указываются все учреждения, имеющие отношение к выполненному исследованию. Последовательность нумерации учреждений находится в прямой зависимости от порядка следования авторов.

Пример оформления п. п. 1, 2, 4:

Глюкозо-инсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии (обзор)

И. А. Козлов^{1,2}, Т. В. Клыпа³

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Glucose-insulin Mixture as a Cardioprotective Agent in Cardiology and Cardiac Surgery (Review)

Igor A. Kozlov^{1, 2}, Tatiana V. Klypa³

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Reabilitology,

25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

³ Federal Scientific and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of the Russia, 28 Orekhoviy bulvar, Moscow 115682, Russia

Резюме — наиболее читаемая часть работы, объемом не более 260 слов. Оно не должно содержать аббревиатур и сокращений за исключением единиц измерения, математических величин и терминов. Резюме включает 4 обязательных раздела: 1) цель исследования; 2) материалы и методы; 3) результаты (изложение основных полученных результатов и их статистической значимости); 4) заключение (выводы, основанные на собственных результатах исследования /клинического наблюдения).

Ключевые слова (до 6), предназначены для индексирования статьи в информационно-поисковых системах. Они размещаются на странице с резюме курсивом, через точку с запятой и без точки в конце. От адекватного подбора ключевых слов зависят эффективность поиска статьи и ее последующее цитирование. В связи с этим рекомендуется избегать лексики, редко употребляемой в научной литературе, длинных словосочетаний, затрудняющих автоматический поиск, повтора слов из названия рукописи.

Введение раскрывает актуальность исследования и освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется цель, отражающая необходимость проведения исследования. Формулировка цели в резюме должна совпадать с формулировкой цели во введении.

Материалы и методы содержат критерии включения/исключения материала и обоснование выбора методов исследования; включают информацию о факторах, ограничивающих исследование. Если исследование проводили в рамках определенной программы, то здесь указывается ее название. Если клиническая и научная части работы были выполнены на базе разных учреждений, то в этом разделе указывают название учреждения, на базе которого был получен материал для исследования. В этом разделе описывают количественные и качественные характеристики включенных в исследование больных/обследованных или экспериментальных животных; дизайн исследования, использованные клинические, лабораторные, инструментальные, экспериментальные и прочие методики, в том числе методы статистической обработки данных.

Далее см. на сайте www.reanimatology.com.

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