



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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

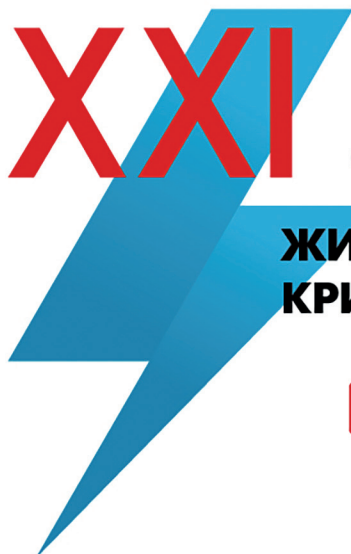
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 15

Volume 15

№ 4

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

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

А. М. ГОЛУБЕВ, зам. главного редактора, д.м.н., профессор, ФНKC 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 ФНKC 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, ФНKC 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 ФНKC 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. ZABOLOTSKI, MD, PhD, DSc, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

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

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

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 последилового 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: 30.08.2019

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

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

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. 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: 30.08.2019

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ПРАКТИКАCLINICAL STUDIES
AND PRACTICE

- Нейротропные эффекты гепатопротекторов при отравлении алкоголем
Р. Н. Акалаев, В. Х. Шарипова, А. А. Стопницкий, Х. Ш. Ходжиев 4
Neurotropic Effects of Hepatoprotectors During Alcohol Poisoning
Rustam N. Akalaev, Visolathon Kh. Sharipova, Amir A. Stopnitsky, Khusnitdin Sh. Khodzhiev
- Влияние седации дексметомидином на выраженность окислительного дистресса при делирии на фоне тяжелой сочетанной травмы
Ф. Ф. Бершадский, О. А. Гребенчиков, А. В. Еришов, В. В. Лихванцев, М. А. Магомедов 11
Influence of Sedation with Dexmedetomidine on Oxidative Distress During Delirium Developed Following Severe Polytrauma
Fedor F. Bershadsky, Oleg A. Grebenchikov, Anton V. Yershov, Valery V. Likhvantsev, Marat A. Magomedov
- Влияние методов неинвазивной респираторной поддержки на газообмен у кардиохирургических больных с послеоперационной дыхательной недостаточностью
А. А. Еременко, П. В. Полякова, М. А. Выжигина 21
Influence of Noninvasive Respiratory Support Techniques on Gas Exchange in Cardiac Surgical Patients Suffering from Post-Operative Respiratory Failure
Alexander A. Eremenko, Polina V. Polyakova, Margarita A. Vyzhigina
- Состояние иммунитета и его влияние на частоту развития полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце
Е. А. Партылова, Ю. И. Петрищев, И. В. Кудрявцев, О. Г. Малкова, А. Л. Левит 32
Immunity and Its Effect on the Incidence of Multiple Organ Failure in Patients after the Heart Surgery
Elena A. Partyllova, Yury I. Petrishchev, Igor V. Kudryavtsev, Olga G. Malkova, Alexander L. Levit
- Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара
И. Н. Тюрин, С. Н. Авдейкин, Д. Н. Проценко, Р. А. Черпаков, Г. М. Муллакаева, И. А. Козлов 42
Epidemiology of Sepsis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a Multi-Specialty Hospital
Igor N. Tyurin, Sergey N. Avdeikin, Denis N. Protsenko, Rostislav A. Cherpakov, Gulnaz M. Mullakaeva, Igor A. Kozlov
- Ранние ультразвуковые признаки спленомегалии у новорожденных
С. А. Перепелица, С. В. Алексеева, О. В. Возгомент 58
Early Ultrasound Signs of Splenomegaly in Neonates
Svetlana A. Perepelitsa, Svetlana V. Alekseeva, Olga V. Vozgoment

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- Морфологические и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при остром отравлении клозапином (экспериментальное исследование)
А. С. Бабкина, И. А. Рыжков, В. В. Антонова, З. И. Цоколаева, А. Р. Асанов, С. Н. Калабушев, Ю. В. Заржецкий 67
Morphological and Functional Alterations of the Cardiovascular System during Acute Clozapine Poisoning (Experimental Study)
Anastasiya S. Babkina, Ivan A. Ryzhkov, Viktoriya V. Antonova, Zoya I. Tsokolaeva, Alan R. Asanov, Sergey N. Kalabushev, Yuri V. Zarzhetsky
- Предупреждение нарушений барьерной функции кишечника при острой массивной кровопотере (экспериментальное исследование)
А. Ю. Яковлев, Г. А. Бояринов, Д. В. Рябиков, М. А. Рябикова, Д. М. Протасов, И. В. Мухина 76
Prevention of Gut Barrier Dysfunction During Acute Massive Blood Loss (Experimental Study)
Alexey Y. Yakovlev, Gennady A. Boyarinov, Dmitry V. Ryabikov, Mariya A. Ryabikova, Dmitry M. Protasov, Irina V. Mukhina

Нейротропные эффекты гепатопротекторов при отравлении алкоголем

Р. Н. Акалаев, В. Х. Шарипова, А. А. Стопницкий, Х. Ш. Ходжиев

Республиканский Научный Центр экстренной медицинской помощи,
Республика Узбекистан, 100115, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархад, д. 2
Ташкентский институт усовершенствования врачей
Республика Узбекистан, 100007, г. Ташкент, Паркентская ул., д. 51А

Neurotropic Effects of Hepatoprotectors During Alcohol Poisoning

Rustam N. Akalaev, Visolathon Kh. Sharipova, Amir A. Stopnitsky, Khusnitdin Sh. Khodzhiev

Republican Research Centre of Emergency Medicine,
2 Farhad Str., Chilanazar district, 100115 Tashkent, Republic of Uzbekistan
Tashkent Medical Refresher Institute
51A Parkentskaya Str., 100007 Tashkent, Republic of Uzbekistan

Цель. Сравнить эффективность метаболических гепатопротекторов на раннем этапе острых отравлений алкоголем, осложненных токсическим гепатитом.

Материал и методы. Обследовали 80 больных с острым отравлением алкоголем, осложненным развитием токсического гепатита, находившихся на лечении в отделении токсикологии РНЦЭМП в 2015–2017 гг. Больных разделили на 3 группы. На фоне базисной терапии больные I группы ($n=30$) получали гепатопротектор на основе инозина, меглюмина, метионина, никотиотиамид и янтарной кислоты, больные II группы ($n=20$) — препарат на основе бетаина глюкороната (глюкометамин), диэтанолamina (глюкодиамина) и никотиотиамид аскорбата. Больные III группы ($n=30$) получали базисную терапию. У всех пациентов изучали содержание ферментов печени, билирубина, свободного аммиака, лактата крови, состояние вегетативного нервного статуса. Нарушения интеллекта изучали с использованием шкалы MMSE, шкалы FAB и теста Рейтана.

Результаты. Через 48 часов у больных I группы концентрация лактата в крови практически нормализовалась, у больных II группы — снизилась до $2,6 \pm 0,9$ ммоль/л, у больных III группы — составила $2,7 \pm 0,9$ ммоль/л. На 5-е сутки у пациентов I и II групп когнитивный дефицит практически отсутствовал, у пациентов III группы показатели шкалы MMSE были в 1,3 и 1,4 раза ниже, чем у пациентов I и II групп, соответственно.

Заключение. Препарат, примененный в I группе, обладает большими антигипоксантами свойствами, чем препарат, примененный во II группе, но меньшими гепатопротективными свойствами. Исходя из этого, в случае преобладания признаков токсического гепатита предпочтительнее использование препарата, примененного во II группе, в случае преобладания признаков тканевой гипоксии — препарата, примененного в I группе.

Ключевые слова: острые отравления; алкоголь; алкогольный гепатит; алкогольный абстинентный синдром; комплексная терапия; гипоксия; янтарная кислота; адеметионин; бетаина глюкуронат; глюкуроновая кислота; когнитивные функции; вегетативные функции

Purpose. To compare the efficacy of metabolic hepatoprotectors at an early stage of acute alcohol poisoning complicated by toxic hepatitis.

Material and methods. 80 patients with acute alcohol poisoning complicated by toxic hepatitis who received medical treatment in the toxicology unit of the Republican Research Center of Emergency Medicine during 2015–2017 were examined. The patients were split into 3 groups. At the background of backbone therapy, patients of group I ($n=30$) received a hepatoprotectors on the basis of inosine, meglumine, methionine, nicotinamide, and succinic acid; patients of group II ($n=20$) were prescribed to receive drugs based on betaine glucuronate (glucomethamine), diethanol amine (glucodiamine), and nicotinamide ascorbate. Patients of group III ($n=30$) received the backbone therapy. In all patients, the concentrations of liver enzymes, bilirubin, free ammonia, blood lactate, the condition of vegetative nervous status were analyzed. Psychoasthenics was examined using the MMSE score, FAB score and Reitan test.

Results. After 48 hours, in group I patients, the concentration of blood lactate became almost normal, in group II patients it decreased to 2.6 ± 0.9 mmol/l, and in group III patients it was equal to 2.7 ± 0.9 mmol/l. On

Адресс для корреспонденции:

Рустам Нурмухамедович Акалаев
E-mail: dr.akalaev@mail.ru

Correspondence to:

Rustam N. Akalaev
E-mail: dr.akalaev@mail.ru

day 5, in patients of groups I and II the cognitive deficit was almost absent, in patients of group III the MMSE scores were 1.3-fold and 1.4-fold lower than in patients of groups I and II, respectively.

Conclusion. The drug used in group I possessed increased antihypoxant properties but smaller hepatoprotective properties than the drug used in group II. When signs of toxic hepatitis are predominant it would be more preferable to use the drug applied in group II and when the signs of tissue hypoxia are predominant the drug applied in group I should be used.

Keywords: *acute poisoning; alcohol; alcoholic hepatitis; alcohol withdrawal syndrome; combined therapy; hypoxia; succinic acid; ademethionine; betaine glucuronate; glucuronic acid; cognitive functions; vegetative functions*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-4-10

Введение

В отделения токсикологии Республики Узбекистан ежегодно поступают тысячи больных с острыми отравлениями алкоголем, при этом их доля в структуре химических интоксикаций составляет в среднем 55–64% от общего числа госпитализированных пациентов [1]. Алкоголь, в результате особенностей биологического и токсического действия, выделяется из широкого круга психоактивных соединений, обладающих способностью вызывать острые отравления [1–5]. Систематическое употребление этилового спирта, в отличие от большинства других психоактивных веществ, с высокой долей вероятности приводит к развитию специфических патологических процессов в разных органах и тканях организма [1, 3, 5–7].

Одним из наиболее опасных осложнений этаноловой интоксикации является токсико-гипоксическая энцефалопатия (ТГЭ), возникающая в результате развития как специфических, так и неспецифических механизмов поражения головного мозга [1–4, 8]. Основные проявления и тяжесть ТГЭ определяются, прежде всего, неспецифическим воздействием этанола на мембраны клеток центральной нервной системы. Из нескольких опосредованных механизмов токсического воздействия в последнее время выделяют два. Первый — развитие тканевой гипоксии и метаболического ацидоза вследствие накопления продуктов метаболизма этилового спирта [1, 2, 7–12]. Вторым — нарушение детоксицирующей функции печени на фоне длительного злоупотребления алкогольными напитками и резкого повышения уровня свободного аммиака [3, 4, 10, 12–15]. Проведенные в научно-клиническом отделе токсикологии РНИЦЭМП исследования показали огромное значение данного метаболита в диагностике тяжести алкогольной интоксикации, на фоне хронического злоупотребления продуктами этанола [1]. Нами выявлена значимая корреляция между концентрацией свободного аммиака в крови и степенью нарушения когнитивных функций, а также функций вегетативной нервной системы организма [1]. Поэтому для эффективного лечения алкогольной энцефалопатии в комплексную интенсивную тера-

Introduction

Thousands of patients with acute alcohol poisoning are admitted to toxicology units of clinical facilities in the Republic of Uzbekistan. Their fraction in the structure of chemical intoxication represent 55–64% of the total number of hospitalized patients [1]. Due to peculiarities of its biological and toxic effects, alcohol is notable among a wide range of psychoactive compounds capable of causing acute poisoning [1–5]. In contrast to most other psychoactive substances, chronic use of ethyl alcohol commonly lead to development of specific pathological processes in different organs and tissues of the body [1, 3, 5–7].

One of the most dangerous complications of ethanol intoxication is toxic hypoxic encephalopathy (THE), occurring as a result of development of both specific and non-specific mechanisms of brain damage [1–4, 8]. The main manifestations and severity of THE are determined, first of all, by non-specific action of ethanol on the membranes of cells of the central nervous system. Out of several mechanisms of toxic impact, two mechanisms have been clarified recently. The first one is the development of tissue hypoxia and metabolic acidosis due to accumulation of ethyl alcohol metabolites [1, 2, 7–12]. The second one is impairment of the detoxication function of the liver at the background of long-term abuse of alcoholic beverages and drastic increase of the free ammonia level [3, 4, 10, 12–15]. Investigations carried out in the Toxicology Research & Clinical Unit of the Republican Research Center of Emergency Medicine have shown high importance of the latter metabolite in the diagnosis of alcohol intoxication severity at the background of chronic abuse of ethanol products [1]. We have established significant correlation between the concentration of free ammonia in blood and the degree of impairment of cognitive functions and functions of the vegetative nervous system of the body [1]. Therefore, for effective treatment of alcoholic encephalopathy the combined intensive therapy should include metabolic drugs possessing both antihypoxant and hepatoprotective, ammonia-binding properties [1, 7, 9, 13, 14, 16–19].

The purpose of the study is to compare the efficacy of metabolic hepatoprotectors at an early stage of acute alcohol poisoning complicated with toxic hepatitis.

пию необходимо включать метаболические препараты, обладающие как антигипоксантами, так и гепатопротекторными, аммиаксвязывающими свойствами [1, 7, 9, 13, 14, 16–19].

Цель исследования — сравнить эффективность метаболических гепатопротекторов на раннем этапе острых отравлений алкоголем, осложненных токсическим гепатитом.

Материал и методы

Обследовали 80 больных с острым отравлением алкоголем, осложненным развитием токсического гепатита, находившихся на лечении в отделении токсикологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП), г. Ташкент, в 2015–2017 гг. (возраст — от 35 до 55 лет).

Больных разделили на 3 группы. Больные I группы ($n=30$), поступившие в 2016 г., на фоне базисной терапии получали гепатопротектор, содержащий инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту («Ремаксол», ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург, Россия, Регистрационный номер: ЛСР-009341/09), по 400,0 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки, начиная от момента поступления в течение 5 дней. Больные II группы ($n=20$), поступившие в 2017 г., на фоне базисной терапии получали препарат, содержащий бетаин глюкоронат (глюкометамин), диэтаноламин (глюкодиамин) и никотинамид аскорбат («Джетепар», Popular Chemical Works (Pvt.) Ltd, Pakistan, по лицензии: Rotta Research Laboratories, Милан, Италия), внутривенно капельно по 10 мл, в 200,0 мл 0,9% натрия хлорида 2 раза в день, в течение 5 дней. Больные III группы ($n=30$), поступившие в 2015–2016 гг., получали базисную терапию, включающую инфузионную терапию кристаллоидными растворами, витаминотерапию, седатацию.

Всем больным провели комплексное обследование с использованием инструментальных и лабораторных методов. Изучали содержание ферментов печени (АлТ, АсТ), билирубина, свободного аммиака при поступлении пациентов и в динамике — на 5 сутки. Признак гипоксии во всех группах определяли по концентрации лактата крови при поступлении пациентов и в динамике — через 24 и 48 часов.

Вегетативный нервный статус (ВНС) оценивали гемодинамическими параметрами. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, вегетативный индекс Кердо (ВИ) по формуле $VII = (1 - D/P)$, где D — диастолическое АД, P — частота пульса в мин. Провели анализ сердечного ритма методом кардиоинтервалографии (КИГ) по Р. М. Баевскому (1986). Анализировали Мо (мода) и АМо (амплитуда моды), а также ΔX (вариационный размах) и ИН (индекс напряжения) при поступлении пациентов и на 5-е сутки лечения.

Нарушения интеллекта изучали с использованием шкалы MMSE по 10 позициям, шкалы FAB по 6 позициям и теста Рейтана на 3-е и 5-е сутки.

Обработку данных проводили с помощью программного обеспечения фирмы Microsoft и электронных таблиц Excel-2003.

Materials and Methods

80 patients (35 to 55 years of age) with acute alcohol poisoning complicated by toxic hepatitis who received medical treatment in the toxicology unit of the Republican Research Center of Emergency Medical Assistance, Tashkent, during 2015–2017 were examined.

The patients were split into 3 groups. Patients of group I ($n=30$), who were admitted in 2016, received, in addition to conventional therapy, a hepatoprotectors containing inosine, meglumine, methionine, nicotinamide, and succinic acid (Remaxol, Scientific and Technological Pharmaceutical Firm 'Polysan', Russia, Marketing Authorization number: LSR-009341/09), 400.0 ml per dose, administered intravenously by drop infusion once a day starting from admission, for 5 days. Patients of group II ($n=20$), who were admitted in 2017, received, in addition to conventional therapy, a drug containing betaine glucuronate (glucomethamine), diethanol amine (glucodiamine), and nicotinamide ascorbate (Jetepar, Popular Chemical Works (Pvt.) Ltd, Pakistan, based on the license from Rotta Research Laboratories, Milan, Italy), 10 ml per dose, administered intravenously by drop infusion in 200.0 ml of 0.9% sodium chloride, twice a day, for 5 days. Patients of group III ($n=30$), who were admitted in 2015–2016, received the conventional therapy that included infusion therapy with crystalloid solutions, vitamin therapy, and sedation.

All patients underwent a comprehensive examination using instrumental and laboratory methods. The parameters analyzed included liver enzymes (ALT, AST), bilirubin, free ammonia at admission of patients and in dynamics on day 5. In all groups, hypoxia was determined based on blood lactate on admission and in dynamics after 24 and 48 hours.

The status of vegetative nervous system (SVNS) was assessed based on hemodynamics. Heart rate (HR), systolic (ABPs) and diastolic (ABPd) arterial blood pressure, vegetative index of Kerdo (VI) according to formula: $VI = (1 - D/R)$, where D is diastolic ABP, R is heart rate per minute. Cardiac rhythm was analyzed by the method of cardiointervalgraphy (CIG) according to R.M. Baevsky (1986). Mo (mode) and MoA (mode amplitude) as well as ΔX (range) and TI (tension index) at patients' admission and on day 5 were analyzed.

Psychoasthenics was examined using the MMSE score based on 10 items, FAB score based on 6 items, and Reitan test on days 3 and 5.

The findings were processed using Microsoft software (Excel-2003).

Results and Discussion

In all patients examined, the baseline indices evidenced serious alteration of the homeostasis system that resulted from poisoning. In all groups, alcohol concentration amounted to 2.1 ± 0.9 g/l on average. The influence of pharmacological hepatoprotection on the liver function dynamics in patients with acute alcohol poisoning is shown in table 1.

Following the Remaxol infusions, group I patients displayed the dynamics of decrease of ALT, AST, bilirubin, free ammonia 2.1-fold, 2.2-fold, 1.4-fold, and 1.7-fold, respectively, versus the baseline

Таблица 1. Динамика показателей функции печени у больных с острыми отравлениями алкоголем.
Table 1. Liver function dynamics in patients with acute alcohol poisoning.

Indexes, reference values	Groups	Index values at study stages			
		at admission	$\Delta\%$ ¹	Day 5	$\Delta\%$ ²
ALT, u/l 0–42	I	184.2±41*	438	87.5±9.3*	-52.5
	II	304.2±71*	723	58.2±16*	-80.9
	III	177.9±63.3	421	136.1±11.2	-23.5
AST, u/l 0–37	I	165.7±52	445	80.4±11.2	-51.5
	II	285.7±34*	767	55.1±12*	-80.7
	III	159.5±55	429	137.5±6.5	-13.8
Bilirubin Total, mmol/l 8.55–20.5	I	28.3±4.2	38.7	20.2±0.8	-4.9
	II	37.0±3.2	35.1	21.4±1.05	-42.2
	III	24.2±3.7	18.7	22.1±1.1	-8.7
Free ammonia, mmol/l 18–33	I	66.2±9.5*	200	38.9±2.8*	-41.2
	II	69.4±16.5*	209	29.6±2.8*	-57.3
	III	61.7±11.2	186	56.1±3.1	-9.1

Note. ¹ — $\Delta\%$ — data at admission relative to reference values; ² — $\Delta\%$ — day 5 data relative to baseline; * — aa statistically significant difference between baseline and day 5 values ($P<0.05$).

Примечание. Для табл. 1–3: Indexes, reference values — показатели, норма; groups — группы; values at study stages — значения на стадиях исследования; at admission — при поступлении; day — сутки; total — общий; free ammonia — свободный аммиак. ¹ — $\Delta\%$ — данные при поступлении по отношению к норме; ² — $\Delta\%$ — данные на 5-е сутки по отношению к исходным показателям; * — статистически значимая разница начальных значений и значений для 5 суток ($p<0.05$).

Результаты и обсуждение

Исходные показатели у всех обследованных больных свидетельствовали о серьезных нарушениях системы гомеостаза, наступивших в результате отравления. Концентрация алкоголя в крови во всех группах составляла в среднем — 2,1±0,9 г/л. Влияние фармакологической гепатопротекции на динамику показателей функции печени у больных с острыми отравлениями алкоголем представили в табл. 1.

На фоне инфузий «Ремаксол» у больных I группы в динамике наблюдали снижение АлТ, АсТ, билирубина, свободного аммиака соответственно в 2,1, 2,2, 1,4, 1,7 раза по отношению к исходным данным. На фоне инфузий «Джетепара» эти показатели снизились соответственно в 5,2, 5,1, 1,7, 2,3 раза, в то время как в III группе уровень аналогичных показателей был ниже исходных только в 1,3, 1,2, 1,1, 1,1 раза соответственно (табл. 1).

При поступлении в стационар у пациентов I группы отмечали резкое увеличение значений САД до 165,5±21,9, ДАД до 102,1±9,1, ЧСС до 128,2±11,2, индекса Кердо до 0,25±0,07, АМо до 41,75±2,87, ИН до 998,5±134,0 и снижение Мо до 0,57±0,03, ΔX до 0,07±0,002. Во II группе данные показатели были также резко изменены: САД — 171,2±26,6, ДАД — 108,7±10,4, ЧСС — 118,2±11,2, индекса Кердо — 0,22±0,04, АМо — 48,5±2,6, ИН — 1004,5±130,0 и Мо — 0,52±0,05, ΔX — 0,05±0,002, что соответствовало высокой степени напряжения симпатического отдела ВНС. В III группе наблюдали следующие значения: САД — 172,5±12,1, ДАД — 104,2±7,9, ЧСС — 124,5±9,9, индекс Кердо — 0,28±0,03, Мо — 0,544±0,02, АМо — 43,65±3,2, ΔX — 0,06±0,002, ИН — 1018±155,0.

На 5-е сутки лечения у пациентов I и II групп вышеуказанные показатели нормализо-

values. Following the Jetepar infusions, these indices decreased 5.2-fold, 5.1-fold, 1.7-fold, and 2.3-fold, respectively, while in group III the same values were lower than those at the baseline by 1.3-fold, 1.2-fold, 1.1-fold, and 1.1-fold, respectively (table 1).

At the time of admission to the hospital, in group I patients exhibited drastic increase of ABPs to 165.5±21.9, ABPd to 102.1±9.1, HR to 128.2±11.2, Kerdo index to 0.25±0.07, MoA to 41.75±2.87, TI to 998.5±134.0 and decrease of Mo to 0.57±0.03, ΔX to 0.07±0.002. In group II, these values changed significantly, too: ABPs — 171.2±26.6, ABPd — 108.7±10.4, HR — 118.2±11.2, Kerdo index — 0.22±0.04, MoA — 48.5±2.6, TI — 1004.5±130.0, and Mo — 0.52±0.05, ΔX — 0.05±0.002, which corresponded to high tension of the sympathetic part of VNS. In group III, the following values were observed: ABPs — 172.5±12.1, ABPd — 104.2±7.9, HR — 124.5±9.9, Kerdo index — 0.28±0.03, Mo — 0.544±0.02, MoA — 43.65±3.2, ΔX — 0.06±0.002, TI — 1018±155.0.

On therapy day 5, the above values came to norm in patients of groups I and II. In patients of group III, ABPs, ABPd, HR, Kerdo index, MoA, and TI decreased only 1.1-fold, 1.1-fold, 1.2-fold, 1.2-fold, 1.1-fold while Mo and ΔX increased only to 0.64±0.06 and 0.09±0.037 relative to the initial data, respectively, which evidenced persistent tension of the sympathetic part of VNS (table 2).

Increased concentration of lactate in the venous blood reflected development of tissue hypoxia in all patients admitted with acute alcohol poisoning. Lactic acid concentration in patients' blood was equal to as follows: group I — 5.6±1.1 mmol/l, II — 5.7±0.9 mmol/l, III — 5.7±1.5 mmol/l. Following the Remaxol infusions, as early as 24 hours after the drug administration was discontinued, a considerable decrease of lactate concentration to

Таблица 2. Динамика показателей вегетативного статуса у больных с острыми отравлениями алкоголем.
Table 2. Vegetative status dynamics in patients with acute alcohol poisoning.

Indexes, reference values	Groups	Index values at study stages			
		at admission	$\Delta\%$ ¹	Day 5	$\Delta\%$ ²
ABPs, mm Hg 110–120	I	165.5±21.9*	38	124.3±8.7*	-24.9
	II	171.2±26.6*	42.5	123.8±10.2*	-27.7
	III	172.5±12.1*	41	149.5±11.2*	-13.3
ABPd, mm Hg 70–80	I	102.1±9.1	22	82.7±5.8	-19
	II	108.7±10.4*	35	80.5±5.4*	-25.9
	III	104.2±7.9	24	96.2±8.1	-7.7
HR 65–90	I	128.2±11.2*	42.2	90.3±4.8*	-29.6
	II	118.2±11.2*	31.1	96.2±6.1*	-18.6
	III	124.5±9.9*	40.7	104.1±5.1*	-16.4
VI, (1-D/R) 0–0.1	I	0.25±0.07*	152	0.12±0.02*	-52
	II	0.22±0.04*	220	0.14±0.02*	-36.4
	III	0.28±0.03*	184	0.22±0.03*	-21.4
Mo, sec 0.7–0.8	I	0.57±0.03*	-21	0.78±0.08*	+36.8
	II	0.52±0.05*	-28	0.77±0.05*	+48.1
	III	0.544±0.02*	-26	0.64±0.06*	+17.6
MoA, % 25-30	I	41.75±2.87*	36	31.3±2.5*	-25.3
	II	48.5±2.6*	61	30.0±2.4*	-38.1
	III	43.65±3.2	45.3	38.3±2.9	-12.3
ΔX , sec 0.12–0.15	I	0.07±0.002*	-43	0.12±0.001*	+71.4
	II	0.05±0.002*	-45	0.13±0.002*	+160
	III	0.06±0.002	-50	0.09±0.002	+50
TI, 160–200 U	I	998.5±134*	484	238.5±62*	-76.1
	II	1004.5±130*	501	255.8±55.6*	-74.5
	III	1018±155*	504	534±92.5*	-47.5

Note. ¹ — $\Delta\%$ — data at admission relative to reference values; ² — $\Delta\%$ — day 5 data relative to baseline; * — a statistically significant difference between baseline and day 5 values ($P<0.05$).

Примечание. ABPs — систолическое САД; ABPd — диастолическое САД; HR — ЧСС; VI — ВИ; TI — ИН. ¹ — $\Delta\%$ — данные при поступлении по отношению к норме; ² — $\Delta\%$ — данные на 5-е сутки по отношению к исходным показателям; * — статистически значимая разница начальных значений и значений на 5 сутки ($p<0,05$).

вались. У больных III группы САД, ДАД, ЧСС, индекс Кердо, АМо и ИН снизились только в 1,1, 1,1, 1,2, 1,2, 1,1 раза, а Мо и ΔX повысились только до 0,64±0,06, и 0,09±0,037 по отношению к исходным показателям соответственно, что свидетельствовало о сохраняющемся напряжении симпатического отдела ВНС (табл. 2).

Повышение концентрации лактата в венозной крови отражало развитие тканевой гипоксии у всех поступивших с острыми отравлениями алкоголем. При этом концентрация молочной кислоты в крови больных составила в I группе — 5,6±1,1 ммоль/л, II — 5,7±0,9 ммоль/л, III — 5,7±1,5 ммоль/л. На фоне инфузий «Ремаксоло» уже через 24 часа отмечали существенное снижение концентрации лактата, в среднем до 2,6±0,4 ммоль/л. Через 48 часов его содержание приблизилось практически к норме — 1,8±0,2 ммоль/л. В результате применения «Джетепара» концентрация лактата через 24 часа снизилась до 3,2±0,7 ммоль/л, а через 48 часов — до 2,6±0,9 ммоль/л. На фоне базовой терапии концентрация молочной кислоты составила 3,5±0,7 ммоль/л через 24 часа и 2,7±0,9 — через 48 часов, что превышало аналогичные показатели в I и II группах в 1,3, 1,4 раза и в 1,1, 0,7 раза соответственно.

Оценка когнитивных функций при поступлении пациентов была невозможна из-

2,6±0,4 mmol/l on average was observed. After 48 hours, its content was nearly normal — 1.8±0.2 mmol/l. As result of Jetepar application, lactate concentration decreased to 3.2±0.7 mmol/l after 24 hours and to 2.6±0.9 mmol/l after 48 hours. At the background of backbone therapy, lactic acid concentration was equal to 3.5±0.7 mmol/l after 24 hours and 2.7±0.9 after 48 hours, which exceeded the same indices in groups I and II 1.3-fold, 1.4-fold, and 1.1-fold, 0.7-fold, correspondingly.

It was impossible to assess cognitive functions at the time of patients' admission due to severity of their condition. Based on the intellect screening by MMSE scoring, in patients of groups I and II, mild cognitive disturbance was noted on day 3: 22±1.4 and 24±1.6 points, respectively. On day 5, cognitive deficit was almost absent and the average aggregate score was equal to 28±1.6 and 27.8±1.4 points, respectively. In the patients of group III, the MMSE score on day 3 and 5 was 1.4-fold, 1.5-fold, and 1.3-fold, 1.4-fold lower for all items than in groups I and II, respectively (table 3).

At the background of hepatoprotective therapy in group I and II patients, almost full recovery of cognitive functions was observed as early as day 3 of admission to hospital while in group III, disturbances of conceptualization and dynamic praxis continued. The aggregate FAB score in group III patients on day 5 did not exceed 13.4±1.1 points on

Таблица 3. Динамика восстановления интеллектуальной сферы у пациентов с острыми отравлениями алкоголем.**Table 3. Intellectual recovery dynamics in patients with acute alcohol poisoning.**

Indexes, reference values	Index values in groups at study stages					
	I		II		III	
	Day 3	Day 5	Day 3	Day 5	Day 3	Day 5
MMSE (28–30 points)	22±1.4	28±1.6	24±1.6	27.8±1.4	16±1.2	23±0.7
FAB (16–18 points)	13.2±0.8	17.7±0.1	12.5±1.1	16.5±0.5	11.3±0.4	13.4±1.1
Reitan test (up to 100 sec)	118±12	78±11	102±9	66±8	138±14	112±11

Примечание. MMSE, FAB — шкалы; Reitan test — тест Рейтана; up to — до.

за тяжести их состояния. Согласно проведенному скринингу уровня интеллекта по шкале MMSE у пациентов I и II групп на 3-е сутки отмечали легкие когнитивные нарушения — 22±1,4 и 24±1,6 балла, соответственно. На 5-е сутки когнитивный дефицит практически отсутствовал, а суммарный балл составил в среднем 28±1,6 и 27,8±1,4 балла, соответственно. У пациентов III группы показатели шкалы MMSE по всем позициям на 3 и 5 сутки были в 1,4, 1,5 и 1,3, 1,4 раза ниже, чем в I и II группе, соответственно (табл. 3).

У пациентов I и II групп на фоне проводимой гепатопротекторной терапии наблюдали практически полное восстановление когнитивных функций уже на 3-е сутки с момента поступления в стационар, тогда как в III группе продолжали сохраняться нарушения концептуализации и динамического праксиса. Суммарный результат теста по шкале FAB у пациентов III группы на 5-е сутки не превышал в среднем 13,4±1,1 балла, что 1,2 раза ниже, чем в I группе и в 1,1 раза ниже, чем во II группе (табл. 3).

По тесту Рейтана, позволяющему определить признаки печеночной энцефалопатии, наилучший результат выявили у пациентов, получавших препарат «Джетепар». Уже на 3 сутки пациенты II группы выполняли тест Рейтана в пределах нормы — за 102±9 секунд, несколько хуже результат был у больных I группы, получавших «Ремаксол» — 118±12 секунд, в III группе данные теста на 3-е сутки были хуже, чем в I и II группах в 1,2 и 1,4 раза, соответственно.

Заключение

Острые отравления алкоголем сопровождаются выраженной токсико-гипоксической энцефалопатией, обусловленной сочетанным поражением печени и тяжелой тканевой гипоксией. Применение современных гепатопротекторов «Ремаксол» и «Джетепара» эффективно купирует метаболические, когнитивные и вегетативные расстройства у больных с алко-

average which is 1.2-fold lower than in group I and 1.1-fold lower than in group II (table 3).

As determined by the Reitan test that establishes level of hepatic encephalopathy, the best therapeutic effect was found in patients who received Jetepar. As early as day 3, group II patients completed the Reitan test within the normal range: 102±9 seconds; the result of group I patients who received Remaxol was a bit worse: 118±12 seconds; in group III the test results on day 3 were worse than in groups I and II 1.2-fold and 1.4-fold, respectively.

Conclusion

Acute alcohol poisoning is accompanied by significant toxic hypoxic encephalopathy caused by combined liver damage and severe tissue hypoxia. Administration of contemporary hepatoprotectors Remaxol and Jetepar effectively jugulates metabolic, cognitive and vegetative disorders in patients with alcohol intoxication. The clinical and laboratory findings obtained, screening of the VNS and cognitive functions in patients with alcohol poisoning have demonstrated that Remaxol possesses greater antihypoxant properties than Jetepar but smaller hepatoprotective properties. In conclusion, when signs of toxic hepatitis are predominant it is recommended to use Jetepar and when the signs of tissue hypoxia are predominant it seems better to administer Remaxol.

гольной интоксикацией. Полученные клинико-лабораторные данные, скрининг вегетативной системы и когнитивных функций у больных с отравлениями алкоголем показали, что препарат «Ремаксол» обладает большими антигипоксическими свойствами, чем препарат «Джетепар», но меньшими гепатопротективными свойствами. Исходя из этого, в случае преобладания признаков токсического гепатита предпочтительнее использование препарата «Джетепар», в случае преобладания признаков тканевой гипоксии — препарата «Ремаксол».

Литература

1. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Рациональная нейрометаболическая терапия при острых отравлениях алкоголем. Методические рекомендации. Ташкент 2017. С. 19–20.
2. Беленичев И.Ф., Павлюк И.В., Кучеренко Л.И., Абрамов А.В. Фармакокоррекция последствий нейротоксических поражений

References

1. Akalaev R.N., Stopnitskiy A.A., Khodzhiyev Kh.Sh. Rational neurometabolic therapy in acute alcohol poisoning. Methodical recommendation. Tashkent 2017. P. 19–20. [In Russ.]
2. Belenichev I.F., Pavlyuk I.V., Kucherenko L.I., Abramov A.V. Pharmacocorrection of the effects of neurotoxic lesions in severe forms of acute

- при тяжелых формах острых отравлений этанолом. *Світ медицини та біології*. 2016. Т. 12. № 4 (58): 95–96.
3. Бутов М.А., Василевская А.С., Мнихович М.В., Маслова О.А. Адеметинин при алкоголь-ассоциированных заболеваниях печени: клинико-экспериментальное исследование. *Врач*. 2014; 49–52.
 4. Глумчер Ф.С., Стрепетова Е.В., Мухоморов А.Е., Перебийнис М.В. Профилактика и коррекция гепатоцеребральной недостаточности у пациентов с тяжелыми расстройствами, вызванными злоупотреблением алкоголем. *Медицина неотложных состояний*. 2014; 3 (58): 114–118.
 5. Жуклова О.Ю., Диденко К.Н. Увеличение содержания восстановленной формы глутатиона в ткани печени как возможный фактор токсичности этанола. *Современные научные исследования и инновации*. 2016; 10 (66): 27–31.
 6. Катаманова Е.В., Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Шевченко О.И., Денисова И.А. Когнитивные нарушения при токсическом поражении мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (2): 11–15.
 7. Королева М.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности препаратов с антиоксидантными свойствами в терапии экзогенно-токсического поражения печени. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015; 2 (54): 94–97.
 8. Кутапов В.А., Сахаров И.Е. Алкоголизм. Наркология. Клиника. Диагностика. Лечение. *Пособие для врачей*. Воронеж, 2016. С. 55–59, 145–148.
 9. Ламанова Н.В., Рудько Е.А., Малинин А.В. Гепатопротекторное действие многокомпонентной системы при алкогольной интоксикации. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 11 (1): 161–162.
 10. Лелевич С.В. Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации. *Медицинские новости*. 2016; 9: 10–12.
 11. Лелевич В.В., Леднева И.О., Лелевич С.В. Метаболические эффекты хронической алкогольной интоксикации. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 15 (3): 310–314.
 12. Ливанов Г.А., Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Коваленко А.Л. Особенности фармакологической коррекции алкогольной жировой дистрофии печени у больных с острыми отравлениями этанолом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 5 (129): 46–47.
 13. Ливанов Г.А., Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Коваленко А.Л. Сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметинина на клиническое течение и динамику показателей углеводного и белкового обмена у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольных поражений печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78 (4): 25–28.
 14. Лисицкий Д.С., Войцехович К.О., Мелехова А.С. Основные методы оценки нейротоксических последствий тяжелой формы острого отравления этанолом. *Российский биомедицинский журнал*. 2015; 16 (1): 138–149.
 15. Неделько Н.Ф. Некоторые аспекты танатогенеза при смерти от острой алкогольной интоксикации. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2018; 152 (1): 44.
 16. Никифоров И.А., Чернобровкина Т.В., Жовнерчук Е.В., Исаев Р.Н., Казанцев А.В., Жуйков В.Ю., Ганцева И.П., Матушкин А.А., Матушкина Т.С., Никифоров И.И. Поражение печени при алкоголизме (обзор литературы). *Профилактическая медицина*. 2014; 17 (3): 57–58.
 17. Сорокин А.В., Долгарева С.А., Конопля Н.А., Молокоедов В.В. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений при хронической алкогольной интоксикации. *Аллергология и иммунология*. 2017; 18 (4): 232–235.
 18. Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Диагностика состояния хронической алкогольной интоксикации. Биологические маркеры злоупотребления алкоголем. *Наркология. Национальное руководство*. Москва, 2016: 856–861.
 19. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев И.А., Батоцыренов Б.В., Андрианов А.Ю. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями этанолом. *Клиническая медицина*. 2013; 91 (2): 47–48.
- ethanol poisoning. *Svet medicini i biologii*. 2016. V. 12. № 4 (58): 95–96. [In Russ.]
3. Butov M.A., Vasilevskaya A.S., Mnikhovich M.V., Maslova O.A. Ademetionin in alcohol-related liver diseases: a clinical and experimental study. *Vrach*. 2014; 49–52. [In Russ.]
 4. Glumcher F.S., Strepetova E.V., Mukhomorov A.E., Perebijnis M.V. Prevention and correction of hepatocerebral insufficiency in patients with severe disorders caused by alcohol abuse. *Medicina neotlozhnyh sostoyaniy*. 2014; 3 (58): 114–118. [In Russ.]
 5. Zhukova O.Yu., Didenko K.N. The increase in the content of reduced form of glutathione in the liver tissue as a possible factor of ethanol toxicity. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovacii*. 2016; 10 (66): 27–31. [In Russ.]
 6. Katamanova E.V., Rukavishnikov V.S., Lahman O.L., Shevchenko O.I., Denisova I.A. Cognitive impairment in toxic brain damage. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2015; 115 (2): 11–15. [In Russ.]
 7. Koroleva M.V. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of drugs with antioxidant properties in the treatment of exogenous toxic liver damage. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2015; 2 (54): 94–97. [In Russ.]
 8. Kutashov V.A., Sakharov I.E. Alcohol abuse. Narcology. Clinic. Diagnostics. Treatment. *Guideline for Physicians*. Voronezh, 2016. 55–59, 145–148. [In Russ.]
 9. Lamanova N.V., Rudko E.A., Malinin A.V. Hepatoprotective effect of a multicomponent system during alcohol intoxication. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovaniy*. 2016; 11 (1): 161–162. [In Russ.]
 10. Lelevich S.V. Metabolic correction of alcohol intoxication. *Meditinskie novosti*. 2016; 9: 10–12. [In Russ.]
 11. Lelevich V.V., Ledneva I.O., Lelevich S.V. The metabolic effects of chronic alcohol intoxication. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2017; 15 (3): 310–314. [In Russ.]
 12. Livanov G.A., Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Batocyrenov B.V., Loladze A.T., Kovalenko A.L. Features of pharmacological correction of alcoholic fatty liver in patients with acute ethanol poisoning. *Eksp. Klinich. Gastroenterolog*. 2016; 5 (129): 46–47. [In Russ.]
 13. Livanov G.A., Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Batocyrenov B.V., Kovalenko A.L. Comparative evaluation of the effect of remaxol and ademetionine on the clinical course and dynamics of carbohydrate and protein metabolism in patients with acute ethanol poisoning against the background of alcoholic liver damage. *Eksp. Klinich. Farmakol*. 2015; 78 (4): 25–28. [In Russ.]
 14. Lisickij D.S., Vojcekhovich K.O., Melekhova A.S. The main methods for assessing the neurotoxic effects of severe forms of acute ethanol poisoning. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2015; 16 (1): 138–149. [In Russ.]
 15. Nedelko N.F. Some aspects of thanatogenesis in acute alcohol intoxication. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2018; 152 (1): 44. [In Russ.]
 16. Nikiforov I.A., Chernobrovkina T.V., Zhovnerchuk E.V., Isaev R.N., Kazancev A.V., Zhujkov V.YU., Ganceva I.P., Matushkin A.A., Matushkina T.S., Nikiforov I.I. Liver damage in alcoholism (literature review). *Profilakticheskaya medicina*. 2014; 17 (3): 57–58. [In Russ.]
 17. Sorokin A.V., Dolgareva S.A., Konoplya N.A., Molokoedov V.V. Pharmacological correction of immunometabolic disorders in chronic alcohol intoxication. *Allergologiya i immunologiya*. 2017; 18 (4): 232–235. [In Russ.]
 18. Tarasova O.I., Mazurchik N.V., Ogurcov P.P. Diagnosis of chronic alcohol intoxication. biological markers of alcohol abuse. Narcology. *National guidelines*. Moscow, 2016: 856–861. [In Russ.]
 19. Shilov V.V., Shikalova I. A., Vasilev S.A., Batocyrenov B.V., Andrianov A.Yu. Correction of metabolic disorders in the treatment of alcoholic liver damage in patients with acute alcohol poisoning. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 91 (2): 47–48 [In Russ.]

Received 28.08.18

Поступила 28.08.18

Влияние седации дексмететомидином на выраженность окислительного дистресса при делирии на фоне тяжелой сочетанной травмы

Ф. Ф. Бершадский¹, О. А. Гребенчиков^{1,2}, А. В. Ершов^{2,3}, В. В. Лихванцев^{1,3}, М. А. Магомедов⁴

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 ФНКИЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

⁴ Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

Influence of Sedation with Dexmedetomidine on Oxidative Distress During Delirium Developed Following Severe Polytrauma

Fedor F. Bershadsky¹, Oleg A. Grebenchikov^{1,2}, Anton V. Yershov^{2,3},
Valery V. Likhvantsev^{1,3}, Marat A. Magomedov⁴

¹ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

² 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

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

⁴ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

Цель — оценить влияние внутривенной седации дексмететомидина и пропофола на выраженность окислительного дистресса, тяжесть и длительность делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Материал и методы. В исследование включили 100 пострадавших (возраст 18–50 лет, травма двух и более областей, оценка по шкале ISS при поступлении 16–50 баллов). Пациентов, в зависимости от метода седации, распределили на группу I ($n=51$) и группу II ($n=49$), в комплексной терапии которых использовали пропофол и дексмететомидин, соответственно. Помимо стандартных исследований, у всех пациентов определяли содержание карбонилированных пептидов в плазме крови.

Результаты. Установили, что количественное содержание карбонилированных пептидов в крови может отражать тяжесть сочетанной травмы. Показали связь выраженности окислительного дистресса с длительностью ($r=0,34$; $p<0,05$) и тяжестью ($r=0,38$, $p<0,05$) делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, что может подтверждать роль окислительного дистресса в механизмах развития делирия. Не выявили влияния на выраженность окислительного дистресса сравниваемых препаратов для седации (дексмететомидин и пропофол) на всех этапах исследования.

Заключение. Выраженность окислительного дистресса способствует более длительному и тяжелому течению делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, а содержание в плазме крови карбонилированных пептидов более 0,78 нмоль/мг с чувствительностью 62% и специфичностью 67% может свидетельствовать о развитии когнитивной дисфункции через 1 месяц после тяжелой сочетанной травмы. Несмотря на клиническую эффективность, дексмететомидин и пропофол достоверно не снижают уровень окислительного дистресса у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Ключевые слова: оксидативный стресс; пропофол; дексмететомидин; тяжелая сочетанная травма; делирий

Purpose is to evaluate the influence of intravenous sedation with dexmedetomidine and propofol on the intensity of oxidative distress, delirium severity and duration in severe polytrauma patients.

Material and methods. 100 victims (18 to 50 years of age, trauma of two regions and more, ISS score at admission equal to 16–50) were included in the study. Depending on sedation method, the patients were split into group I ($n=51$) and group II ($n=49$), in the combined therapy of whom propofol and dexmedetomidine were used, respectively. In addition to standard examinations, the blood plasma carbonylated peptides were assayed in all patients.

Results. It has been established that the assay content of carbonylated peptides in blood might reflect polytrauma severity. A link between the oxidative distress intensity and delirium duration ($r=0.34$; $P<0.05$) and

Адресс для корреспонденции:

Антон Валерьевич Ершов
E-mail: salavatprof@mail.ru

Correspondence to:

Anton V. Ershov
E-mail: salavatprof@mail.ru

severity ($r=0.38$, $P<0.05$) in severe polytrauma patients has been demonstrated, which might support the role of oxidative distress in delirium development. Influence of the sedation drugs dexmedetomidine or propofol on oxidative distress intensity was not evident in all stages of the study.

Conclusion. Significant oxidative distress promotes longer and more severe course of delirium in severe polytrauma patients. The content of carbonylated proteins over 0.78 nmol/mg predicts the development of cognitive dysfunction one month after severe polytrauma with 62% sensitivity and 67% specificity. In spite of clinical efficacy, neither dexmedetomidine nor propofol reliably reduce oxidative distress in severe polytrauma patients.

Keywords: oxidative stress; propofol; dexmedetomidine; severe polytrauma; delirium

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-11-20

Введение

Тяжелая сочетанная травма сопровождается выраженным системным воспалительным ответом и окислительным дистрессом [1–3], причем, снижение эффективности антиоксидантных систем организма может играть важную роль в развитии осложнений данной патологии [2, 3]. Делирий достаточно часто развивается у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, однако научные публикации по этой проблеме крайне ограничены и, по мнению авторов, занимающихся исследованием этой проблемы, она остается недооцененной [4]. Важность изучения послеоперационного делирия подчеркивалась неоднократно [5, 6] и последнее Европейское руководство только подтвердило актуальность этой весьма серьезной проблемы [7].

Не вызывает сомнений негативное влияние делирия на сроки лечения основного заболевания, послеоперационную летальность, длительный когнитивный дефицит и необходимость в социальной адаптации [8, 9]. В настоящее время большинство исследователей, изучающие механизмы развития неспецифического делирия, придерживаются теории нейровоспаления. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция часто возникают у пациентов в критических состояниях и сопровождаются увеличением проникновения провоспалительных цитокинов через гематоэнцефалический барьер, нарушением его целостности, и последующей инфильтрацией центральной нервной системы лейкоцитами и цитокинами [7, 10, 11], что может привести к ишемии нейронов, их апоптозу, последующему нейровоспалению, и клинически манифестировать как делирий [12–14].

В современной клинической практике для седации пациентов, в том числе и с развившемся делирием, достаточно успешно используется внутривенный общий анестетик пропофол — препарат с доказанными антиоксидантными свойствами [15, 16]. Но в последние годы все большее внимание исследователей и клиницистов привлекает дексмедетомидин, седативный препарат из группы центральных альфа2-адреноагонистов, отличительной особенностью

Introduction

Severe polytrauma is accompanied by significant systemic inflammatory response and oxidative distress [1–3], wherein suppression of antioxidant systems of the body might play an important role in the development of complications of this pathology [2, 3]. Development of delirium occurs quite frequently in severe polytrauma patients; however, scientific publications on the issue are scarce and, according to authors investigating this issue, it remains underestimated [4]. The importance of studying postoperative delirium has been emphasized more than once [5, 6], and the latest European Guideline has just confirmed the relevance of this quite serious problem [7].

Negative influence of delirium on the duration of main disease treatment, postoperative mortality, long-term cognitive deficit and requirement for social adaptation causes no doubt [8, 9]. Currently, most researchers investigating the mechanisms of non-specific delirium development entertain the neuroinflammation theory. Systemic inflammation and endothelial dysfunction occur often in critical patients and are accompanied by the increased penetration of pro-inflammatory cytokines through the blood-brain barrier, compromising its integrity, followed by infiltration of nervous system by leukocytes and cytokines [7, 10, 11], which might lead to neurons ischemia, apoptosis, subsequent neuroinflammation, and clinically manifest as delirium [12–14].

In the current clinical practice, for sedation of patients including those who developed delirium, intravenous general anesthetic propofol, a drug featuring proven antioxidant properties, is used quite successfully [15, 16]. However, in recent years, the attention of researchers and clinicians is increasingly attracted by dexmedetomidine, a sedative drug from the group of central alpha2-adrenoagonists, which specific feature is its organ protective properties [17, 18] and, according to some studies, antioxidant properties [19, 20].

In this connection, it seems relevant to compare these drugs for treatment of non-specific delirium that has complicated a severe polytrauma, which is almost always accompanied by prominent oxidative distress.

The purpose of the study is to evaluate the influence of intravenous sedation using dexmedeto-

которого, являются органопротекторные свойства [17, 18] и, как отмечено в ряде исследований, антиоксидантные свойства [19, 20].

В этой связи представляется важным сравнить данные препараты для лечения неспецифического делирия, осложнившего течение тяжелой сочетанной травмой, которая практически всегда сопровождается выраженным оксидативным дистрессом.

Цель исследования — оценить влияние внутривенной седации дексмететомидина и пропофола на выраженность окислительного дистресса, тяжесть и длительность делирия у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер, группу сравнения набрали ретроспективно. Всего в исследование включили 172 пострадавших. После оценки по критериям включения/исключения в заключительную часть исследования ввели 100 пострадавших. Пациентов, в зависимости от метода седации, распределили на две группы: группа I ($n=51$) и группа II ($n=49$, в комплексной терапии которых использовали пропофол и дексмететомидин, соответственно (рис. 1). Контрольной группой были здоровые добровольцы доноры ($n=20$).

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 18 до 50 лет;
2. Травма двух и более областей применительно к используемой при оценке тяжести травмы сокращенной шкале повреждений AIS (от англ. Abbreviated Injury Scale) [21];
3. Оценка по шкале ISS (от англ. Injury Severity Score) [22] при поступлении: 16–50 баллов (тяжелая и очень тяжелая травма).

midine or propofol on oxidative distress prominence and delirium severity and duration in severe polytrauma patients.

Materials and Methods

The study had a retrospective-prospective nature, the comparison group was selected retrospectively. In total, 172 victims were included in the study. After evaluation according to inclusion/exclusion criteria, 100 victims were included in the final stage of the study. Depending on the method of sedation, the patients were divided into two groups: group I ($n=51$) and group II ($n=49$), in whose combined therapy propofol or dexmedetomidine was used, respectively (fig. 1). The control group was composed of healthy volunteer donors ($n=20$).

Inclusion criteria:

1. Age of 18 to 50 years of age;
2. Trauma of two regions or more as applied to assessment according to the Abbreviated Injury Scale (AIS) utilized [21];
3. Assessment according to the Injury Severity Score (ISS) [22] at the time of admission: 16–50 points (a severe and a very severe injury).

Non-inclusion criteria:

1. Presence of acquired immune deficiency syndrome (AIDS), active phases of viral hepatitis;
2. Presence of alcohol or drug addiction;
3. Brain injury;
4. History of mental diseases;
5. Neurodegenerative diseases;
6. Dementia;
7. Injury with ISS score over 50 (the risk of lethal outcome exceeds 75%).

Exclusion criterion:

1. Delirium recurrence in the course of treatment.

In the study groups there were no differences in gender, age, injury severity at the time of admission

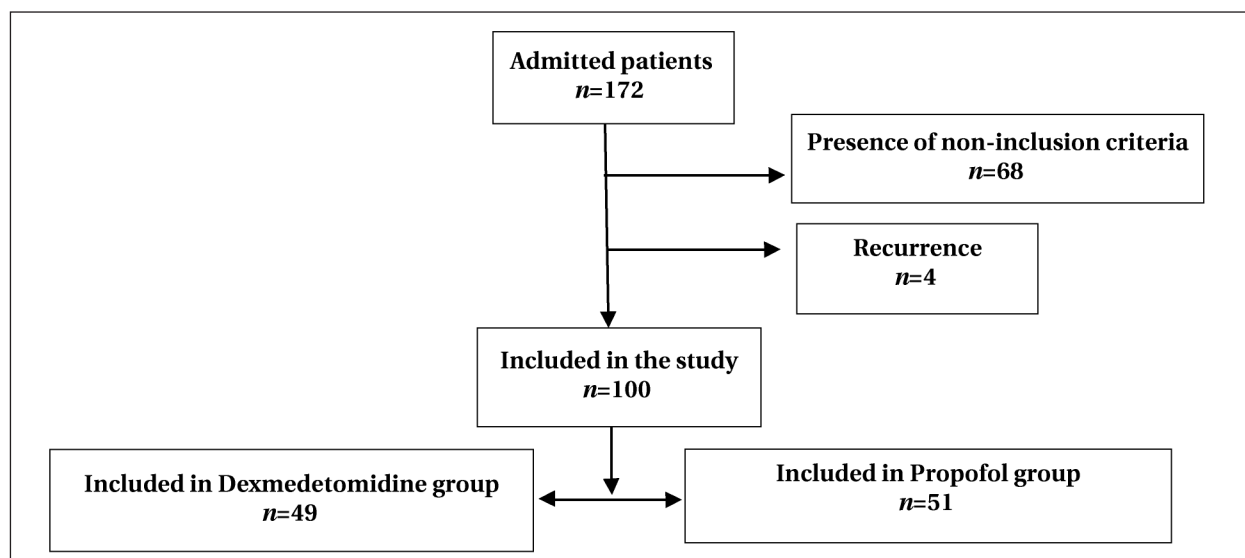


Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

Fig. 1. Scheme of selection of patients into the study.

Примечание. Admitted patients — поступившие пациенты; presence of non-inclusion criteria — наличие критериев не-включения; Included in... the study/group — включены в... исследование/группу; dexmedetomidine — дексмететомидин; propofol — пропофол.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($M \pm \sigma$).**Table 1. Clinical characterization of patients ($M \pm \sigma$).**

Parameters	Value of parameters in groups		P
	Propofol	Dexmedetomidine	
Number of patients	51	49	> 0.05
Number of men, abs. (%)	38 (74.5%)	40 (81.6%)	> 0.05
Number of women, abs. (%)	13 (25.5%)	9 (18.4%)	> 0.05
Height, cm	172.1 $\pm$ 7.3	176.2 $\pm$ 6.0	> 0.05
Weight, kg	74.8 $\pm$ 12.9	73.4 $\pm$ 12.5	> 0.05
Age, years	35.1 $\pm$ 9.0	33.5 $\pm$ 9.1	> 0.05
Hospital mortality, abs. (%)	5 (9.8%)	6 (12.3%)	> 0.05
Yearly mortality, abs. (%)	7 (13.7%)	8 (16.3%)	> 0.05
ISS	33.3 $\pm$ 3.7	32.6 $\pm$ 4.1	> 0.05
VIS	7.0 $\pm$ 2.8	7.5 $\pm$ 2.5	> 0.05
SAPS baseline	32.7 $\pm$ 5.0	30.7 $\pm$ 3.3	0.86
SAPS in the beginning of delirium	32.1 $\pm$ 4.1	27.8 $\pm$ 3.6	0.646
Cognitive dysfunction, 1 month	17/46 (37%)	14/43 (33%)	> 0.05
Type of Trauma			
Battle, abs. (%)	37 (72.6%)	36 (73.5%)	> 0.05
Railroad, abs. (%)	9 (17.7%)	7 (14.3%)	> 0.05
Motor-vehicle, abs. (%)	3 (5.9%)	5 (10.2%)	> 0.05
Civilian, abs. (%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)	> 0.05

Note. ISS — Injury Severity Score; VIS — Vasopressor Inotropes Score; SAPS — Simplified Acute Physiology Score. Trauma severity was assessed by ISS (Beaker S. et al., 1974).

Примечание. Parameters — параметры; value of ...in groups — значения ... в группах; number of — число; patients/ men/ women — пациентов/мужчин/женщин; height — рост; weight — вес; age, years — возраст, лет; mortality — смертность; hospital/yearly — госпитальная / годовая; ISS, VIS, SAPS — шкалы; baseline — исходно; in the beginning of delirium — в начале делирия; cognitive dysfunction, month — когнитивная дисфункция, месяц; type of trauma — тип травмы; battle — боевая; railroad — железнодорожная; motor-vehicle — автомобильная; civilian — бытовая. Оценка тяжести травмы проводилась по шкале ISS (Beaker S. et al., 1974).

Критерии не включения в исследование:

1. Наличие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), вирусных гепатитов в активной фазе;
2. Наличие алкогольной или наркотической зависимости;
3. Травма головного мозга;
4. Наличие психических заболеваний в анамнезе;
5. Нейродегенеративные заболевания;
6. Деменция;
7. Травма с оценкой по шкале ISS более 50 баллов (риск наступления летального исхода более 75%).

Критерий исключения:

1. Повторное развитие делирия в процессе лечения.

В исследуемых группах не выявили отличий по гендерной принадлежности, возрасту, тяжести травмы в момент поступления (оценка по шкале ISS) и по выраженности полиорганной дисфункции (оценка по шкале SAPS) (табл. 1). Представленные данные позволили считать исследуемые группы сопоставимыми, а результаты проведенного сравнения — корректными. Распределение пострадавших в группах в зависимости от механизма травмы представили в табл. 1. Достаточно молодой средний возраст, вероятно, предопределил преобладание боевой травмы (более 70%) у пострадавших, включенных в настоящее исследование.

После поступления в лечебное учреждение пациенты проходили полное обследование в соответствии с характером выявленного повреждения. По возможности, хирурги использовали тактику активного хирургического лечения пострадавших. После поступления в палату интенсивной терапии все па-

(based on ISS score), or prominence of multiple organ dysfunction (assessed according to SAPS). Distribution of victims in groups depending on the injury mechanism is shown in table 1.

After admission to a medicinal institution, patients were subjected to complete examination according to the nature of injury detected. As far as possible, surgeons applied the tactics of active surgical treatment of victims. After admission to the intensive care unit, all patients received the full scope of medical care in accordance with the principles of severe polytrauma management [23].

Patient safety monitoring included: electrocardiography, non-invasive measurement of arterial blood pressure, pulse oximetry, measurement of respiratory rate and minute volume [23, 24]. Delirium was diagnosed using the confusion assessment method in intensive care unit (CAM-ICU) [25]. Screening was carried out on a daily basis during the whole period of patients' staying in ICU. When the result was positive, the delirium intensity was evaluated according to the ICDSC protocol (Intensive Care Delirium Screening Checklist) [26]. In group I, sedation was achieved using propofol; the drug infusion was commenced with the starter dose of 1 mg/kg/hr. Thereafter, the infusion speed was adjusted depending on the patient's response (the maximum dose was 4 mg/kg/hr.), trying to maintain sedation at score 1–3 according to the Richmond sedation scale [27]. In group II, sedation with dexmedetomidine was performed according to the following regimen: the starter dose of the drug was equal to 0.7 mg/kg/hr.; thereafter, the infusion speed was adjusted depending on the patient's response, in order to maintain sedation at score 1–3 according to the Richmond sedation scale, too [27]. In both groups, sedation of patients was interrupted at least twice a day to repeat assessment of the patient's mental status.

пациенты получали полный объем медицинской помощи в соответствии с принципами лечения тяжелой сочетанной травмы [23].

Мониторинг безопасности состояния пациента включал: электрокардиографию, неинвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрию, измерение частоты и минутного объема дыхания [23, 24]. Для диагностики делирия использовали метод оценки спутанности сознания CAM-ICU (от англ. Confusion assessment method in intensive care unit) [25]. Скрининг проводили ежедневно в течение всего времени пребывания пациентов в палате интенсивной терапии. При положительном результате оценку выраженности делирия проводили в соответствии с протоколом скринингового обследования на делирий ICDSC (от англ. Intensive Care Delirium Screening Checklist) [26]. В группе I седацию проводили пропофолом — инфузию препарата начинали в стартовой дозе 1 мг/кг/час. Далее, скорость инфузии корректировали в зависимости от реакции пациента (максимально — 4 мг/кг/час), стараясь поддерживать седацию на уровне 1–3 балла по шкале оценки степени седации Richmond [27]. В группе II седацию дексметомидином проводили по следующей схеме: стартовая доза препарата составляла 0,7 мкг/кг/час, далее, скорость инфузии корректировали в зависимости от реакции пациента, чтобы поддерживать седацию также на уровне 1–3 балла, по шкале оценки степени седации Richmond [27]. Пациентам обеих групп, минимум, два раза в сутки седацию прекращали и повторно оценивали психический статус пациента.

Помимо стандартных исследований, у всех пациентов определяли содержание карбонилированных пептидов в плазме крови. Кровь получали путем пункции локтевой вены и помещали в пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Непосредственно после перемещения в пробирки пробы центрифугировали со скоростью 1500 g в течение 20 мин. Плазму сохраняли при температуре –20°C до проведения анализа. Содержание карбонилированных белков в плазме крови измеряли методом спектрофотометрии. После осаждения белков плазмы с равным объемом 1%-ной трихлоруксусной кислоты, осадок ресуспендировали в 10 mM ДНФГ (динитрофенилгидразин) в 2N HCl, или с помощью 2N HCl в качестве контрольной заготовки. Гранулы промывали три раза смесью 1:1 этанол/этилацетат и конечный осадок растворяли в 6 M гидрохлорида гуанидина. Содержание карбонильной группы определяли по оптической плотности при длине волны 370 нм с коэффициентом экстинкции $22000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Общую концентрацию белка определяли по поглощению при длине волны 280 нм, используя стандартные кривые для бычьего сывороточного альбумина. Результаты выражали в виде нмоль карбонильных групп на миллиграмм белка плазмы [28, 29];

Наблюдение за больными продолжали в течение всего периода пребывания в стационаре. В дальнейшем анализ включали следующие параметры:

1. Оценка по шкале оценки тяжести повреждений ISS при поступлении;
2. Оценка по шкале SAPS [30] при поступлении, на момент начала и на момент окончания делирия;

In addition to standard examinations, blood plasma carbonylated proteins were assayed in all patients. Blood was sampled by vein puncture and transferred into tubes containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Immediately after transfer into tubes, samples were centrifuged at 1500g for 20 min. Plasma was kept at –20°C until analysis. The content of carbonylated proteins in blood plasma was measured by spectrophotometry. After deposition of plasma proteins with an equal volume of 1% trichloroacetic acid; the sediment was resuspended in 10 mM DNPH (dinitrophenylhydrazine) in 2N HCl, or with the help of 2N HCl as the control blanc. Granules were washed three times with 1:1 ethanol/ethyl acetate mixture, and the resultant sediment was dissolved in 6 M guanidine hydrochloride. The carbonyl group content was established based on optical density at the wavelength equal to 370 nm, the extinction coefficient being $22000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Total protein concentration was determined based on absorption at the wavelength equal to 280 nm using standard curves for bovine serum albumin. The results were presented as nmol of carbonyl groups per milligram of plasma protein [28, 29];

Patients were observed during the whole inpatient period. Subsequent analysis included the following parameters:

1. Injury severity assessment based on ISS at the time of admission;
2. Assessment according to SAPS [30] at admission, at the beginning and at the end of delirium;
3. Delirium duration (days);
4. Hospital mortality (up to 30 days or the real time if a patient stayed in hospital longer than 30 days).
5. A cognitive dysfunction event evaluated based on the MoCA test 1 and 3 months after a severe poly-trauma.

Infusion therapy was done using balanced solutions of crystalloids (Sterofundin, Ionosteril) in the volume of 30 ml/kg during the first hours after diagnosis; later — after the infusion requirement test (the PLR test). As necessary, 10% albumin solution was used.

Noradrenalin, at a starter dose of 0.02 mg/kg/min (0.3 mg/kg/min maximum), was used upon septic shock development to maintain mean ABP ≥ 65 mm Hg. In case of myocardial dysfunction manifesting as increased filling pressure and reduced ejection fraction and/or persistent hypoperfusion symptoms in spite of achieved adequate intravascular volume and normal mean arterial pressure, the therapy was complemented with dobutamine infusion at a starter dose of 5 mg/kg/min (12 mg/kg/min maximum).

Upon occurrence of respiratory failure (pO_2/FiO_2 index being less than 250), invasive assisted ventilation was initiated following the principles of 'safe' artificial lung ventilation. In case of renal failure, renal replacement therapy, most often — continuous veno-venous hemodiafiltration, was carried out.

Daily screening for development of non-specific delirium was performed using the CAM-ICU method.

In the course of statistical processing, quantitative parameters were preliminarily analyzed for distribution normality using the D'Agostino and Pearson test. Mean values of normally distributed quantitative parameters were presented in the paper as the arithmetic mean with standard deviation ($M \pm \sigma$), and non-normally distributed — as the median with interquartile interval (Me [25–75%]). For com-

3. Продолжительность делирия (сутки);
4. Госпитальная летальность (до 30 суток, или реальное время, если пациент пробыл в стационаре более 30 суток).

5. Событие когнитивной дисфункции, оцененное по МОСА-тесту через 1 и 3 месяца после тяжелой сочетанной травмы.

Инфузионную терапию проводили сбалансированными растворами кристаллоидов (стерофундин, ионостерил) в объеме 30 мл/кг в первые часы после постановки диагноза. В последующем — после проведения теста на потребность в инфузии (PLR-тест). По мере необходимости использовали 10% раствор альбумина.

Норадреналин в начальной дозе 0,02 мкг/кг/мин (максимально 0,3 мкг/кг/мин) использовали при развитии септического шока для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст. В случае дисфункции миокарда, выражающейся в виде роста давления наполнения и низкого сердечного выброса и/или сохраняющихся симптомов гипоперфузии, несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное среднее артериальное давление к лечению добавляли инфузию добутамина в стартовой дозе 5 мкг/кг/мин (максимально 12 мкг/кг/мин).

При возникновении дыхательной недостаточности (индекс pO_2/FiO_2 менее 250), начинали проведение инвазивной искусственной вентиляции легких во вспомогательном режиме, руководствуясь принципами «безопасной» искусственной вентиляции легких. При возникновении почечной недостаточности проводили заместительную почечную терапию, чаще всего, продленную вено-венозную гемодиализацию.

Методом САМ-ICU проводили ежедневный скрининг на развитие неспецифического делирия.

При статистической обработке количественные параметры предварительно анализировали на нормальность распределения тестом Д'Агостино-Пирсона. Средние значения нормально распределенных количественных параметров в работе представили средним арифметическим со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), а ненормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом ($Me [25-75\%]$). Для сравнения количественных величин с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента. Для сравнения количественных величин, не имеющих нормального распределения, применяли U -критерий Уитни-Манна. Для оценки качества предикторов клинических исходов использовали метод ранговой корреляции Спирмена и ROC-анализ. Различия принимали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для расчетов использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты и обсуждение

Тяжелая сочетанная травма сопровождается выраженным окислительным дистрессом, который оценивали по содержанию карбонилированных пептидов в крови пациентов. Референсные значения у здоровых добровольцев молодого возраста составили 0,55 [0,51; 0,59] нмоль/мг. Содержание карбонилирован-

parison of normally distributed quantitative values, the Student's test was used. For comparison of quantitative values that did not have normal distribution, Mann-Whitney U test was used. For evaluation of the quality of clinical outcome predictors, Spearman rank correlation and ROC analysis were used. Differences were regarded statistically significant at $P < 0.05$. Calculations were performed using Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software).

Results and Discussion

Severe polytrauma is accompanied by prominent oxidative distress, which was assessed based on the content of carbonylated proteins in patients' blood. Reference values in healthy young volunteers were equal to 0.55 [0.51; 0.59] nmol/mg. The content of carbonylated peptides in severe polytrauma patients 12 hours after admission to the intensive care unit had no significant differences between the groups (table 2).

Oxidative distress was most significant on day 3 after a severe polytrauma. It remained quite severe on day 5 of the post-trauma period, too. At that, there was no significant difference between groups (table 2).

Importantly, the content of carbonyls in plasma proteins from patients at delirium onset, 24 and 72 hours after its manifestation was statistically significantly increased compared to baseline values, as assessed 12 hours after admission ($P < 0.05$) (fig. 2).

The study findings have shown that the choice of a drug for sedation in all stages of the study did not affect the oxidative distress severity assessed by determining of content of carbonylated proteins.

It has been revealed that the quantity of carbonylated proteins reflects the trauma severity assessed by ISS. The content of carbonylated proteins in severe polytrauma patients measured 12 hours after admission to the intensive care unit and the trauma severity assessed by ISS have a reliable positive correlation relationship ($r = 0.39$, $P < 0.05$) (fig. 3, a).

Oxidative distress appears to play a certain role in delirium development mechanisms. This is evidenced by existence of a positive correlation relationship between the index under discussion and delirium duration ($r = 0.34$; $P < 0.05$) (fig. 3, b), as well as its severity assessed by ISDSC ($r = 0.38$, $P < 0.05$) (fig. 3, c).

An attempt was made to trace the influence of oxidative distress presentation on the incidence of cognitive dysfunction evaluated by the MoCA test at 1 months and 3 months after a severe polytrauma. Based on ROC analysis, the content of carbonyls assayed 24 hours after onset of delirium demonstrated satisfactory capability of forecasting cognitive dysfunction evaluated by the MoCA test 1 months after a severe polytrauma (AUC 0.67, $P < 0.05$) (fig. 4). Carbonyl content in proteins exceeding 0.78 nmol/mg with 62% sensitivity and 67% specificity might evidence development of cognitive dysfunction 1 month after a severe polytrauma.

Таблица 2. Динамика содержания карбонилированных пептидов в крови у пациентов с тяжелой сочетанной травмой при развитии делирия, Me [LQ-HQ].**Table 2. Dynamics of the content of carbonylated proteins in the blood of severe polytrauma patients in case of delirium development, Me [LQ-HQ].**

Study Stages	Content of carbonylated proteins in groups, nmol/mg		P
	Propofol, n=51	Dexmedetomidine, n=49	
12 hrs. after admission	0.70 [0.67–0.81]	0.69 [0.67–0.80]	0.740
Delirium onset	0.80 [0.68–0.83]	0.79 [0.67–0.82]	0.360
24 hrs. after trauma	0.79 [0.67–0.85]	0.78 [0.72–0.82]	0.710
72 hrs. after trauma	0.79 [0.67–0.85]	0.82 [0.68–0.92]	0.213
5 days after trauma	0.73 [0.62–0.83]	0.72 [0.62–0.82]	0.740

Примечание. Study stages — этапы исследования; content of carbonylated proteins in groups — содержание карбонилированных пептидов в группах; after — после; admission/trauma — поступления/травмы. Для табл. 2, рис. 1: hrs. — часов; days — суток; Delirium onset — начало делирия.

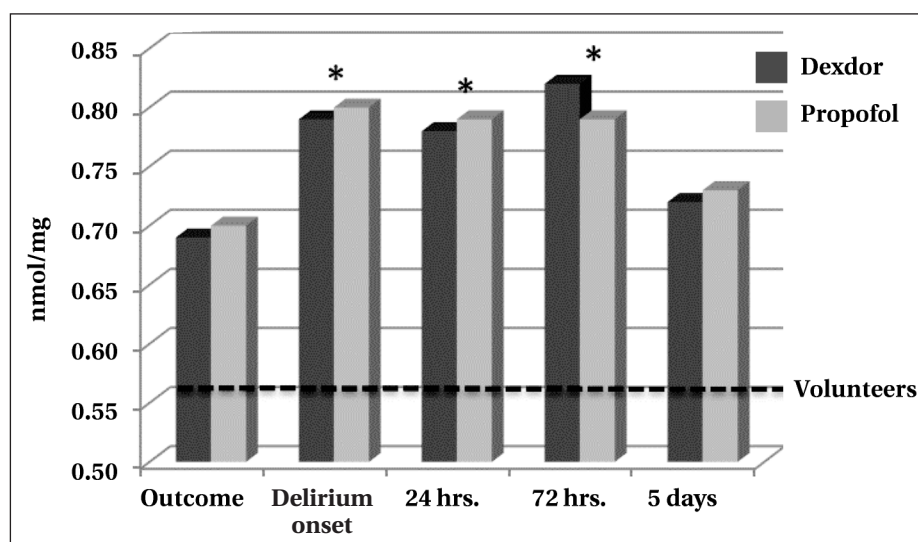
ных пептидов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой через 12 часов после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии не имело значимых отличий между группами (табл. 2).

Окислительный дистресс был наиболее выражен на 3 сутки после тяжелой сочетанной травмы. Он сохранялся достаточно выраженным и на 5 сутки посттравматического периода. При этом показатели обеих групп не имели значимых отличий между собой.

Важно отметить, что содержание карбониллов на момент начала делирия, через 24 и 72 часа после его манифестации в обеих группах было статистически значимо больше по сравнению с исходными значениями, которые оценивали через 12 часов после поступления ($p < 0,05$) (рис. 2).

Результаты исследования показали, что выбор препарата для седации на всех этапах исследования не влиял на тяжесть окислительного дистресса, оцененную по содержанию карбонилированных пептидов.

Выявили, что количество карбонилированных пептидов отражает тяжесть травмы, оцененную по шкале ISS. Содержание карбонилированных пептидов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, измеренное через 12 часов после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, и тяжесть травмы, оцененная по шкале ISS, имеют достоверную положительную корреляционную связь ($r = 0,39$, $p < 0,05$) (рис. 3, а).

**Рис. 2. Динамика содержания карбонилированных пептидов в крови пациентов.****Fig. 2. Dynamics of the content of carbonylated proteins in the patients' blood.****Note.** * — significant differences in respect of the outcome.**Примечание.** Outcome — исход; volunteers — добровольцы. * — значимые различия по отношению к исходу.

Our previous study has shown that employment of dexmedetomidine to stop delirium vs. propofol allows reducing the time required to cure this complication on day 1 and does not affect the 30 day mortality [31].

It is known from literature that severe polytrauma is accompanied with prominent oxidative distress [2, 3], which severity increases the incidence of infective pulmonary complications [3]. At the same time, the influence of oxidative distress of the duration and severity of delirium complicating the post-trauma period remains unknown. We have evaluated the oxidative distress severity based on the content of carbonylated proteins in the patients' blood. It has been shown recently that the investigation of blood carbonylated proteins dynamics in patients after cardiac and coronary vascular surgeries provides significant prognostic power for early diagnosis of organ disturbances during the early postoperative period [32]. Our findings have confirmed the hypothesis that car-

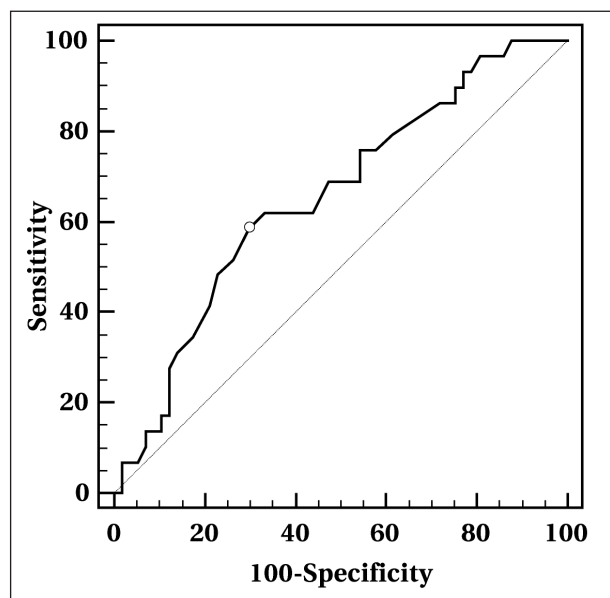


Рис. 4. ROC-анализ содержания карбонилов, измеренных через 24 часа после начала делирия и когнитивной дисфункции через 1 месяц после тяжелой сочетанной травмы (AUC 0,67, $p < 0,05$).

Fig. 4. ROC analysis of the content of carbonyls measured 24 hours after onset of delirium and cognitive dysfunction 1 month after a severe polytrauma (AUC 0.67, $P < 0.05$).

Примечание. Sensitivity — чувствительность; specificity — специфичность.

Окислительный дистресс, по всей видимости, играет определенную роль в механизмах развития делирия. Об этом свидетельствует наличие положительной корреляционной связи обсуждаемого показателя с продолжительностью делирия ($r=0,34$; $p < 0,05$) (рис. 3, *b*), а также с его тяжестью, оцененной по шкале ISDSC ($r=0,38$, $p < 0,05$) (рис. 3, *c*).

Предприняли попытку проследить влияние выраженности окислительного дистресса на частоту развития когнитивной дисфункции, оцененной по МОСА-тесту в периоды: 1 месяц и 3 месяца после тяжелой сочетанной травмы. По результатам ROC-анализа содержание карбонилов, оцененное через 24 после развития делирия, показало удовлетворительные возможности для прогнозирования когнитивной дисфункции, оцененной по МОСА-тесту в период через 1 месяц после тяжелой сочетанной травмы (AUC 0,67, $p < 0,05$) (рис. 4). Содержание карбонилов более 0,78 нмоль/мг с чувствительностью 62% и специфичностью 67% может свидетельствовать о развитии когнитивной дисфункции через 1 месяц после тяжелой сочетанной травмы.

В нашей предыдущей работе было показано, что использование дексмететомидина для купирования делирия в сравнении с прополом позволяет уменьшить время, необходимое для лечения данного осложнения на 1

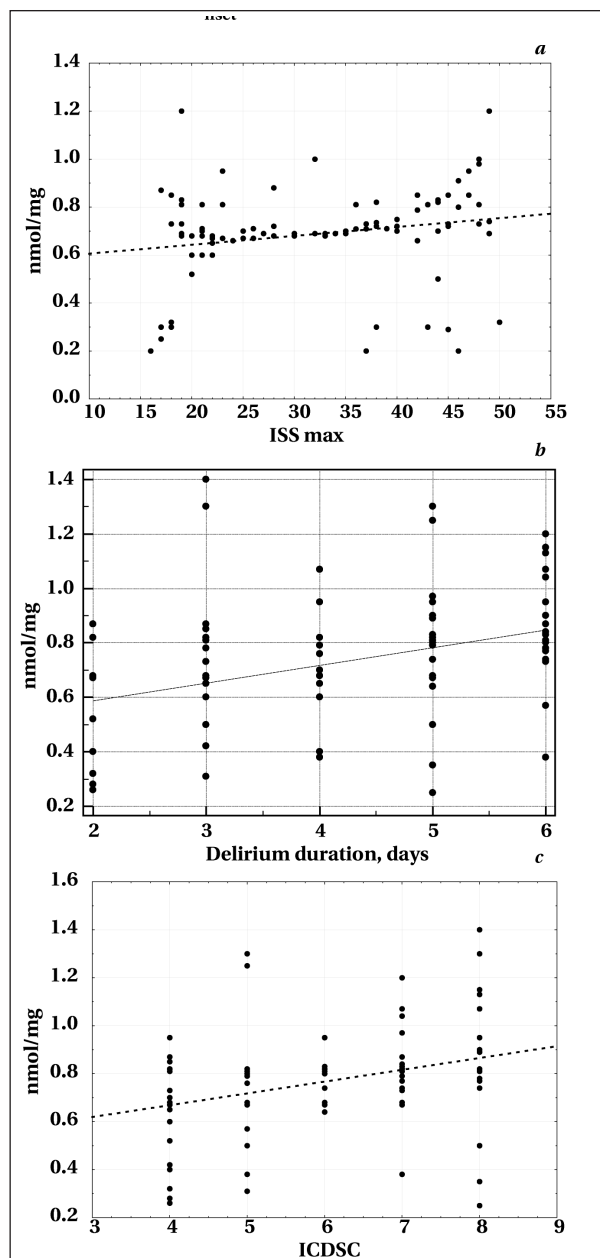


Рис. 3. Корреляционная связь содержания карбонилированных пептидов в крови пациентов с (а) тяжестью травмы, (b) длительностью и (с) тяжестью делирия.

Fig. 3. Correlation relationship between the content of carbonylated proteins in the patients' blood and (a) trauma severity, (b) delirium duration, and (c) delirium severity.

Примечание. ISS, ICDSC — шкалы.

bonylated proteins represent an oxidative distress bystander of polytrauma severity assessed by ISS. Importantly, no influence on oxidation distress of sedation drugs (dexmedetomidine vs. propofol) was found at all stages of the study.

Conclusion

Therefore, our findings of positive correlation between blood carbonylated proteins and delirium duration ($r=0.34$; $P < 0.05$) and severity assessed by

сутки и не оказывает влияния на 30-дневную летальность [31].

Из данных литературы известно, что тяжелая сочетанная травма сопровождается выраженным окислительным дистрессом [2, 3], тяжесть которого увеличивает частоту инфекционных легочных осложнений [3]. В то же время, влияние окислительного дистресса на длительность и тяжесть делирия, осложнившего течение посттравматического периода, остается невыясненной. Мы оценили тяжесть окислительного дистресса по содержанию карбонилированных пептидов в крови пациентов. Недавно показано, что исследование динамики содержания карбонилированных пептидов в крови пациентов после операций на сердце и коронарных сосудах имеет значимые прогностические возможности для ранней диагностики органических нарушений в раннем послеоперационном периоде [32]. Полученные нами результаты подтвердили гипотезу о количественном содержании карбонилированных пептидов, как показателе выраженности окис-

ISDSC ($r=0.38$, $P<0.05$) clearly demonstrate the contribution of oxidative distress to the delirium development mechanisms.

лительного дистресса, отражающего тяжесть сочетанной травмы, оцененной по шкале ISS.

Заключение

Результаты исследования показали, что окислительный дистресс, по всей видимости, играет определенную роль в механизмах развития делирия, о чем свидетельствует положительная корреляционная связь содержания карбонилированных белков в крови с продолжительностью делирия ($r=0.34$; $p<0.05$) и с его тяжестью, оцененной по шкале ISDSC ($r=0.38$, $p<0.05$).

Важно отметить, что разницы влияния на выраженность окислительного дистресса при применении сравниваемых препаратов для седации (дексмедетомидин и пропофол) не выявили на всех этапах исследования.

Литература

1. Кичин В.В., Лихванцев В.В., Болшедворов Р.В., Рябов С.В., Сунгуров В.А. Избранные вопросы анестезии и интенсивной терапии тяжелой сочетанной травмы. Москва: Граница; 2010: 312.
2. Резепов Н.А., Скрипкин Ю.В., Улиткина О.Н., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Предикторы тяжести течения и продолжительности лечения сепсис-ассоциированного делирия. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (6): 28–37. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-28-37
3. Верещагин Е.И., Митрофанов И.М., Саматов И.Ю., Стрельцова Е.И., Вейнберг А.Л., Поттер Е.А., Богачов С.С. Обмен нуклеиновых кислот у больных с тяжелой ожоговой травмой, и возможности его коррекции. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (1): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-4-11
4. Li Y., Yu Z.X., Ji M.S., Yan J., Cai Y., Liu J., Yang H.F., Jin Z.C. A Pilot Study of the Use of Dexmedetomidine for the Control of Delirium by Reducing the Serum Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neuron-Specific Enolase, and S100B in Polytrauma Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2017; 1: 8. PMID: 28569132. DOI: 10.1177/0885066617710643
5. Fineberg S., Nandyala S., Marquez-Lara A., Oglesby M., Patel A., Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38 (20): 1790–1796. PMID: 23797502. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a0d507
6. Bellelli G., Mazzola P., Morandi A., Bruni A., Carnevali L., Corsi M., Zatti G., Zambon A., Corrao G., Olofsson B., Gustafson Y., Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. // *J. Am. Geriatr. Soc.*. 2014; 2 (7): 1335–1340. PMID: 24890941. DOI: 10.1111/jgs.12885
7. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F., Sanders R., Audisio R., Borozdina A., Cherubini A., Jones C., Kehlet H., MacLulich A., Radtke F., Riese F., Slooter A.J., Veyckemans F., Kramer S., Neuner B., Weiss B., Spies C.D. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus based guideline on postoperative delirium. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34 (4): 192–214. PMID: 28187050. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000594
8. Bickel H., Gradingner R., Kochs E., Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*. 2008; 26 (1): 26–31. PMID: 18577850. DOI: 10.1159/000140804
9. Лихванцев В.В. Неспецифический делирий в отделении интенсивной терапии и реанимации. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (2): 55–59
10. Descamps L., Coisne C., Dehouck B., Cecchelli R., Torpier G. Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia*. 2003; 42: 46–58. PMID: 12594736. DOI: 10.1002/glia.10205
11. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int.* 2008; 52: 447–456. PMID: 17884256. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.006
12. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18: 518–526. PMID: 22941208. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa

References

1. Kichin V.V., Likhvancev V.V., Bolshedvorov R.V., Ryabov S.V., Sungurov V.A. Selected issues of anesthesia and intensive care of severe concomitant injury. Moscow: Border (Granitsa); 2010: 312. [In Russ.]
2. Rezepev N.A., Skripkin Y.V., Ulitkina O.N., Grebenchikov O.A., Likhvancev V.V. Predictors of the Severity and Duration of Treatment of Sepsis-Associated Delirium. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (6): 28–37. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-28-37
3. Vereshchagin E.I., Mitrofanov I.M., Samatov I.Y., Streltsova E.I., Veinberg A.L., Potter E.A., Bogachov S.S. Nucleic Acid Metabolism in Patients with Severe Burn Injury and the Possibility of Its Correction. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2019; 15 (1): 4–11. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-4-11
4. Li Y., Yu Z.X., Ji M.S., Yan J., Cai Y., Liu J., Yang H.F., Jin Z.C. A Pilot Study of the Use of Dexmedetomidine for the Control of Delirium by Reducing the Serum Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neuron-Specific Enolase, and S100B in Polytrauma Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2017; 1: 8. PMID: 28569132. DOI: 10.1177/0885066617710643
5. Fineberg S., Nandyala S., Marquez-Lara A., Oglesby M., Patel A., Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38 (20): 1790–1796. PMID: 23797502. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a0d507
6. Bellelli G., Mazzola P., Morandi A., Bruni A., Carnevali L., Corsi M., Zatti G., Zambon A., Corrao G., Olofsson B., Gustafson Y., Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J. Am. Geriatr. Soc.*. 2014; 2 (7): 1335–1340. PMID: 24890941. DOI: 10.1111/jgs.12885
7. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F., Sanders R., Audisio R., Borozdina A., Cherubini A., Jones C., Kehlet H., MacLulich A., Radtke F., Riese F., Slooter A.J., Veyckemans F., Kramer S., Neuner B., Weiss B., Spies C.D. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus based guideline on postoperative delirium. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34 (4): 192–214. PMID: 28187050. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000594
8. Bickel H., Gradingner R., Kochs E., Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*. 2008; 26 (1): 26–31. PMID: 18577850. DOI: 10.1159/000140804
9. Likhvancev V.V. Nonspecific delirium in the intensive care unit. *Anesthesiol. Reanimatol.* 2015; 60 (2): 55–59 [In Russ.]
10. Descamps L., Coisne C., Dehouck B., Cecchelli R., Torpier G. Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia*. 2003; 42: 46–58. PMID: 12594736. DOI: 10.1002/glia.10205
11. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int.* 2008; 52: 447–456. PMID: 17884256. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.006
12. Hughes C.G., Patel M.B., Pandharipande P.P. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18: 518–526. PMID: 22941208. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa

13. Vorobjeva N., Prihodko A., Galkin I., Pletushkina O., Zinovkin R., Sud'ina G., Chernyak B., Pinegin B. Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant-induced oxidative burst and degranulation of human neutrophils in vitro. *European Journal of Cell Biology*. 96 (3): 254–265. PMID: 28325500. DOI: 10.1016/j.ejcb.2017.03.003
14. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. // *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220 (2): 136–148. PMID: 25535170. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.019
15. Yao W., Luo G., Zhu G., Chi X., Zhang A., Xia Z., Hei Z. Propofol activation of the Nrf2 pathway is associated with amelioration of acute lung injury in a rat liver transplantation model. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 258–567. PMID: 24669282. DOI: 10.1155/2014/258567
16. Lee S., Kim K., Kim Y.H., Chung M.H., Kang I., Ha J., Choe W. Preventive role of propofol in hypoxia/reoxygenation-induced apoptotic H9c2 rat cardiac myoblast cell death. *Mol Med Rep.* 2011; 4 (2): 351–356. PMID: 21468576.
17. Si Y.N., Bao H.G., Xu L., Wang X.L., Shen Y., Wang J.S., Yang X.B. Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (13): 1843–1855. PMID: 25010612
18. Улиткина О.Н., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Бершадский Ф.Ф. Органопротекторные свойства дексметомидина. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (2): 54–60. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-54-60
19. Kip G., Çelik A., Bilge M., Alkan M., Kiraz H.A., Özer A., Şırgın V., Erdem Ö., Arslan M., Kavutçu M. Dexmedetomidine protects from post-myocardial ischaemia reperfusion lung damage in diabetic rats. *Li-byan J Med.* 2015; 10: 10. PMID: 26387799. DOI: 10.3402/ljmv.v10.27828
20. Chen S., Hua F., Lu J., Jiang Y., Tang Y., Tao L., Zou B., Wu Q. Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (11): 21166–21172. PMID: 26885050
21. Association for Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale 2005: Des Plaines; 2008: 167.
22. Baker S., O'Neill B., Haddon W., Long W. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma.* 1974; 14 (3): 187–196. PMID: 4814394
23. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 984.
24. Mock C. Guidelines for essential trauma care. Geneva: World Health Organization, 2004: 94.
25. Ely E., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370–1379. PMID: 11445689
26. Bergeron N., Dubois M., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859–864. PMID: 11430542
27. Sessler C., Gosnell M., Grap M., Brophy G., O'Neal P., Keane K., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338–1344. PMID: 12421743. DOI: 10.1164/rccm.2107138
28. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Рязань: ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России; 2014: 60.
29. Levine R., Williams J., Stadtman E., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1994; 233: 346–357. PMID: 8015469
30. Le Gall J., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993; 270 (24): 2957–2963. PMID: 8254858
31. Бершадский Ф.Ф., Улиткина О.Н., Скрипкин Ю.В., Лихванцев В.В. Факторы, определяющие клинические исходы у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, осложненной делирием. *Альманах клинической медицины.* 2017; 14 (6): 37–43. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-37-43.
32. Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Гребенчиков О.А., Зиновкин Р.А., Ларьков Р.Н., Улиткина О.Н., Скрипкин Ю.В., Лихванцев В.В. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016; 13 (6): 13–21. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21
13. Vorobjeva N., Prihodko A., Galkin I., Pletushkina O., Zinovkin R., Sud'ina G., Chernyak B., Pinegin B. Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant-induced oxidative burst and degranulation of human neutrophils in vitro. *European Journal of Cell Biology*. 96 (3): 254–265. PMID: 28325500. DOI: 10.1016/j.ejcb.2017.03.003
14. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. // *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220 (2): 136–148. PMID: 25535170. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.019
15. Yao W., Luo G., Zhu G., Chi X., Zhang A., Xia Z., Hei Z. Propofol activation of the Nrf2 pathway is associated with amelioration of acute lung injury in a rat liver transplantation model. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 258–567. PMID: 24669282. DOI: 10.1155/2014/258567
16. Lee S., Kim K., Kim Y.H., Chung M.H., Kang I., Ha J., Choe W. Preventive role of propofol in hypoxia/reoxygenation-induced apoptotic H9c2 rat cardiac myoblast cell death. *Mol Med Rep.* 2011; 4 (2): 351–356. PMID: 21468576.
17. Si Y.N., Bao H.G., Xu L., Wang X.L., Shen Y., Wang J.S., Yang X.B. Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (13): 1843–1855. PMID: 25010612
18. Ulitkina O.N., Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Bershadskij F.F. Organoprotective properties of dexmedetomidine. *Vestn. Anesteziol. Reanimatol.* 2018; 15 (2): 54–60. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-54-60
19. Kip G., Çelik A., Bilge M., Alkan M., Kiraz H.A., Özer A., Şırgın V., Erdem Ö., Arslan M., Kavutçu M. Dexmedetomidine protects from post-myocardial ischaemia reperfusion lung damage in diabetic rats. *Li-byan J Med.* 2015; 10: 10. PMID: 26387799. DOI: 10.3402/ljmv.v10.27828
20. Chen S., Hua F., Lu J., Jiang Y., Tang Y., Tao L., Zou B., Wu Q. Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (11): 21166–21172. PMID: 26885050
21. Association for Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale 2005: Des Plaines; 2008: 167.
22. Baker S., O'Neill B., Haddon W., Long W. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma.* 1974; 14 (3): 187–196. PMID: 4814394
23. Gelfand B.R., Saltanov A.I. Intensive therapy: national guideline. M.: GEOTAR-Media; 2011: 984. [In Russ.]
24. Mock C. Guidelines for essential trauma care. Geneva: World Health Organization, 2004: 94.
25. Ely E., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370–1379. PMID: 11445689
26. Bergeron N., Dubois M., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (5): 859–864. PMID: 11430542
27. Sessler C., Gosnell M., Grap M., Brophy G., O'Neal P., Keane K., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338–1344. PMID: 12421743. DOI: 10.1164/rccm.2107138
28. Fomina M.A., Abalenihina Yu.V. The method of comprehensive assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids. Ryazan: Ryazan State Medical University. 2014: 60. [In Russ.]
29. Levine R., Williams J., Stadtman E., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1994; 233: 346–357. PMID: 8015469
30. Le Gall J., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993; 270 (24): 2957–2963. PMID: 8254858
31. Bershadskij F.F., Ulitkina O.N., Skripkin Yu.V., Lihvancev V.V. Factors determining clinical outcomes in patients with severe combined trauma complicated by delirium. *Almanakh klinicheskoy meditsiny.* 2017; 14 (6): 37–43. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-37-43
32. Filippovskaya Zp.S., Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A., Zinovkin R.A., Larkov R.N., Ulitkina O.N., Skripkin Yu.V., Lihvancev V.V. Oxidative stress and early complications of post-surgery complications in cardiosurgery *Vestnik anestezologii i reanimatologii.* 2016; 13 (6): 13–21. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21

Поступила 25.04.19

Received 25.04.19

Влияние методов неинвазивной респираторной поддержки на газообмен у кардиохирургических больных с послеоперационной дыхательной недостаточностью

А. А. Еременко^{1,2}, П. В. Полякова¹, М. А. Выжигина^{1,2}

¹ Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского, Россия, 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119146, г. Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1

Influence of Noninvasive Respiratory Support Techniques on Gas Exchange in Cardiac Surgical Patients Suffering from Post-Operative Respiratory Failure

Alexander A. Eremenko^{1,2}, Polina V. Polyakova¹, Margarita A. Vyzhigina^{1,2}

¹ B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery,

2 Abrikosov lane, 119435 Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, 119146 Moscow, Russia

Дыхательная недостаточность (ДН) после экстубации трахеи возникает у 5–25% кардиохирургических больных. Для лечения ДН доступны различные методы неинвазивной респираторной поддержки.

Цель исследования — сравнительная оценка влияния на газообмен ингаляции кислорода через маску с предварительным объемом, неинвазивной масочной вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях и высокопоточной вентиляции легких при постэкстубационной дыхательной недостаточности у кардиохирургических больных.

Материалы и методы. В исследование включили 52 кардиохирургических пациента с постэкстубационной дыхательной недостаточностью (средний возраст 61 (55–67) лет). Критериями дыхательной недостаточности являлись: соотношение $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст. или $SpO_2 \leq 88\%$ при дыхании атмосферным воздухом. Критериями исключения было наличие у пациентов плеврального выпота, пневмоторакса, пареза диафрагмы. Каждому пациенту последовательно проводили анализ газового состава артериальной крови при дыхании атмосферным воздухом, низкопоточной терапии кислородом с помощью маски с предварительным объемом, высокопоточной вентиляции (ВПВ) и неинвазивной масочной вентиляции легких с положительным давлением (НИМВЛ). Продолжительность применения каждого метода до взятия анализа составляла 1 час. Частоту дыхательных движений (ЧДД) и сатурацию капиллярной крови (SpO_2) мониторовали на протяжении всего исследования.

Результаты. Соотношение PaO_2/FiO_2 во время низкопоточной оксигенотерапии составило 171 (137–243) мм рт. ст. На фоне ВПВ данный показатель увеличился до 235 (183–305) мм рт. ст. ($p=0,00004$), а при переходе на НИМВЛ — до 228 (180–288) мм рт. ст. ($p=0,000028$). При этом SpO_2 на ВПВ и НИМВЛ увеличивалось с 95 (93–98)% до 98 (96–99)% ($p=0,000006$) и 97 (95–98)% соответственно ($p=0,000006$ и $p=0,000069$). $PaCO_2$ было выше при дыхании кислородной маской, чем на воздухе — 41 (37–44) мм рт. ст. и 38 (34–42) мм рт. ст., соответственно, $p=0,0017$. При переходе на ВПВ $PaCO_2$ снижалось, в среднем, на 10% (37 (33–39) мм рт. ст., $p=0,0000001$), на НИМВЛ — на 7% (38 (36–42) мм рт. ст., $p=0,0015$). Также различия были значимыми при сравнении ЧДД на кислородной маске (20 (16–24) ДД/мин) с ВПВ (16 (12–20) ДД/мин, $p=0,0$) и с НИМВЛ (18 (16–20) ДД/мин, $p=0,018$). При сравнении ВПВ с НИМВЛ выявлены достоверные различия в ЧДД (16 (12–20) ДД/мин против 18 (16–20) ДД/мин, $p=0,016$), $PaCO_2$ (37 (33–39) мм рт. ст. против 38 (36–42) мм рт. ст., $p=0,0034$) и SpO_2 (98 (96–99)% против 97 (95–98)%, $p=0,022$).

Заключение. ВПВ и НИМВЛ обладают сходным положительным эффектом на оксигенирующую функцию легких и газообмен у кардиохирургических больных с постэкстубационной дыхательной недостаточностью. Высокопоточная вентиляция, по сравнению с НИМВЛ, оказывает более выраженный положительный эффект на элиминацию CO_2 , ЧДД и SpO_2 и лучше переносится пациентами.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность; неинвазивная респираторная поддержка; высокопоточная вентиляция легких; ингаляция кислорода через маску с предварительным объемом; неинвазивная масочная вентиляция легких с положительным давлением

Respiratory failure (RF) after tracheal extubation occurs in 5–25% of cardiac surgical patients. Various non-invasive respiratory support techniques are available for RF treatment.

Адресс для корреспонденции:

Полина Владимировна Полякова
E-mail: polyakova_polina@mail.ru

Correspondence to:

Polina V. Polyakova
E-mail: polyakova_polina@mail.ru

The purpose of the study is a comparative assessment of the effect on gas exchange of oxygen inhalation through a mask with noninvasive airway positive pressure mask ventilation, and high-flow lung ventilation during post-extubation respiratory failure in cardiac surgical patients.

Materials and methods. 52 cardiac surgical patients with post-extubation respiratory failure (mean age 61 (55–67) years) were included in the study. Respiratory failure criteria were as follows: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg or $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ during room air breathing. Exclusion criteria included presentation of pleural effusion in patients, pneumothorax, diaphragm paresis. Every patient was subjected consecutively to arterial blood gases test during room air breathing, low-flow oxygen therapy using a mask with a pre-volume bag, high-flow ventilation (HFNC), and noninvasive positive pressure mask ventilation (NIPPV). Each method was applied during 1 hour prior to the test. Respiratory rate (RR) and capillary blood saturation (SpO_2) were monitored throughout the whole study.

Results. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ during low-flow oxygen therapy was equal to 171 (137–243) mm Hg. At the background of HFNC, this index increased to 235 (183–305) mm Hg ($P=0.00004$), and upon transfer to NIPPV — to 228 (180–288) mm Hg ($P=0.000028$). SpO_2 during HFNC and NIPPV increased from 95 (93–98)% to 98 (96–99)% ($P=0.000006$) and 97 (95–98)%, respectively ($P=0.000006$ and $P=0.000069$). PaCO_2 was higher during oxygen mask breathing compared to air breathing: 41 (37–44) mm Hg and 38 (34–42) mm Hg, correspondingly, $P=0.0017$. Upon transfer to HFNC, PaCO_2 lowered on average by 10% (37 (33–39) mm Hg, $P=0.0000001$), to NIPPV — by 7% (38 (36–42) mm Hg, $P=0.0015$). Differences were also significant when compared RR during oxygen mask breathing (20 (16–24) respirations/minute) vs. HFNC (16 (12–20) respirations/minute, $P=0.0$) and vs. NIPPV (18 (16–20) respirations/minute, $P=0.018$). Comparison of HFNC vs. NIPPV revealed reliable difference in RR (16 (12–20) respirations/minute against 18 (16–20) respirations/minute, $P=0.016$), PaCO_2 (37 (33–39) mm Hg against 38 (36–42) mm Hg, $P=0.0034$), and SpO_2 (98 (96–99)% against 97 (95–98)%, $P=0.022$).

Conclusion. HFNC and NIPPV exert a similar positive effect on the oxygenating function of lungs and gas exchange in cardiac surgical patients with post-extubation respiratory failure. Compared to NIPPV, high-flow ventilation renders most significant positive effect on elimination of CO_2 , RR and SpO_2 , and is better tolerated by patients.

Keywords: respiratory failure; noninvasive respiratory support; high-flow ventilation; oxygen inhalation through a mask with a pre-volume bag; noninvasive positive pressure mask ventilation

DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-21-31

Введение

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) является серьезным осложнением ближайшего послеоперационного периода при кардиохирургических вмешательствах и одной из основных причин смертности в ОРИТ [1–3]. Нарушение альвеолярной оксигенации после данных операций наблюдается практически у всех больных, и частота возникновения клинически значимой ДН находится в диапазоне 5–25% [4, 5], составляя при многоклапанных вмешательствах около 17%, а при операциях на аорте — 22% [5]. Среди предоперационных рисков возникновения дыхательной недостаточности следует отметить: курение, ХОБЛ, возраст более 70 лет, нейромышечные заболевания, затрагивающие дыхательную мускулатуру, сахарный диабет, хроническая сердечная или почечная недостаточность, кардиогенный шок, синдром низкого сердечного выброса [4].

Интраоперационные факторы риска включают в себя: повторное оперативное вмешательство, повышенную волемическую нагрузку во время операции, проведение инотропной или механической поддержки кровообращения, операции на аорте, потребность в циркуляторном аресте, срочное оперативное вмешательство. Послеоперационные риски: медиастинальное кровотечение и необходимость рестернотомии, вновь возникшие нев-

Introduction

Acute respiratory failure (ARF) is a serious complication of the early post-operative period during cardiac surgeries and one of the main causes of lethality in ICU [1–3]. Altered alveolar oxygenation after such operations is observed almost in all patients and the incidence of clinically significant RF is within 5–25% [4, 5], accounting for 17% approximately in case of multivalve interventions and 22% in case of aorta surgeries [5]. Among pre-operative risks of respiratory failure, the following should be noted: smoking, COPD, age over 70 years, neuromuscular diseases involving respiratory muscles, diabetes mellitus, chronic cardiac or renal insufficiency, cardiogenic shock, low cardiac output syndrome [4].

Intra-operative risk factors include: repeated surgery, increased volemic load during operation, inotropic or mechanical circulation support, aorta operations, requirement for circulatory arrest, emergency operative intervention. Post-operative risks are: mediastinal bleeding and reexploration requirement, new neurological disorders, unstable hemodynamics, gastrointestinal hemorrhage, acute renal failure, mediastinitis, infective endocarditis, sepsis. ALV during cardiac surgery and after some time thereof is also an additional damaging factor for the lung tissue. Components of ventilator-associated lung injury include barotrauma, volutrauma, oxygen toxicity, desynchronization

рологические расстройства, нестабильность гемодинамики, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, медиастинит, инфекционный эндокардит, сепсис. Осуществление ИВЛ во время кардиохирургического вмешательства и некоторое время после него также является дополнительным повреждающим фактором для легочной ткани. Компонентами вентилятор-ассоциированного повреждения легких являются: баротравма, волюмотравма, токсичность кислорода, десинхронизация с аппаратом ИВЛ, а также возникновение ауто-ПДКВ в дыхательных путях [6].

Ингаляционная кислородная терапия является основным методом неинвазивной респираторной поддержки при лечении пациентов с умеренной степенью гипоксемической дыхательной недостаточности. Для подачи кислорода в дыхательные пути пациента можно использовать несколько видов устройств, таких как низкотоочные носовые канюли, простые лицевые маски, маски Вентури и маски с резервуаром для подачи кислорода высокой концентрации. Обычные кислородные ингаляторы, используемые в отделениях интенсивной терапии, рассчитаны на максимальную скорость потока, составляющую 15 л/мин, что, в любом случае, меньше инспираторного потока пациента с ОДН. Кроме того, недостаточное увлажнение и согревание дыхательной смеси могут вызывать высыхание слизистой оболочки дыхательных путей и ощущение дискомфорта у пациентов, нуждающихся в дополнительном кислороде [7].

Когда терапия с помощью низкотоочных устройств недостаточна для поддержания адекватного газообмена, используется неинвазивная масочная вентиляция легких (НИМВЛ) [8, 9]. Благодаря созданию положительного давления в дыхательных путях она способствует раскрытию коллабированных альвеол, уменьшению функционального мертвого пространства и увеличению вентиляционной поверхности легких, а также позволяет поддерживать альвеолы в открытом состоянии в фазу выдоха за счет ПДКВ. Данный метод признан «золотым стандартом» лечения ОДН при кардиогенном отеке легких, а также является доказанным неинвазивным методом лечения ОДН, способствующим снижению летальности у пациентов с ХОБЛ [10]. Неинвазивная вентиляция легких может вызывать ряд осложнений, таких как дефекты кожного покрова лица по контуру маски, аэрофагия, слезотечение. К недостаткам данной методики можно также отнести значительную утечку дыхательной смеси из дыхательного контура, которая достигает иногда 90–95%, невозможность адекватного увлажнения дыхательной смеси, ощущение дис-

with ALV machine, and occurrence of auto-positive end-expiratory pressure in airways [6].

Inhalation oxygen therapy is the main method of noninvasive respiratory support in the management of patients with moderate hypoxemic respiratory failure. To force the oxygen into patient's airways several types of devices can be used, such as low-flow nasal cannulas, simple face masks, Venturi masks, and masks with a bag to feed with highly concentrated oxygen. Common oxygen inhalers used in intensive care units are designed for a flow rate of 15 l/min maximum, which is in any case less than the ARF patient's inspiration flow. Besides, insufficient moistening and warming of a respiratory mixture might cause airways mucous membrane drying and sense of discomfort in patients who may need an additional oxygen feeding [7].

When therapy utilizing low-flow devices are not enough to maintain adequate gas exchange, noninvasive mask ventilation (NIPPV) is used [8, 9]. Due to creation of positive pressure in airways, it assists opening of collapsed alveoli, reduction of functional dead space, and increase of the ventilation surface of lungs; it also allows keeping alveoli opened during the expiration phase due to positive end-expiratory pressure. This method is a recognized 'gold standard' of ARF management during cardiogenic pulmonary edema and a proven effective noninvasive method of ARF treatment facilitating reduction of mortality in COPD patients [10]. Noninvasive ventilation might cause a number of complications such as face skin defects along the mask contour, aerophagy, tearing. Considerable leakage of respiratory mixture from the breathing circuit that sometimes reaches 90–95%, impossibility of adequate moistening of the respiratory mixture, sense of discomfort in patients for whom this method of respiratory support is applied can be regarded the method drawbacks, too. In 20% of cases approximately it is impossible to carry out noninvasive positive-pressure mask ventilation for many reasons including patient's poor compliance [9, 11, 23].

Relatively recently, high-flow ventilation (HFV) through a nasal cannula (High-Flow Nasal Cannula — HFNC), which was first mentioned in literature in 2001, came into use in the treatment of acute respiratory failure [12]. HFNC was developed for treatment of apnea in premature infants, but now it becomes increasingly more popular for ARF in adult patients due to its convenience of usage, high efficacy, and patients' tolerance to this therapy. The machines and breathing circuit for high-flow ventilation provide not only high flow rate (up to 60 l/min), but also efficient moistening and warming of the gas mixture with the capability of regulating oxygen fraction therein. High flow and adequate moistening of the respiratory mixture assures a number of positive effects such as: carbon dioxide 'washout' from the dead space [13, 14], maintenance of continuous positive pressure in airways

комфорта у пациентов, у которых применяется данный метод респираторной поддержки. Приблизительно в 20% случаев провести неинвазивную масочную вентиляцию с положительным давлением не представляется возможным по многим причинам, в том числе из-за сниженной комплаентности пациента [9, 11, 12].

Относительно недавно в лечении острой дыхательной недостаточности стала использоваться высокопоточная вентиляция (БПВ) через назальную канюлю (High-Flow Nasal Cannula — HFNC), первые упоминания о которой появились в литературе в 2001 году [13]. Она была разработана для лечения апноэ недоношенных детей, однако в настоящее время приобретает все большую популярность при лечении ОДН у взрослых пациентов по причине удобства использования, высокой эффективности и толерантности пациентов к проводимой терапии. Аппараты и дыхательный контур для высокопоточной вентиляции обеспечивают не только высокую скорость потока (до 60 л/мин), но и эффективное увлажнение и согревание газовой смеси с возможностью регуляции фракции кислорода в ней. Высокий поток и адекватное увлажнение дыхательной смеси обеспечивает ряд положительных эффектов, таких как: «вымывание» углекислого газа из мертвого пространства [14, 15], обеспечение постоянного положительного давления в дыхательных путях [15, 16], относительно постоянной фракции кислорода во вдыхаемой смеси [17], а также сохранение и улучшение функции мукоцилиарного эпителия [18]. Большое количество исследований, проведенных у различных категорий пациентов, показали, что высокопоточная вентиляция является эффективным и хорошо переносимым методом неинвазивной респираторной поддержки при дыхательной недостаточности различного генеза [19–21].

Следует отметить, что в литературе нет единого мнения об эффективности различных методов респираторной поддержки, а в кардиохирургии эта проблема изучена недостаточно.

Цель исследования: сравнительная оценка влияния на газообмен ингаляции кислорода через маску с предварительным объемом, неинвазивной масочной вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях и высокопоточной вентиляции легких при постэкстубационной дыхательной недостаточности у кардиохирургических больных.

Материал и методы

В исследование включили 52 пациентов (30 мужчин и 22 женщины) после кардиохирургического вмешательства возрастом 61 (55–67) лет с дыхательной недостаточностью в послеоперационном периоде, наблюдавшейся после прекращения ИВЛ

[14, 15], a relatively constant oxygen fraction in the inhaled mixture [16], preservation and improvement of the mucociliary epithelium function [17]. A great number of investigations carried out in different categories of patients have shown that high-flow ventilation is an efficient and well-tolerated method of noninvasive respiratory support during respiratory failure of various origins [19–21].

It should be noted that there is no consensus in literature about efficacy of different respiratory support methods and in cardiac surgery this problem is understudied.

Purpose of the study: a comparative assessment of the influence rendered on gas exchange by oxygen inhalation through a mask with a pre-volume bag, noninvasive airways positive pressure mask ventilation, and high-flow ventilation during post-extubation respiratory failure in cardiac surgical patients.

Materials and Methods

52 patients (30 men and 22 women) after cardiac surgical intervention, aged 61 (55–67) years, suffering from post-operative respiratory failure observed after ALV termination and tracheal extubation were included in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Federal State Budgetary Scientific Institution.

Distribution of patients by types of operative intervention is given in table 1.

The inclusion criteria were: age older than 18 years, completed cardiac surgery, postoperative tracheal extubation, mild or moderate postoperative respiratory failure ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ at air ≤ 300 mm Hg or $\text{SpO}_2 \leq 88\%$). The exclusion criteria were: acute postoperative mental disturbance (delirium, psychosis), compromised nasal breathing, diaphragm paresis, pneumo-, hydro-, or hemothorax, elevated intra-abdominal pressure syndrome.

The study included four consecutive stages in the sole group of patients. At the first stage of the study, patients breathed room air without any respiratory support. After that, the noninvasive respiratory support methods under study were applied for 1 hour. The second stage of the study included oxygen inhalation with the help of a face mask with a bag. Then, the patients were transferred to the third stage of the study during which high-flow ventilation (HFNC) was carried out. After gas exchange registration at the third stage, the fourth stage of the study — noninvasive mask ventilation in BiPAP mode (NIPPV) — followed. 1 hour after usage of the above ventilation methods, every patient was consecutively subjected to arterial blood gases test (PaO_2 , PaCO_2), and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ relation was calculated where FiO_2 was the inhaled oxygen fraction. In the course of the study, respiratory rate (RR) and saturation using pulse oximeter (SpO_2) were monitored.

During mask breathing of highly concentrated oxygen (oxygen bag mask), the oxygen flow value was set initially at 7 l/min, which corresponded to the inhaled oxygen fraction of 60% according to the manufacturer's information leaflet. In the most severe cases, the flow rate was increased to 10 l/min, which corresponded to the inhaled oxygen fraction of 80%.

Таблица 1. Виды хирургического вмешательства.

Table 1. Types of surgery.

Type of surgery, quantity of surgery	Mean duration of mechanical ventilation in perioperative period, min
All, <i>n</i> =52	945 (642.5–1545)
Coronary artery bypass	
CPB, <i>n</i> =4	540–645
Non CPB, <i>n</i> =6	530–850
Heart valve surgery, <i>n</i> =13	460–5760
+coronary bypass, <i>n</i> =5	1020–1920
Aortic prosthetics:	
Ascending aorta, <i>n</i> =1	960
Aortic arch, <i>n</i> =10	660–27360
Thoracoabdominal aorta, <i>n</i> =6	1410–4260
Infrarenal aorta, <i>n</i> =1	530
Brachiocephalic branches, <i>n</i> =1	720
Hybrid operation (descending aorta stenting, ascending and aortic arch prosthesis), <i>n</i> =4	825–1290
Lungs neo resection + CAB, <i>n</i> =1	1440

Примечание. Type of surgery — вид хирургического вмешательства; quantity of surgery — число операций; mean duration of mechanical ventilation in perioperative period, min — длительность ИВЛ в периоперационном периоде, мин; all — все; coronary artery bypass — АКШ; CPB — с ИК; non CPB — без ИК; heart valve surgery — клапанные вмешательства; aortic prosthetics — протезирование аорты; aortic arch — дуга аорты; aorta — аорта; ascending — восходящая; thoracoabdominal — торакоабдоминальная; infrarenal — инфраренальная; brachiocephalic branches — брахиоцефальные ветви; hybrid operation (descending aorta stenting, ascending and aortic arch prosthesis) — гибридная операция (стентирование нисходящей аорты, протезирование восходящей и дуги аорты); lungs neo resection + CAB — резекция новообразований легких + АКШ

и экстубации трахеи. Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского.

Распределение больных по видам оперативного вмешательства представили в табл. 1.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет, выполнение кардиохирургического вмешательства, экстубация после операции, наличие дыхательной недостаточности легкой или средней степени тяжести в послеоперационном периоде ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на воздухе ≤ 300 мм рт. ст. или $\text{SpO}_2 \leq 88\%$). Критериями исключения были: развитие острого психического расстройства в послеоперационном периоде (делирий, психоз), затруднение носового дыхания, парез диафрагмы, пневмо-, гидро- или гемоторакс, синдром повышенного внутрибрюшного давления.

Исследование включало 4 последовательных этапа в единственной группе пациентов. На первом этапе исследования пациенты дышали атмосферным воздухом без какой-либо респираторной поддержки. Далее в течение 1 часа применяли исследуемые режимы неинвазивной респираторной поддержки. Второй этап исследования включал ингаляцию кислородом посредством лицевой маски с резервуаром. Затем производили переход на третий этап исследования, в рамках которого производилась высокопоточная вентиляция (ВПВ). После регистрации газообмена на третьем этапе производили переход на четвертый этап исследования — неинвазивную масочную вентиляцию легких (НИМВЛ) в режиме BiPAP. Каждому пациенту последовательно спустя 1 час после использования вышеперечисленных методов вентиляции выполняли анализ газового состава артериальной крови (PaO_2 , PaCO_2) и расчет соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, где FiO_2 — фракция вдыхаемого кислорода. Во время исследования проводили мониторинг частоты дыхательных движений (ЧДД) и сатурации по пульсоксиметру (SpO_2).

При дыхании кислородом через маску высокой концентрации (кислородная маска с резервуаром),

For HFNC, machines feeding pure oxygen at a flow rate of up to 60 l/min, moistener capable of adequate moistening the respiratory mixture with such high flow rate, and a heated breathing circuit providing delivery of conditioned high-flow gas mixture with a specific oxygen concentration therein were used. In 41 patients, HFNC was performed using Airvo-2 machine (Fisher&Paykel, New Zealand), in 11 patients — Hamilton G-5 machine (Hamilton, USA). In 48 patients, HFNC was performed through nasal and in 4 patients — through tracheostomy cannulas.

During HFNC, the initial flow rate was set at 40 l/min and FiO_2 — 40% regardless of the baseline gas exchange parameters. Thereafter, those parameters were chosen for every patient individually depending on the clinical efficacy of the procedure ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaCO_2 , SpO_2 , RR dynamics) and patient's comfort. The optimal flow rate during HFNC was 40 (30–45) l/min, the inhaled oxygen fraction — 49 (40–60)%.

During NIPPV, a naso-oral mask and BiPAP (two-phase pressure) mode modification were used in all patients. In the beginning of procedure, ventilation parameters were set regardless of the initial clinical presentation: positive end-expiratory pressure — 5 cm H_2O , inspiratory pressure — 5 cm H_2O , FiO_2 — 40%. Later, the said parameters were adjusted to achieve the target gas exchange, RR and RV (6–8 ml/kg of the ideal body weight). In our series, the mean optimal positive end-expiratory pressure was equal to 6 (5–8) cm H_2O , the optimal peak inspiratory pressure — 13 (10–17.5) cm H_2O , RV — 7 (6–8) ml/kg. The inhaled oxygen fraction averaged to 50 (45–60)%.

Among the leading reasons for post-extubation respiratory failure, the following should be noted: functional atelectasis (26 patients), exacerbation of chronic obstructive lung disease (7 patients), mild acute respiratory distress syndrome (6 patients), pulmonary circulation hypervolemia (5 patients), nosocomial pneumonia (4 patients), pulmonary fibrosis (3 patients), lithicosis (1 patient).

Statistical analysis of data was carried out by Statistica 8.0 software. All data were checked for numbers distribution normality by Kolmogorov-Smirnov and

величину потока кислорода исходно выставляли на уровне 7 л/мин, что соответствует фракции вдыхаемого кислорода 60%, согласно информационному листу производителя. В наиболее тяжелых случаях поток увеличивали до 10 л/мин, что соответствует 80% фракции вдыхаемого кислорода.

Для проведения ВПВ использовали аппараты, осуществляющие подачу чистого кислорода с потоком до 60 л/мин, увлажнитель, способный адекватно увлажнять дыхательную смесь с таким высоким потоком, а также дыхательный контур с подогревом, обеспечивающий доставку кондиционированной высокопоточной газовой смеси с определенной концентрацией кислорода в ней. У 41 пациента ВПВ проводили с помощью аппарата Airvo-2 (Fisher&Paykel, Новая Зеландия) у 11 пациентов с помощью аппарата Hamilton G-5 (Hamilton, США). У 48 больных ВПВ проводили через назальные, у 4 — через трахеостомические канюли.

При проведении ВПВ начальную скорость потока выставляли на уровне 40 л/мин, а FiO_2 — 40%, независимо от исходных параметров газообмена. Далее эти параметры подбирали для каждого пациента индивидуально в зависимости от клинической эффективности процедуры (динамики показателей $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaCO_2 , SpO_2 , ЧДД) и комфорта пациента. Оптимальная величина потока при ВПВ составила 40 (30–45) л/мин, фракция вдыхаемого кислорода — 49 (40–60)%.

При проведении НИМВЛ во всех случаях использовали носо-ротовую маску и модификацию режима BiPAP (двухфазного давления). Параметры вентиляции в начале процедуры выставляли независимо от исходной клинической картины — ПДКВ 5 см H_2O , инспираторное давление — 5 см H_2O , FiO_2 — 40%. Далее указанные параметры регулировали для достижения целевого газообмена, ЧД и ДО (6–8 мл/кг идеальной массы тела). Среднее оптимальное ПДКВ составило 6 (5–8) см H_2O , оптимальное пиковое давление вдоха — 13 (10–17,5) см H_2O , ДО — 7 (6–8) мл/кг. Фракция вдыхаемого кислорода в среднем равнялась 50 (45–60)%.

Среди ведущих причин постэкстубационной дыхательной недостаточности следует отметить: дистензионные ателектазы (26 пациентов), обострение хронической обструктивной болезни легких (7 пациентов), ОРДС легкой степени тяжести (6 пациентов), гиперволемию малого круга кровообращения (5 пациентов), внутрибольничная пневмония (4 пациента), пневмофиброз (3 пациента), пневмокониоз (1 пациент).

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Все данные проверены на нормальность распределения чисел с учетом критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для сравнения нормальных распределений использовался *t*-критерий Стьюдента, для ненормальных — критерий Вилкоксона или точный критерий Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. В зависимости от вида распределения количественные данные представили как среднее арифметическое $\pm$ среднее квадратичное отклонение в случаях нормального распределения и как *Me* (25–75) — медиана (верхний и нижний квартили) в случаях ненормального распределения.

Shapiro–Wilk tests. For comparison of normal distributions, Student's *t*-test was used; for a distribution distinct from the normal one the Wilcoxon test or Fisher's exact test were employed. Differences were judged reliable at $P < 0.05$. Depending on the type of distribution, quantitative data were presented as the arithmetic mean $\pm$ root-mean-square deviation in cases of normal distribution, and as *Me* (25–75) — median (upper and lower quartiles) — in cases of distribution distinct from the normal one.

Results and Discussion

Compared to room air breathing, all respiratory support methods resulted in statistically significant elevation of PaO_2 and SpO_2 (tables 2, 3, fig. 1). During HFNC and NIPPV, the increment of those indices was approximately similar and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ration and SpO_2 were reliably higher than during oxygen inhalation through a mask with a pre-volume bag.

During oxygen mask inhalation, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was equal to 171 (137–243) mm Hg. Transition to HFNC therapy was accompanied with increase of this index to 235 (183–305) mm Hg ($P = 0.00004$), and to NIPPV — to 228 (180–288) mm Hg ($P = 0.000028$). Hence, both methods of assisted ventilation were considerably more efficient than inhalation though a mask with a bag and improved the oxygenating function of lungs almost similarly (differences between them were statistically insignificant, $P = 0.6$). Saturation according to pulse oximeter (SpO_2) reliably increased both in the comparison of oxygen inhalation through a face mask versus HFNC and NIPPV: 95 (93–98)% against 98 (96–99)% and 97 (95–98)%, $P = 0.000006$ and $P = 0.000069$, respectively, and in the comparison of HFNC versus NIPPV (98 (96–99)% and 97 (95–98)%, $P = 0.022$). Arterial carbon dioxide saturation during therapy using a mask with a bag was reliably higher than during air breathing — 41 (37–44) and 38 (34–42), respectively, $P = 0.0017$, i.e. the mask with a bag facilitated CO_2 accumulation. At the same time, there was no reliable difference between PaCO_2 in case of air and PaCO_2 during high-flow ventilation — 38 (34–42) and 37 (33–39), respectively ($P = 0.088$). Upon transition from breathing through a mask with a bag to assisted ventilation, PaCO_2 lowered to 10% ($P = 0.000001$) during HFNC and by 7% ($P = 0.0015$) following the NIPPV. During HFNC, a reliably lower PaCO_2 than during NIPPV ($P = 0.0034$) was recorded, which evidenced better carbon dioxide elimination by means of high flow.

A mask with a bag did not result in a lower respiratory rate. However, reliable RR differences were found during room air breathing or usage of mask with a bag compared to high-flow ventilation — 20 (16–26) respirations/minute, 20 (16–24) respirations/minute, and 16 (12–20) respirations/minute, $P = 0.0$ and $P = 0.0$, respectively). In case of RR increase over 18 per minute during mask use, there was no reliable difference between RR decrease

Таблица 2. Респираторные показатели в зависимости от метода вспомогательной вентиляции.
Table 2. Respiratory parameters depending on the method of noninvasive ventilation.

Parameters	Values of parameters on the stage of study			
	Room air 1 st	Mask with pre-volume bag 2 nd	HFNC 3 rd	NIPPV 4 th
PaO ₂ , mmHg	63 (59–68)	94 (80–126)	104 (88–120)	111 (88–133)
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	303 (283–324)	171 (137–243)	235 (183–305)	228 (180–288)
SpO ₂ , %	86 (84–88)	95 (93–98)	98 (96–99)	97 (95–98)
PaCO ₂ , mmHg	38 (34–42)	41 (37–44)	37 (33–39)	38 (36–42)
RR, bpm	20 (16–26)	20 (16–24)	16 (12–20)	18 (16–20)

Примечание. Для таблиц 1, 2: Parameters — показатели; values of ... on the stage of study — значения... на этапах исследования. Для табл. 1, рис: room air — воздух; mask with pre-volume bag — маска с предварительным объемом; HFNC — высокопоточная вентиляция; NIPPV — неинвазивная масочная вентиляция; RR, bpm — ЧДД, в мин.

Таблица 3. Значения достоверности (*p*) при сравнении исследуемых групп пациентов.
Table 3. Values of authenticity (*P*) comparing the groups of patients.

Parameters	<i>P</i>					
	1 st –2 nd	1 st –3 rd	1 st –4 th	2 nd –3 rd	2 nd –4 th	3 rd –4 th
PaO ₂ , mmHg	0.0	0.0	0.000001	0.51	0.026	0.24
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	0.0	0.000045	0.000097	0.00004	0.000028	0.6
SpO ₂ , %	0.0	0.0	0.0	0.000006	0.000069	0.022
PaCO ₂ , mmHg	0.0017	0.088	0.58	0.000001	0.0015	0.0034
RR, bpm	0.053	0.0	0.0031	0.0	0.018	0.016

Результаты и обсуждение

По сравнению с дыханием атмосферным воздухом все методы респираторной поддержки приводили к статистически значимому повышению PaO₂ и SpO₂ (табл. 2, 3, рис. 1). Во время ВПВ и НИМВЛ степень прироста этих показателей была приблизительно одинаковой, а соотношение PaO₂/FiO₂ и SpO₂ были достоверно выше, чем при ингаляции кислорода через маску с предварительным объемом.

При ингаляции кислорода через кислородную маску соотношение PaO₂/FiO₂ составляло 171 (137–243) мм рт. ст. Переход на терапию ВПВ сопровождался увеличением этого показателя до 235 (183–305) мм рт. ст. ($p=0,00004$), а на НИМВЛ — до 228 (180–288) мм рт. ст. ($p=0,000028$). Таким образом, оба метода вспомогательной вентиляции были значительно эффективнее, чем ингаляция через маску с мешком и улучшали оксигенирующую функцию легких практически в одинаковой степени (различия между ними были статистически незначимыми, $p=0,6$). Сатурация по пульсоксиметру (SpO₂) достоверно увеличивалась как при сравнении ингаляции кислородом через лицевую маску с ВПВ и НИМВЛ: 95 (93–98)% против 98 (96–99)% и 97 (95–98)%, $p=0,000006$ и $p=0,000069$ соответственно, так и при сравнении ВПВ с НИМВЛ (98 (96–99)% и 97 (95–98)%, $p=0,022$). Насыщение артериальной крови углекислым газом при терапии маской с мешком было достоверно выше, чем на воздухе — 41 (37–44) и 38 (34–42) соответственно, $p=0,0017$, т. е. маска с мешком способствовала накоплению CO₂. В то же время не было достоверного различия между PaCO₂ на воздухе и PaCO₂ при высокопоточной вентиляции — 38 (34–42) и 37 (33–39) соответственно, $p=0,088$). PaCO₂ при переходе с

during high-flow therapy and NIPPV — Δ RR (mask-HFNC) = 3 (0–7) respirations/minute, Δ RR (mask-NIPPV) = 3 (0–10) respirations/minute, $P=0.96$. At baseline mask RR ≥ 25 per minute, no reliable difference was found between RR decrease during usage of high-flow therapy and NIPPV — Δ RR (mask-HFNC) = 7 (0–12) respirations/minute, Δ RR (mask-NIPPV) = 10 (2–13) respirations/minute, $P=0.39$, either. However, high-flow ventilation reliably better assisted RR decrease compared to non-invasive mask ventilation: 16 (12–20) against 18 (16–20) respirations/minute, $P=0.016$ (fig. 2).

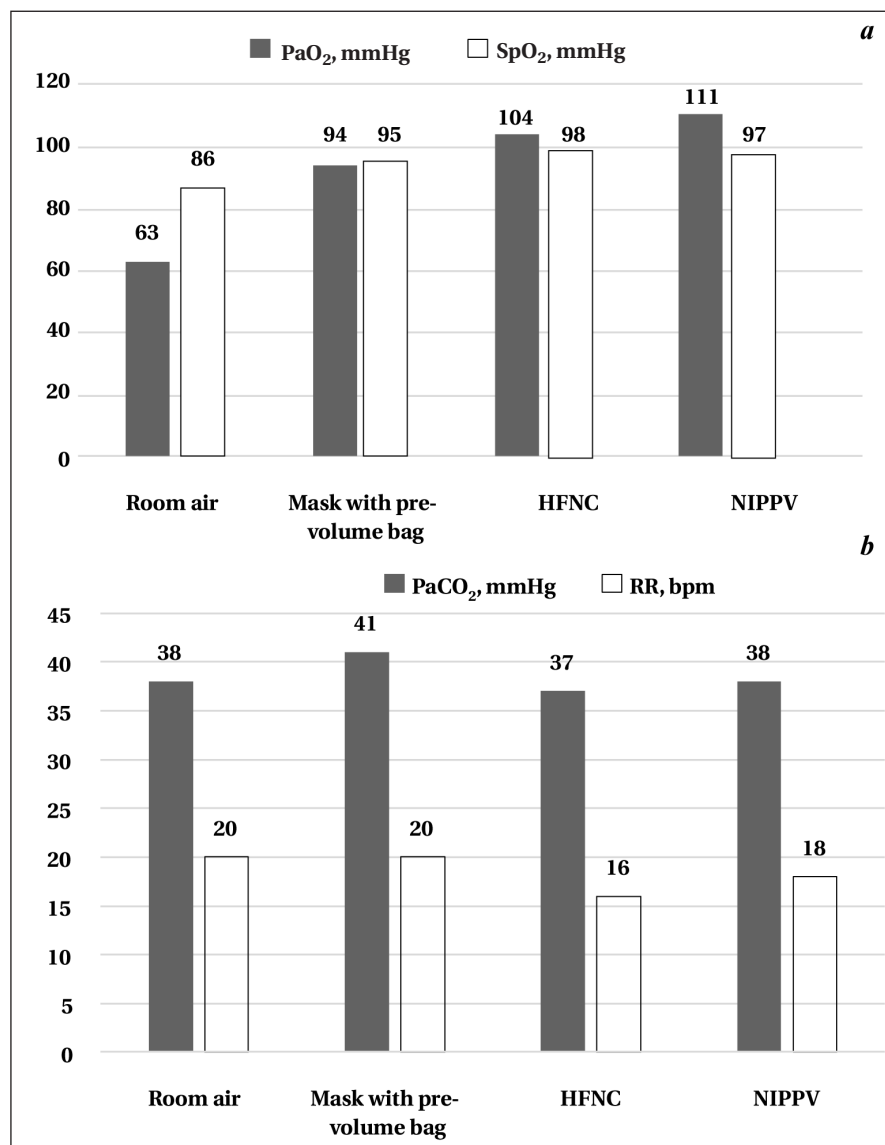
It should be noted that in a number of cases, patients developed a significant sense of discomfort from the performed respiratory support: during HFNC, 1 case (2% of the total number of patients) of therapy intolerance was observed; during NIPPV, 9 cases (18% of the total number of patients) of therapy intolerance were observed, which required return to high-flow ventilation ($P=0.014$).

The presented study was carried out during the early postoperative period in cardiac surgical patients suffering from disturbed oxygenating function of lungs (PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg or SpO₂ < 88% during room air breathing). The undertaken comparison of application of three modes of non-invasive respiratory support in 52 patients has demonstrated that high-flow ventilation is not worse than noninvasive mask ventilation performed in BiPAP mode when considering gas exchange and influence on respiratory rate. Compared to oxygen therapy through a mask with a bag, significant growth of PaO₂/FiO₂ during both noninvasive mask ventilation and high-flow ventilation (by 27% and 25%, respectively) was achieved. This disagrees with findings of limited number of studies, in which any significant difference regarding the gas exchange and RR between

дыхания через маску с резервуаром на вспомогательные методы вентиляции снижалось, в среднем, на 10% ($p=0,000001$) при проведении ВПВ и на 7% ($p=0,0015$) — на фоне НИМВЛ. При ВПВ регистрировали достоверно меньшее PaCO_2 , чем при НИМВЛ ($p=0,0034$), что свидетельствовало о лучшей элиминации углекислого газа посредством высокого потока.

Применение маски с мешком не приводило к снижению частоты дыхания. Однако выявили достоверные различия в ЧДД при дыхании атмосферным воздухом или маской с мешком по сравнению с высокопоточной вентиляцией — 20 (16–26) ДД/мин, 20 (16–24) ДД/мин и 16 (12–20) ДД/мин, $p=0,0$ и $p=0,0$, соответственно). При увеличении ЧДД на маске более 18 в мин не выявили достоверных различий между снижением ЧДД на высокопоточной терапии и НИМВЛ — $\Delta\text{ЧДД}$ (маска-ВПВ) = 3 (0–7) ДД/мин, $\Delta\text{ЧДД}$ (маска-НИМВЛ) = 3 (0–10) ДД/мин, $p=0,96$. При исходном ЧДД на маске ≥ 25 в мин также не выявили достоверных различий между снижением ЧДД на высокопоточной терапии и НИМВЛ — $\Delta\text{ЧДД}$ (маска-ВПВ) = 7 (0–12) ДД/мин, $\Delta\text{ЧДД}$ (маска-НИМВЛ) = 10 (2–13) ДД/мин, $p=0,39$. Однако, высокопоточная вентиляция достоверно лучше способствовала снижению ЧДД по сравнению с неинвазивной масочной вентиляцией легких: 16 (12–20) против 18 (16–20) ДД/мин, $p=0,016$ (рис. 2).

Следует отметить, что в ряде случаев у больных возникало чувство выраженного дискомфорта от проводимой респираторной поддержки — во время ВПВ отмечался 1 случай непереносимости терапии (2% от общего числа больных), во время НИМВЛ отмечалось 9 случаев (18% от общего числа больных) непереносимости терапии, что требовало возврата к



Динамика PaO_2 и SpO_2 (a) и PaCO_2 и ЧДД (b) в зависимости от метода респираторной поддержки.
 PaO_2 and SpO_2 dynamics (a) and changes in PaCO_2 and RR (b) depending on the respiratory support method.

use of a mask with a bag or high-flow ventilation were observed [18, 20]. A number of studies [17, 22, 23, 25] have shown a higher growth of PaO_2 during noninvasive mask ventilation in BiPAP mode compared to high-flow ventilation. Most likely, different findings of studies can be explained by different levels of inspiratory and expiratory pressure employed in different studies. In patients with a higher or two-phase pressure during ventilation in BiPAP mode, higher arterial oxygenation figures are usually obtained. Also, flow values used during HFNC vary between studies. In our series, we chose NIPPV parameters individually for every patient. Thus, a correct comparison with results of other authors could have been possible subject to identical study protocol and similar respiratory support parameters.

высокопоточной вентиляции (различия статистически значимы, $p=0,014$).

Представленное исследование выполнено в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных с нарушением оксигенирующей функции легких ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст. или $\text{SpO}_2 < 88\%$ при дыхании атмосферным воздухом). Проведенное сравнение применения трех режимов неинвазивной респираторной поддержки у 52 пациентов показало, что высокопоточная вентиляция не уступает неинвазивной масочной вентиляции, проводимой в режиме BiPAP по параметрам газообмена и влиянию на частоту дыхания. По сравнению с кислородотерапией через маску с резервуаром мы получили существенный прирост $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ при проведении как неинвазивной масочной вентиляции, так и высокопоточной вентиляции (на 27 и 25%, соответственно). Это отличается от результатов некоторых авторов, которые в рандомизированных исследованиях не получили существенных различий в показателях газообмена и ЧДД при использовании маски с резервуаром и высокопоточной вентиляции [20, 22].

В ряде исследований [12, 18, 23, 24] показан более высокий прирост PaO_2 при неинвазивной масочной вентиляции в режиме BiPAP по сравнению с высокопоточной вентиляцией. Скорее всего, разные результаты исследований можно объяснить различными уровнями давления на вдохе и выдохе, применяемыми разными авторами. У пациентов с более высоким и двухфазным уровнем давления при проведении вентиляции в режиме BiPAP обычно получают более высокие показатели артериальной оксигенации. Также в разных исследованиях варьируют значения потока, применяемые при ВПВ. В нашей серии мы подбирали параметры НИМВЛ индивидуально для каждого пациента. Таким образом, корректное сравнение с результатами других авторов было бы возможным при идентичном протоколе проведения исследования и сходных параметрах респираторной поддержки.

В ряде зарубежных исследований при гипоксической дыхательной недостаточности, не связанной с проведением хирургического вмешательства, были обнаружены преимущества ВПВ по сравнению с другими методами вспомогательной вентиляции. Так, при исследовании пациентов с ХОБЛ, отмечается снижение обструкции дыхательных путей и работы дыхания при проведении ВПВ по сравнению со стандартной оксигенотерапией [25]. У пациентов с ОДН было показано, что газообмен лучше, частота реинтубаций и смертность ниже при проведении ВПВ, чем при стандартной оксигенотерапии и НИМВЛ [18, 24]. Также

In various studies, during hypoxic respiratory failure not related to surgery, HFNC advantages compared to other methods of assisted ventilation were found. The investigation of COPD patients revealed decrease of obstruction of airways and breathing work during HFNC compared to standard oxygen therapy [24]. It has been shown that in ARF patients, gas exchange is better, prevalence of re-intubation and mortality are lower during HFNC than during standard oxygen therapy and NIPPV [17, 25]. It has also been noted that high respiratory rate is an early predictor of HFNC inefficacy [26]. In the study of patients with acute respiratory distress syndrome, the high-flow therapy was not successful in 40% of cases, wherein treatment failure predictors were identified: refractory shock, low $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, high SAPS II score [27]. A high percentage of treatment failure appears to be connected with a severity of the condition of patients included in the study. Taking into account the clinical experience of other researchers, in our work we did not include patients with neurological disorders, pneumothorax, hemo- and hydrothorax, and diaphragm paresis.

Our study has shown reliable difference in PaCO_2 and RR during NIPPV and high-flow ventilation. This agrees with data of a number of authors whose studies [17, 23] have shown a faster elimination of CO_2 during HFNC compared to NIPPV. The transition from oxygen inhalation through a pre-volume mask both to HFNC and to NIPPV led to a statistically reliable decrease of PaCO_2 compared to oxygen therapy by means of a mask with a bag (by 10%, $P=0.000001$ and 7%, $P=0.0015$), which evidenced a more effective elimination of carbon dioxide when this respiratory support method was used. Reliable decrease of respiratory rate upon transition from oxygen inhalation to high-flow ventilation and NIPPV has been also revealed.

Importantly, during NIPPV the sense of discomfort occurred in 9 (18%) patients while high-flow ventilation was well tolerated by 98% patients.

Conclusion

Compared to oxygen inhalation through a high-concentration oxygen face mask, high-flow ventilation and noninvasive mask ventilation lead to a similar positive effect on the oxygenating pulmonary function and gas exchange in cardiac surgical patients suffering from post-extubation respiratory failure.

High-flow ventilation renders a more positive influence on arterial oxygen saturation measured by pulse oximeter, respiratory rate, and CO_2 elimination than noninvasive mask ventilation.

High-flow ventilation causes the sense of discomfort considerably rarer than noninvasive mask ventilation and is better tolerated by patients in general.

было отмечено, что высокая частота дыхания является ранним предиктором неэффективности ВПВ [26]. При исследовании пациентов с ОРДС высокопоточная терапия не приводила к успеху в 40% случаев, причем выявлены предикторы неудачи лечения: рефрактерный шок, низкое соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, высокий балл по шкале SAPS II [27]. Большой процент неудачи лечения, по-видимому, связан с большей тяжестью состояния пациентов, включенных в исследование. Учитывая клинический опыт других исследователей, мы не включали в нашу работу больных с неврологическими нарушениями, пневмотораксом, гемо- гидротораксом и парезом диафрагмы.

При НИМВЛ и высокопоточной вентиляции мы выявили достоверные различия в показателях PaCO_2 и ЧДД. Это соответствует данным ряда авторов, в чьих исследованиях [12, 18] показана более быстрая элиминация CO_2 при ВПВ по сравнению с НИМВЛ. Переход с ингаляции кислорода через маску с предварительным объемом как на ВПВ, так и на НИМВЛ приводил к статистически достоверному снижению PaCO_2 по сравнению с оксигенотерапией посредством маски с мешком (на 10%, $p=0,000001$ и 7%, $p=0,0015$), что свидетель-

ствует о более эффективной элиминации углекислого газа при использовании этого метода респираторной поддержки. Также обнаружили достоверное снижение частоты дыхания при переходе от ингаляции кислорода к высокопоточной вентиляции и НИМВЛ.

Важно отметить, что при проведении НИМВЛ чувство дискомфорта возникало у 9 (18%) больных, в то время как высокопоточную вентиляцию хорошо переносили 98% пациентов.

Таким образом, по сравнению с ингаляцией кислородом через лицевую маску высокой концентрации кислорода, высокопоточная вентиляция и неинвазивная масочная вентиляция приводят к сходному положительному эффекту на оксигенирующую функцию легких и газообмен у кардиохирургических больных с постэкстубационной дыхательной недостаточностью.

Высокопоточная вентиляция оказывает более позитивное влияние на измеряемое пульсоксиметром насыщение гемоглобина кислородом, частоту дыхания и элиминацию CO_2 , чем неинвазивная масочная вентиляция легких.

Высокопоточная вентиляция значительно реже, чем неинвазивная масочная вентиляцией легких, вызывает чувство дискомфорта и в целом лучше переносится пациентами.

Литература

1. Azoulay E., Thiery G., Chevret S., Moreau D., Darmon M., Bergeron A., Yang K., Meignin V., Ciroldi M., Le Gall J.R., Tazi A., Schlemmer B. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83 (6): 360–370. DOI: 10.1097/01.md.0000145370.63676.fb. PMID: 15525848
2. Linko R., Okkonen M., Pettila J., Parviainen I., Ruokonen E., Tenhunen J., Ala-Kokko T., Varpula T.; FINNALI-study group. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2009; 35 (8): 1352–1361. DOI: 10.1007/s00134-009-1519-z. PMID: 19526218
3. Duan J., Han X., Bai L., Zhou L., Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 192–199 DOI 10.1007/s00134-016-4601-3. PMID: 27812731
4. Yamagishi T., Ishikawa S., Ohtaki A., Takahashi T., Koyano T., Ohki S., Sakata S., Murakami J., Hasegawa Y., Morishita Y. Postoperative oxygenation following coronary artery bypass grafting. A multivariate analysis of perioperative factors. *J Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2000 Apr; 41 (2): 221–225. PMID: 10901525
5. Filsoofi F.I., Rahmanian P.B., Castillo J.G., Chikwe J., Adams D.H. Logistic risk model predicting postoperative respiratory failure in patients undergoing valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34 (5): 953–959. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.07.061. PMID: 18835184
6. Dabbagh A., Esmailian F., Aranki S. (eds.). Postoperative Critical Care for Adult Cardiac Surgical Patients. Second Edition. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018: 334–337. ISBN: 978-3-319-75746-9. DOI: 10.1007/978-3-319-75747-6
7. Papazian L., Corley A., Hess D., Fraser J.F., Frat J.P., Guittion C., Jaber S., Maggiore S.M., Nava S., Rello J., Ricard J.D., Stephan F., Trisolini R., Azoulay E. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (9): 1336–1349. DOI: 10.1007/s00134-016-4277-8. PMID: 26969671
8. Curley G.F., Laffy J.G., Zhang H., Slutsky A.S. Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure-high flow nasal cannula oxygen or non-invasive ventilation? *J Thorac Dis*. 2015; 7 (7): 1092–1097. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.18. PMID: 26380720
9. Ozsancak Ugurlu A., Sidhom S.S., Khodabandeh A., Jeong M., Mohr C., Lin D.Y., Buchwald I., Bahady I., Wengryn J., Maheshwari V., Hill N.S. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. *Chest*. 2014; 145 (5): 964–971. DOI: 10.1378/chest.13-1707. PMID: 24480997
10. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у больных ХОБЛ, госпитализированных в стационар. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 6–19. DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-6-19
11. Zhu G.F., Wang D.J., Liu S., Jia M., Jia S.J. Efficacy and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute res-

References

1. Azoulay E., Thiery G., Chevret S., Moreau D., Darmon M., Bergeron A., Yang K., Meignin V., Ciroldi M., Le Gall J.R., Tazi A., Schlemmer B. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83 (6): 360–370. DOI: 10.1097/01.md.0000145370.63676.fb. PMID: 15525848
2. Linko R., Okkonen M., Pettila J., Parviainen I., Ruokonen E., Tenhunen J., Ala-Kokko T., Varpula T.; FINNALI-study group. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2009; 35 (8): 1352–1361. DOI: 10.1007/s00134-009-1519-z. PMID: 19526218
3. Duan J., Han X., Bai L., Zhou L., Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 192–199 DOI 10.1007/s00134-016-4601-3. PMID: 27812731
4. Yamagishi T., Ishikawa S., Ohtaki A., Takahashi T., Koyano T., Ohki S., Sakata S., Murakami J., Hasegawa Y., Morishita Y. Postoperative oxygenation following coronary artery bypass grafting. A multivariate analysis of perioperative factors. *J Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2000 Apr; 41 (2): 221–225. PMID: 10901525
5. Filsoofi F.I., Rahmanian P.B., Castillo J.G., Chikwe J., Adams D.H. Logistic risk model predicting postoperative respiratory failure in patients undergoing valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34 (5): 953–959. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.07.061. PMID: 18835184
6. Dabbagh A., Esmailian F., Aranki S. (eds.). Postoperative Critical Care for Adult Cardiac Surgical Patients. Second Edition. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018: 334–337. ISBN: 978-3-319-75746-9. DOI: 10.1007/978-3-319-75747-6
7. Papazian L., Corley A., Hess D., Fraser J.F., Frat J.P., Guittion C., Jaber S., Maggiore S.M., Nava S., Rello J., Ricard J.D., Stephan F., Trisolini R., Azoulay E. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (9): 1336–1349. DOI: 10.1007/s00134-016-4277-8. PMID: 26969671
8. Curley G.F., Laffy J.G., Zhang H., Slutsky A.S. Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure-high flow nasal cannula oxygen or non-invasive ventilation? *J Thorac Dis*. 2015; 7 (7): 1092–1097. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.18. PMID: 26380720
9. Ozsancak Ugurlu A., Sidhom S.S., Khodabandeh A., Jeong M., Mohr C., Lin D.Y., Buchwald I., Bahady I., Wengryn J., Maheshwari V., Hill N.S. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. *Chest*. 2014; 145 (5): 964–971. DOI: 10.1378/chest.13-1707. PMID: 24480997
10. Avdeev S.N. Non-invasive ventilation in patients hospitalized with COPD. Bulletin of Siberian medicine. *Byulleten sibirskoy mediciny*. 2017; 16 (2): 6–19. [In Russ.] DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-6-19
11. Zhu G.F., Wang D.J., Liu S., Jia M., Jia S.J. Efficacy and safety of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respi-

- piratory failure after cardiac surgery. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126 (23): 4463–4469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131704 PMID: 24286408.
12. Stephan F, Barrucand B., Petit P, Rézaiguia-Delclaux S., Médard A., Delannoy B., Cosserant B., Flicoteaux G., Imbert A., Pilorge C., Bérard L.; BiPOP Study Group. High-flow nasal cannula oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313: 2331–2339. DOI: 10.1001/jama.2015.5213. PMID: 25980660
 13. Sreenan C., Lemke R.P., Hudson-Mason A., Osioviich H. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2001 May; 107 (5):1081–1083. DOI: 10.1542/peds.107.5.1081. PMID: 11331690
 14. Roca O., Hernandez G., Diaz-Lobato S., Carratala J.M., Gutierrez R.M., Masclans J.R., Spanish Multidisciplinary Group of High Flow Supportive Therapy in Adults (HiSpaFlow). Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 109. DOI: 10.1186/s13054-016-1263-z. PMID: 27121707
 15. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care*. 2015; 3 (1): 15. DOI: 10.1186/s40560-015-0084-5. PMID: 25866645
 16. Riera J., Pérez P., Cortés J., Roca O., Masclans J.R., Rello J. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care*. 2013; 58: 589–596. DOI: 10.4187/respcare.02086. PMID: 23050520
 17. Chanques G., Contantini J.M., Sauter M., Jung B., Sebbane M., Verzilli D. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009; 35 (6): 996–1003. DOI: 10.1007/s00134-009-1456-x. PMID: 19294365
 18. Maggiore S.M., Idone F.A., Vaschetto R., Festa R., Cataldo A., Antonicelli F., Montini L., De Gaetano A., Navalesi P., Antonelli M. Nasal high-flow oxygen versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190: 282–288. DOI: 10.1164/rccm.201402-0364OC. PMID: 25003980
 19. Lee J.H., Rehder K.J., Williford L., Cheifetz I.M., Turner D.A. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 247–257. DOI: 10.1007/s00134-012-2743-5. PMID: 23143331
 20. Hernandez G., Vaquero C., Gonzalez P., Subira C., Frutos-Vivar F., Rialp G., Laborda C., Colinas L., Cuenca R., Fernández R. Effect of Postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315 (13): 1354–1361. DOI: 10.1001/jama.2016.2711. PMID: 26975498
 21. Parke R., McGuinness S., Dixon R., Jull A. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*. 2013; 111 (6): 925–931. DOI: 10.1093/bja/aet262. PMID: 23921199
 22. Tiruvoipati R., Lewis D., Haji K., Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *J. Crit. Care*. 2010; 25: 463–468. DOI: 10.1016/j.jccr.2009.06.050. PMID: 19781896
 23. Schwaiblmair N., Berg B., Blumenstock G., Haap M., Hetzel J., Riessen R. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC Anesthesiol*. 2014; 14: 66. DOI: 10.1186/1471-2253-14-66. PMID: 25110463
 24. Frat J.P., Thille A.W., Mercat A., Girault C., Ragot S., Perbet S., Prat G., Boulain T., Morawiec E., Cottéreau A., Devaquet J., Nseir S., Razazi K., Mira J.P., Argaud L., Chakarian J.C., Ricard J.D., Wittebole X., Chevalier S., Herblant A., Fartoukh M., Constantin J.M., Tonnelier J.M., Pierrot M., Mathonnet A., Béduneau G., Deléage-Métreau C., Richard J.C., Brochard L., Robert R.; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015; 372 (23): 2185–2196. DOI: 10.1056/NEJMoa1503326. PMID: 25981908
 25. McGinley B.M., Patil S.P., Kirkness J.P., Smith P.L., Schwartz A.R., Schneider H. A nasal cannula can be used to treat obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 15; 176 (2): 194–200. DOI: 10.1164/rccm.200609-1336OC. PMID: 17363769
 26. Sztrymf B., Messika J., Bertrand F., Hurel D., Leon R., Dreyfuss D., Ricard J.D. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med*. 2011; 37: 1780–1786. DOI: 10.1007/s00134-011-2354-6. PMID: 21946925
 27. Messika J., Ben Ahmed K., Gaudry S., Miguel-Montanes R., Rafat C., Sztrymf B., Dreyfuss D., Ricard J.D. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: A 1-year observational study. *Respir Care* 2015; 60: 162–169 DOI: 10.4187/respcare.03423 PMID: 25371400
 - ratory failure after cardiac surgery. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126 (23): 4463–4469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131704 PMID: 24286408
 12. Stephan F, Barrucand B., Petit P, Rézaiguia-Delclaux S., Médard A., Delannoy B., Cosserant B., Flicoteaux G., Imbert A., Pilorge C., Bérard L.; BiPOP Study Group. High-flow nasal cannula oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313: 2331–2339. DOI: 10.1001/jama.2015.5213. PMID: 25980660
 13. Sreenan C., Lemke R.P., Hudson-Mason A., Osioviich H. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2001 May; 107 (5):1081–1083. DOI: 10.1542/peds.107.5.1081. PMID: 11331690
 14. Roca O., Hernandez G., Diaz-Lobato S., Carratala J.M., Gutierrez R.M., Masclans J.R., Spanish Multidisciplinary Group of High Flow Supportive Therapy in Adults (HiSpaFlow). Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 109. DOI: 10.1186/s13054-016-1263-z. PMID: 27121707
 15. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care*. 2015; 3 (1): 15. DOI: 10.1186/s40560-015-0084-5. PMID: 25866645
 16. Riera J., Pérez P., Cortés J., Roca O., Masclans J.R., Rello J. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care*. 2013; 58: 589–596. DOI: 10.4187/respcare.02086. PMID: 23050520
 17. Chanques G., Contantini J.M., Sauter M., Jung B., Sebbane M., Verzilli D. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009; 35 (6): 996–1003. DOI: 10.1007/s00134-009-1456-x. PMID: 19294365
 18. Maggiore S.M., Idone F.A., Vaschetto R., Festa R., Cataldo A., Antonicelli F., Montini L., De Gaetano A., Navalesi P., Antonelli M. Nasal high-flow oxygen versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190: 282–288. DOI: 10.1164/rccm.201402-0364OC. PMID: 25003980
 19. Lee J.H., Rehder K.J., Williford L., Cheifetz I.M., Turner D.A. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 247–257. DOI: 10.1007/s00134-012-2743-5. PMID: 23143331
 20. Hernandez G., Vaquero C., Gonzalez P., Subira C., Frutos-Vivar F., Rialp G., Laborda C., Colinas L., Cuenca R., Fernández R. Effect of Postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315 (13): 1354–1361. DOI: 10.1001/jama.2016.2711. PMID: 26975498
 21. Parke R., McGuinness S., Dixon R., Jull A. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*. 2013; 111 (6): 925–931. DOI: 10.1093/bja/aet262. PMID: 23921199
 22. Tiruvoipati R., Lewis D., Haji K., Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *J. Crit. Care*. 2010; 25: 463–468. DOI: 10.1016/j.jccr.2009.06.050. PMID: 19781896
 23. Schwaiblmair N., Berg B., Blumenstock G., Haap M., Hetzel J., Riessen R. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC Anesthesiol*. 2014; 14: 66. DOI: 10.1186/1471-2253-14-66. PMID: 25110463
 24. Frat J.P., Thille A.W., Mercat A., Girault C., Ragot S., Perbet S., Prat G., Boulain T., Morawiec E., Cottéreau A., Devaquet J., Nseir S., Razazi K., Mira J.P., Argaud L., Chakarian J.C., Ricard J.D., Wittebole X., Chevalier S., Herblant A., Fartoukh M., Constantin J.M., Tonnelier J.M., Pierrot M., Mathonnet A., Béduneau G., Deléage-Métreau C., Richard J.C., Brochard L., Robert R.; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015; 372 (23): 2185–2196. DOI: 10.1056/NEJMoa1503326. PMID: 25981908
 25. McGinley B.M., Patil S.P., Kirkness J.P., Smith P.L., Schwartz A.R., Schneider H. A nasal cannula can be used to treat obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 15; 176 (2): 194–200. DOI: 10.1164/rccm.200609-1336OC. PMID: 17363769
 26. Sztrymf B., Messika J., Bertrand F., Hurel D., Leon R., Dreyfuss D., Ricard J.D. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med*. 2011; 37: 1780–1786. DOI: 10.1007/s00134-011-2354-6. PMID: 21946925
 27. Messika J., Ben Ahmed K., Gaudry S., Miguel-Montanes R., Rafat C., Sztrymf B., Dreyfuss D., Ricard J.D. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: A 1-year observational study. *Respir Care* 2015; 60: 162–169 DOI: 10.4187/respcare.03423 PMID: 25371400

Поступила 17.03.19

Received 17.03.19

Состояние иммунитета и его влияние на частоту развития полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце

Е. А. Партылова¹, Ю. И. Петрищев¹, И. В. Кудрявцев², О. Г. Малкова¹, А. Л. Левит¹

¹ Свердловская Областная Клиническая Больница №1,
Россия, 62000, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

² Институт экспериментальной медицины, Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава России,
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Immunity and Its Effect on the Incidence of Multiple Organ Failure in Patients after the Heart Surgery

Elena A. Partylova¹, Yuri I. Petrishchev¹,
Igor V. Kudryavtsev², Olga G. Malkova¹, Alexander L. Levit¹

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1 185 Volgogradskaya Str., 62000 Yekaterinburg, Russia

² Experimental Medicine Institute, I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Academician Pavlova Str., 197376 Saint Petersburg, Russia

Цель исследования — выявить компоненты иммунитета, позволяющие предсказать развитие полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце.

Материал и методы. В исследование включили 40 пациентов, оперированных в плановом порядке. Критерием включения служило наличие показаний для проведения кардиохирургического вмешательства. Критерием исключения — наличие у пациентов инфекционного эндокардита. До операции и через 24 часа исследовали общий анализ крови, с подсчетом количества лейкоцитов и лимфоцитов, фенотип иммунокомпетентных клеток с использованием моноклональных антител, а также проводили количественную оценку компонентов комплемента 3 и 4, и прокальцитонина. Всем пациентам проводили оценку полиорганной недостаточности (ПОН) с использованием шкалы SOFA.

Результаты. Результаты показали, что кардиохирургическое вмешательство приводило к развитию ПОН, статистически значимым разнонаправленным изменениям как в количественном, так и в качественном составе всех клеток иммунной системы, значимому изменению концентрации C3 и C4 компонентов каскада комплемента и плазменного содержания прокальцитонина. При проведении ROC анализа выявили, что относительное содержание моноцитов менее 7,1% от количества лейкоцитов так же, как и абсолютное содержание моноцитов с фенотипом CD14+HLA-DR+ менее $0,32 \times 10^9/\text{л}$ в дооперационном периоде, и концентрация C3 компонента комплемента менее 0,52 г/л также, как и максимальный балл SOFA в послеоперационном периоде являлись предикторами развития ПОН в послеоперационном периоде.

Заключение. Компоненты врожденного иммунитета позволяют раньше, чем шкала SOFA построить прогноз исхода операций на сердце.

Ключевые слова: моноциты; компоненты каскада комплемента; фенотип CD14+HLA-DR+; врожденный иммунитет; SOFA

The purpose of the study is to identify the components of immunity, which might predict the development of multiple organ failure in patients after heart surgery.

Material and methods. The study included 40 patients who were operated in cardiac surgery Department. The inclusion criteria were the presence of indications for cardiac surgery. The exclusion criteria were the presence of infective endocarditis in patients. Before the operation and after 24 hours we studied the blood level of leukocytes and lymphocytes. We analyzed the phenotype of immune cells using monoclonal antibodies, serum levels of procalcitonin and C3 and C4 complement components. All patients were evaluated for multiple organ dysfunction (MOD) using the SOFA scale.

The results showed that cardiac surgery leads to the development of MOD, statistically significant multidirectional changes in both quantitative and qualitative composition of all cells of the immune system,

Адресс для корреспонденции:

Юрий Иванович Петрищев
E-mail: jurpetr76@rambler.ru

Correspondence to:

Yuri I. Petrishchev
E-mail: jurpetr76@rambler.ru

significant changes in the level of C3 and C4 components of the cascade of complement and plasma level of pro-calcitonin. ROC analysis was revealed that the relative content of monocytes is less than 7.1% of the number of leukocytes as well as the absolute content of monocytes with the CD14 + HLA-DR + phenotype less than $0.32 \times 10^9/l$ in the preoperative period, and the C3 level of the complement component less than 0.52 g/l, as well as the maximum SOFA score in the postoperative period, were the best predictors of MOD after the procedures.

Conclusion. The components of innate immunity make it possible to predict the complication of the cardiac surgery, earlier than the SOFA scale.

Keywords: Monocytes; components of the complement cascade; phenotype CD14 + HLA-DR +; innate immunity; SOFA

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-32-41

Введение

Синдром полиорганной недостаточности (ПОН), хотя и был описан относительно недавно, выявлялся у пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) в течение нескольких десятилетий. Это синдром, при котором более чем одна система органов выходит из строя. При этом отказ этих систем может быть и не связан с первоначальным повреждением или заболеванием, по причине которого пациент был помещен в ОРИТ. ПОН является основной причиной и смертности в современной практике интенсивной терапии. Патофизиология ПОН полностью не известна, но многие данные указывают на то, что во время первоначального повреждения инициируется цепь событий, которая приводит к активации нескольких эндогенных метаболических путей и развитию системной воспалительной реакции (СВР) и ПОН [1, 2]. Никакая терапия не оказалась полностью эффективной для модулирования этой воспалительной реакции, а также частоты и тяжести ПОН [3]. Возможно, самый важный механизм, лежащий в основе развития ПОН, это иммунная дисрегуляция [4, 5].

Система врожденного иммунитета является первым барьером на пути инфекционного агента при его проникновении в организм [6, 7]. Причем, если нейтрофилы, в основном, отвечают непосредственно за элиминацию патогена, то циркулирующие моноциты, тканевые макрофаги и дендритные клетки играют ключевую роль в запуске клеточных и гуморальных реакций приобретенного иммунитета. Эти две важнейшие популяции клеток обладают способностью не только поглощать и подвергать ограниченному протеолизу чужеродные частицы, но и осуществлять презентацию антигенов Т-лимфоцитам. Более того, активированные фагоцитирующие лейкоциты высвобождают широкий спектр провоспалительных медиаторов, к числу которых относятся различные цитокины, хемокины, производные арахидоновой кислоты, а также оксид азота и различные кислородные радикалы, обладающие мощными провоспа-

Introduction

The syndrome of multiple organ dysfunction (MOD), though described relatively recently, has been identified in patients of intensive care units (ICU) for several decades. It is a syndrome where more than one organ system fails, at that, the failure of those systems might be not related to the initial injury or disease that was the reason for patient's admission to ICU. MOD is the main cause of morbidity and mortality in the contemporary intensive care practice. The pathophysiology of MOD has not been fully studied yet; however, quite a lot of data indicate that the initial injury initiates a chain of events leading to activation of several endogenous metabolic pathways and development of the systemic inflammatory response (SIR) and MOD [1, 2]. No therapy has proven to be fully effective to modulate this inflammatory response or incidence and severity of MOD [3]. The most important mechanism underlying MOD development might probably be immune dysregulation [4, 5].

The innate immunity system is the first barrier on the path of an infective agents at the time of its penetration into the body [6, 7]. Neutrophils are mostly responsible for direct elimination of a pathogen while circulating monocytes, tissue macrophages and dendritic cells play a key role in starting cellular and antibody response of acquired immunity. Those two most significant populations of cells feature the capability of not only absorbing foreign particles and subjecting them to limited proteolysis but performing presentation of antigens to T-lymphocytes. Moreover, activated phagocytizing leukocytes release a wide range of proinflammatory mediators among which there are various cytokines, chemokines, arachidonic acid derivatives as well as nitrogen oxide and different oxygen radicals possessing potent proinflammatory properties. This mechanism aimed at fast and efficient elimination of a pathogen from the body is capable of leading to the inflammatory response generalization and surrounding tissue damage due to a respiratory 'explosion', and to increased permeability of microvasculature vessels [8]. Release of inflammation mediators leads usually to activation of cellular and antibody mechanisms, the main pur-

лительными свойствами. Этот механизм, направленный на быструю и эффективную элиминацию патогена из организма, способен приводить к генерализации воспалительной реакции и повреждению окружающих тканей за счет респираторного «взрыва», а также к повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла [8]. Высвобождение медиаторов воспаления обычно приводит к активации клеточных и гуморальных механизмов, основной целью которых является ограничение воспалительной реакции [9]. Следствием данного процесса является угнетение функциональной активности клеток врожденного и приобретенного иммунитета, что сопровождается снижением эффективности элиминации патогенов и системными нарушениями в работе иммунной системы. Многофакторная иммунодепрессия совместно с СВР предопределяет формирование ПОН. Можно полагать, что тяжелая дисфункция иммунной системы депрессивной направленности оказывается не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, но во многом обеспечивает формирование и прогрессирование этого состояния, способного привести к развитию летального исхода [10–12].

В кардиохирургии предпринимаются единичные попытки использовать моноциты периферической крови больных для прогнозирования течения послеоперационного периода, поскольку изменение популяционного состава моноцитов после операции при отсутствии септических осложнений указывает на выраженность системного воспаления [13–15].

Для клинической оценки тяжести полиорганной недостаточности широко используется шкала SOFA, изначально разработанная для оценки пациентов с абдоминальным сепсисом. На сегодняшний день она хорошо себя зарекомендовала в качестве инструмента для построения прогноза течения послеоперационного периода и у кардиохирургических пациентов [16, 17]. Безусловно, между пациентами с сепсисом и пациентами после плановых кардиохирургических операций существует большая разница. Тем не менее, некоторые исследователи сепсиса считают, что все то, что происходит с пациентом во время операции на сердце, очень сильно напоминает то, что происходит с пациентом, страдающим сепсисом [18, 19]. Более того, они отмечают, что по мере накопления знаний, все больше внимания следует уделять именно исследованию иммунитета у кардиохирургических пациентов [20, 21].

Цель исследования — выявить компоненты иммунитета, позволяющие предсказать развитие полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце.

pose of which comprises the limitation of the inflammatory responses [9]. The consequence of this process is suppressed functional activity of cells of the innate and acquired immunity, which is accompanied by a reduced efficacy of pathogen elimination and systemic disturbances in the immune system functioning. Multiple factors of immune suppression combined with SIR predisposes to the development of MOD. It can be assumed that severe immune system dysfunction of suppressive nature is not just an early and reliable symptom of developing MOD, but mainly supports development and progress of this condition that can lead to development of fatal outcome [10–12].

In cardiac surgery, sporadic attempts are made to use patients' peripheral blood for postoperative prognosis because an altered composition of monocyte population after a surgery in the absence of septic complications indicates systemic inflammation presentation [13–15].

For clinical assessment of MOD severity, SOFA scores are employed, which were originally developed for the evaluation of abdominal sepsis patients. Today, it is widely recognized as a tool for building a postoperative prognosis in cardiac surgery patients, too [16, 17]. There is, of course, a large difference between sepsis patients and patients after elective cardiac surgery. Nevertheless, some researchers of sepsis think that everything that happen to patients during a cardiac surgery is very much alike what happens to patients suffering from sepsis [18, 19]. Moreover, they note that as knowledge is accumulated more attention should be paid specifically to investigation of immunity in cardiac surgery patients [20, 21].

Purpose of the study. To identify immunity components allowing predicting development of multiple organ failure in patients after heart surgery.

Materials and Methods

Every year the cardiac surgery clinic of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 performs about 1500 heart surgeries. The study included 40 patients operated electively in the Heart and Vessels Center during the period of September to November 2016. The criterion for inclusion into the study was the presence of indications for cardiac surgical intervention. The exclusion criterion was the presence of infective endocarditis in patients.

The anesthetic support (combined anesthesia: Fentanyl 10 mg/kg/hr., Midazolam 0.03–0.1 mg/kg/hr., Rocuronium 0.3–0.6 mg/kg/hr., isoflurane MAC 1.05–1.28%) and normothermic cardiopulmonary bypass (apparatus «Stockert 5», membrane oxygenators, perfusion flow rate 2.5 l/min/m² of body area and hypothermic pharmaco-blood cardioplegia at 10°C) was carried out following the methodology employed in the clinic. No complications related to the surgery, anesthesia or cardiopulmonary bypass were noted.

Peripheral blood analysis was done before and 24 hours after surgery. In all patients, peripheral vein blood

Материал и методы

Ежегодно в кардиохирургической клинике Свердловской областной клинической больницы № 1 выполняется порядка 1500 операций на сердце. В исследование включили 40 пациентов, оперированных в центре «Сердце и Сосуды» в плановом порядке в период с сентября по ноябрь месяц 2016 года. Критерием включения в исследование служило наличие показаний для проведения кардиохирургического вмешательства. Критерием исключения из исследования — наличие у пациентов инфекционного эндокардита.

Анестезиологическое пособие (комбинированная анестезия: фентанил 10 мкг/кг/час, мидазолам 0,03–0,1 мкг/кг/час, рокуроний 0,3–0,6 мг/кг/час, изофлюран (МАК 1,05–1,28%) и нормотермическое искусственное кровообращение (аппарат «Stockert 5», мембранные оксигенаторы, объемная скорость перфузии 2,5 л/мин/м² площади тела и холодовая фармако-кровяная кардиоплегия температурой 10°C) проводили по принятой в клинике методике. Осложнений, связанных с операцией, анестезией и искусственным кровообращением не отметили.

Исследование периферической крови проводили до операции и через 24 часа после операции. У всех пациентов из периферической вены осуществляли забор крови в вакуумные пробирки с добавлением КЗЭДТА и ускорителя свертывания (тромбин) для получения сыворотки. Исследования выполняли в день забора крови. Общий анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов и лимфоцитов проводили на автоматическом гематологическом анализаторе ACT 5 diff (Beckman Coulter, США).

Изучение фенотипа иммунокомпетентных клеток проводили на проточном лазерном цитометре Navius (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител Beckmann Coulter. Для исследования популяции моноцитов использовали моноклональные антитела CD14, HLA-DR.

Компоненты комплимента 3 (C3) и 4 (C4) оценивали количественно иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови с использованием анализатора Beckman Coulter серии AU.

Прокальцитонин оценивали с использованием оригинальных реагентов и расходных материалов на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе «Elecys 2010» (Roche).

Помимо лабораторных исследований, проводили ежедневную оценку ПОН по шкале SOFA на протяжении всего периода нахождения пациентов в ОРИТ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием приложения для Excel AtteStat и лицензионной программы Statistica 6. Данные анализировали на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова. Сравнительный анализ количественных признаков выполнили с помощью критериев Фишера–Питмана, Манна–Уитни и Уилкоксона. Нормального распределения признаков не наблюдали, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Непараметрические количественные признаки и признаки с малым количеством наблюдений ($n < 30$) привели в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Для всех

was sampled into vacuum tubes containing K3EDTA and clotting accelerator (thrombin) to obtain serum. Tests were carried out on the day of blood sampling. Total blood count including leukocytes and lymphocytes was performed using automatic hematological analyzer ACT 5 diff (Beckman Coulter, USA).

Phenotyping of immune competent cells was carried out with the help of flow laser cytometer Navius (Beckman Coulter, USA) using Beckmann Coulter monoclonal antibodies. To analyze the monocyte population, monoclonal antibodies CD14, HLA-DR were used.

Complement components 3 (C3) and 4 (C4) were assayed by immunoturbidimetry in blood serum using AU series Beckman Coulter analyzer.

Procalcitonin was assayed using original reagents and consumables by electrochemiluminescence with the help of analyzer «Elecys 2010» (Roche).

In addition to laboratory tests, MOD was assessed according to SOFA on a daily basis during the whole period for which patients stayed in ICU.

Statistical processing of data obtained was carried out using AtteStat application for Excel and licensed software Statistica 6. Data were analyzed for distribution normality using the Kolmogorov test. Comparative analysis of quantitative attributes was performed with the help of Fisher–Pitman, Mann–Whitney and Wilcoxon tests. As normal distribution of parameters was not observed, non-parametric statistics methods were applied. Non-parametric quantitative attributes and attributes with a small number of observations ($n < 30$) were presented as a median and interquartile interval (in brackets). For all statistical criteria, type 1 error was adopted equal to 0.05. Null hypothesis (absence of difference) was discarded if probability (P) did not exceed type 1 error. A hypothesis was regarded significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

The study included 20 men and 20 women. The age of patients was equal to 61.5 years (26; 79). Euro SCORE II was 2.35% (0.4; 13.3). The types of surgical intervention are presented in table 1. The duration of cardiopulmonary bypass amounted to 102.5 minutes (0; 190). The ICU period lasted for 2 days (1; 26). The mortality in ICU was consistent with the intrahospital mortality and was equal to 5% (2 patients).

Analysis of hematological parameters have shown that the absolute content of leukocytes circulating in peripheral blood increased statistically significantly ($P < 0.001$) after an operation from $5.3 \times 10^9/l$ (1.7; 11) to $14 \times 10^9/l$ (4; 35).

The absolute content of lymphocytes in peripheral blood reliably did not change while their relative content in the composition of the total leukocyte count after an operation significantly decreased compared to the baseline value more than three-fold ($P < 0.001$): from 30.85% (12; 47.7) to 9.45% (3.4; 44.7). The concentration of monocytes significantly increased after an operation from $0.78 \times 10^9/l$ (0.16; 1.62) to $1.65 \times 10^9/l$ (0.27; 4.8) ($P < 0.001$). Investigation of the content of circulating neutrophilic granulocytes have shown a significant increase of

Таблица 1. Характеристика видов оперативного вмешательства.**Table 1. Characteristics of modes of surgery.**

Modes of surgery	Number of patients
Myocardial revascularization off pump	1
Myocardial revascularization on pump	9
Myocardial revascularization with simultaneous valve correction	10
Valve correction	15
Intervention on the ascending aorta	5

Примечание. Modes of surgery — объем оперативного вмешательства; number of patients — число пациентов; myocardial revascularization — реваскуляризация миокарда; off pump — без искусственного кровообращения; on pump — с искусственным кровообращением; with simultaneous valve correction — с одновременной клапанной коррекцией; intervention on the ascending aorta — вмешательство на восходящей аорте.

статистических критериев ошибку первого рода устанавливали равной 0,05. Нулевую гипотезу (отсутствие различий) отвергали, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода. Гипотезу рассматривали как значимую при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование включили 20 мужчин и 20 женщин. Возраст пациентов составил 61,5 (26; 79) года. Euro SCORE II — 2,35 % (0,4; 13,3). Виды оперативного вмешательства представили в табл. 1. Продолжительность искусственного кровообращения составила 102,5 минуты (0; 190). Продолжительность нахождения в ОРИТ составила 2 суток (1; 26). Реанимационная летальность равнялась госпитальной летальности и составила 5 % (2 пациента).

Анализ гематологических показателей показал, что абсолютное содержание лейкоцитов, циркулирующих в периферической крови, статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивалось после операции с $5,3 \times 10^9/\text{л}$ (1,7; 11) до $14 \times 10^9/\text{л}$ (4; 35).

Абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови достоверно не изменялось, тогда как их относительное содержание в составе общей лейкоцитарной фракции после операции достоверно снижалось по сравнению с исходным значением более чем в три раза ($p < 0,001$) — с 30,85% (12; 47,7) до 9,45% (3,4; 44,7). Концентрация моноцитов достоверно увеличивалась после операции с $0,78 \times 10^9/\text{л}$ (0,16; 1,62) до $1,65 \times 10^9/\text{л}$ (0,27; 4,8) ($p < 0,001$). Исследование содержания циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов показало существенное увеличение клеток данной фракции как в относительных (с 52,55% (34,2; 77,2) до 76,7% (39,5; 88) при $p < 0,001$), так и в абсолютных (с $2,75 \times 10^9/\text{л}$ (0,79; 6,75) до $9,95 \times 10^9/\text{л}$ (1,96; 29) при $p < 0,001$) величинах в раннем послеоперационном периоде. Относительное содержание других популяций гранулоцитов — эозинофилов и базофилов — достоверно снижалось после проведения операции (с 2,3% (0; 7,2) до 1,0% (0; 6) при $p < 0,001$ и с 0,2% (0,0; 0,7) до 0,1% (0,0; 0,06) при $p = 0,001$). Достоверных изменений в абсолютном содер-

cells of this fraction in relative (from 52.55% (34.2; 77.2) to 76.7% (39.5; 88) at $P < 0.001$), and absolute (from $2.75 \times 10^9/\text{л}$ (0.79; 6.75) to $9.95 \times 10^9/\text{л}$ (1.96; 29) at $P < 0.001$) values during the early postoperative period. The relative content of other populations of granulocytes — eosinophils and basophils — significantly decreased after surgery (from 2.3% (0; 7.2) to 1.0% (0; 6) at $P < 0.001$ and from 0.2% (0.0; 0.7) to 0.1% (0.0; 0.06) at $P = 0.001$). No significant changes in the absolute content of those cells in the patients' peripheral blood were noted.

Hence, the level of leukocytes in postoperative patients increased through neutrophilic granulocytes and monocytes while the content of other populations of leukocytes almost did not change.

Among the humoral factors of innate immunity, the complement cascade components occupy a special place because its key components perform a wide range of defensive functions linked to pathogen opsonization, activation and attraction of phagocytizing cells to penetrating pathogen, formation of non-regulated ion channels in the membranes of target cells. C3 and C4 components are involved if the formation of C-envelopes of the classical and alternative pathways of complement activation while products of limited proteolysis of C3 are most potent opsonins (C3b and its derivatives) and chemoattractants (anaphylotoxin C3a) for neutrophils and monocytes. Moreover, C3 and C4 represent reactants of acute phase of inflammation and, like procalcitonin, are convenient markers for assessment of the level of inflammatory responses in the body. In our study, C3 concentration significantly ($P < 0.001$) decreased from 1.1 (0.34; 1.43) to 1.02 (0.33; 1.33) g/l during the postoperative period. A similar dynamics was also observed for C4 complement cascade component when after surgery its concentration ($P < 0.001$) decreased from 0.3 (0.11; 0.47) to 0.27 (0.08; 0.41) g/l. In case of procalcitonin, opposite dynamics was found: after an operative intervention, concentration of this protein in blood significantly increased from 0.032 (0.02; 0.142) to 1.0465 (0.176; 95.35) ng/ml ($P < 0.001$).

The results of immunological tests are presented in table 2.

Dynamics of the main populations of lymphocytes in the peripheral blood. During the post-

Таблица 2. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов.
Table 2. Dynamic of changes of lymphocyte subpopulation composition.

Parameters	Values of parameters at the study stages		P	Normal values
	Before surgery	After surgery		
CD3+, %	78,5 (32; 89)	70,5 (21; 93)	<0,001	61–85
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	1,16 (0,43; 2,5)	0,92 (0,24; 3,6)	0,074	0,95–2,08
CD19+, %	9,5 (2; 56)	16,5 (1; 65)	<0,001	7–17
CD19+, $\times 10^9/\text{л}$	0,14 (0,03; 0,89)	0,19 (0,017; 2,2)	0,003	0,11–0,38
CD3+CD4+, %	47,5 (17; 71)	41,5 (15; 68)	0,009	35–55
CD3+CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,695 (0,1; 1,79)	0,58 (0,12; 2,2)	0,247	0,58–1,34
CD3+CD8+, %	26 (7; 69)	24 (3; 47)	0,015	19–35
CD3+CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,365 (0,11; 1,1)	0,275 (0,045; 1,31)	0,324	0,37–0,97
Ratio of CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,9 (0,25; 7,1)	1,65 (0,85; 5,66)	0,756	1,5–2,6
CD3-CD16+CD56+, %	8,5 (1; 28)	9,5 (1; 28)	0,460	8–18
CD3-CD16+CD56+, $\times 10^9/\text{л}$	0,12 (0,01; 0,58)	0,1675 (0,014; 0,6)	0,641	0,12–0,4
CD3+16+56+, %	1,65 (0,1; 17,8)	1,25 (0,1; 12,2)	0,600	0–6
CD3+16+56+, $\times 10^9/\text{л}$	0,022 (0,001; 0,2)	0,0175 (0,0017; 0,95)	0,234	0,07–0,17

Примечание. Для табл. 1, 2: parameters — показатели; values of... at the study stages — значения... на стадиях исследования; before/after — до/после; surgery — операции; normal values — норма.

жании этих клеток в периферической крови больных не отметили.

Таким образом, увеличение уровня лейкоцитов у больных после операции происходило за счет нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, тогда как содержание остальных популяций лейкоцитов практически не изменялось.

Среди гуморальных факторов врожденного иммунитета компоненты каскада комплемента занимают особое место, так как его ключевые компоненты выполняют широкий спектр защитных функций, связанных с опсонизацией патогена, активацией и привлечением фагоцитирующих клеток в очаг его проникновения, а также формированием нерегулируемых ионных каналов в мембранах клеток-мишеней. Компоненты C3 и C4 принимают участие в формировании C-конвертах классического и альтернативного путей активации комплемента, а продукты ограниченного протеолиза C3 являются мощнейшими опсонинами (C3b и его производные) и хемотаксантами (анафилотоксин C3a) для нейтрофилов и моноцитов. Более того, C3 и C4 относятся в реактантам острой фазы воспаления и, подобно прокальцитонину, являются весьма удобными маркерами для оценки уровня воспалительных реакций, протекающих в организме. В нашем исследовании в послеоперационном периоде концентрация C3 статистически значимо ($p < 0,001$) снижалась с 1,1 (0,34; 1,43) до 1,02 (0,33; 1,33) г/л. Сходную динамику отметили и для C4 компонента каскада комплемента, когда после операции его концентрация ($p < 0,001$) снижалась с 0,3 (0,11; 0,47) до 0,27 (0,08; 0,41) г/л. Обнаружили также обратную динамику прокальцитонина: после операционного вмешательства концентрация этого белка в крови статистически значимо возрастала с 0,032 (0,02; 0,142) до 1,0465 (0,176; 95,35) нг/мл ($p < 0,001$).

operative period, there was a statistically significant decrease of the relative content of T-lymphocytes as percent of the quantity of lymphocytes versus the preoperative level without statistically significant change in their absolute value. Significant changes were observed during analysis of CD19+ B-lymphocytes playing a leading role in the realization of antibody defense responses of acquired immunity. During the postoperative period, a statistically significant increase of both the relative and absolute content of B cells were observed. Analysis of the quantity of NK (Natural Killer) of CD3-CD56+ phenotype — the third main population of peripheral blood lymphocytes — did not reveal any differences between the preoperative and postoperative values.

Dynamics of the main subpopulations of peripheral blood T-lymphocytes — T-helpers. On the basis of CD4 and CD8 expression, T-helpers of CD3+CD4+ phenotype and cytotoxic T-lymphocytes of CD3+CD8+ phenotype were quantified. Cells of the first population possess a leading role in the regulation of functional activity of lymphocytes and leukocytes involved in defense response. It has been shown that the relative content of T-helpers decreased ($P = 0.009$) after the surgery while no significant differences in their blood concentration in patients before and after surgery were found, though concentrations varied within a wide range. In case of quantitative assessment of the dynamics of cytotoxic T-lymphocytes of phenotype CD3+CD8+, similar tendencies were noted: the postoperative percentage of those cells was somewhat lower vs. pre-surgery ($P = 0.015$), but significant difference in their relative content was absent. Significant changes in CD4/CD8 ratio, which is referred to as 'immunoregulatory index', have been not observed either. Analysis of CD3+CD56+ NK did not reveal any differences in any study stage.

The above differences have allowed to suppose presence of changes in the subpopulation and phe-

Результаты иммунологических исследований привели в табл. 2.

Динамика основных популяций лимфоцитов периферической крови. В послеоперационном периоде наблюдали статистически значимое снижение относительного содержания Т-лимфоцитов в процентном отношении к количеству лимфоцитов по сравнению с дооперационным уровнем без статистически значимого изменения их абсолютного значения. Существенные изменения отметили при анализе CD19+ В-лимфоцитов, играющих ведущую роль в реализации гуморальных защитных реакций приобретенного иммунитета. Так, в послеоперационном периоде наблюдали статистически значимое увеличение как относительного, так и абсолютного содержания лимфоцитов этой популяции. Анализ количества NK (Natural Killer) с фенотипом CD3–CD56+ — третьей основной популяции лимфоцитов периферической крови, не выявил достоверных различий между показателями, полученными до и после операции.

Динамика основных субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови — Т-хелперы. На основании экспрессии CD4 и CD8 выявили Т-хелперы с фенотипом CD3+CD4+ и цитотоксические Т-лимфоциты с фенотипом CD3+CD8+. Клеткам первой популяции принадлежит ведущая роль в регуляции функциональной активности лимфоцитов и лейкоцитов, принимающих участие в реализации защитных реакций. Так, показали, что относительное содержание Т-хелперов снижалось ($p=0,009$) после операции, тогда как их концентрация в крови у больных до и после операции хоть и варьировала в широких пределах, но достоверно не различалась. В случае количественной оценки динамики цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+ отметили сходные тенденции: процентное содержание этих клеток было несколько снижено ($p=0,015$) после операции, но достоверных отличий в их относительном содержании не отметили. Достоверных изменений соотношения CD4/CD8, которое в литературе обозначалось как «иммунорегуляторный индекс», также не отметили. Анализ NK с фенотипом CD3+CD56+ не выявил достоверных различий на этапах исследования.

Приведенные выше результаты позволили предположить наличие изменений в субпопуляционном и фенотипическом составе моноцитов и нейтрофилов. Так, с использованием антител против CD14 и HLA-DR провели анализ степени зрелости моноцитов (табл. 3). Показали, что в рамках общей популяции моноцитов периферической крови, выявленных на основании морфологических критериев (относительный размер и уровень гранулярности цитоплазмы), относительное содержание зрелых

notype composition of monocytes and neutrophils. So, with the help of CD14 and HLA-DR antibodies, monocyte maturity was analyzed (table 3), which showed that within the total population of peripheral blood monocytes identified based on morphological criteria (the relative size and granularity of cytoplasm), the relative content of mature monocytes of phenotype CD14+HLA-DR+ decreased after surgery from 94.20% (56.50; 98.85) to 90.80% (28.5; 99) at $P=0.004$; however, the absolute content of cells of that type increased from $0.67 \times 10^9/l$ (0.15; 1.5) to $1.54 \times 10^9/l$ (0.04; 4.3). During the postoperative period, there was no dynamics in the relative content of 'activated' neutrophils of CD24+CD64+ phenotype as percentage of the total count of neutrophils versus the preoperative level; however, their absolute value increased significantly. Thus, it could be concluded that the quantity of 'activated' neutrophils of phenotype CD24+CD64+ were changed non-proportionally to the total count of neutrophils. There were no significant changes in the functional activity of phagocytizing cells in peripheral blood (monocytes and neutrophils), based on evaluation of the capability of cells to produce active oxygen species.

MOD severity analysis has shown that during the first 24 hrs. in ICU, the SOFA score value in patients was equal to 7 (2;16), with the maximum of 7 (2;19). In the survived patients, significantly lower SOFA score values were observed during the first 24 hrs. ($P=0.018$) and when evaluating the maximum score value ($P=0.015$). The dynamics of MOD changes is shown on figure 1.

Findings of the study have demonstrated that cardiac surgery is accompanied by the development of MOD and significant, multidirectional quantitative and qualitative changes of the immune system cells and humoral parameters of innate immunity. However, we have failed to establish relation between the immunity changes detected and MOD development based on the obtained clinical data that warrants further studies.

Both monocytes and complement cascade are part of the innate immunity, which principle of action is based on recognition of molecular patterns common for different pathogens. Hence, the innate immunity does not feature high specificity typical for the acquired immunity. Innate immunity factors are coded by germline genes and do not change during the life, its receptors are evolutionally preserved. In contrast to the acquired immunity that requires a few days to start functioning, the innate immunity begins acting almost instantly after impact of a damaging factors, which is testified by other findings [22].

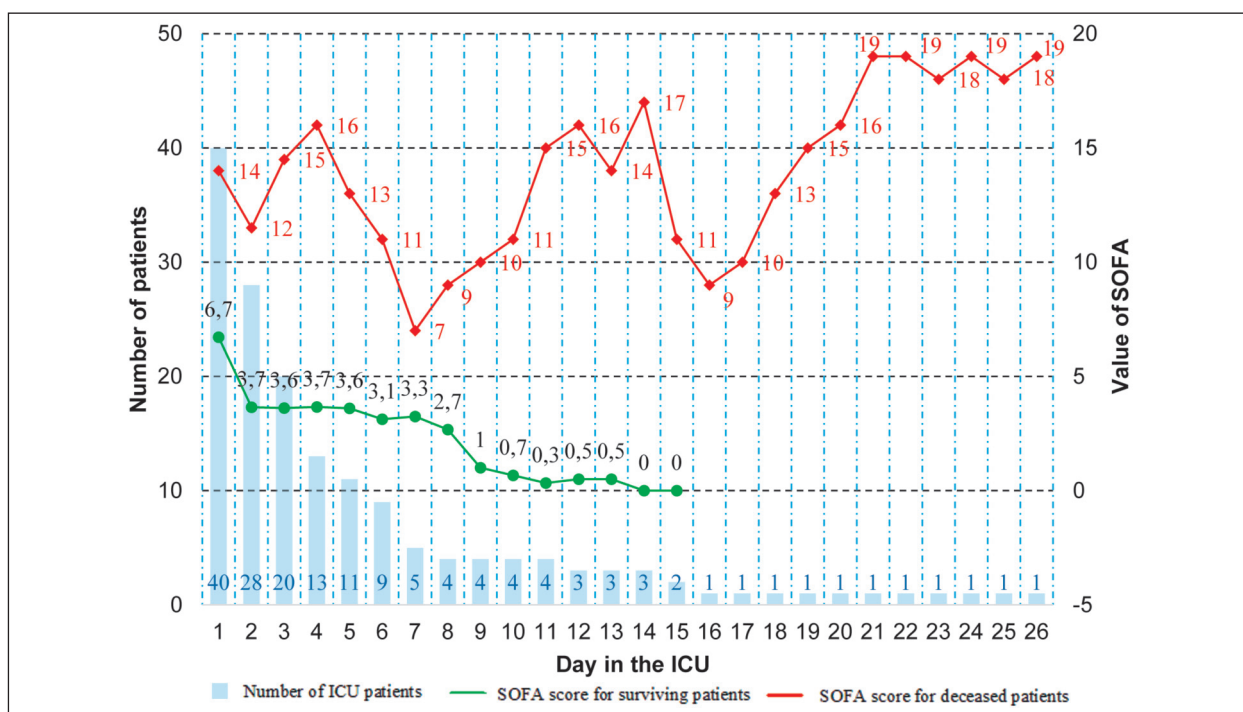
C3 complement component is an acute phase reactant [23] and might be presumably promising in terms of diagnostics, which has been proven in our study.

Decrease of peripheral blood monocytes represents, in our opinion, a manifestation of immune

Таблица 3. Динамика содержания моноцитов и нейтрофилов.
Table 3. Dynamic of changes of the level of monocytes and neutrophils.

Parameters	Values of parameters at the study stages		P	Normal values
	Before surgery	After surgery		
Monocytes, (CD14+HLA-DR+) %	94,195 (56,5; 98,85)	90,8 (28,5; 99)	<0,01	90–100
Monocytes, (CD14+HLA-DR+) $\times 10^9/l$	0,67 (0,15; 1,5)	1,54 (0,038; 4,3)	<0,001	
Neutrophils, (CD24+CD64+) %	3,33 (0,64; 26,5)	2,09 (0,69; 30,08)	0,6	
Neutrophils, (CD24+CD64+) $\times 10^9/l$	0,0855 (0,023; 1,44)	0,25 (0,054; 8,9)	<0,001	
Phagocytosis Indicators				
Production of reactive oxygen species	22,335 (4,58; 72,28)	21,9 (5,91; 100)	0,4	80–100

Примечание. Phagocytosis Indicators — показатели фагоцитоза; production of reactive oxygen species — продукция активных форм кислорода.



Динамика изменений ПОН по шкале SOFA.

Dynamics changes of MOD on the SOFA scale.

Примечание. SOFA score — балл по шкале SOFA; for surviving/deceased patients — у выживших/умерших пациентов; number of patients — число пациентов; day in the ICU — суток в ОРИТ; value of — значение.

моноцитов с фенотипом CD14+HLA-DR+ после операции снижается с 94,20% (56,50; 98,85) до 90,80% (28,5; 99) при $p=0,004$. Однако абсолютное содержание клеток данного фенотипа увеличивалось с $0,67 \times 10^9/l$ (0,15; 1,5) до $1,54 \times 10^9/l$ (0,04; 4,3). В послеоперационном периоде не наблюдали динамики относительного содержания «активированных» нейтрофилов с фенотипом CD24+CD64+ в процентном отношении к общему количеству нейтрофилов по сравнению с дооперационным уровнем. При этом их абсолютное значение статистически значимо увеличилось. Таким образом, можно заключить, что количество «активированных» нейтрофилов с фенотипом CD24+CD64+ изменялось не пропорционально общему количеству нейтрофилов. Существенных изменений в функциональной активности фагоцитирующих клеток периферической крови (моноцитов и

suppression in response to an operative injury, and this is supported by literature [24].

Immune suppression after cardiac surgery leads to MOD development and adverse outcome of treatment [25], which is proven by our study.

In case of sepsis, immune suppression is observed for a long period of time and affects long-term surviving; however, intervention into the immune system has not yet led to improvement of the outcome of treatment [26]. In cardiosurgical patients, immunity can be 'treated' not only by interfering with the immune system functioning [27], but also by improving the pre-existent perioperative defense mechanisms [28, 29] that should be a reason for future investigations.

Conclusion

Latent defects of the innate immunity in the patients, which manifested in a relative deficiency

нейтрофилов), основанной на оценке способности клеток к продукции активных форм кислорода, не отметили.

Анализ выраженности ПОН показал, что в первые сутки нахождения пациентов в ОРИТ балл по шкале SOFA составил 7 (2; 16), максимальный — 7 (2; 19). При этом у выживших пациентов наблюдали статистически значимо меньший балл по шкале SOFA как в первые сутки ($p=0,018$), так и его максимальное значение ($p=0,015$). Динамику изменений ПОН представили на рисунке.

Результаты исследования показали, что операция на сердце сопровождается развитием полиорганной недостаточности и статистически значимыми разнонаправленными изменениями как в количественном, так и в качественном составе всех клеток иммунной системы, и некоторых гуморальных иммунных факторов. Однако связи между выявленными изменениями иммунитета и развитием ПОН на представленном материале нам выявить не удалось, что требует дальнейшего изучения.

Как моноциты, так и каскад комплемента относятся к врожденному иммунитету, принцип действия которого основан на «узнавании» типичных молекулярных структур, общих для различных патогенов. Таким образом, врожденный иммунитет не обладает высокой специфичностью, характерной для приобретенного иммунитета. Факторы врожденного иммунитета кодируются генами зародышевой линии и не меняются в течение жизни, его рецепторы эволюционно законсервированы. В отличие от приобретенного иммунитета, для начала функционирования которого требуется несколько дней, врожденный иммунитет начинает работать практически сразу после воздействия повреждающего фактора, о чем свидетельствуют результаты исследований других авторов [22].

С3 компонент каскада комплемента также относится к реактантам острой фазы воспаления [23] и, вероятно, может представлять инте-

of some of its specific components, might affect development of MOD and, ultimately, the disease outcome.

Conflict of interest. The authors assure of absence of a conflict of interest.

Funding. The study was carried out without involvement of sponsors.

рес с диагностической точки зрения, что нашло подтверждение в нашем исследовании.

Снижение уровня моноцитов в периферической крови является, по нашему мнению, проявлением иммуносупрессии в ответ на оперативную травму, что подтверждается литературными данными [24].

Иммуносупрессия после операций на сердце приводит к развитию ПОН и неблагоприятному исходу лечения [25], что подтверждается нашим исследованием.

При сепсисе иммуносупрессия наблюдается в течение продолжительного времени и влияет на выживаемость в отдаленном периоде, но вмешательство в иммунную систему пока не привело к улучшению результатов лечения [26]. Иммунитет у кардиохирургических пациентов можно «лечить», не только вмешиваясь в работу иммунной системы [27], но и улучшая уже существующие методики проведения периоперативной защиты [28, 29], что должно явиться поводом для будущих исследований.

Заключение

По всей видимости, у исследованных нами пациентов, скрытые дефекты врожденного иммунитета, проявившиеся относительным дефицитом некоторых его конкретных компонентов, могут влиять на развитие ПОН и, в конечном счете, на исход заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без привлечения спонсоров.

Литература

1. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В., Барбаш О.Л. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (6): 48–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-48-59
2. Mizock B.A. The Multiple Organ Dysfunction Syndrom. *Disease-a-month*. 55 (8): 476-526 September 2009. DOI: 10.1016 / j. disamonth.2009.04.002.
3. Федорякин Д.В., Гончарук А.В., Анохин А.В., Дж'арах Мунсер Д.О. Динамика когнитивных функций и провоспалительных цитокинов при различных вариантах аорто-коронарного шунтирования. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11.
4. Bone R.C. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15; 125: 680–687.
5. Munford R. S., Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb; 163 (2): 316–321. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2007102.
6. Venet F., Lepape A., Monneret G. Clinical review: flow cytometry perspectives in the ICU – from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions. *Crit. Care*. 2011; 15 (5): 231. DOI: 10.1186/cc10333.

References

1. Ponasenko A.V., Sinitsky M.Y., Khutornaya M.V., Barabash O.L. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (6): 48–59. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-48-59
2. Mizock B.A. The Multiple Organ Dysfunction Syndrom. *Disease-a-month*. 55 (8): 476-526 September 2009. DOI: 10.1016 / j. disamonth.2009.04.002.
3. Fedoryakin D.V., Goncharuk A.V., Anokhin A.V., Dj'Arah Munser D.O. Dynamics of Cognitive Functions and Proinflammatory Cytokines in Different Variants of Coronary Artery Bypass Surgery. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 4–11. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11.
4. Bone R.C. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15; 125: 680–687.
5. Munford R. S., Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb; 163 (2): 316–321. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2007102.
6. Venet F., Lepape A., Monneret G. Clinical review: flow cytometry perspectives in the ICU – from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions. *Crit. Care*. 2011; 15 (5): 231. DOI: 10.1186/cc10333.

7. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: A new skin for the old ceremony. *Mol. Med.* 2008. Jan-Feb; 14 (1–2): 64–78. DOI: 10.2119/2007-00102.Monneret.
8. Hoessel L.M., Neff T.A., Neff S.B., Younger J.G., Olle E.W., Gao H., Pianko M.J., Bernacki K.D., Sarma J.V., Ward P.A. Harmful and protective roles of neutrophils in sepsis. *Shock.* 2005 Jul; 24 (1): 40–47.
9. Adib-Conquy M., Cavaillon J.M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009 Jan; 101 (1): 36–47.
10. Monneret G., Lepape A., Voirin N., Bohé J., Venet F., Debard A.L., Thizy H., Bienvenu J., Gueyffier F., Vanhems P. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006 Aug; 32 (8): 1175–1183. DOI: 10.1007/s00134-006-0204-8.
11. Nierhaus A., Montag B., Timmler N., Frings D.P., Gutensohn K., Jung R., Schneider C.G., Pothmann W., Brassel A.K., Schulte A., Esch J. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2003 Apr; 29 (4): 646–651. DOI: 10.1007/s00134-003-1666-6.
12. Danikas D.D., Karakantza M., Theodorou G.L., Sakellaropoulos G.C., Gogos C.A. Prognostic value of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in sepsis. Correlation to CD64 and CD14 antigen expression. *Clin Exp Immunol.* 2008 Oct; 154 (1): 87–97. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03737.x.
13. Franke A., Lante W., Zoeller L.G., Kurig E., Weinhold C., Markewitz A. Delayed recovery of human leukocyte antigen-DR expression after cardiac surgery with early non-lethal postoperative complications: only an epiphenomenon? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Apr; 7 (2): 207–211. DOI: 10.1510/icvts.2007.158899.
14. Kim O. Y., Monsel A., Bertrand M., Coriat P., Cavaillon J. M., Adib-Conquy M. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R61. DOI: 10.1186/cc8959.
15. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В., Великанова Е.А., Байракова Ю.В. Субпопуляции моноцитов крови при неосложненном течении периоперационного периода коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология.* 2012; 14 (4–5): 305–312. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-305-312.
16. Ceriani R., Mazzone M., Bortone F., Gandini S., Solinas C., Susini G., Parodi O. Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to Cardiac Surgical Patients. *Chest.* 2003 Apr; 123 (4): 1229–1239.
17. Doerr F., Badreldin A. M., Heldwein M.B., Bossert T., Richter M., Lehmann T., Bayer O., Hekmat K. A comparative study of four intensive care outcome prediction models in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Surg.* 2011 Mar 1; 6: 21. DOI: 10.1186/1749-8090-6-21.
18. Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 679–692.
19. Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb; 21 (2): 232–244.
20. Laffey J. G., Boylan J. F., Cheng D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215–252.
21. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В., Барбараш О.Л. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (6): 48–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-48-59.
22. Pfortmueller C. A., Meisel C., Fux M., Scheffold J. C. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med Exp.* 2017 Dec; 5: 49. DOI: 10.1186/s40635-017-0163-0.
23. Rittirsch D., Redland H., Huber-Lang M. Role of Complement in Multiorgan Failure. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 962927. DOI: 10.1155/2012/962927.
24. Menges P., Kessler W., Kloecker C., Feuerherd M., Gaubert S., Diedrich S., van der Linde J., A. Hegenbart, Busemann A., Traeger T., Cziupka K., Heidecke C.-D., Maier S. Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction. *Eur Surg Res* 2012; 48: 180–186. DOI: 10.1159/000338196.
25. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Kornekyuk R.A. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome followed cardiac surgery. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (4): 84–91. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91.
26. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *Clin Invest.* 2016; 126 (1): 23–31. DOI: 10.1172/JCI82224.
27. Rankin J.S., Oguntolu O., Binford R.S., Trochtenberg D.S., Muhlbaier L.H., Stratton C.W. Management of immune dysfunction after adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Sep; 142 (3): 575–580. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.042.
28. Gaudriot B., Uhel F., Gregoire M., Gacouin A., Biedermann S., Roisne A., Flecher E., Le Y.Tulzo, Tarte K., Tadié J.-M. Immune Dysfunction After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Beneficial Effects of Maintaining Mechanical Ventilation. *Shock.* 2015 Sep; 44 (3): 228–233. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000416.
29. Bronicli R.A., Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: Pathophysiology and treatment. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2016 Aug; 17 (8 Suppl 1): S272–S278. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000759.
7. Monneret G., Venet F, Pachot A., Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: A new skin for the old ceremony. *Mol. Med.* 2008. Jan-Feb; 14 (1–2): 64–78. DOI: 10.2119/2007-00102.Monneret.
8. Hoessel L.M., Neff T.A., Neff S.B., Younger J.G., Olle E.W., Gao H., Pianko M.J., Bernacki K.D., Sarma J.V., Ward P.A. Harmful and protective roles of neutrophils in sepsis. *Shock.* 2005 Jul; 24 (1): 40–47.
9. Adib-Conquy M., Cavaillon J.M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009 Jan; 101 (1): 36–47.
10. Monneret G., Lepape A., Voirin N., Bohé J., Venet F., Debard A.L., Thizy H., Bienvenu J., Gueyffier F., Vanhems P. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006 Aug; 32 (8): 1175–1183. DOI: 10.1007/s00134-006-0204-8.
11. Nierhaus A., Montag B., Timmler N., Frings D.P., Gutensohn K., Jung R., Schneider C.G., Pothmann W., Brassel A.K., Schulte A., Esch J. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2003 Apr; 29 (4): 646–651. DOI: 10.1007/s00134-003-1666-6.
12. Danikas D.D., Karakantza M., Theodorou G.L., Sakellaropoulos G.C., Gogos C.A. Prognostic value of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in sepsis. Correlation to CD64 and CD14 antigen expression. *Clin Exp Immunol.* 2008 Oct; 154 (1): 87–97. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03737.x.
13. Franke A., Lante W., Zoeller L.G., Kurig E., Weinhold C., Markewitz A. Delayed recovery of human leukocyte antigen-DR expression after cardiac surgery with early non-lethal postoperative complications: only an epiphenomenon? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Apr; 7 (2): 207–211. DOI: 10.1510/icvts.2007.158899.
14. Kim O. Y., Monsel A., Bertrand M., Coriat P., Cavaillon J. M., Adib-Conquy M. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R61. DOI: 10.1186/cc8959.
15. Golovkin A.S., Matveeva V.G., Kudryavcev I.V., Grigorev E.V., Velikanova E.A., Bajrakova Yu. V. Subpopulations of blood monocytes with uncomplicated during the perioperative period of coronary artery bypass grafting. *Meditsinskaya immunologiya.* 2012; 14 (4–5): 305–312. [In Russ.] DOI: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-305-312.
16. Ceriani R., Mazzone M., Bortone F., Gandini S., Solinas C., Susini G., Parodi O. Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to Cardiac Surgical Patients. *Chest.* 2003 Apr; 123 (4): 1229–1239.
17. Doerr F., Badreldin A. M., Heldwein M.B., Bossert T., Richter M., Lehmann T., Bayer O., Hekmat K. A comparative study of four intensive care outcome prediction models in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Surg.* 2011 Mar 1; 6: 21. DOI: 10.1186/1749-8090-6-21.
18. Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 679–692.
19. Paparella D., Yau T.M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb; 21 (2): 232–244.
20. Laffey J. G., Boylan J. F., Cheng D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215–252.
21. Ponasenko A. V., Sinitsky M. Y., Khutornaya M. V., Barabash O. L. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology.* 2017; 13 (6): 48–59. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-48-59.
22. Pfortmueller C. A., Meisel C., Fux M., Scheffold J. C. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med Exp.* 2017 Dec; 5: 49. DOI: 10.1186/s40635-017-0163-0.
23. Rittirsch D., Redland H., Huber-Lang M. Role of Complement in Multiorgan Failure. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 962–927. DOI: 10.1155/2012/962927.
24. Menges P., Kessler W., Kloecker C., Feuerherd M., Gaubert S., Diedrich S., van der Linde J., A. Hegenbart, Busemann A., Traeger T., Cziupka K., Heidecke C.-D., Maier S. Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction. *Eur Surg Res* 2012; 48: 180–186. DOI: 10.1159/000338196.
25. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Kornekyuk R.A. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome followed cardiac surgery. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (4): 84–91. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91.
26. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *Clin Invest.* 2016; 126 (1): 23–31. DOI: 10.1172/JCI82224.
27. Rankin J.S., Oguntolu O., Binford R.S., Trochtenberg D.S., Muhlbaier L.H., Stratton C.W. Management of immune dysfunction after adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Sep; 142 (3): 575–580. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.042.
28. Gaudriot B., Uhel F., Gregoire M., Gacouin A., Biedermann S., Roisne A., Flecher E., Le Y.Tulzo, Tarte K., Tadié J.-M. Immune Dysfunction After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Beneficial Effects of Maintaining Mechanical Ventilation. *Shock.* 2015 Sep; 44 (3): 228–233. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000416.
29. Bronicli R.A., Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: Pathophysiology and treatment. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2016 Aug; 17 (8 Suppl 1): S272–S278. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000759.

Поступила 26.02.19

Received 26.02.19

Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование)

И. Н. Тюрин^{1,2}, С. Н. Авдейкин¹, Д. Н. Проценко²,
Р. А. Черпаков¹, Г. М. Муллакаева², И. А. Козлов^{1,3}

¹ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы
Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26

² Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Epidemiology of Sepsis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a Multi-Specialty Hospital (Experimental Study)

Igor N. Tyurin^{1,2}, Sergey N. Avdeikin¹, Denis N. Protsenko², Rostislav A. Cherpakov¹,
Gulnaz M. Mullakaeva², Igor A. Kozlov^{1,3}

¹ V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Department of Health,
26 Bakinskaya Str., 115516 Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

Цель исследования: изучить эпидемиологию сепсиса у больных с различной локализацией инфекционного очага, поступивших в отделение реаниматологии (ОР) многопрофильного стационара в 2014 и 2016 гг.

Материал и методы. Ретроспективно проанализировали данные обследования и лечения 860 больных, поступивших в ОР многопрофильного стационара с диагнозом «сепсис» в 2014 и 2016 г. Сепсис диагностировали в соответствии с рекомендациями «Сепсис-2» и верифицировали с помощью определения содержания прокальцитонина в крови. Изучили половой состав, возраст, основной диагноз, тяжесть состояния больных при поступлении в ОР, длительность нахождения в ОР, особенности интенсивного лечения и исходы.

Результаты. Сепсис при поступлении был диагностирован в 2014 г. у 361 (8,6%) больного из 4175 больных, в 2016 г. — у 499 (10,5%) из 4726 больных, госпитализированных в ОР и имевших инфекционные очаги различной локализации. Абдоминальный сепсис диагностировали у 72,3% больных, пульмоногенный — у 19,7%; у 8% больных сепсис осложнил терминальную стадию различных, преимущественно онкологических, заболеваний. В 2016 г. выявляемость сепсиса при поступлении в ОР увеличилась на 22,1% от уровня 2014 г., принятого за 100% ($\chi^2=9,281$; $p=0,003$). При абдоминальном сепсисе летальность составила 50,3% и не отличалась от летальности при пульмоногенном — 52,1% ($\chi^2=0,163$; $p=0,687$). Длительность госпитализации в ОР при пульмоногенном сепсисе была значительно продолжительней, чем при абдоминальном. Возраст был предиктором летальности при абдоминальном сепсисе (возраст старше 65 лет предсказывал риск летального исхода с чувствительностью 58,8% и специфичностью 59,9%), но не при пульмоногенном. Улучшение прогноза летальности при абдоминальном сепсисе обеспечил совместный анализ оценки по SOFA при поступлении и возраста больных: площадь под ROC-кривой объединенного показателя составила 0,816 (95%-ный доверительный интервал 0,783–0,846). В зависимости от локализации очага инфекции отмечены особенности влияния на летальность различных клинических показателей и методов лечения.

Заключение. Больные, поступающие в ОР с сепсисом, являются группой высокого риска летальности, составляющей около 50%. При хронологическом анализе выявляемость сепсиса возрастает, а летальность не изменяется. Для больных с пульмоногенным сепсисом при поступлении в ОР характерна большая тяжесть состояния, обусловленная полиорганной дисфункцией, чем при абдоминальном сепсисе; у этих больных невозможно прогнозировать риск летальности на основании шкал APACHE II и SOFA. Учитывая гетерогенность популяции больных с сепсисом, углубление представле-

Адресс для корреспонденции:

Игорь Николаевич Тюрин
E-mail: tyurin.dti@yandex.ru

Correspondence to:

Igor N. Tyurin
E-mail: tyurin.dti@yandex.ru

ний об особенностях патогенеза и клинического течения абдоминального и пульмоногенного сепсиса является важным условием улучшения результатов лечения этого осложнения.

Ключевые слова: сепсис; эпидемиология; абдоминальный сепсис; пульмоногенный сепсис; летальность; риск летальности; инфекционный очаг; SOFA; APACHE II

Purpose of the study: to investigate the epidemiology of sepsis in patients with different locations of the infection focus, who were admitted to the intensive care unit (ICU) of a multi-specialty hospital in 2014 and 2016.

Material and methods. A retrospective analysis of examination and treatment of 860 patients admitted to ICU of a multi-specialty hospital with the diagnosis 'sepsis' in 2014 and 2016 was carried out. Sepsis was diagnosed pursuant to the Sepsis-2 Guidelines and verified by blood procalcitonin test. The gender, age, main diagnosis, patient's severity at the time of admission to ICU, duration in ICU, and peculiarities of intensive care and outcomes were studied.

Results. Sepsis was diagnosed at admission in 2014 in 361 (8.6%) patients out of 4175 patients, in 2016 — in 499 (10.5%) out of 4726 patients who were admitted to ICU and had infection foci of different location. Abdominal sepsis was diagnosed in 72.3% of patients, pulmonary — in 19.7%; in 8% of patients, sepsis complicated the terminal stage of various, mostly oncological, diseases. In 2016, sepsis detectability at admission to ICU increased by 22.1% vs. the 2014 level assumed as 100% ($\chi^2=9.281$; $P=0.003$). In case of the abdominal sepsis, mortality amounted to 50.3% and was not different from mortality in pulmonary sepsis — 52.1% ($\chi^2=0.163$; $P=0.687$). The ICU in-patient duration in case of pulmonary sepsis was considerably longer than in case of abdominal. The age was a predictor of mortality in case of abdominal sepsis (the age older than 65 years predicted the risk of lethal outcome with sensitivity equal to 58.8% and specificity equal to 59.9%), which was not true for pulmonary sepsis. The mortality prognosis during abdominal sepsis was improved by combined analysis of the SOFA score and patient's age at admission: AUROC of the combined index was equal to 0.816 (95%-confidence interval: 0.783–0.846). Depending on the infection focus location, specificity of influence rendered on mortality by different clinical indices and management methods was determined.

Conclusion. Patients admitted to ICU with sepsis represent a group of a high mortality risk amounting to 50% approximately. During chronological analysis, sepsis detectability increases but mortality does not change. Patients with pulmonary sepsis at admission to ICU are characterized by a greater severity of condition due to multiple organ failure than in case of abdominal sepsis; in such patients it is impossible to predict the risk of mortality based on APACHE II and SOFA score. Taking into account heterogeneity of the sepsis patient population, deepening of the knowledge about peculiarities of pathogenesis and clinical pattern of abdominal and pulmonary sepsis is the basic requirement for improvement of the results of treatment of this complication.

Keywords: sepsis; epidemiology; abdominal sepsis; pulmonary sepsis; mortality; mortality risk; focus of infection; SOFA; APACHE II

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-42-57

Введение

Несмотря на углубление представлений о общих механизмах патофизиологии сепсиса [1–4], самые, казалось бы, обоснованные и перспективные варианты интенсивной терапии, апробируемые в многоцентровых исследованиях, не приводят к существенному снижению летальности [3, 5–7]. Высказывают мнение, что возможной причиной этих неудач является гетерогенность включаемых в исследования больных, обусловленная рядом индивидуальных особенностей, в том числе и различной локализацией очага инфекции [1, 8]. Делают попытки выделить «подклассы» сепсиса, отличающиеся вовлечением в полиорганную недостаточность различных органов и систем, состоянием кровообращения, реакцией на начальную инфузионную нагрузку и летальностью [8]. Предполагают, что выделение различных вариантов сепсиса может стать основой для индивидуализации лечебных алгоритмов [1].

Неоднородность популяции больных с сепсисом отчетливо прослеживается в современных исследованиях, посвященных эпидемиологии

Introduction

In spite of deepening of knowledge about the general mechanisms of sepsis pathophysiology [1–4], the seemingly most substantiated and promising intensive care options tested in multi-center studies failed to significantly reduce mortality [3, 5–7]. There is an opinion that the probable reason for these failures is heterogeneity of patients included in studies which is caused by a number of individual peculiarities including a different location of the focus of infection [1, 8]. Attempts have been performed to differentiate sepsis 'sub-types' by the involvement of different organs and systems in multiple organ failure, blood circulation condition, response to the initial infusion load and mortality [8]. Identification of different sepsis variants might presumably become the basis for algorithm of personalization [1].

Heterogeneity of sepsis patient population is clearly observed in contemporary studies dedicated to epidemiology of this complication [1, 5, 9]. In the global literature there are many publications presenting data of a general audit of sepsis in differ-

этого осложнения [1, 5, 9]. В мировой литературе опубликовано значительное число работ, в которых представлены данные общего аудита сепсиса в различных странах [9, 10], результаты изучения эпидемиологии и этиологии сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии (ОР) [11], структуры и этиологических аспектов летальности при сепсисе [12, 13], эффективности критериев «Сепсис-2» и «Сепсис-3» в диагностике сепсиса и септического шока [12, 14]. В отечественной медицине подобные исследования крайне немногочисленны [15–18].

В связи с изложенным, цель настоящего исследования — изучить эпидемиологию сепсиса у больных с различной локализацией инфекционного очага, поступивших в ОР многопрофильного стационара в 2014 и 2016 гг.

Материал и методы

Ретроспективно проанализировали данные обследования и лечения 860 больных, поступивших в ОР многопрофильного стационара с сепсисом: 361 больного (201 мужчина и 160 женщин) в возрасте 18–97 (64 [50,5; 78]) лет — в 2014 г. и 499 больных (254 мужчины и 245 женщин) в возрасте 20–98 (67 [55; 78]) лет — в 2016 г. Сепсис диагностировали в соответствии с рекомендациями «Сепсис-2» [19] и верифицирован в течение первых 24 часов нахождения в ОРИТ с помощью определения содержания прокальцитонина (ПКТ) в крови. Диагностически значимым считали уровень ПКТ > 2 нг/мл. Данные об общем числе больных, пролеченных в ОР в 2014 и 2016 гг., получены из клинко-статистических отчетов за соответствующие годы.

Анализировали половой состав, возраст, основной диагноз, тяжесть состояния больных при поступлении в ОР по шкалам APACHE II и SOFA, длительность нахождения в ОР, использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и/или заместительной почечной терапии, клинический исход (госпитальная летальность).

Хранение и статистическую обработку данных выполнили с помощью персонального компьютера с операционной системой Windows 10. Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов «Microsoft Office Excel», и «MedCalc 15». Нормальность распределения данных определяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Данные представили в виде в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Частоту признаков представляли в виде средней частоты (p). Достоверность отличий данных несвязанных выборок определяли с помощью критерия Манна–Уитни с расчетом критерия Z и уровня p . Отличия частотных признаков в выборках определяли с помощью критерия Пирсона χ^2 . Отличия считали значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Влияние независимых переменных на зависимую (исход) оценивали с помощью метода логистической регрессии. При выполнении логистической регрессии рассчитывали отношение шансов (ОШ),

ent countries [9, 10], findings of investigations of sepsis epidemiology and etiology in patients admitted to intensive care units (ICU) [11], structure and etiologic aspects of mortality during sepsis [12, 13], efficacy of Sepsis-2 and Sepsis-3 criteria in the diagnosis of sepsis and septic shock [12, 14]. In the domestic medicine, such investigations are extremely scarce [15–18].

In view of the above, the purpose of this study is to investigate sepsis epidemiology in patients with different location of the focus of infection, who were admitted to ICU of a multi-specialty hospital in 2014 and 2016.

Materials and Methods

A retrospective analysis of data of examination and treatment of 860 sepsis patients admitted to the ICU of a multi-specialty hospital was carried out: 361 patients (201 men and 160 women) aged 18–97 (64 [50,5; 78]) years — in 2014; and 499 patients (254 men and 245 women) aged 20–98 (67 [55; 78]) years — in 2016. Sepsis was diagnosed pursuant to Sepsis-2 Guidelines [19] and verified within the first 24 hours in ICU by blood procalcitonin test (BPT). BPT > 2 ng/ml was regarded diagnostically significant. Information about the total number of patients treated in ICU in 2014 and 2016 were obtained from the clinical statistical reports for the respective years.

The data analyzed included gender, age, main diagnosis, patient's severity at the time of admission to ICU based on APACHE II and SOFA scores, ICU duration, utilization of artificial lung ventilation (ALV) and/or substitutive renal therapy, clinical outcome (hospital mortality).

Storage and statistical processing of data was performed with the help of PC with Windows 10. For storage and processing of data, a data base formed in Microsoft Office Excel was used. A detailed statistical analysis was carried out using Microsoft Office Excel and MedCalc 15 software. Normality of distribution of variables was determined by the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests. Findings were presented as the median, 25% and 75% quartiles. The frequency of variables was presented as the mean frequency (P). Significance of differences in variables between the groups composed of non-related patients was determined by the Mann–Whitney test including calculation of Z and P . Differences in frequency of attributes were determined using criterion χ^2 . Differences were considered significant at probability of an error less than 5% ($P < 0.05$).

The influence of independent variables on a dependent variable (outcome) was estimated by the logistic regression method. In performing logistic regression, the odds ratio (OR), 95% confidence interval (CI), and significance of a difference (P) were calculated. To assess the separating power of the model (distinction between patients with favorable and unfavorable outcomes), ROC analysis was carried out. The latter included only those indices that affected the outcome according to logistic regression. ROC curve characteristics including calculation of the area under curve (AUC) and statistical reliability (p) of dependence revealed were analyzed. The model quality was regarded: at AUC > 0.9 — excellent, 0.8–0.9 — very good, 0.7–0.8 — good, 0.6–0.7 — average, 0.5–0.6 — unsatisfactory. Comparison of AUC was carried

Таблица 1. Основные заболевания, осложнившиеся сепсисом, диагностированным при поступлении в ОРИТ.**Table 1. Main diseases complicated by sepsis that was diagnosed at the time of admission to ICU.**

Diseases	Number of cases, <i>n</i> (%)
Acute appendicitis	46 (5.3)
Acute cholecystitis	36 (4.2)
Intestinal obstruction	57 (6.6)
Necrotizing pancreatitis	65 (7.6)
Perforated gastric or duodenal ulcer	145 (16.9)
Mesenteric thrombosis	100 (11.6)
Cirrhosis	53 (6.2)
Abdominal abscess	16 (1.9)
Renal neoplasm	20 (2.3)
Urolithiasis	16 (1.9)
Multicystic kidney disease	5 (0.6)
Purulent prostatitis	7 (0.8)
Purulent pyelonephritis	51 (5.9)
Hydronephrosis	5 (0.6)
Community-acquired pneumonia	122 (14.2)
Congestive pneumonia	22 (2.6)
Post-infarction pneumonia	7 (0.8)
Lung neoplasm	15 (1.7)
Lung injury	3 (0.3)
Metastatic cancer	31 (3.6)
Terminal stage of cirrhosis	5 (0.6)
Other	33 (3.8)
Total	860 (100)

Примечание. Diseases — заболевания; acute — острый; appendicitis — аппендицит; cholecystitis — холецистит; intestinal obstruction — кишечная непроходимость; necrotizing pancreatitis — панкреонекроз; perforated gastric or duodenal ulcer — перфоративная язва желудка или 12-перстной кишки; mesenteric thrombosis — мезентериальный тромбоз; cirrhosis — цирроз; abdominal abscess — абсцесс брюшной полости; renal neoplasm — новообразование почек; urolithiasis — мочекаменная болезнь; multicystic kidney disease — поликистоз почек; purulent prostatitis — гнойный простатит; purulent pyelonephritis — гнойный пиелонефрит; hydronephrosis — гидронефроз; pneumonia — пневмония; community-acquired — внебольничная; congestive — застойная; post-infarction — постинфарктная; lung — легкие; neoplasm — новообразование; injury — травма; metastatic cancer — метастатический рак; terminal stage of cirrhosis — терминальная стадия цирроза; other — прочее; total — всего; number of cases — число наблюдений.

95%-ный доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния (*p*). Для оценки разделительной способности модели (разграничение больных с благоприятными и неблагоприятными исходами) выполняли ROC-анализ. В последний включали только те показатели, которые влияли на исход по данным логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК) и статистической достоверности (*p*) выявленной зависимости. Качество модели считали: при ППК > 0,9 — отличным, 0,8–0,9 — очень хорошим, 0,7–0,8 — хорошим, 0,6–0,7 — средним, 0,5–0,6 — неудовлетворительным. Выполняли сравнение ППК; отличие ППК считали значимым при *p* < 0,05. Пороговое значение переменной (порог отсечения, точка «cut-off»), т. е. значение переменной, указывающее на риск неблагоприятного исхода, определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности теста, приближающейся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За пороговое принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

Результаты и обсуждение

Сепсис при поступлении в ОР диагностировали в 2014 г. у 361 (8,6%) больного из 4175 боль-

out; AUC difference was regarded significant at *P* < 0.05. The threshold value of a variable (cutoff threshold), i.e. the variable value indicating the risk of unfavorable outcome, was determined based on Youden's Index (the requirement of the maximal sum of sensitivity and specificity), requirement of test sensitivity approaching 80%, and requirement of balance between sensitivity and specificity (a minimal difference between these values). The threshold value was the value that fulfills all three requirements best of all.

Results and Discussion

Upon admission to ICU, sepsis was diagnosed in 361 (8.6%) patients out of 4175 patients in 2014, and in 2016 — in 499 (10.5%) out of 4726 patients. So, in 2016, sepsis detectability at the time of admission to ICU increased by 22.1% vs. 2014 adopted equal to 100% ($\chi^2=9.281$; *P*=0.003). In the population of sepsis patients, men were predominant in general: 5.9% ($\chi^2=5.814$; *P*=0.016). Main diseases complicated by sepsis are shown in table 1.

The most frequent diseases complicated by sepsis were perforated gastric or duodenal ulcer, community-acquired pneumonia, mesenteric thrombosis, necrotizing pancreatitis, acute intestinal obstruction, and acute appendicitis. The range of surgical diseases of abdominal organs, which

Таблица 2. Варианты сепсиса в зависимости от локализации очага инфекции у больных в ОРИТ.
Table 2. Sepsis variants depending on location of the focus of infection in ICU patients.

Sepsis Variants	Study period		Total, n (%)
	2014	2016	
Abdominal, n (%)	271 (75.1)	351 (70.3)	622 (72.3)
Pulmonary, n (%)	56 (15.5)	113 (22.7)	169 (19.7)
Other, n (%)	34 (9.4)	35 (7.0)	69 (8.0)
Total, n (%)	361 (100)	499 (100)	860 (100)

Примечание. Для табл. 2, 4: sepsis variants — варианты сепсиса; abdominal — абдоминальный; pulmonary — пульмоногенный; other — прочее; total — всего; study period — сроки исследования.

ных, в 2016 г. — у 499 (10,5%) из 4726 больных. Таким образом, в 2016 г. выявляемость сепсиса при поступлении в ОР увеличилась на 22,1% от уровня 2014 г., принятого за 100% ($\chi^2=9,281$; $p=0,003$). В популяции больных с сепсисом, в целом, преобладали мужчины: 52,9% ($\chi^2=5,814$; $p=0,016$). Основные заболевания, осложнившиеся сепсисом, представлены в табл. 1.

Наиболее часто сепсисом осложнялись перфоративные язвы желудка или 12-перстной кишки, внебольничные пневмонии, мезентериальный тромбоз, панкреонекроз, острая кишечная непроходимость и острый аппендицит. Спектр хирургических заболеваний органов брюшной полости, осложнившихся сепсисом, в целом соответствовал данным о структуре абдоминального сепсиса, опубликованным в отечественной литературе [19].

В результате первичного анализа установили, что всех больных, включенных в настоящее исследование, в зависимости от локализации первичного очага инфекции можно разделить на три группы: больные с абдоминальным сепсисом (включая урологический), больные с пульмоногенным сепсисом и больные с сепсисом другой этиологии (табл. 2).

Последнюю составили 69 больных, у которых сепсис осложнил терминальную стадию различных, преимущественно онкологических, заболеваний. В этой группе летальность достигла 86,9% (60 больных), причем у 52 (75,4%) больных летальный исход наступил в первые-вторые сутки нахождения в ОР. Поэтому указанные клинические наблюдения из дальнейшего анализа исключили.

В структуре осложнения преобладал абдоминальный сепсис (табл. 3), который в 2014 г. выявлялся в 5 раз чаще пульмоногенного ($\chi^2=147,1$; $p<0,001$), а в 2016 г. — в 3,3 раза чаще ($\chi^2=128,38$; $p<0,001$). В 2016 г. пульмоногенный сепсис стали диагностировать в 1,85 раза чаще, чем в 2014 г.; тенденция к увеличению выявляемости абдоминального сепсиса в 1,2 раза не достигла степени значимости ($\chi^2=2,988$; $p=0,084$).

Половой состав групп больных с абдоминальным и пульмоногенным сепсисом, а также их возраст не имели межгрупповых и хронологических отличий. Тенденция к увеличению

were complicated by sepsis, was in general consistent with the data about abdominal sepsis structure published in domestic literature [19].

As a result of initial analysis it was established that all patients included in this study can be split into three groups depending on the location of the primary focus of infection: patients with abdominal sepsis (including urological), patients with pulmonary sepsis, and patients with sepsis of a different etiology (table 2).

The latter were 69 patients in whom sepsis complicated the terminal stage of different, mostly, oncological, diseases. In that group, mortality reached 86.9% (60 patients), wherein in 52 (75.4%) patients the lethal outcome occurred within the first-second day in ICU. Therefore, the said clinical cases were excluded from further analysis.

In the structure of complication, abdominal sepsis was predominant (table 3), which was detected in 2014 5 times more frequently than pulmonary ($\chi^2=147.1$; $P<0.001$), and in 2016 — 3.3 times more frequently ($\chi^2=128.38$; $P<0.001$). In 2016, pulmonary sepsis was diagnosed 1.85 times more frequently than in 2014; the tendency towards 1.2-fold higher detectability of abdominal sepsis has not reached significance ($\chi^2=2.988$; $P=0.084$).

There was no inter-group or chronological difference in the gender composition of groups of patients with abdominal and pulmonary sepsis or their age. The trend to a greater age of patients suffering from pulmonary sepsis in 2016 did not reach the level of significance.

In 2016, the condition of patients at the time of admission to ICU was graver than in 2014: in case of abdominal sepsis — according to APACHE II score, in case of pulmonary sepsis — SOFA score. Both in 2014 (fig. 1, a) and in 2016 (fig. 1, b), the pulmonary sepsis patients were characterized by a graver severity of condition vs. abdominal sepsis based on both scores.

The ICU duration of abdominal sepsis patients was virtually the same in 2014 and 2016. There was no chronological difference in case of pulmonary sepsis either. At the same time, it was noted that in case of pulmonary sepsis, both in 2014 and in 2016 the intensive care period was much longer than in case of abdominal sepsis. The same regularity was confirmed during evaluation of the ICU inpatient

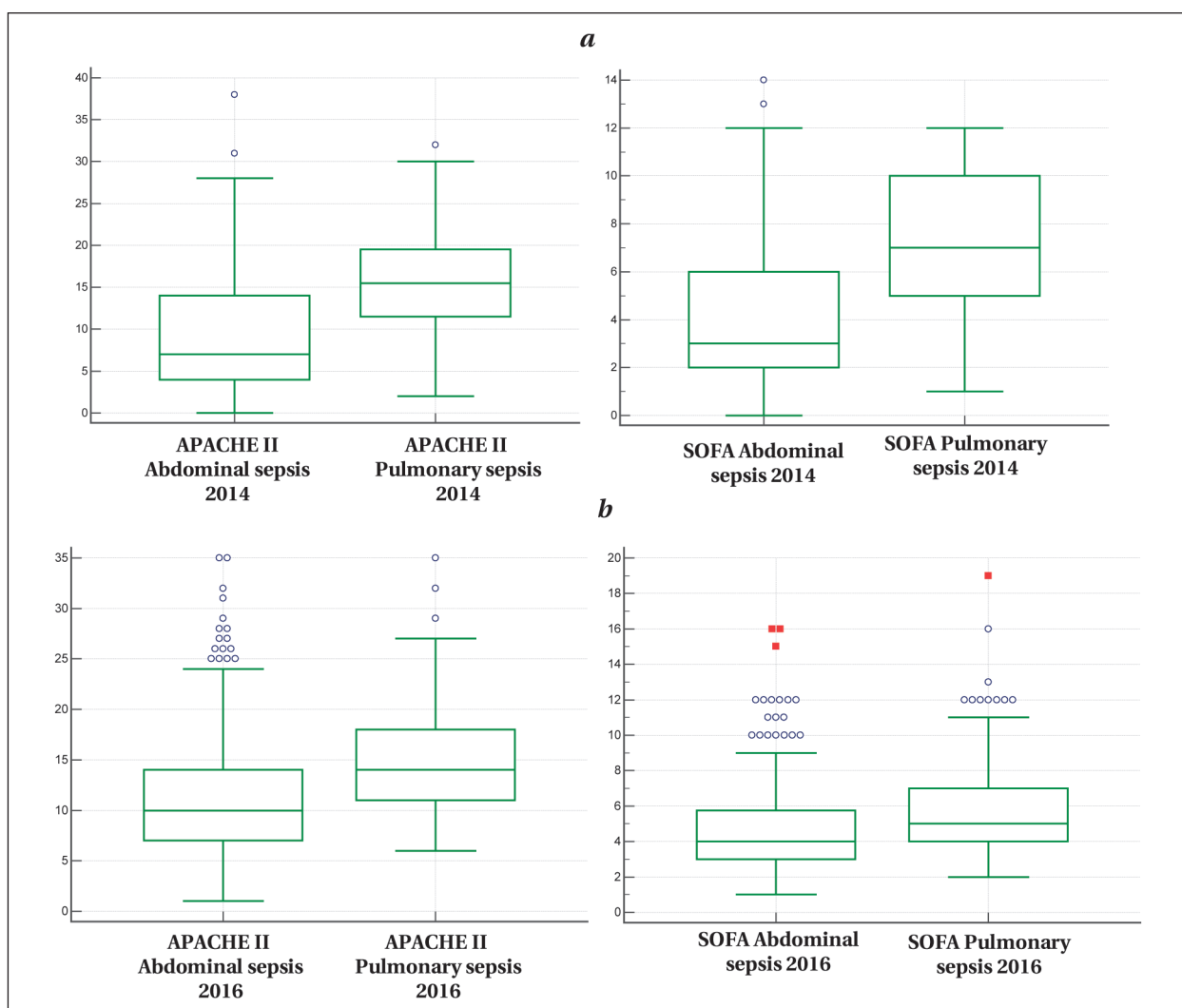


Рис. 1. Отличия в тяжести состояния больных с абдоминальным и пульмогенным сепсисом в (а) 2014 и (б) 2016 гг.
Fig. 1. Differences in the severity of patients with abdominal and pulmonary sepsis (a) in 2014 and (b) in 2016.

Note. *a* — according to APACHE II score ($Z=5.771$; $P<0.0001$) and SOFA score ($Z=5.614$; $P<0.0001$) in 2014; *b* — according to APACHE II score ($Z=6.673$; $P<0.0001$) and SOFA score ($Z=6.158$; $P<0.0001$) in 2016.

Примечание. *a* — при оценке по шкале APACHE II ($Z=5.771$; $p<0,0001$) и SOFA ($Z=5,614$; $p<0,0001$) в 2014 г.; *b* — при оценке по шкале APACHE II ($Z=6,673$; $p<0,0001$) и SOFA ($Z=6,158$; $p<0,0001$) в 2016 г.

возраста больных с пульмогенным сепсисом в 2016 г. не достигла степени значимости.

В 2016 г. состояние больных при поступлении в ОР стало тяжелее, чем было в 2014 г.: при абдоминальном сепсисе по шкале APACHE II, при пульмогенном сепсисе по шкале SOFA. Для больных с пульмогенным сепсисом и в 2014 (рис. 1, *a*), и в 2016 г. (рис. 1, *b*) была характерна большая, чем при абдоминальном сепсисе тяжесть состояния по обоим шкалам.

Продолжительность госпитализации в ОР больных с абдоминальным сепсисом в 2014 и 2016 гг. была практически одинаковой. При пульмогенном сепсисе также хронологических отличий не было. Вместе с тем, отметили, что при пульмогенном сепсисе и в 2014, и в 2016 гг. период интенсивной терапии был значительно продолжительней, чем при абдоминальном. Эта же закономерность подтвердилась при

period of survived patients (fig. 2). In 2014, this index was equal to 3 [2; 5] days in case of abdominal sepsis and 8[4;24] days in case of pulmonary sepsis, ($Z=3.387$; $P=0.0007$); in 2016 — 3 [2; 4] and 5.5 [3; 9,6] days, respectively, ($Z=5.863$; $P<0.0001$).

Hospital mortality in case of different variants of sepsis remained the same in 2014 and 2016. On the whole, the abdominal sepsis mortality amounted to 50.3% and was not different from pulmonary sepsis mortality — 52.1% ($\chi^2=0.163$; $P=0.687$).

In the patient population analyzed, the attribute of gender rendered no influence on the mortality risk either during abdominal or during pulmonary sepsis (table 4).

The age was a predictor of mortality in case of abdominal sepsis, but not in case of pulmonary sepsis. The separating power of age in respect of lethal outcome during abdominal sepsis corresponded to the model of average quality (fig. 3, *a*)

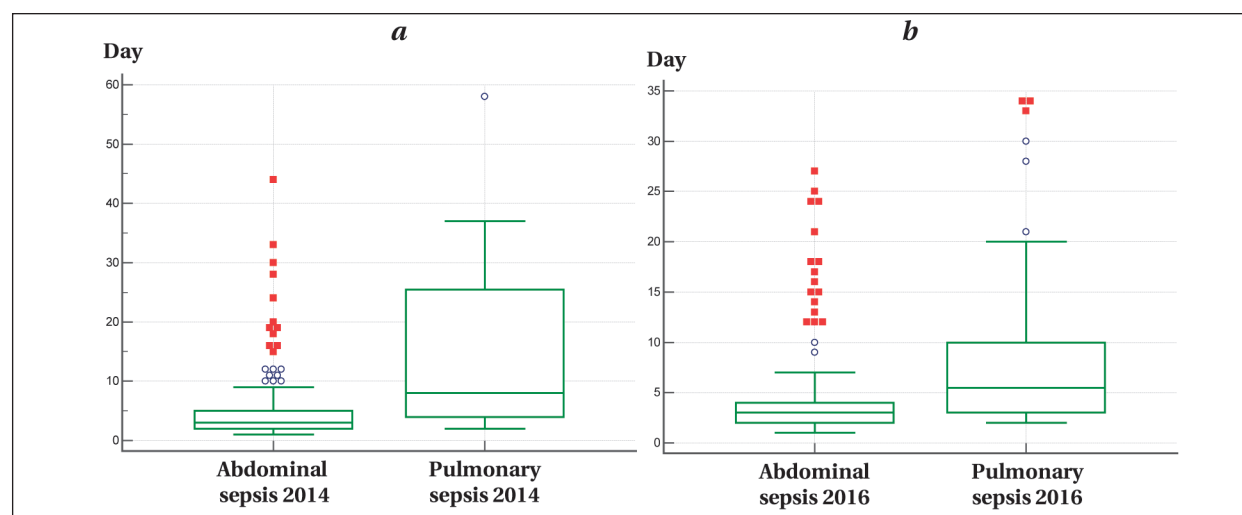


Рис. 2. Длительность (сутки) госпитализации в ОРИТ выживших больных с абдоминальным и пульмогенным сепсисом в (а) 2014 г., (b) 2016 г.

Fig. 2. Duration (days) of ICU period of survived abdominal and pulmonary sepsis patients in (a) 2014, (b) 2016.

Таблица 4. Влияние изученных факторов на вероятность летального исхода при различных вариантах сепсиса (логистическая регрессия).

Table 4. Influence of factors studied on the lethal outcome probability in case of different variants of sepsis (logistic regression).

Indices	Sepsis Variant	OR	95% CI	P
Gender	Abdominal	1.2380	0.9033–1.6966	0.1841
	Pulmonary	0.7737	0.4178–1.4327	0.4139
Age	Abdominal	1.0287	1.0189–1.0387	< 0.0001
	Pulmonary	1.0058	0.9874–1.0245	0.538
APACHE II score at admission	Abdominal	1.2056	1.1627–1.2501	< 0.0001
	Pulmonary	1.0015	0.9546–1.0506	0.9516
SOFA score at admission	Abdominal	1.7017	1.5425–1.8772	< 0.0001
	Pulmonary	1.0862	0.9802–1.2037	0.1089
Usage of ALV	Abdominal	9.8470	6.5078–14.8995	< 0.0001
	Pulmonary	5.9614	2.9593–12.0091	< 0.0001
Usage of substitutive renal therapy	Abdominal	2.4549	1.3351–4.5139	0.0026
	Pulmonary	2.7350	0.6998–10.6892	0.1269

Примечание. Gender — пол; age — возраст; at admission — при поступлении; usage of — использование; ALV — ИВЛ; substitutive renal therapy — заместительной почечной терапии; OR — ОИИ; CI — ДИ.

оценке продолжительности госпитализации в ОР выживших больных (рис. 2). В 2014 г. этот показатель составил при абдоминальном сепсисе 3 [2; 5] суток, при пульмогенном — 8 [4; 24] суток ($Z=3,387$; $p=0,0007$); в 2016 г. — 3 [2; 4] и 5,5 [3; 9,6] суток ($Z=5,863$; $p<0,0001$).

Госпитальная летальность при различных вариантах сепсиса в 2014 и 2016 гг. оставалась одинаковой. В целом, при абдоминальном сепсисе летальность составила 50,3% и не отличалась от летальности при пульмогенном — 52,1% ($\chi^2=0,163$; $p=0,687$).

В проанализированной популяции больных ОР гендерный признак не влиял на риск летальности ни при абдоминальном, ни при пульмогенном сепсисе (табл. 4).

Возраст был предиктором летальности при абдоминальном сепсисе, но не при пульмогенном. Разделительная способность возраста в отношении риска летального исхода при

with AUC=0.628 ($P<0.0001$); an age older than 65 years predicted the risk of lethal outcome with sensitivity of 58.8% and specificity of 59.9%.

In abdominal sepsis patients, the APACHE II and SOFA scores were predictors of lethal outcome. The separating power of the APACHE II score corresponded to the model of good quality (fig. 3, b): AUC=0.774 ($P<0.0001$); a score over 9 predicted the lethal outcome with sensitivity of 69.5% and specificity of 74%. The separating power of the SOFA score provided a very good quality of model (fig. 3 c): AUC=0.803 ($P<0.0001$). Condition severity >3 predicted the lethal outcome with sensitivity of 74.9% and specificity of 75.3%. Better separating of SOFA compared to APACHE II was confirmed statistically (fig. 3, d): the difference of AUC amounted to 0.0122 ($Z=2.37$; $P=0.0178$).

Improvement of the mortality prognosis quality in case of abdominal sepsis was achieved through combined analysis of the SOFA score and

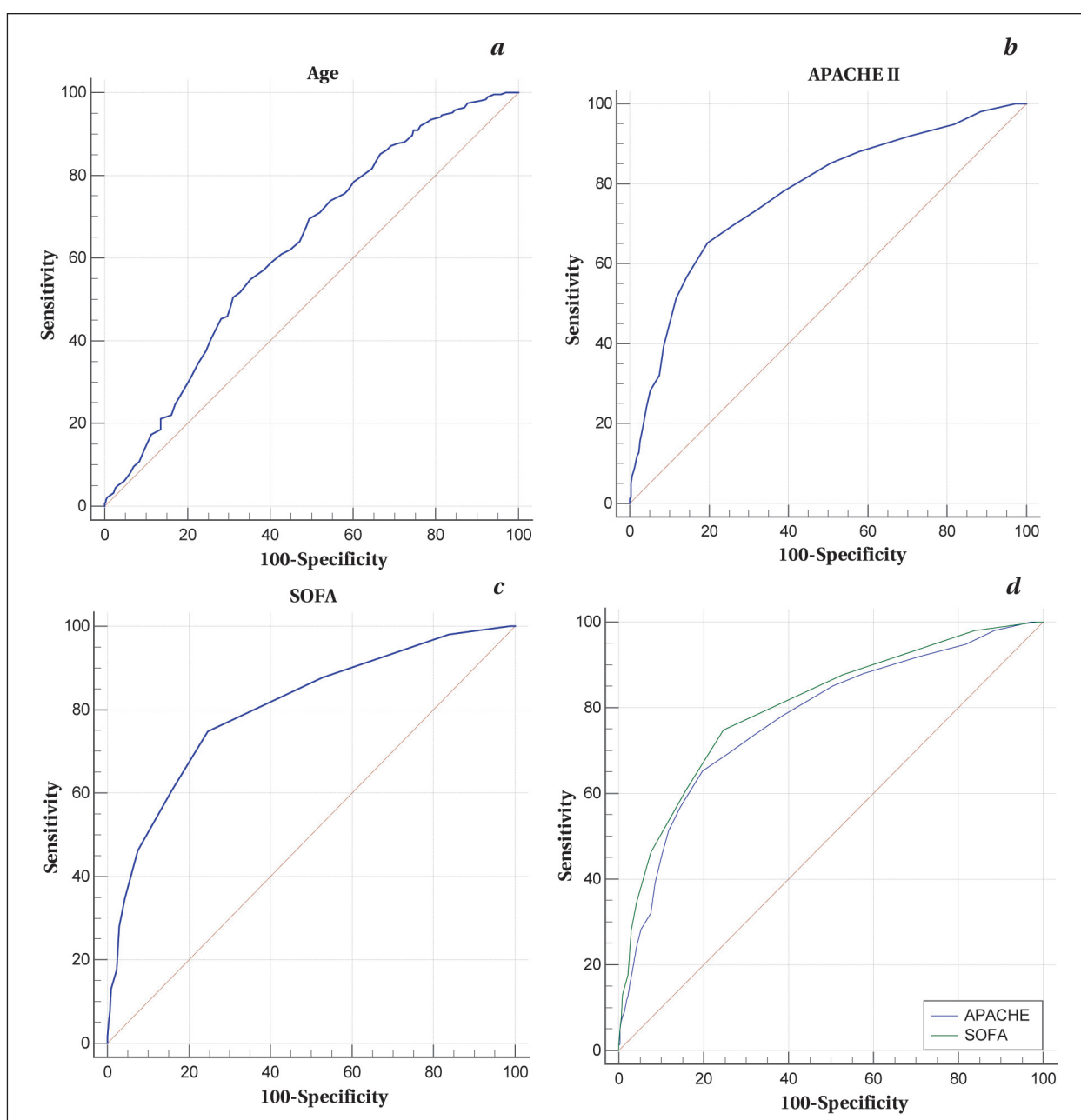


Рис. 3. ROC-кривая, отражающая разделяющую способность в отношении летального исхода при абдоминальном сепсисе: (а) возраста, (б) оценки по APACHE II, (с) оценки по SOFA, (д) оценок по шкалам APACHE II и SOFA.

Fig. 3. ROC curve reflecting the separating power, in respect of abdominal sepsis lethal outcome, of: (a) age, (b) APACHE II score, (c) SOFA score, (d) APACHE II plus SOFA scores.

Примечание. Specificity — специфичность; sensitivity — чувствительность; age — возраст.

абдоминальном сепсисе соответствовала модели среднего качества (рис. 3, а) с ППК=0,628 ($p<0,0001$); возраст старше 65 лет предсказывал риск летального исхода с чувствительностью 58,8% и специфичностью 59,9%.

У больных с абдоминальным сепсисом оценка по шкалам APACHE II и SOFA была предиктором летального исхода. Разделительная способность оценки по APACHE II соответствовала модели хорошего качества (рис. 3, б): ППК=0,774 ($p<0,0001$); оценка более 9 баллов предсказывала летальный исход с чувстви-

patient's age. AUC of the combined index grew to 0.816 (95% CI — 0.783–0.846), the predictor significance of SOFA (OR 1.663; 95% CI = 1.508–1.834) and age (OR 1.023; 95% CI — 1.012–1.035) being preserved.

In case of pulmonary sepsis, APACHE II and SOFA scores at admission to ICU rendered no influence on the risk of lethal outcome.

During investigation of mortality predictors, significance of usage of ALV and substitutive renal therapy was analyzed. In case of abdominal sepsis, ALV was used in 407 (65.4%) out of 622 patients, in

тельностью 69,5% и специфичностью 74%. Разделительная способность оценки по SOFA обеспечила очень хорошее качество модели (рис. 3, с): ППК=0,803 ($p<0,0001$). Тяжесть состояния > 3 баллов предсказывала летальный исход с чувствительностью 74,9% и специфичностью 75,3%. Лучшая разделительная способность SOFA в сравнении с APACHE II подтвердилась статистически (рис. 3, d): разность ППК составила 0,0122 ($Z=2,37$; $p=0,0178$).

Улучшение качества прогноза летальности при абдоминальном сепсисе обеспечил совместный анализ оценки по SOFA и возраста больных. ППК объединенного показателя возросла до 0,816 (95%-ный ДИ 0,783–0,846) с сохранением предикторной значимости SOFA (ОШ 1,663; 95%-ный ДИ 1,508–1,834) и возраста (ОШ 1,023; 95%-ный ДИ 1,012–1,035).

При пульмоногенном сепсисе оценки по шкалам APACHE II и SOFA при поступлении в ОР не влияли на риск летального исхода.

Изучая предикторы летальности, проанализировали значимость использования ИВЛ и заместительной почечной терапии. При абдоминальном сепсисе ИВЛ применяли у 407 (65,4%) из 622 больных, при пульмоногенном — у 103 (62,05%) из 169 больных. При обоих вариантах сепсиса ИВЛ использовали одинаково часто ($\chi^2=1,168$; $p=0,280$), причем ее использование являлось предиктором летального исхода (табл. 4).

Заместительную почечную терапию использовали у 53 из 622 (8,52%) больных с абдоминальным сепсисом и у 11 (6,51%) из 169. Частота применения методики при обоих вариантах сепсиса была одинаковой ($\chi^2=0,723$; $p=0,396$). Вместе с тем, эта особенность интенсивной терапии при абдоминальном сепсисе была предиктором летального исхода, а при пульмоногенном — нет (табл. 4).

Согласно современным данным, полученным в результате 10-суточного аудита ОР различных стран мира (10 069 больных) [9], доля больных с сепсисом составляет, в среднем, 29,5%, причем в 18% наблюдений — это сепсис, диагностированный при поступлении в отделение. Проанализировав информацию по 56 673 больных, исследователи [11] указали, при поступлении в ОР тяжелый сепсис был выявлен у 27,1% больных. Такая частота осложнения в 2–2,5 раза превышает установленную нами. Обсуждая результаты настоящего ретроспективного исследования, необходимо отметить определенные ограничения его дизайна, важные для правильной интерпретации полученных данных. Анализировали только те клинические наблюдения, в которых, согласно медицинской документации, сепсис диагностировали при поступлении или в течение

case of pulmonary sepsis — in 103 (62.05%) out of 169 patients. During both variants of sepsis, ALV was used equally frequently ($\chi^2=1.168$; $P=0.280$), its use being a predictor of lethal outcome (table 5).

Substitutive renal therapy was employed in 53 out of 622 (8.52%) patients with abdominal sepsis and in 11 (6.51%) out of 169 patients with pulmonary sepsis. The frequency of therapeutic method employment was the same in both variants of sepsis ($\chi^2=0.723$; $P=0.396$). At the same time, this peculiarity of intensive care during abdominal sepsis was a predictor of lethal outcome and it was not in case of pulmonary sepsis.

According to current data obtained as a result of 10-day audit of ICU in different countries of the world (10,069 patients) [9], the fraction of sepsis patients is equal to 29.5% on average, wherein in 18% of cases this is sepsis diagnosed at the time of admission to the unit. Having analyzed information about 56,673 patients, the researchers [11] pointed out that at the time of admission of ICU, severe sepsis was identified in 27.1% of patients. Such incidence of the complication is 2–2.5 times higher than that established by us. Discussing the results of this retrospective study, it is necessary to note certain limitations of its design, which are important for correct interpretation of findings. Only those clinical cases were analyzed, in which, according to medical documentation, sepsis was diagnosed at the time of patient's admission or within the first 24 hours. Patients with nosocomial infections who were already ICU inpatients were not taken into account. Besides, data about sepsis incidence were calculated in relation to the total number of patients treated during a year. This can explain the considerably lower incidence of the complication compared not only with global data but with the data of domestic multi-center two-step one-day study RIORITA [16], which demonstrated that during 24 hours in ICU in Russia there are 34.1% patients with infection including about 7% in the septic shock condition. The closest to the yearly incidence of the complication that was established in this study are the data received by V.A. Rudnev et al. [16] resulted from investigation of the medical documentation of the Sverdlovsk Region. According to analysis of that statistic material, for a year, sepsis patients account for 15.7% among all patients admitted to ICU of different hospitals.

The said limitations of the study might probably explain why in the population analyzed, the source of infections was most frequently abdominal and urogenital organs rather than respiratory organs as most researchers say [16, 20]. It has been shown that lungs are a source of infection in ICU 2.5–3 times more frequently than abdominal organs [16, 20, 21]. There is no doubt that in case of combined analysis of community-acquired and nosocomial infections, the main reason of sepsis in

ние первых 24 часов нахождения больных в ОР. При этом не учитывали больных с нозокомиальными инфекциями, уже находящихся в ОР. Кроме того, данные о встречаемости сепсиса рассчитывали по отношению к общему числу пролеченных за год больных. Это может объяснить значительно меньшую частоту осложнения по сравнению не только с мировыми данными, но и с данными отечественного многоцентрового двухэтапного однодневного исследования РИОРИТА [16], в котором продемонстрировано, что в течение суток в ОР России находится 34,1% больных с инфекцией, в том числе около 7% в состоянии септического шока. Наиболее близки к годичной частоте осложнения, установленной в настоящем исследовании, данные, полученные В. А. Рудновым и др. [16] в результате изучения медицинской документации Свердловской области. Согласно анализу этого статистического материала за год больные с сепсисом составляют 15,7% среди всех госпитализированных в ОР различных стационаров.

Указанные ограничения исследования, вероятно, объясняют, почему источником инфекции в проанализированной популяции значительно чаще являлись органы брюшной полости и урогенитальной системы, а не органы дыхания, как указывают большинство исследователей [16, 20]. Показано, что легкие являются источником инфекции в ОР в 2,5–3 раза чаще, чем органы брюшной полости [16, 20, 21]. Не вызывает сомнений, что при совместном анализе внебольничных и нозокомиальных инфекций основной причиной сепсиса в ОР становятся пневмонии и другие заболевания дыхательных путей [16, 21]. Вместе с тем, отмечают, что если анализировать сепсис, диагностируемый при поступлении в ОР, относительная частота пульмогенного сепсиса снижается, а абдоминального повышается [9]. Отечественные авторы, изучавшие эпидемиологию сепсиса у хирургических больных, отмечают, что наиболее часто первичный инфекционный очаг локализуется в брюшной полости и почках [18].

Можно полагать, что в рамках выполненного анализа соотношение абдоминального и пульмогенного сепсиса отражает не столько общую структуру инфекционных осложнений в ОР, сколько соотношение частоты заболеваний, наиболее часто осложняющихся сепсисом, среди больных, госпитализируемых в ОР многопрофильного стационара.

В литературе не удалось найти описания сравнительных особенностей эпидемиологии пульмогенного и абдоминального сепсиса, хотя эпидемиология последнего проанализирована достаточно подробно [18]. Вместе с тем,

ICU becomes pneumonia and other diseases of respiratory organs [16, 21]. At the same time, they remark that if one analyzes sepsis diagnosed at the time of admission to ICU, the relative incidence of pulmonary sepsis decreases and that of abdominal rises [9]. Domestic authors who studied sepsis epidemiology in surgical patients note that the primary focus of infection is most frequently located in the abdominal cavity and kidneys [18].

It can be assumed that within the analysis undertaken, the correlation between abdominal and pulmonary sepsis reflects not so much the general structure of infectious complications in ICU as the correlation of incidence of diseases most frequently complicated by sepsis among patients admitted to ICU of a multi-specialty hospital.

We have failed to find in literature a description of comparative peculiarities of pulmonary vs. abdominal sepsis epidemiology, though epidemiology of the latter is analyzed in sufficient detail [18]. At the same time, the issue of possible differences in the epidemiology and pathophysiology of different variants of sepsis appears important. We suppose that the location of the primary focus of infection might render influence on the formation of some pathophysiological processes or other that require targeted correction with the help of intensive care measures. There is no doubt that during most severe forms of sepsis and septic shock, general pathophysiological mechanisms are realized, which are already almost independent on the location of the source of infection, respond poorly to intensive care measures and, hence, contribute to high mortality [2, 6, 22]. At the same time, at earlier stages of complication development, the range of pathophysiological processes may depend on the primary location of infection, being accompanied with predominant disturbances of some organ functions or other and different hemodynamic responses [8].

There is very little scientific work carried out in this direction. One of such studies [8], which included 14,993 patients, distinguishes, for instance, the sepsis variant ('profile') with predominant disturbance of the oxygenating function of lungs when the volume of initial infusion therapy should be limited, the variant with multiple organ failure characterized by a greater demand for infusions and sympathomimetics, which usage allows some improvement of the prognosis, and, finally, the variant with multiple organ failure and neurological dysfunction when an active infusion therapy worsens the prognosis. In this divide, certain parallels with findings of our earlier publications dedicated to mortality predictors and optimized principles of management of a severe community-acquired pneumonia [23, 24] and hemodynamic predictors of mortality during abdominal sepsis [25] can be noted. Without undertaking direct extrapolations, we would like to observe that patients suffering

вопрос о возможных отличиях эпидемиологии и патофизиологии различных вариантов сепсиса представляется важным. Выскажем предположение, что локализация первичного очага инфекции может влиять на формирование тех или иных патофизиологических процессов, требующих целенаправленной коррекции с помощью мер интенсивной терапии. Не вызывает сомнений, что при наиболее тяжелых формах сепсиса и септическом шоке реализуются общие патологические механизмы, уже практически не зависящие от локализации источника инфекции, плохо поддающиеся мерам интенсивного лечения и, соответственно, обуславливающие высокую летальность [2, 6, 22]. Вместе с тем, на более ранних стадиях развития осложнения спектр патофизиологических процессов может зависеть от первичной локализации инфекции, сопровождаться преимущественными нарушениями тех или иных органных функций и разными гемодинамическими реакциями [8].

Научные работы, выполняющиеся в этом направлении, крайне немногочисленны. В одном из таких исследований [8], охватившем 14 993 больных, например, выделяют вариант («профиль») сепсиса с преимущественным нарушением оксигенирующей функции легких, при котором объем начальной инфузионной терапии должен ограничиваться, вариант с полиорганной недостаточностью, характеризующийся большой потребностью в инфузиях и симпатомиметиках, использование которых позволяет несколько улучшить прогноз, и, наконец, вариант с полиорганной недостаточностью и неврологической дисфункцией, при котором активная инфузионная терапия ухудшает прогноз. В этом разделении можно отметить определенные параллели с результатами наших ранее опубликованных работ, посвященных предикторам летальности и оптимизированным принципам интенсивного лечения тяжелой внебольничной пневмонии [23, 24] и гемодинамическим предикторам летальности при абдоминальном сепсисе [25]. Не осуществляя прямых экстраполяций, отметим, что у больных с сепсисом, осложнившимся тяжелой внебольничной пневмонией с острым респираторным дистресс-синдромом, и у больных с абдоминальным сепсисом гемодинамические профили могут значимо отличаться в зависимости от изменения условий для кровообращения в большом и малом кругах. Эти особенности представляются весьма вероятными и заслуживают дальнейших исследований.

Возраст и половой состав больных с абдоминальным и пульмоногенным сепсисом не различались. Необходимо отметить, что возраст больных в различных публикациях доста-

from sepsis complicating severe community-acquired pneumonia with acute respiratory distress syndrome, and patients suffering from abdominal sepsis might have significantly different hemodynamic profiles depending on the change of conditions for blood circulation in the systemic circuit and pulmonary circuit. These peculiarities appear quite probable and deserve further investigation.

There was no difference in the age and gender composition between patients with abdominal vs. pulmonary sepsis. It should be noted that the age of patients varies rather widely in different publications. In domestic study RIORITA [16], the mean age of patients with infection was 47 years approximately while according to the international audit of 2018 [9] it was 59–61.5 years. The closest to our data about the age of patients (the median is 60–70 years) are data in the studies from China [8] and Great Britain [11]. Typically, the said studies were carried out in different countries at an interval of 15 years. This gives ground to state that no noticeable changes in the age of ICU sepsis patients have occurred during recent years. So, the tendency to increase of age by 2016, which we have observed, has most likely a random nature.

In case of abdominal sepsis, an elderly age (older than 65 years) was a predictor of lethal outcome wherein the combination of patient's age and condition severity according to SOFA score provided an excellent predictive power. Age determinacy of the mortality risk during in a mixed population [9] and during abdominal sepsis [25] is an established fact. On the contrary, in case of severe community-acquired pneumonia, age renders no influence on mortality [23, 24]. Possibility of age-related peculiarities aggravating the course of sepsis in elderly and senile patients is beyond question [26]. Nevertheless, there are no age-related 'adjustments' in sepsis management guidelines. Special investigations in this field seem to be expedient.

A little greater percentage of men in different populations of sepsis patients is voiced by many authors [9, 11, 16, 21]. We noted the same regularity, too. Data about absence of gender differences are published rarer [8]. It is important that the gender attribute does not render any influence on the probability of lethal outcome of sepsis.

The condition severity according to SOFA score varied in our study between the distinguished sepsis variants and different years, but on the whole, corresponded to severity of score 4–8 described [8] during different sepsis 'profiles'. According to the international audit [9], the severity of patients suffering from sepsis without shock was equal to 7.4 on average, which is close to the maximal values recorded in our study; evaluation according to APACHE II (especially in 2016) basically corresponded to the level described in the clinical situation under discussion, too [27].

точно широко варьируется. Так, в отечественном исследовании РИОРИТА [16] средний возраст больных с инфекцией составил около 47 лет, а по данным международного аудита 2018 года [9] — 59–61,5 лет. Наши данные наиболее близки к возрасту больных (медиана на уровне 60–70 лет) в исследованиях из Китая [8] и Великобритании [11]. Характерно, что указанные исследования выполнены в разных странах с интервалом в 15 лет. Это дает основания констатировать, что заметных изменений возраста больных с сепсисом в ОР на протяжении последних лет не происходит. Поэтому отмеченная нами тенденция к увеличению возраста в 2016 г., скорее всего, имеет случайный характер.

При абдоминальном сепсисе пожилой возраст (старше 65 лет) был предиктором летального исхода. Причем комбинация возраста и оценки тяжести состояния больных по SOFA обеспечивала отличную предсказательную способность. Возрастная детерминированность риска летальности при сепсисе в смешанной популяции [9] и при абдоминальном сепсисе [25] является установленным фактом. Напротив, при тяжелой внебольничной пневмонии возраст не влияет на летальность [23, 24]. Возможность возрастных особенностей, которые усугубляют тяжесть течения сепсиса у лиц пожилого и старческого возраста, не вызывает сомнений [26]. Вместе с тем, какие-либо возрастные «поправки» в рекомендациях по лечению сепсиса отсутствуют. Видимо, целесообразны специальные исследования в этом направлении.

Несколько больший процент мужчин в различных популяциях больных с сепсисом констатируют многие авторы [9, 11, 16, 21]. Эту же закономерность отметили и мы. Реже публикуют данные об отсутствии гендерных отличий [8]. Важно, что, гендерный признак не оказывает какого-либо влияния на вероятность летального исхода сепсиса.

Тяжесть состояния по шкале SOFA в нашем исследовании варьировалась при выделенных вариантах сепсиса и в разные годы, но, в целом, соответствовала тяжести 4–8 баллов, описанной [8] при разных «профилях» сепсиса. По данным международного аудита [9] тяжесть состояния больных с сепсисом без шока составила в среднем 7,4 балла, что близко к максимальным значениям, зарегистрированными в нашем исследовании, а оценка по APACHE II (особенно в 2016 году) также практически соответствовала уровню, описанному в рассматриваемой клинической ситуации [27].

Тяжесть состояния по шкалам APACHE II и SOFA при поступлении в ОР у больных с пульмоногенным сепсисом была больше, чем при абдоминальном, эти больные дольше находились в

The condition severity according to APACHE II and SOFA scores at the time of admission to ICU was higher in pulmonary sepsis patients than in abdominal sepsis patients and the latter stayed longer in ICU. Mortality among patients with different variants of sepsis turned out the same. As a rule, peculiarities of the clinical course of sepsis in case of different locations of the primary focus of infection are not discussed in literature. One can only assume that prominent disturbances of cardiohemodynamics that are possible during severe community-acquired pneumonia [24, 28–30], combined with arterial hypoxemia, might develop in advance of or in parallel with septic process, creating preconditions for a faster formation of multiple organ failure and higher SOFA score at early stages of sepsis. During abdominal sepsis, dysfunction of different organs and systems develop typically for sepsis as a result of inadequate dysregulatory response of the macro-organism to an infection [1, 31].

The foregoing probably explains why in case of abdominal sepsis, the score at admission to ICU was a predictor of mortality and was not in case of pulmonary sepsis. We noted this peculiarity of the predictive power of scores in case of different locations of the focus of infection earlier [23–25].

The duration in ICU established by us was close to that recorded in a number of contemporary foreign studies [8, 9], but turned out much shorter than given in study RIORITA [16]. This discrepancy in data might also be explained by the aforementioned differences in the study design and non-inclusion of patients with nosocomial infections into the study.

The level of hospital mortality recorded in this study is higher than global average (35.3%) and typical for countries of the Eastern Europe, South America, Middle East and Africa where the incidence of lethal outcomes during sepsis reaches 44.8–47.2% [9]. A high level of mortality during sepsis, which exceeds 40%, remains in a number of countries up to the most recent years [6]. The minimal hospital mortality in this clinical situation (25.2%) is observed in the North America [9].

The frequency of usage of ALV and substitutive renal therapy in our study almost coincided with the current global data (68% and 9,2%, respectively) [9]. Like in the mixed population of sepsis patients [9], in our study, ALV and substitutive renal therapy during abdominal sepsis were lethal outcome predictors. In case of pulmonary sepsis, only use of ALV, but not of extracorporeal hemocorrection was a predictor of mortality. This also indicates peculiarity of the clinical course of pulmonary sepsis.

Starting relation of findings of the study, we noted that in 7–9% of cases, patients are admitted to ICU who have sepsis that has complicated terminal stages of some diseases, mostly oncological. This category of patients characteristically exhibits

ОР. Летальность среди больных с разными вариантами сепсиса оказалась одинаковой. В литературе, как правило, не обсуждают особенности клинического течения сепсиса при различной локализации первичного инфекционного очага. Можно лишь предположить, что выраженные нарушения кардиогемодинамики, вероятные при тяжелом течении внебольничной пневмонии [24, 28–30], в сочетании с артериальной гипоксемией могут развиваться, опережая или параллельно с септическим процессом, что создают предпосылки для более быстрого формирования полиорганной недостаточности и более высокой оценки по SOFA на ранних стадиях сепсиса. При абдоминальном сепсисе нарушения функции различных органов и систем развиваются типично для сепсиса в результате неадекватного дисрегуляторного ответа макроорганизма на инфекцию [1, 31].

Изложенное, вероятно, объясняет, почему при абдоминальном сепсисе оценка по шкалам при поступлении в ОР являлась предиктором летальности, а при пульмоногенном — нет. Эту особенность предсказательной способности шкал при различной локализации инфекционного очага мы отмечали ранее [23–25].

Длительность госпитализации в ОР, установленная нами, была близка к зарегистрированной в ряде современных зарубежных исследований [8, 9], но оказалась значительно короче, чем приведенная в исследовании РИОРИТА [16]. Возможно, такое расхождение данных также объясняется вышеуказанными отличиями дизайна исследований и невключением в анализ больных с нозокомиальными инфекциями.

Уровень госпитальной летальности, зарегистрированный в настоящем исследовании, выше среднемирового (35,3%) и характерен для стран Восточной Европы, Южной Америки, Среднего Востока и Африки, где частота летальных исходов при сепсисе достигает 44,8–47,2% [9]. Высокий уровень летальности при сепсисе, превышающий 40%, сохраняется в ряде стран вплоть до самых последних лет [6]. Минимальная госпитальная летальность в этой клинической ситуации (25,2%) наблюдается в Северной Америке [9].

Частота использования ИВЛ и заместительной почечной терапии в нашем исследовании практически совпала с современными мировыми данными (соответственно, 68% и 9,2%) [9]. Как и в смешанной популяции больных с сепсисом [9], в нашем исследовании при абдоминальном сепсисе ИВЛ и заместительная почечная терапия являлись предикторами летального исхода. При пульмоногенном сепсисе предиктором летальности являлось только использование ИВЛ, но не экстракорпоральной гемокоррекции. Это также указывает

extremely high mortality within 1–2 days. According to collaborative international data [9], patients with sepsis complicating metastatic cancer account for 3.7%, of all sepsis cases in ICU. In RIORITA study, the incidence of cancer in sepsis patients amounted to 2.5%, and cancer with metastases — 3.2% [16]. In one of recent investigations, occurrence of patients with metastatic cancer among those admitted to ICU reached 6% [27], which figure is the closest to our data. It is necessary to note that the issue of ICU patients with metastatic cancer begins to attract international attention [32, 33]. Its complex clinical and ethical aspects and necessity of further studies are pointed out. Patients are often admitted to ICU who have terminal stages of other chronic diseases, for example, the incidence of combination of liver cirrhosis and sepsis equals to 2.1–4.4% [9, 16]. It is quite evident that this category of sepsis patients features principal clinical differences and needs a separate analysis going beyond the scope of this publication.

Ending discussion of findings, we would like to observe that the possible reason for discrepancy in data of particular studies dedicated to epidemiology of sepsis in ICU might be a change in the opinion about sepsis definition and criteria that has been taking place recently [31]. A considerable number of papers are dedicated to comparative investigation of different definitions and criteria of sepsis [12, 14, 17, 20], which are highly relevant. Transition from some diagnostic criteria to other might, of course, change detectability of sepsis, but investigation of this aspect of the problem was beyond the scope of our study. The data under discussion have been obtained within a relatively short period of time when Sepsis-2 criteria, respective protocols of diagnostics and intensive care were in force [19]. Incremented incidence of sepsis among patients hospitalized to multipartial ICU was noted, mortality remaining stable at a high level. Management of such patients is certainly not only extremely complicated but very expensive as well [13, 22, 27, 34]. The afore-stated underlines high relevance of the issue of sepsis in domestic healthcare. It is fair to assume that improvement of the treatment outcome requires not only optimization of currently standardized intensive care measures but also finding new approaches to management of this complication including implementation of the individualized treatment principles.

Conclusion

Patients admitted to ICU with sepsis constitute a group of high risk of mortality amounting to 50% approximately. Chronological analysis has shown that sepsis detectability at the time of admission to ICU grows while mortality does not change. Patients with surgical diseases complicated by abdominal sepsis are hospitalized to ICU 3–5

на своеобразие клинического течения пульмоногенного сепсиса.

Начиная изложение результатов исследования, отметили, что в 7–9% наблюдений в ОР поступают больные с сепсисом, осложнившим терминальные стадии некоторых заболеваний, преимущественно онкологических. Эту категорию больных отличает крайне высокая летальность в течение 1–2 суток. По кооперативным международным данным [9], больные с сепсисом, осложнившим метастатический рак, составляют 3,7%, от всех случаев сепсиса в ОР. В исследовании РИОРИТА частота рака у больных с сепсисом составила 2,5%, а рака с метастазами — 3,2% [16]. В одном из последних исследований встречаемость больных с метастатическим раком среди поступающих в ОР достигла 6% [27], что максимально близко к нашим данным. Необходимо отметить, что проблема больных с метастатическим раком в ОР начинает привлекать международное внимание [32, 33]. Отмечают ее сложные клинические и этические аспекты, необходимость дальнейших исследований. Нередко в ОР поступают больные с терминальными стадиями других хронических заболеваний, например, частота сочетания цирроза печени и сепсиса составляет 2,1–4,4% [9, 16]. Вполне очевидно, что эта категория больных с сепсисом имеет принципиальные клинические отличия и нуждается в отдельном анализе, выходящем за рамки настоящей публикации.

Завершая обсуждение полученных результатов, отметим, что возможной причиной расхождения данных отдельных исследований, посвященных эпидемиологии сепсиса в ОР, может являться происходящее на протяжении последних лет изменение взглядов на определение и критерии сепсиса [31]. Сравнительному изучению различных дефиниций и критериев сепсиса посвящено значительное число работ [12, 14, 17, 20], имеющих большую актуальность. Безусловно, переход от одних диагностических критериев к другим может изменять выявляемость сепсиса, но изучение этого аспекта проблемы не входило в задачи нашего исследования. Обсуждаемые данные были получены на протяжении относительно непродолжительного временного отрезка, когда действовали критерии «Сепсис-2», соответствующие протоколы диагностики и интенсивного лечения [19]. При этом отметили прирост частоты сепсиса среди больных, госпитализируемых в поливалентные ОР, с сохранением летальности на стабильно высоком уровне. Несомненно, лечение этих больных является не только крайне сложным, но и дорогостоящим [13, 22, 27, 34]. Изложенное подчеркивает максимальную актуальность

times more frequently than patients with pulmonary sepsis that has complicated lung diseases or injuries. The comparative assessment of abdominal vs. pulmonary sepsis patients reveals a number of differences:

- the condition severity according to APACHE II and SOFA scores at the time of admission is higher in pulmonary sepsis patients; the same category of patients is characterized by a longer period in ICU;

- in case of abdominal sepsis, the age, APACHE II and SOFA scores, usage of ALV and substitutive renal therapy are predictors of lethal outcome; in case of pulmonary sepsis, the said indices, except for ALV, do not predict an increased risk of mortality.

It can be assumed that because of the heterogeneity of the sepsis patient population, advances in the knowledge about peculiarities of the pathogenesis and clinical course of abdominal and pulmonary sepsis are essential to improve the sepsis outcome management.

проблемы сепсиса в отечественном здравоохранении. Можно предположить, что для улучшения результатов лечения необходима не только оптимизация стандартизованных в настоящее время мер интенсивной терапии, но и поиск новых подходов к лечению этого осложнения, в том числе реализующих принципы индивидуализированного лечения.

Заключение

Таким образом, больные, поступающие в ОР с сепсисом, являются группой высокого риска летальности, составляющей около 50%. Хронологический анализ показал, что выявляемость сепсиса при поступлении в ОР возрастает, а летальность не изменяется. Больные с хирургическими заболеваниями, осложняющимися абдоминальным сепсисом, госпитализируются в ОР в 3–5 раз чаще, чем больные с пульмоногенным сепсисом, осложнившим заболевания или травмы легких. Сравнительная оценка больных с абдоминальным и пульмоногенным сепсисом выявляет ряд отличий:

- тяжесть состояния по шкалам APACHE II и SOFA при поступлении у больных с пульмоногенным сепсисом выше; у этой же категории больных продолжительней срок госпитализации в ОР;

- при абдоминальном сепсисе возраст, оценка по шкалам APACHE II и SOFA, использование ИВЛ и заместительной почечной терапии являются предикторами летального исхода; при пульмоногенном сепсисе указанные показатели, за исключением использования

ИВЛ, не предсказывают повышенный риск летальности.

Можно полагать, что учитывая гетерогенность популяции больных с сепсисом, углубление представлений об особенностях патогенеза

и клинического течения абдоминального и пульмоногенного сепсиса является важным условием улучшения результатов лечения этого осложнения.

Литература

1. László I., Trásy D., Molnár Z., Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 510436. DOI: 10.1155/2015/510436.
2. Lipinska-Gediga M. Sepsis and septic shock – is a microcirculation a main player? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016; 48 (4): 261–265. DOI: 10.5603/AIT.a2016.0037.
3. Белобородова Н.В., Кузовлев А.Н. О VIII Конгрессе Международного общества по изучению шока. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (1): 73–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1.
4. Белобородова Н.В., Острова И.В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 121–139. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5.
5. Genga K.R., Russell J.A. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *J Innate Immun*. 2017; 9 (5): 441–455. DOI: 10.1159/000477419.
6. Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P., Estenssoro E., Dubin A., Hurtado J., Friedman G., Castro R., Alegría L., Teboul J.-L., Cecconi M., Ferri G., Jibaja M., Pairumani R., Fernández P., Barahona D., Granda-Luna V., Cavalcanti A.B., Bakker J., ANDROMEDA-SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN). Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock. The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (7): 654–664. DOI: 10.1001/jama.2019.0071
7. Хорошилов С.Е., Никulin A.B. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 85–108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5.
8. Zhang Z., Zhang G., Goyal H., Mo L., Hong Y. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3.
9. Sakr Y., Jaschinski U., Wittebole X., Szakmany T., Lipman J., Namendys-Silva S.A., Martin-Loeches I., Leone M., Lupu M.N., Vincent J.L., ICON Investigators. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5 (12): ofy313. DOI: 10.1093/ofid/ofy313.
10. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., Hartog C.S., Tsaganos T., Schlattmann P., Angus D.C., Reinhart K.; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193 (3): 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
11. Padkin A., Goldfrad C., Brady A.R., Young D., Black N., Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003; 31 (9): 2332–2338. DOI: 10.1097/01.CCM.0000085141.75513.2B
12. Kashyap R., Singh T.D., Rayes H., O'Horo J.C., Wilson G., Bauer P., Gajic O. Association of septic shock definitions and standardized mortality ratio in contemporary cohort of critically ill patients. *J Crit Care*. 2019; 50: 269–274. DOI: 10.1016/j.jccr.2019.01.005.
13. Rhee C., Jones T.M., Hamad Y., Pande A., Varon J., O'Brien C., Anderson D.J., Warren D.K., Dantes R.B., Epstein L., Klompas M.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (2): e187571. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7571.
14. Shankar-Hari M., Harrison D.A., Rubenfeld G.D., Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth*. 2017; 119 (4): 626–636. DOI: 10.1093/bja/aex234.
15. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13 (4): 4–11. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11
16. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИОРИТа. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер*. 2011; 13 (4): 294–303.
17. Астафьева М.Н., Руднов В.А., Кулабухов В.В., Багин В.А., Зубарева Н.А., Трибульов М.А., Мухачева С.Ю., Исследовательская группа РИСЭС. Использование шкалы qSOFA в диагностике сепсиса. результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (4): 14–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-14-22
18. Плоткин Л.Л. Эпидемиология абдоминального сепсиса. *Вестник хирургии*, 2006; 165 (4): 23–26.

References

1. László I., Trásy D., Molnár Z., Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 510436. DOI: 10.1155/2015/510436.
2. Lipinska-Gediga M. Sepsis and septic shock – is a microcirculation a main player? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016; 48 (4): 261–265. DOI: 10.5603/AIT.a2016.0037.
3. Beloborodova N.V., Kuzovlev A.N. On the VIII Congress of the International Federation of Shock Studies. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (1): 73–74. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1.
4. Beloborodova N.B., Ostrova I.V. Sepsis-Associated Encephalopathy (Review). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 121–139. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139
5. Genga K.R., Russell J.A. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *J Innate Immun*. 2017; 9 (5): 441–455. DOI: 10.1159/000477419.
6. Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P., Estenssoro E., Dubin A., Hurtado J., Friedman G., Castro R., Alegría L., Teboul J.-L., Cecconi M., Ferri G., Jibaja M., Pairumani R., Fernández P., Barahona D., Granda-Luna V., Cavalcanti A.B., Bakker J., ANDROMEDA-SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN). Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock. The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (7): 654–664. DOI: 10.1001/jama.2019.0071
7. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Detoxication in Critical Conditions: an Insight into the Scientific Problem in the XXI Century (Review). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 85–108. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108 [In Engl.]
8. Zhang Z., Zhang G., Goyal H., Mo L., Hong Y. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3.
9. Sakr Y., Jaschinski U., Wittebole X., Szakmany T., Lipman J., Namendys-Silva S.A., Martin-Loeches I., Leone M., Lupu M.N., Vincent J.L.; ICON Investigators. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5 (12): ofy313. DOI: 10.1093/ofid/ofy313.
10. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., Hartog C.S., Tsaganos T., Schlattmann P., Angus D.C., Reinhart K.; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193 (3): 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
11. Padkin A., Goldfrad C., Brady A.R., Young D., Black N., Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003; 31 (9): 2332–2338. DOI: 10.1097/01.CCM.0000085141.75513.2B
12. Kashyap R., Singh T.D., Rayes H., O'Horo J.C., Wilson G., Bauer P., Gajic O. Association of septic shock definitions and standardized mortality ratio in contemporary cohort of critically ill patients. *J Crit Care*. 2019; 50: 269–274. DOI: 10.1016/j.jccr.2019.01.005.
13. Rhee C., Jones T.M., Hamad Y., Pande A., Varon J., O'Brien C., Anderson D.J., Warren D.K., Dantes R.B., Epstein L., Klompas M.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (2): e187571. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7571.
14. Shankar-Hari M., Harrison D.A., Rubenfeld G.D., Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth*. 2017; 119 (4): 626–636. DOI: 10.1093/bja/aex234.
15. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* 2016; 13 (4): 4–11. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11
16. Rudnov V.A., Belskij D.V., Dekhnich A.V., RIORITA research group. Infections in the ICU of Russia: the results of a national multi-center study. *Klin. mikrobiol. antmikrob. khimioter*. 2011; 13 (4): 294–303. [In Russ.]
17. Astafeva M.N., Rudnov V.A., Kulabukhov V.V., Bagin V.A., Zubareva N.A., Tribulyov M.A., Muhacheva S.Yu., RISES Research Group. Use of the qSOFA score in the diagnosis of sepsis. Results of the Russian multi-center RISES study. *Vestnik Anesteziol. Reanimatol*. 2018; 15 (4): 14–22. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-14-22

19. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
20. Sprung C.L., Sakr Y., Vincent J.L., Le Gall J.R., Reinhart K., Ranieri V.M., Gerlach H., Fielden J., Groba C.B., Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.*, 2006, 32 (3): 421–427. DOI: 10.1007/s00134-005-0039-8
21. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhart K.; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302 (21): 2323–2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754.
22. Angus D.C. How Best to Resuscitate Patients With Septic Shock? *JAMA*, 2019, 321 (7): 647–648. DOI: 10.1001/jama.2019.0070.
23. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Козлов И.А. Коррекция гемодинамики при тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом. *Медицинский алфавит.* 2018; 18 (2). Неотложная медицина: 19–26.
24. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Саликов А.В., Карпун Н.А., Козлов И.А. Ранние предикторы летальности при внебольничной пневмонии. *Медицинский алфавит.* 2015; 20 (4). Неотложная медицина: 29–35.
25. Козлов И.А., Тюрин И.Н., Рутбард С.А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, 2018, 15 (2): 6–15. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15
26. Starr M. E., Saito H. Sepsis in old age: review of human and animal studies. *Aging and Disease.* 2014; 5 (2): 126–136. DOI: 10.14336/AD.2014.0500126.
27. Mohr N.M., Dick-Perez R., Ahmed A., Harland K.K., Shane D., Miller D., Miyake C., Kannedy L., Fuller B.M., Torner J.C. Emergency department charges may be associated with mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a cohort study. *BMC Emerg Med.* 2018; 18 (1): 62. DOI: 10.1186/s12873-018-0212-3.
28. Guérin C., Matthay M.A. Acute cor pulmonale and the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 934–936. DOI: 10.1007/s00134-015-4197-z.
29. Namendys-Silva S.A., Santos-Martínez L.E., Pulido T., Rivero-Sigarroa E., Baltazar-Torres J.A., Domínguez-Cherit G., Sandoval J. Pulmonary hypertension due to acute respiratory distress syndrome. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47 (10): 904–910. DOI: 10.1590/1414-431X20143316
30. Violi F., Cangemi R., Falcone M., Taliani G., Pieralli F., Vannucchi V., Nozzoli C., Venditti M., Chirinos J.A., Corrales-Medina V.F.; SIXTUS (Thrombosis-Related Extrapulmonary Outcomes in Pneumonia) Study Group. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (11): 1486–1493. DOI: 10.1093/cid/cix164.
31. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013; 381 (9868): 774–775. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12)61815-7.
32. Biskup E., Cai F., Vetter M., Marsch S. Oncological patients in the intensive care unit: prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14481. DOI: 10.4414/sm.w.2017.14481.
33. Kostakou E., Rovina N., Kyriakopoulou M., Koulouris N.G., Koutsoukou A. Critically ill cancer patient in intensive care unit: issues that arise. *J Crit Care.* 2014; 29 (5): 817–822. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.04.007
34. Schultz M.J., Dunser M.W., Dondorp A.M., Adhikari N.K., Iyer S., Kwizera A., Lubell Y., Papali A., Pisani L., Riviello B.D., Angus D.C., Azevedo L.C., Baker T., Diaz J.V., Festic E., Haniffa R., Jawa R., Jacob S.T., Kissoon N., Lodha R., Martin-Loeches I., Lundeg G., Misango D., Mer M., Mohanty S., Murthy S., Musa N., Nakibuuka J., Serpa Neto A., Nguyen Thi Hoang M., Nguyen Thien B., Pattnaik R., Phua J., Preller J., Povoa P., Ranjit S., Talmor D., Thevanayagam J., Thwaites C.L.; Global Intensive Care Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and for the future. *Intensive Care Med.*, 2017; 43 (5): 612–624. DOI: 10.1007/s00134-017-4750-z.
18. Plotkin L.L. Epidemiology of abdominal sepsis. *Vestnik khir.*, 2006; 165 (4): 23–26. [In Russ.]
19. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
20. Sprung C.L., Sakr Y., Vincent J.L., Le Gall J.R., Reinhart K., Ranieri V.M., Gerlach H., Fielden J., Groba C.B., Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.*, 2006, 32 (3): 421–427. DOI: 10.1007/s00134-005-0039-8
21. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhart K.; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302 (21): 2323–2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754.
22. Angus D.C. How Best to Resuscitate Patients With Septic Shock? *JAMA*, 2019, 321 (7): 647–648. DOI: 10.1001/jama.2019.0070.
23. Avdeykin S.N., Tyurin I.N., Kozlov I.A. Correction of hemodynamics in severe community-acquired pneumonia, complicated by acute respiratory distress syndrome. *Meditsinskiy alfavit.* 2018; 18 (2). Neotlojnaya meditsina: 19–26. [In Russ.]
24. Avdeykin S.N., Tyurin I.N., Salikov A.V., Karpun N.A., Kozlov I.A. Early predictors of mortality in severe community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy alfavit.* 2015; 20 (4). Neotlojnaya meditsina: 29–35. [In Russ.]
25. Kozlov I.A., Tyurin I.N., Rautbart S.A. Early predictors of mortality in abdominal sepsis. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 2018, 15 (2): 6–15. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15
26. Starr M. E., Saito H. Sepsis in old age: review of human and animal studies. *Aging and Disease.* 2014; 5 (2): 126–136. DOI: 10.14336/AD.2014.0500126.
27. Mohr N.M., Dick-Perez R., Ahmed A., Harland K.K., Shane D., Miller D., Miyake C., Kannedy L., Fuller B.M., Torner J.C. Emergency department charges may be associated with mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a cohort study. *BMC Emerg Med.* 2018; 18 (1): 62. DOI: 10.1186/s12873-018-0212-3.
28. Guérin C., Matthay M.A. Acute cor pulmonale and the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 934–936. DOI: 10.1007/s00134-015-4197-z.
29. Namendys-Silva S.A., Santos-Martínez L.E., Pulido T., Rivero-Sigarroa E., Baltazar-Torres J.A., Domínguez-Cherit G., Sandoval J. Pulmonary hypertension due to acute respiratory distress syndrome. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47 (10): 904–910. DOI: 10.1590/1414-431X20143316
30. Violi F., Cangemi R., Falcone M., Taliani G., Pieralli F., Vannucchi V., Nozzoli C., Venditti M., Chirinos J.A., Corrales-Medina V.F.; SIXTUS (Thrombosis-Related Extrapulmonary Outcomes in Pneumonia) Study Group. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (11): 1486–1493. DOI: 10.1093/cid/cix164.
31. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013; 381 (9868): 774–775. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12)61815-7.
32. Biskup E., Cai F., Vetter M., Marsch S. Oncological patients in the intensive care unit: prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14481. DOI: 10.4414/sm.w.2017.14481.
33. Kostakou E., Rovina N., Kyriakopoulou M., Koulouris N.G., Koutsoukou A. Critically ill cancer patient in intensive care unit: issues that arise. *J Crit Care.* 2014; 29 (5): 817–822. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.04.007
34. Schultz M.J., Dunser M.W., Dondorp A.M., Adhikari N.K., Iyer S., Kwizera A., Lubell Y., Papali A., Pisani L., Riviello B.D., Angus D.C., Azevedo L.C., Baker T., Diaz J.V., Festic E., Haniffa R., Jawa R., Jacob S.T., Kissoon N., Lodha R., Martin-Loeches I., Lundeg G., Misango D., Mer M., Mohanty S., Murthy S., Musa N., Nakibuuka J., Serpa Neto A., Nguyen Thi Hoang M., Nguyen Thien B., Pattnaik R., Phua J., Preller J., Povoa P., Ranjit S., Talmor D., Thevanayagam J., Thwaites C.L.; Global Intensive Care Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and for the future. *Intensive Care Med.*, 2017; 43 (5): 612–624. DOI: 10.1007/s00134-017-4750-z.

Поступила 16.04.19

Received 16.04.19

Ранние ультразвуковые признаки спленомегалии у новорожденныхС. А. Перепелица^{1,2}, С. В. Алексеева³, О. В. Возгомент⁴¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2³ Родильный дом Калининградской области № 1, Россия, 236041, г. Калининград, ул. Клиническая, д. 81⁴ Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Т. Фрунзе, д. 16**Early Ultrasound Signs of Splenomegaly in Neonates**Svetlana A. Perepelitsa^{1,2}, Svetlana V. Alekseeva³, Olga V. Vozgoment⁴¹ Emmanuel Kant Baltic Federal University

14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ Kalinigrad District Maternity House No. 1,

81 Klinicheskaya Str., Kaliningrad 236016, Russia

⁴ Central Research Institute of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Russian Ministry of Health, 16 T. Frunze Str., 119991 Moscow, Russia

Цель исследования — поиск ранних неинвазивных (ультразвуковых) диагностических критериев спленомегалии у новорожденных с высоким риском развития врожденной или постнатальной инфекции.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 163 новорожденных ребенка первой недели жизни. Всех новорожденных, включенных в исследование, отнесли в группу высокого риска по реализации внутриутробной инфекции (ВУИ). Детей, в зависимости от массы тела при рождении, разделили на две группы: группа «А» — 80 доношенных новорожденных с нормальной массой тела при рождении и группа «В» — 83 доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Проводили комплексное обследование новорожденных, включая ультразвуковое исследование селезенки.

Результаты. Увеличение коэффициента массы селезенки (Km) обнаружили у новорожденных с высоким риском развития инфекционного процесса: врожденными пороками развития челюстно-лицевой области, желудочно-кишечного тракта, а также при перинатальном контакте с различными микроорганизмами. Увеличение массы селезенки и Km отражают состояние иммунного органа новорожденного в ответ на неблагоприятное, в том числе, инфекционное воздействие.

Заключение. Ультразвуковое исследование морфометрических характеристик селезенки у новорожденных с различными нозологическими формами является доступным методом ранней диагностики спленомегалии. Наиболее чувствительным показателем является коэффициент массы селезенки (Km), отражающий реакцию иммунного органа на неблагоприятное перинатальное воздействие, в том числе контакт с инфекционным агентом. Средняя величина коэффициента массы селезенки находится в диапазоне от 1,1 до 3,0. При увеличении показателя более 4, увеличивается риск развития инфекционного заболевания. Данный метод может использоваться в качестве скрининга у новорожденных разного гестационного возраста, включенных в группу высокого риска по врожденной или ранней постнатальной инфекции.

Ключевые слова: селезенка; коэффициент массы селезенки; иммунитет; ультразвуковое исследование; внутриутробная инфекция

The purpose of the study is to determine early non-invasive (ultrasound) diagnostic criteria of splenomegaly in neonates with a high risk of congenital or postnatal infection.

Materials and methods. In the prospective study, 163 newborn infants of the first week of live were included. All neonates included in the study were classified as possessing a high risk of an intra-uterine infection (UI). Depending on the birth weight, the infants were split into two groups: group «A» — 80 full-term newborns with normal birth weight, and group «B» — 83 full-term newborns with fetal growth restriction (FGR). A comprehensive examination of newborns including spleen ultrasound was carried out.

Адресс для корреспонденции:Светлана Александровна Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru**Correspondence to:**Svetlana A. Perepelitsa
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Results. An increased spleen weight coefficient (Km) was found in newborns with high risk of infection development that included congenital oromaxillofacial and gastrointestinal defects, perinatal contacts with various microorganism. The increased spleen weight and Km reflected conditions of the immune system organ of the newborn in response to an adverse exposure including infection.

Conclusion. Ultrasound examination of morphometrical characteristics of the spleen in newborns with various medical conditions represents a convenient and simple method of early diagnosis of splenomegaly. The most sensitive index is the spleen weight coefficient (Km), which reflects the immune system organ response to an adverse perinatal exposure including contact with an infectious agent. The mean spleen weight coefficient is within the range of 1.1 to 3.0. When the index exceeds 4, the risk of development of an infectious disease increases. This method can be used as a screening approach for newborns of different gestation age who have been included in the high-risk group based on a congenital or early postnatal infection.

Keywords: *spleen; spleen weight coefficient; immunity; ultrasound examination; intra-uterine infection*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-58-66

Введение

Врожденные, внутриутробные, инфекции (ВУИ) и сепсис являются основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных, т.к. они наиболее восприимчивы к различным патогенным микроорганизмам [1–3]. Известно, что перинатальные инфекции являются основной причиной преждевременных родов, а также установлена связь между антенатальным воспалением и неблагоприятными исходами для новорожденных. В случаях развития ВУИ, мишенями инфекции являются легкие, желудочно-кишечный тракт и кожа плода, и в них наиболее часто развивается антенатальное воспаление [3]. В связи с чем, научный поиск ранних диагностических критериев внутриутробных инфекций остается приоритетным направлением [4–6].

Считается, что новорожденные обладают не совершенной иммунной системой, что делает их уязвимыми для инфекции, и это является причиной тяжелого течения заболеваний и генерализации инфекционного процесса [1, 7]. Все больше биомедицинских исследований сосредоточено на более полном понимании иммунитета и функции иммунокомпетентных органов на раннем этапе жизни. Подобные исследования могут не только выявить новое в иммунном онтогенезе, но и способствуют разработке новых методов ранней диагностики и лечения.

Фетальные иммунные реакции в значительной степени зависят от врожденного иммунитета, поскольку адаптивный иммунный ответ не полностью созрел в раннем неонатальном периоде. Антенатальная воспалительная реакция на инфекционные раздражители оказывает разностороннее воздействие на плод, и может потенциально влиять на его внутриутробный, а затем и постнатальный иммунный ответ. Иммунная система, как плода, так и недоношенного новорожденного из-за морфологической и функциональной незрелости имеет ограниченную способность полноценного

Introduction

Congenital intra-uterine infections (IUI) and sepsis are the main causes of newborns' morbidity and mortality because neonates are most susceptible to various pathogenic microorganisms [1–3]. It is known that perinatal infections represent the main cause of premature delivery; a link between antenatal inflammation and unfavorable outcomes for newborns has been established. In IUI, the infection targets are the fetus lungs, gastrointestinal tract and skin where an antenatal inflammation develops most frequently [3]. In this connection, research for early diagnostic criteria of intra-uterine infections remains a priority [4–6].

Newborns are believed to possess an imperfect immune system, which makes them susceptible to an infection, thus being the cause of disease severity and infectious process generalization [1, 7]. Increasingly more biomedical studies focus on more comprehensive understanding of the immunity and function of immunocompetent organs at an early stage of life. These studies might not only find something new in the immunity ontogenesis, but also assist development of new methods of early diagnosis and treatment.

Fetal immune responses largely depend on the congenital (innate) immunity since the adaptive immune response is not yet fully mature in an early neonatal period. The antenatal inflammatory response to infective stimuli renders a versatile impact on the fetus and can potentially influence on its intra-uterine and later postnatal immune responses. The immune system both of the fetus and preterm newborn has a limited capability for a complete immune responses due to the morphological and functional immaturity [8, 9]. Therefore, the immune responses of both the fetus and newborn largely depends on two essential factors: perinatal conditions for its physiological development since early gestation process and the level of maturity of the innate immune system [9, 10].

The immune response of infants younger than 2 months of age is characterized by congenital polarization of Th-2- and Th-17 cells, weak Th1 polar-

иммунного ответа [8, 9]. Поэтому иммунный ответ плода и новорожденного в значительной степени зависит от двух важнейших факторов: перинатальных условий для ее физиологического развития с ранних сроков гестационного процесса; степени зрелости врожденной иммунной системы [9, 10].

Иммунный ответ детей до 2-х месяцев жизни характеризуется врожденной поляризацией клеток Th-2- и Th-17, слабой Th1-поляризацией и низким врожденным анти-вирусным ответом интерферона (IFN). Нарушенный иммунный ответ Th-17 у недоношенных новорожденных способствует повышенной восприимчивости к инфекциям, вызванным внеклеточными микроорганизмами, такими как *E. coli* и *Candida* spp. [7]. Нарушения Th1-ответов способствуют повышенному риску инфицирования *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* и вирусом простого герпеса, которые являются внутриклеточными патогенами.

Селезенка, как иммунный орган, играет важную роль в модуляции иммунной системы, дифференцировке и активации Т- и В-клеток, продукции антител в белой пульпе. Селезеночные макрофаги способны удалять бактерии из крови, тем самым препятствуют генерализации инфекционного процесса и развитию сепсиса [11].

Кроме того, селезенка активно реагирует на появление широкого спектра патологических расстройств. К ним относятся врожденные аномалии, инфекционные и воспалительные заболевания, сосудистые расстройства, доброкачественные и злокачественные опухоли. Крайне важно распознавать и правильно интерпретировать вариационный спектр аномалий, которые могут включать селезенку, во избежание ненужных инвазивных процедур и для выбора эффективного лечения [12].

Селезенка считается «забытым органом» среди радиологов и клиницистов, хотя она хорошо визуализируется при компьютерной томографии брюшной полости и магнитно-резонансной томографии [11].

Наиболее перспективным является применение неинвазивных, ультразвуковых методов диагностики для ранней верификации инфекционного процесса у новорожденных [13, 14]. Ультрасонографическая оценка размеров селезенки является надежным и объективным критерием реакции органа на возможный инфекционный процесс [15–17].

Цель исследования — поиск ранних неинвазивных (ультразвуковых) диагностических критериев спленомегалии у новорожденных с высоким риском развития врожденной или постнатальной инфекции.

ization, and low congenital antiviral response of interferon (IFN). The disturbed immune response of Th-17 in preterm infants promotes higher susceptibility to infections caused by extracellular microorganisms such as *E. coli* and *Candida* spp [7]. Th1 response disturbances facilitate the increased risk of infection by *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* and herpes simplex virus, which are intracellular pathogens.

The spleen, being an organ of immunity, plays an important role in the immune system modulation, differentiation and activation of T- and B-cells, production of antibodies in the white pulp. Splenic macrophages are capable of eliminating bacteria from blood preventing infection process generalization and development of sepsis [11].

Besides, the spleen responses may lead to appearance of a wide range of pathological disorders, such as congenital abnormalities, infectious and inflammatory diseases, vascular disorders, benign and malignant tumors. It is important to recognize and interpret correctly the variation range of abnormalities related to spleen functioning in order to avoid unnecessary invasive procedures and choose an effective treatment [12].

The spleen is regarded a ‘forgotten’ organ among radiologists and clinicians though it is well visualized by abdominal computer tomography and magnetic resonance tomography. [11].

Implementation of non-invasive ultrasound diagnostic techniques for early verification of an infective process in newborns is the most promising [13, 14]. Ultrasonographic assessment of the spleen size has been demonstrated as a reliable and objective criterion of the organ's response to a possible infection in children [15–17].

Purpose of the study: to determine early non-invasive (ultrasound) diagnostic criteria of splenomegaly in newborns with a high risk of a congenital or postnatal infection.

Materials and Methods

A prospective ultrasound study was carried out in 2016–2018. The study included 163 neonates of the first week of age. Depending on the birth weight, the infants were split into two groups: group ‘A’ — 80 full-term newborns with normal birth weight, and group ‘B’ — 83 full-term newborns with fetal growth restriction (FGR). Basic clinical characteristics of the infants are given in table 1. At birth, the group ‘A’ infants had a greater weight, height, and body surface area versus the group ‘B’ infants ($P < 0.001$). No statistically significant differences in the parity of pregnancy and delivery, gestation age, or Apgar score on the 1st and 5th minutes of life were found between the groups.

In group ‘A’, 30% of newborns did not have diseases during the early neonatal period, but, based on their perinatal anamnesis, they were included in the risk group as possessing signs of adaptation disturbance and IUI development. Newborns from this group were subjected to a comprehensive examination including ultrasound. In

Таблица 1. Основные клинические характеристики новорожденных, $M \pm SD$, Me (Q1; Q3).**Table 1. Basic clinical characteristics of newborns, $M \pm SD$, Me (Q1; Q3).**

Indices	Index values in groups		P
	«A», n=80	«B», n=83	
Gestation age, weeks	38.6 $\pm$ 1.3	37.6 $\pm$ 1.5	0.1
Birth weight, gram	3557 $\pm$ 408	2582 $\pm$ 290*	0.0001
Birth height, cm	51 $\pm$ 2	46.9 $\pm$ 2*	0.0001
Body surface area (S), m ²	0.225 $\pm$ 0.02	0.183 $\pm$ 0.01*	0.0001
Pregnancy parity	1.5 [1; 3]	2 [1; 4]	0.6
Delivery parity	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0.1
Apgar score at the 1 st minute	8	8	0.3
Apgar score at the 5 th minute	9[8;9]	9[8;9]	0.6

Note. * — $P < 0.05$ — statistically significant differences between the groups.

Примечание. Для табл. 1, 2: Indices — показатели; index values in groups — значения показателей в группах; gestation age, weeks — срок гестации, недель; birth — при рождении; weight/height — масса тела/рост; body surface area — площадь поверхности тела; parity — паритет; pregnancy/delivery — беременности/родов; apgar score — баллы по шкале Апгар. * — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами.

Материал и методы

Проводили проспективное ультразвуковое исследование в 2016–2018 годах. В исследование включено 163 новорожденных ребенка первой недели жизни. Детей, в зависимости от массы тела при рождении, разделили на две группы: группа «А» — 80 доношенных новорожденных с нормальной массой тела при рождении и группа «В» — 83 доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Основные клинические характеристики детей представили в таблице 1. При рождении новорожденные группы «А», по сравнению с детьми группы «В», имели большие массу тела, рост и площадь поверхности тела ($p < 0,001$). Статистически значимых отличий по паритету беременности и родов, гестационному возрасту и оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни между группами не выявили.

В группе «А» 30% новорожденных не имели заболеваний в раннем неонатальном периоде, но на основании перинатального анамнеза их отнесли в группу риска по нарушению адаптации и развитию ВУИ, в связи с чем, им провели полное обследование, включая ультразвуковое исследование. В остальных случаях ранний период адаптации осложнился развитием неонатальной желтухи у 40% новорожденных, церебральной ишемии — у 8,7%, изоиммунизацией по АВО-системе — у 7,5%, кефалогематомой и недоношенностью — у 5%, врожденными пороками развития, требующими оперативной коррекции — у 3,8%.

В группе «В» заболеваемость была представлена следующими нозологическими формами: ЗВУР — 71,1%, морфологическая незрелость на фоне недоношенности — 26,5%, врожденные пороки развития, требующие оперативной коррекции — 2,4%.

Факторы перинатального риска для новорожденного по развитию ВУИ: угроза прерывания в различные сроки, аномалии плацентации, инфекционные заболевания матери во время беременности, преждевременные роды, олигогидрамнион, полигидрамнион, мекониальные околоплодные воды. На основании этих факторов, всех новорожденных, включенных в исследование, отнесли в группу высокого риска по реализации ВУИ.

При рождении новорожденным оказали первичную или реанимационную помощь, в соответ-

other cases, the early period of adaptation was complicated by the development of neonatal jaundice in 40% of newborns, cerebral ischemia — 8.7%, ABO isoimmunization — 7.5%, blood tumor of head and prematurity — 5%, congenital defects requiring operative correction — 3.8%.

In group 'B', morbidity represented the following nosological forms: FGR — 71.1%, morphological immaturity at the background of prematurity — 26.5%, congenital defects requiring operative correction — 2.4%.

Perinatal risk factors for a newborn as regards IUI included: threatened miscarriage at different gestation periods, placental abnormalities, infectious diseases of the mother during pregnancy, premature delivery, oligohydramnios, polyhydramnios, meconium amniotic fluid. On the basis of those factors, all newborns included in the study were classified as high risk of IUI development.

At birth, all newborns received primary or resuscitation aid according to the profile of «neonatology» medical care procedure [18].

The following analytical methods were utilized in the study:

1. Analysis of the pregnancy anamnesis data, on the basis of which the risk of intra-uterine infection was established;

2. Clinical evaluation of the infant's condition including the Apgar score (AS) at the 1st and 5th minute after birth;

3. Clinical evaluation of the infant's condition including daily visual examination, identification of signs of diseases typical for the early neonatal period;

4. Standard ultrasound examination of the spleen using Accuvix XG expert-class ultrasound scanner equipped with an 8 MHz sensor, during which the echo structure of the body and its homogeneity were assessed, and 3 linear sizes of the organ were measured: length, width, and thickness of the spleen;

5. Mathematical calculation of the spleen weight according to formula: $m = 0.34 \times L^2 \times h$, where L is the spleen length, h is the spleen thickness (cm);

6. Mathematical calculation of the spleen weight coefficient (Km) according to formula: $1000m / \text{infant's weight (gram)}$;

7. Mathematical calculation of the relation of spleen weight to height (KI) according to formula: $\text{spleen weight (g)} / \text{infant's height (cm)}$;

8. Mathematical calculation of the relation of spleen weight to body surface area (Ks) according to formula: $\text{spleen weight (g)} / \text{infant's body surface area (m}^2\text{)}$ [19];

ствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [18].

В работе применяли следующие методы исследования:

1. Анализ анамнестических данных течения беременности, на основании которых выставляли риск реализации внутриутробной инфекции;

2. Клиническая оценка состояния ребенка при рождении, включающая оценку по шкале Апгар (ОА) на 1-й и 5-й минутах после рождения;

3. Клиническая оценка состояния ребенка, включающая ежедневный осмотр, выявление признаков заболеваний, характерных для раннего неонатального периода;

4. Стандартное ультразвуковое исследование селезенки на ультразвуковом сканере экспертного класса «Acuson XG» с частотой датчика 8 МГц, во время которого оценивали эхоструктуру органа, ее однородность, измеряли 3 линейных размера органа: длину, ширину и толщину селезенки;

5. Математический расчет массы селезенки по формуле: $m=0,34 \times L^2 \times h$, где L — длина селезенки, h — толщина селезенки (в см);

6. Математический расчет коэффициента массы селезенки (K_m) по формуле: $1000 \text{ m} / \text{масса тела ребенка (в граммах)}$;

7. Математический расчет отношения массы селезенки к росту (K_l) по формуле: $\text{масса селезенки (г)} / \text{рост ребенка (см)}$;

8. Математический расчет отношения массы селезенки к площади поверхности тела (K_s) по формуле: $\text{масса селезенки (г)} / \text{площадь поверхности тела ребенка (м}^2\text{)}$ [19];

9. Математический расчет площади поверхности тела по формуле Мостеллера (1987 г.)

10. Статистическую обработку данных провели с помощью программы Statistica 6 (USA). При сравнении полученных данных использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Для данных, распределение которых в вариационном ряду носило нормальный характер, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для количественных признаков, отличных от нормального распределения, определяли медиану (Me) и межквартильный размах ($Q1$; $Q3$). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении ультразвукового сканирования выявили, что у всех новорожденных, включенных в исследование, селезенка имеет четкий контур, паренхима однородной структуры, изоэхогенная, мелкозернистая. Результаты ультразвукового морфометрического исследования органа представили в табл. 2. При исследовании выявили, что длина и толщина селезенки достоверно больше у новорожденных группы «А», по сравнению с пациентами группы «В». При анализе расчетных показателей установили, что масса селезенки, K_l и K_s статистически значимо выше у детей группы «А», по сравнению с новорожденными группы «В», т.е. эти показатели зависят от ант-

9. Mathematical calculation of the body surface area according to the Mosteller formula (1987);

10. Statistical processing of data was carried out with the aid of Statistica 6 (USA) software. To determine the distribution of variables, the Kolmogorov-Smirnov test was used. For variables, distribution of which was determined as normal, the arithmetic mean (M) and standard deviation (SD) were computed. For quantitative variables that differed from normal distribution the median (Me) and interquartile range ($Q1$; $Q3$) were calculated. Differences were considered significant at a significance level of $P < 0.05$.

Results and Discussion

Ultrasound scanning established that in all newborns included in the study the spleen possesses a clear contour, the parenchyma has a homogeneous structure and is isoechoic, fine granular. The findings of ultrasound morphometric analysis of the organ are presented in table 2. The study revealed that the spleen length and thickness are significantly larger in the newborns of group 'A' compared to the newborns of group 'B'. Analysis of calculated indices established that the spleen weight — K_l and K_s — is significantly increased in the infants of group 'A' versus the infants of group 'B' because these indices depend on the anthropometric data of a newborn ($P < 0.001$). There were no significant differences in K_m between patients of both groups, the suggested evaluation criterion was not dependent on the birth weight or height of an infant ($P = 0.2$).

The incidence of K_m in the groups is shown on fig. 1. $K_m < 1$ occurred in 5% of infants of group 'A' and in 1.2% of infants of group 'B'. The index value within the range of 1.1 to 3 occurred in 72.5% of newborns of group 'A' and 83.1% of newborns of group 'B'. K_m increase over 4 was recorded in 3.8% and 4.8% of infants, respectively. Significant differences between the groups were not found ($P > 0.05$).

The morphometric indices of the spleen of group 'A' newborns related to nosology are given in table 3. There was no difference in morphometric indices of the spleen between nosology groups.

However, individual changes of the figures under analysis were discovered. In group 'A', in the infants with adverse perinatal infection anamnesis (during pregnancy mothers experienced ARVI, in one case, exacerbation of herpes virus infection was noted), increase of K_m over 4 (4.8 and 8.9), K_l to 0.4 and 0.6, and K_s to 78.2 and 144.6 was found. In one newborn, the early neonatal period was complicated by development of conjugated jaundice; in the other, a congenital defect of the anterior abdominal wall — embryonal hernia that required surgery — was found. Both infants were in the group of risk of a congenital or early postnatal infection, the analyzed morphometric indices of the spleen (K_m , K_l , and K_s) were increased, which proved the fact of the organ's immune response at

Таблица 2. Сравнительный анализ морфометрических показателей селезенки у новорожденных ($M \pm SD$, min-max).**Table 2. Comparative analysis of morphometric parameters of the spleen in newborns ($M \pm SD$, min-max).**

Indices	Value of indexes in groups		P
	«A», n=80	«B», n=83	
Spleen length, cm	3.7±0.5* (2.2–5.5)	3.3±0.5 (2.4–4.6)	0.0001
Spleen thickness, cm	1.7±0.3* (1.1–2.5)	1.5±0.3 (0.8–2.7)	0.0008
Spleen weight, gram	8.6±4.3* (2.2–36)	5.9±2.4 (2.1–15.1)	0.0001
Km	2.4±1.1 (0.6–8.8)	2.3±0.9 (0.9–5.8)	0.2
Kl	0.16±0.07* (0.04–0.64)	0.12±0.04 (0.04–0.32)	0.00002
Ks	37.8±17.4* (9.8–144.6)	32.1±12.7 (12.9–78.7)	0.004

Note.* — $P < 0.05$ — statistically significant differences between the groups.

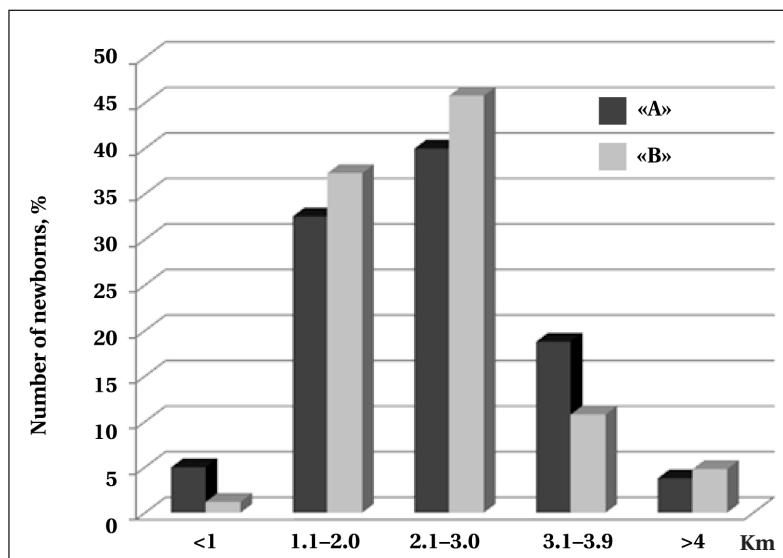
Примечание. Для табл. 2, 3: Spleen — селезенка; length — длина; thickness — толщина; weight — масса.* — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами.

ропометрических данных новорожденного ребенка ($p < 0,001$). Достоверных отличий по величине Km между пациентами обеих групп не выявили, предлагаемый критерий оценки не зависел от массы и роста ребенка при рождении ($p = 0,2$).

Частоту встречаемости Km в группах представили на рис. 1. Величина Km < 1 была у 5% детей группы «А» и 1,2% в группе «В». Величина показателя в диапазоне от 1,1 до 3 встречалась у 72,5% новорожденных группы «А» и 83,1% группы «В». Повышение Km более 4 зарегистрировали у 3,8% и 4,8% детей, соответственно. Статистически значимых отличий между группами не выявили ($p > 0,05$).

Морфометрические показатели селезенки новорожденных группы «А», в зависимости от нозологических форм, представили в табл. 3. Изучаемые морфометрические показатели селезенки не отличались между группами нозологий.

Однако выявили индивидуальные изменения исследуемых величин. В группе «А» у детей с неблагоприятным перинатальным инфекционным анамнезом (матери во время беременности переболели ОРВИ, в одном случае отмечали обострение герпес-вирусной инфекции) выявили увеличение Km более 4 (4,8 и 8,9), Kl до 0,4 и 0,6 и Ks до 78,2 и 144,6. У одного новорожденного течение раннего неонатального периода осложнилось развитием конъюгационной желтухи, в другом — выявили врожденный порок развития передней брюшной стенки — грыжа пупочного канатика, требующий оперативного лечения. Оба ребенка находились в группе риска по развитию врожденной или ранней постнатальной инфекции, исследуемые морфометрические показатели селезенки (Km, Kl и Ks) были повышены, что подтверждает факт иммунного отве-



Распределение новорожденных в зависимости от коэффициента массы селезенки.

Distribution of newborns by the spleen weight coefficient.

Примечание. Number of newborns — число новорожденных.

the preclinical level, i.e. there was an early response of the spleen to an infective agent.

Increased spleen weight and Ks were also found in 2.5% of cases. In one case, there was ABO-isoinmunization, jaundice, the spleen weight was equal to 16.5 g, Km=4, and Ks=66.6; the other had a congenital left ovary cyst of a large size, the spleen weight was equal to 12 g, Km=3.4, Ks=52.8. With the help of ultrasonography, early enlargement of the spleen was detected.

All newborns were subjected to an early examination, comprehensive treatment including antibacterial therapy preventing development of a congenital infection or postnatal complications.

In group 'B', in 4.8% of newborns, increase of all calculated indices of the spleen, which were studied, was revealed. The greatest changes of the indices studied were discovered in the newborn with an inferior jaw neoplasm. The birth weight of the infant was 2830 g, the spleen weight amounted to 15.1 g, Km was equal to 5.34, Kl — 0.32, and Ks - 78.7. Histological analysis of the section identified

та органа на доклиническом уровне, т. е. имела место ранняя реакция селезенки на инфекционный агент.

Увеличение массы селезенки и Ks выявили также в 2,5% случаев. В одном случае имела место изоиммунизация по ABO-системе, желтушная форма, масса селезенки составляла 16,5 г, Km=4, а Ks=66,6, в другом — врожденная киста левого яичника больших размеров, масса селезенки составляла 12 г, Km = 3,4, Ks=52,8. С помощью ультразвукографии выявляли раннее увеличение селезенки.

Всем новорожденным проводили раннее обследование, комплексное лечение, в том числе антибактериальную терапию, препятствующую развитию врожденной инфекции или постнатальных осложнений.

В группе «В» у 4,8% новорожденных выявили увеличение всех исследуемых расчетных показателей селезенки. Наибольшие изменения исследуемых показателей выявили у новорожденного с новообразованием нижней челюсти. Ребенок родился с массой тела 2830 г, масса селезенки составляла 15,1 г, величины Km — 5,34, Kl — 0,32, Ks — 78,7. При гистологическом исследовании препарата выявили зернисто-клеточную опухоль с признаками очагово-инфильтративного и эрозивного воспаления. В этом случае имело место сочетание признаков воспаления на фоне опухолевого процесса и ответ селезенки, как иммунного органа.

Увеличение исследуемых показателей обнаружили у новорожденных с высоким риском развития инфекционного процесса: перинатальный контакт по вирусному гепатиту С; вирус-выделение простого герпеса 1 и 2-го типа. В этих случаях индивидуальные исследуемые показатели превышали средние значения в группе и составляли: масса селезенки — 12,1–13,8 г, Km — 5,2–5,9, Kl — 0,26–0,29, Ks — 73,8–75,2.

Все новорожденные с первых часов жизни получали этиологическое и патогенетическое лечение, и развития инфекционного заболевания, или инфекционного осложнения не произошло. Выявленные изменения были ассоциированы с вероятностью развития инфекционного процесса.

Таким образом, увеличение массы селезенки и численного значения коэффициентов отражают перинатальное состояние иммунного органа новорожденного в ответ на неблагоприятное перинатальное воздействие, в том числе инфекционное.

У здоровых новорожденных, включенных в исследование, ультразвуковые морфометрические показатели селезенки соответствовали физиологическим значениям и

a granular-cell tumor with signs of focal-infiltrative and erosive inflammation. In that case, there was a combination of signs of inflammation due to malignancy and tumor-induced responses of the spleen as an organ of immunity.

Increased indices under study were found in newborns with a high risk of infection development: perinatal contact with viral hepatitis C; type 1 and 2 herpes simplex shedding. In those cases, the individual indices exceeded the mean values for the group representing as follows: spleen weight — 12.1–13.8 g, Km — 5.2–5.9, Kl — 0.26–0.29, and Ks — 73.8–75.2.

From the first hours of life, all newborns received causal and pathogenic treatment, and the development of an infectious disease or infectious complication did not occur. The identified changes were associated with the probability of infection development.

Hence, the increase of the spleen weight and numerical values of coefficients reflects the perinatal condition of the newborn's immunity organ in response to an adverse perinatal exposure including infection.

In healthy newborns included in the study the ultrasound morphometric parameters of the spleen corresponded to physiological values and were consistent with results of other studies [12, 20]. Antenatal inflammation and infective diseases might potentially affect the immune responses of a fetus and newborn during the early postnatal period [8]. The immune response to a perinatal contact with an infective agent depends on many factors, first of all, on the immune system maturity. The spleen is the immune organ responding to infectious and inflammatory diseases of a newborn [12,16]. The study has shown that when there are congenital defects of the anterior abdominal wall, maxillofacial region, perinatal contact with different viruses, the infant's spleen weight and spleen weight coefficient is increasing. In cases of contact with infective agents, splenomegaly in a fetus and newborn has a secondary nature [12, 14]. Ultrasound examination and calculation of morphometric indices have allowed detecting splenomegaly at an early stage when it is not yet clinically significant, and this reaction reflects early organ increase in response to inflammation.

Conclusion

Ultrasound analysis of morphometric parameters of the spleen in newborns with different specific diseases is a convenient method of early diagnosis of splenomegaly. The spleen weight coefficient (Km) that reflects the immunity organ's response to an adverse perinatal exposure including a contact with an infective agent is the most sensitive index. The mean value of the spleen weight coefficient is within the range of 1.1 to 3.0.

совпадали с данными других авторов [12, 20]. Антенатальное воспаление и инфекционные заболевания могут потенциально влиять на иммунные реакции плода и новорожденного в раннем постнатальном периоде [8]. Иммунный ответ на перинатальный контакт с инфекционным агентом зависит от многих факторов, и, в первую очередь от зрелости иммунной системы. Селезенка является иммунным органом, который реагирует на инфекционные и воспалительные заболевания новорожденного ребенка [12, 16]. В исследовании показано, что при наличии врожденных пороков развития передней брюшной стенки, челюстно-лицевой области, перинатальном контакте с различными вирусами у новорожденного увеличивается масса и коэффициент массы селезенки. В случаях контакта с инфекционными агентами спленомегалия у плода и новорожденного имеет вторичный характер [12, 14]. Проведение ультразвукового исследования и расчет морфометрических показателей позволило выявить спленомегалию, еще клинически не значимую, т. е. имеет место ранняя диагностика увеличения органа в ответ на воспаление.

Литература

1. Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Курносенко И.В., Лебедева Ю.В. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2017; 1: 40–45. DOI: 10.18565/aig.2017.1.40-5.
2. Перепелица С.А., Смердова Е.Е. Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (4): 4–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14.
3. van Well G.T.J., Daalderop L.A., Wolfs T., Kramer B.W. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol Cell Pediatr*. 2017; 4 (1): 4. DOI: 10.1186/s40348-017-0070-1. PMID: 28432664. PMCID: PMC5400776
4. Перепелица С.А., Возгомент О.В. Коэффициент массы селезенки – новый маркер внутриутробной инфекции. *Российский иммунологический журнал*. 2018; 12 (24): 722–724.
5. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y., Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int*. 2017; 8617076. DOI: 10.1155/2017/8617076. PMID: 28758124.
6. Fattah M.A., Omer A.F., Asaif S., Manlulu R., Karar T., Ahmed A., Aljada A., Saleh A.M., Qureshi S., Nasr A. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Nat. Sci. Biol. Med*. 2017; 8 (1): 32–39. DOI: 10.4103/0976-9668.198362. PMID: 28250672.
7. Kollmann T.R., Levy O., Montgomery R.R., Goriely S. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity*. 2012; 37 (5): 771–783. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.014. PMID: 23159225 PMCID: PMC3538030 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.014
8. Xu Y.Y., Wang S.C., Li D.J., Du M.R. Co-Signaling Molecules in Maternal-Fetal Immunity. *Trends Mol Med*. 2017; 23 (1): 46–58. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.11.001. PMID: 27914866.
9. Kumar S.K., Bhat B.V. Distinct mechanisms of the newborn innate immunity. *Immunol Lett*. 2016; 173: 42–54. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.03.009. PMID: 26994839.
10. Sinnott B.D., Park B., Boer M.C., Lewinsohn D.A., Lancioni C.L. Direct TLR-2 Costimulation Unmasks the Proinflammatory Potential of Neonatal CD4+ T Cells. *J Immunol*. 2016; 197 (1): 68–77. DOI: 10.4049/jimmunol.1501297. PMID: 27194790.
11. Rotbain E. C., Hansen D. L., de Muckadell O., Wibrand F., Lund A. M., Frederiksen H. Splenomegaly – Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*. 2017; 12 (11): e0186674. DOI: 10.1371/journal.pone.0186674. PMCID: PMC5685614.
12. Vancauwenberghe T., Snoeckx A., Vanbeckevoort D., Dymarkowski S., Vanhoenacker F.M. Imaging of the spleen: what the clinician needs to know. *Singapore Med J*. 2015; 56 (3): 133–144. PMID: 25820845. PMCID: PMC4371192.

When the index exceeds 4, the risk of an infectious disease is significantly increased. This method can be used as a screening test in newborns of different gestation age possessing high risk for a congenital or early postnatal infection.

Заключение

Ультразвуковое исследование морфометрических характеристик селезенки у новорожденных с различными нозологическими формами является доступным методом ранней диагностики спленомегалии. Наиболее чувствительным показателем является коэффициент массы селезенки (Km), отражающий реакцию иммунного органа на неблагоприятное перинатальное воздействие, в том числе контакт с инфекционным агентом. Средняя величина коэффициента массы селезенки находится в диапазоне от 1,1 до 3,0. При увеличении показателя более 4 увеличивается риск развития инфекционного заболевания. Данный метод может использоваться в качестве скрининга у новорожденных разного гестационного возраста, включенных в группу высокого риска по врожденной или ранней постнатальной инфекции.

References

1. Dolgushina V.F., Dolgushin I.I., Kurnosenko I.V., Lebedeva Yu. V. Clinical and immunological criteria for intrauterine infection. *Akush. Ginekolog*. 2017; 1: 40–45. [In Russ.] DOI: 10.18565/aig.2017.1.40-5.
2. Perepelitsa S.A., Smerdova E.E. Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (4): 4–14. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14.
3. van Well G.T.J., Daalderop L.A., Wolfs T., Kramer B.W. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol Cell Pediatr*. 2017; 4 (1): 4. DOI: 10.1186/s40348-017-0070-1. PMID: 28432664. PMCID: PMC5400776
4. Perepelitsa S.A., Vozgoment O.V. Spleen mass ratio is a new marker of intrauterine infection. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*. 2018; 12 (24): 722–724. [In Russ.]
5. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y., Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int*. 2017; 8617076. DOI: 10.1155/2017/8617076. PMID: 28758124.
6. Fattah M.A., Omer A.E., Asaif S., Manlulu R., Karar T., Ahmed A., Aljada A., Saleh A.M., Qureshi S., Nasr A. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis. *J. Nat. Sci. Biol. Med*. 2017; 8 (1): 32–39. DOI: 10.4103/0976-9668.198362. PMID: 28250672.
7. Kollmann T.R., Levy O., Montgomery R.R., Goriely S. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity*. 2012; 37 (5): 771–783. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.014. PMID: 23159225 PMCID: PMC3538030 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.014
8. Xu Y.Y., Wang S.C., Li D.J., Du M.R. Co-Signaling Molecules in Maternal-Fetal Immunity. *Trends Mol Med*. 2017; 23 (1): 46–58. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.11.001. PMID: 27914866.
9. Kumar S.K., Bhat B.V. Distinct mechanisms of the newborn innate immunity. *Immunol Lett*. 2016; 173: 42–54. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.03.009. PMID: 26994839.
10. Sinnott B.D., Park B., Boer M.C., Lewinsohn D.A., Lancioni C.L. Direct TLR-2 Costimulation Unmasks the Proinflammatory Potential of Neonatal CD4+ T Cells. *J Immunol*. 2016; 197 (1): 68–77. DOI: 10.4049/jimmunol.1501297. PMID: 27194790.
11. Rotbain E. C., Hansen D. L., de Muckadell O., Wibrand F., Lund A. M., Frederiksen H. Splenomegaly – Diagnostic validity, work-up, and underlying causes. *PLoS One*. 2017; 12 (11): e0186674. DOI: 10.1371/journal.pone.0186674. PMCID: PMC5685614.
12. Vancauwenberghe T., Snoeckx A., Vanbeckevoort D., Dymarkowski S., Vanhoenacker F.M. Imaging of the spleen: what the clinician needs to know. *Singapore Med J*. 2015; 56 (3): 133–144. PMID: 25820845. PMCID: PMC4371192.

13. Hilmes M.A., Strouse P.J. The pediatric spleen. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007; 28 (1): 3–11. PMID: 17366703.
14. Moreira M., Brás R., Gonçalves D., Alencão I., Inocêncio G., Rodrigues M., Braga J. Fetal Splenomegaly: A Review. *Ultrasound Q*. 2018; 34 (1): 32–33. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000335. PMID: 29194292.
15. Nemati M., Hajalioghli P., Jahed S., Behzadmehr R., Rafeey M., Fouladi D.F. Normal Values of Spleen Length and Volume: An Ultrasonographic Study in Children. *Ultrasound Med Biol*. 2016; 42 (8): 1771–1778. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.005. PMID: 27108037.
16. Pelizzo G., Guazzotti M., Klersy C., Nakib G., Costanzo F., Andreatta E., Bassotti G., Calcaterra V. Spleen size evaluation in children: Time to define splenomegaly for pediatric surgeons and pediatricians. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0202741. DOI: 10.1371/journal.pone.0202741. PMID: 302741. PMCID: PMC6107197.
17. Kahramaner Z., Erdemir A., Arik B., Bilgili G., Tekin M., Genc Y. Reference ranges of liver and spleen dimensions in term infants: sonographic measurements. *J Med Ultrason*. 2015; 42 (1): 77–81. DOI: 10.1007/s10396-014-0578-0. PMID: 26578493.
18. Володин Н.Н. (ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
19. Возгомент О.В., Пыков М.И., Зайцева Н.В. Новые подходы к ультразвуковой оценке размеров селезенки у детей. *Ультразв. и функц. диагностика*. 2013; 6: 56–62.
20. Back S.J., Maya C.L., Khwaja A. Ultrasound of congenital and inherited disorders of the pediatric hepatobiliary system, pancreas and spleen. *Pediatr Radiol*. 2017; 47 (9): 1069–1078. DOI: 10.1007/s00247-017-3869-y.

Поступила 13.11.18

Received 13.11.18

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

Морфологические и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при остром отравлении клозапином (экспериментальное исследование)

А. С. Бабкина^{1,2}, И. А. Рыжков¹, В. В. Антонова¹,
З. И. Цоколаева¹, А. Р. Асанов¹, С. Н. Калабушев^{1,2}, Ю. В. Заржецкий¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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

Morphological and Functional Alterations of the Cardiovascular System during Acute Clozapine Poisoning (Experimental Study)

Anastasiya S. Babkina^{1,2}, Ivan A. Ryzhkov¹, Viktoriya V. Antonova¹,
Zoya I. Tsokolaeva¹, Alan R. Asanov¹, Sergey N. Kalabushev^{1,2}, Yuri V. Zarzhetsky¹

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

Цель исследования. Оценить влияние сублетальной дозы клозапина на функциональные и морфологические параметры сердечно-сосудистой системы крысы через 4 ч после введения препарата.

Материалы и методы. Эксперименты выполняли на крысах-самцах линии Wistar весом 200–250 г ($n=14$). I группе энтерально через зонд под общей анестезией севофлюраном вводили раствор NaCl 0,9%, II группе — клозапин в дозе 150 мг/кг в растворе NaCl 0,9%, III группе — клозапин в дозе 150 мг/кг в растворе 40% спирта этилового. Через 4 ч после введения препарата оценивали артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), микроциркуляцию в коже методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), интенсивность флуоресценции коферментов НАДН, ФАД. После эвтаназии проводили аутопсию с забором внутренних органов крыс для морфологического исследования. Далее изготавливали парафиновые срезы сердец с последующей окраской гематоксилином и эозином, которые исследовали с помощью светового микроскопа.

Результаты. В обеих группах с введением клозапина АД и кровоток в коже были ниже, чем в контроле: АД в группе I — на 12%, в группе II — на 15%; кровоток — на 48 и 37%, соответственно. По исследуемым показателям микроциркуляции существенных различий между группами не наблюдали. Выявили повышенную интенсивность флуоресценции кофермента НАДН в коже в группах с введением клозапина по сравнению с контролем (в 2,3 раза в группе I и в 1,9 раза в группе II). При гистологическом исследовании сердец животных, получавших клозапин, выявили неравномерное кровенаполнение, эритроцитарные сладжи, мелкоочаговые кровоизлияния, перпендикулярную базальной мембране ориентацию ядер эндотелиоцитов, неравномерную окраску миокарда с гиперэозинофильными участками, фрагментацию и волнообразную деформацию мышечных волокон.

Заключение. При остром отравлении клозапином в сердце выявляются морфологические признаки нарушения кровообращения и повреждения миокарда, что сопровождается развитием дисфункции миокарда с артериальной гипотензией и снижением периферического кровотока, а также нарушениями окислительного метаболизма в периферических тканях.

Ключевые слова: клозапин; миокард; гемодинамика; микроциркуляция

Purpose of the study. To evaluate the influence of sublethal dose of Clozapine on the functional and morphological parameters of the cardiovascular system in rats 4 hrs. after the drug administration.

Materials and methods. The experiments were carried out on male Wistar rats weighing 200–250g ($n=14$). Group I received 0.9% NaCl solution administered via enteral feeding tubing under general anesthesia using Sevoflurane; group II — Clozapine dosed at 150 mg/kg in 0.9% NaCl solution; group III — Clozapine dosed at 150 mg/kg in 40% ethyl alcohol solution. 4 hrs. after drug administration, arterial blood pressure (ABP), heart

Адресс для корреспонденции:

Анастасия С. Бабкина
E-mail: asbabkina@gmail.com

Correspondence to:

Anastasiya S. Babkina
E-mail: asbabkina@gmail.com

rate (HR), microcirculation in the skin using laser Doppler flowmetry (LSF), fluorescence intensity of coenzymes NADH and FAD were evaluated. After euthanasia, autopsy including withdrawal of the internal organs of rats for morphological analysis was performed. Thereafter, paraffin sections of hearts were made and subsequently stained with hematoxylin and eosin, which were later examined with the help of light microscope Nikon Eclipse Ni-U.

Results. In both Clozapine groups, ABP and blood flow in the skin were lower than in the control group: ABP — by 12% in group I and by 15% in group II; blood flow — by 48% and 37%, respectively. No significant difference between the groups was observed in respect of the microcirculation indices studied. Increased fluorescence intensity of coenzyme NADH in the skin was found in the Clozapine groups compared to the control group (2.3-fold in group I and 1.9-fold in group II). Histological analysis of the hearts of animals that received Clozapine established uneven blood filling, erythrocyte sludges, fine-focal hemorrhaging, endotheliocyte nuclei oriented perpendicular to the basal membrane, uneven staining of myocardium with hypereosinophilic segments, fragmentation and undulating deformity of muscle fibers.

Conclusion. During acute Clozapine poisoning, morphological signs of disturbed circulation and myocardium damage are found in the heart, which are accompanied with development of myocardium dysfunction with arterial hypotension and decreased peripheral blood flow, also disturbed oxidative metabolism in peripheral tissues.

Keywords: Clozapine; myocardium; hemodynamics; microcirculation

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-67-75

Введение

Клозапин — производное дибензодиазепина, атипичный нейролептический препарат, используемый в психиатрической практике преимущественно для лечения резистентных к большинству нейролептиков заболеваний [1, 2]. Выраженное угнетение центральной нервной системы и высокий риск летального исхода при передозировке клозапина обуславливают случаи его использования в криминальных, суицидальных целях [3, 4]. По данным клинических и судебно-медицинских источников, отравления клозапином в большинстве случаев сочетаются с алкогольным опьянением [3–5]. Танатогенез при остром отравлении клозапином до конца не выяснен. Известно, что при приеме высоких доз клозапина причиной летального исхода является острая сердечная недостаточность или паралич дыхательного центра [6]. Возникновение жизнеугрожающих побочных эффектов отмечено также и при приеме терапевтических доз препарата. Среди них значимое место занимают неблагоприятные кардиальные эффекты, такие как миокардиты, кардиомиопатии, перикардиты, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть [7–11]. А. Al-Wahab и соавт. в экспериментальном исследовании было выявлено повышение уровней норадреналина, адреналина, тропонинов, МВ фракции креатинфосфокиназы, интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа, цитокинов в крови мышей, получавших клозапин [12, 13].

Существует множество гипотез механизмов кардиотоксических эффектов клозапина, сформировавшихся в результате клинических и экспериментальных исследований. Среди них — иммунноопосредованное повреждение кардиомиоцитов реактивными метаболитами клозапина, нитренивыми ионами, повреждение кардио-

Introduction

Clozapine is a derivative of dibenzodiazepine, an atypical neuroleptic drug used in psychiatric practice mostly for diseases resistant to a majority of neuroleptics [1, 2]. Pronounced suppression of the central nervous system and high risk of lethal outcome in case of Clozapine overdosing explain cases of its use for criminal and suicidal purposes [3, 4]. According to clinical and forensic sources, Clozapine poisoning is combined with alcohol intoxication in most cases [3–5]. The thanatogenesis during acute Clozapine poisoning has not been fully clarified. It is known that in case of intake of high doses of Clozapine, the cause of lethal outcome is acute cardiac failure or respiratory center paralysis [6]. Occurrence of life-threatening side effects was also noted during intake of therapeutic doses of the drug. An important role among them belongs to adverse cardiac effects such as myocarditis, cardiomyopathy, pericarditis, heart failure, sudden cardiac death [7–11]. A. Al-Wahab et al. revealed in an experimental study the increased levels of noradrenaline, adrenaline, troponins, creatine phosphokinase-MB, interleukins, tumor necrosis factor alpha, cytokines in the blood of mice that received Clozapine [12, 13].

There are numerous hypotheses concerning the mechanisms of cardiotoxicity of Clozapine, which have been suggested based on clinical and experimental studies. They include immune mediated damage of cardiomyocytes by reactive metabolites of Clozapine, nitrene ions formation, damage of cardiomyocytes due to accumulation of adrenaline therein, blocking the potassium channels and slow down cell membrane repolarization by the drug, which causes the arrhythmogenic side effects [13–16].

The mechanisms of acute alcohol intoxication are well characterized. The toxic action of ethanol

миоцитов вследствие накопления в них адреналина, а также способность клозапина блокировать калиевые каналы и замедлять реполяризацию мембраны клеток, обуславливая его аритмогенные побочные эффекты [13–16].

Механизмы острой алкогольной интоксикации изучены достаточно хорошо. Токсическое воздействие этанола и продуктов его метаболизма приводит к нарушению сократительной функции миокарда, ритма и проводимости [17, 18]. Однако, пато- и танатогенез при остром комбинированном отравлении клозапином и алкоголем изучены недостаточно.

Цель исследования — оценить влияние сублетальной дозы клозапина на функциональные и морфологические параметры сердечно-сосудистой системы крысы через 4 ч после введения препарата.

Материал и методы

Эксперименты провели на крысах-самцах линии Wistar массой 200–250 г ($n=14$). За 12 ч до эксперимента животные не получали корм, но имели свободный доступ к воде. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [19].

Под общей ингаляционной анестезией (севофлюран 4 об% с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере) энтерально через желудочный зонд вводили исследуемые растворы в объеме 10 мл/кг массы животного. В зависимости от состава вводимого раствора выделили следующие группы животных:

I группа (контрольная), $n=5$ — раствор NaCl 0,9%;

II группа («клозапин»), $n=5$ — клозапин в дозе 150 мг/кг в растворе NaCl 0,9%.

III группа («клозапин+алкоголь»), $n=4$ — клозапин в дозе 150 мг/кг в растворе 40% спирта этилового.

После введения препаратов животные находились под наблюдением в виварии в течение 4 ч в условиях свободного доступа к воде, но без пищи. Через 4 ч проводили повторную индукцию анестезии (севофлюран 4 об% с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере). Поддержание анестезии осуществляли подачей севофлюрана 1,5–2,5 об% через конусовидную маску с потоком кислорода 1 л/мин. С целью измерения среднего артериального давления (АД) и забора проб артериальной крови катетеризировали левую бедренную артерию полиэтиленовым катетером 23G. Для поддержания проходимости катетер промывали 0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (50 ЕД/мл) после установки и повторно при необходимости.

Крысу фиксировали на подогреваемой платформе монитора MouseMonitor S (INDUS Instruments, США). С целью контроля центральной температуры тела устанавливали ректальный термометр. Целевая центральная температура тела животного — 36,5–37°C. Перед началом измерений был период стабилизации животного в течение 20 мин.

Измерение АД проводили с использованием трансдюсера Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, США) прибором BP-100 (CWE, Inc., США). Частоту сер-

and products of its metabolism leads to disturbance of myocardium contractile function, rhythm and conduction [17, 18]. However, patho- and thanatogenesis during acute combined poisoning by Clozapine and alcohol have been understudied.

The purpose of this study is to assess the influence of sublethal dose of Clozapine on the functional and morphological parameters of the cardiovascular system in rats 4 hours after the drug administration.

Materials and Methods

The experiments were carried out on male Wistar rats weighing 200–250 g ($n=14$). Twelve hrs. before the experiment, the animals did not receive feeding but retained free access to water. The experiments were carried out in compliance with Directive 2010/63/EU of the European Parliament and EU Council on the protection of animals used for scientific purposes [19].

The solutions under study were administered under general inhalation anesthesia (Sevoflurane 4% vol. with oxygen flow at 2 l/min in the induction chamber), via enteral feeding tubing at a dose of 10 ml/kg of the animal weight. The following groups of animals were distinguished depending on the composition of administered solution:

Group I (control), $n=5$ — 0.9% NaCl solution;

Group II (Clozapine), $n=5$ — Clozapine at a dose of 150 mg/kg in 0.9% NaCl solution;

Group III (Clozapine+alcohol), $n=4$ — Clozapine at a dose of 150 mg/kg in 40% ethyl alcohol solution.

After administration of the drugs, the animals were kept in the vivarium under observation for 4 hrs. in the environment of free access to water and no feeding. 4 hours later, the induction anesthesia was repeated (Sevoflurane 4% vol. with oxygen flow at 2 l/min in the induction chamber). Anesthesia was maintained by delivery of Sevoflurane 1.5–2.5% vol. via a tapered mask with oxygen flow at 1 l/min. To measure mean arterial blood pressure (ABP) and harvest arterial blood samples, the left femoral artery was catheterized using polyethylene catheter 23G. To maintain patency, the catheter was washed with 0.2 ml of unfractionated heparin solution (50 U/ml) after catheterization and again as necessary.

The animals were immobilized on the heated platform of MouseMonitor S (INDUS Instruments, USA). For the purpose of monitoring the central temperature of the body, a rectal thermometer was inserted. The target central temperature of the animal body was 36.5–37°C. Prior to commencement of measurements, there was a 20-minute period of animal stabilization.

ABP was measured using transducer Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, USA) with the help of instrument BP-100 (CWE, Inc., USA). The heart rate was determined based on ECG using subcutaneous needle electrodes of MouseMonitor S (INDUS Instruments, USA). The microcirculation condition was evaluated using the laser Doppler flowmetry technique (LSF); the condition of tissue oxidative metabolism coenzymes (NADH and FAD) was assessed with the aid of laser fluorescent diagnostics (LFD). The sensor of LASMA MC instrument (LASMA NPP LLC, Russia) was positioned on the ventral surface of proximal part of the tail with a minimal gap. LSF-gramma was recorded during 8 min. The values analyzed were the

дечных сокращений определяли по ЭКГ с применением подкожных игольчатых электродов монитора MouseMonitor S (INDUS Instruments, США). Для оценки состояния микроциркуляции применяли метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), для оценки состояния коферментов окислительного метаболизма тканей (НАДН и ФАД) — метод лазерной флуоресцентной диагностики (ЛФД). Датчик прибора ЛАЗМА МЦ (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) устанавливали на вентральной поверхности проксимального отдела хвоста с минимальным зазором. Регистрацию ЛДФ-граммы проводили в течение 8 мин. Анализировали среднее значение перфузии кожи (или показатель микроциркуляции — М, перфузионные единицы [пф. ед.]), среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока (σ , пф.ед.); коэффициент вариации перфузии (Kv, %). В последующем методом вейвлет-анализа исследовали колебания микрокровотока в диапазоне 0,01–0,4 Гц. Амплитуды колебаний кровотока в данном частотном диапазоне у крыс несут информацию о состоянии механизмов регуляции микроциркуляции: эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) [20]. Также среди этих амплитуд определяли максимальную амплитуду колебаний микрокровотока (Аmax, пф. ед.) и соответствующую ей частоту (Fmax, Гц). За этот же период времени оценивали интенсивность излучения флуоресценции НАД-Н (UV — длина волны зондирующего излучения 365 нм — «ультрафиолет») и ФАД (В — длина волны зондирующего излучения 450 нм — «синий»), а также так называемое «редокс-отношение» (PO=UV/B).

После регистрации исследуемых функциональных параметров животных подвергали эвтаназии методом шейной дислокации под общей анестезией севофлураном. Проводили аутопсию с забором внутренних органов крыс для морфологического исследования. Материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. После фиксации проводили вырезку кусочков органов для гистологического исследования по следующей методике. Сердца рассекали через середину во фронтальной плоскости через все отделы на 2 части, в которых содержались оба предсердия, правый и левый желудочки, межжелудочковая перегородка. Затем материал обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы для морфологического исследования окрашивали гематоксилином-эозином. Исследование гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Япония). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0. Для оценки достоверности различий соответствующих показателей между группами использовали критерий *U* Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Анализируемые величины представили в виде: Me (25%; 75%).

Результаты и обсуждение

Несмотря на потенциальное аритмогенное действие клозапина [7], по данным ЭКГ не выявили аритмий сердца (экстрасистолы, паузы, желудочковая тахикардия) во всех группах.

В обеих группах с введением клозапина АД было ниже, чем в контроле (на 12% в группе I и

mean skin perfusion (or microcirculation index — M, perfusion units [pf.u.]), mean root square deviation of the amplitude of blood flow oscillations (σ , pf.u.); perfusion variation coefficient (Kv, %). Later, using the wavelet analysis, oscillations of micro blood flow within the range of 0.01–0.4 Hz were analyzed. Amplitudes of blood flow oscillations in this frequency range in rats provide information on the mechanisms of microcirculation regulation: endothelial (Ae), neurogenic (An), or myogenic (Am) one [20]. Also, among these amplitudes, the maximal amplitude of micro blood flow oscillations was determined (Amax, pf.u.) and corresponding thereto frequency (Fmax, Hz). For the same period of time, fluorescence intensity of NADH (UV — the probing radiation wavelength was 365 nm — ‘ultraviolet’) and FAD (B — the probing radiation wavelength was 450 nm — ‘blue’), as well as the so-called ‘redox relation’ (RR=UV/B).

After the functional parameters were recorded in the study, the animals were subjected to euthanasia by cervical dislocation under general anesthesia with Sevoflurane. Autopsy was performed and internal organs of the rats were harvested for morphological examination. The material was fixed with 10% neutral formadehyde solution. After fixation, the pieces were cut out from organs for histological analysis according to the following methodology. Hearts were dissected through the middle in the frontal plane through all compartments into two parts containing both atria, right and left ventricles, interventricular septum. Then the material was dehydrated with increasing concentrations of alcohol and embedded into paraffin. Paraffin sections for morphological analysis were stained with hematoxylin-eosin. Histological specimens were examined using microscope Nikon Eclipse Ni-U (Japan). Statistical processing of data was performed using software package Statistica 7.0. To evaluate the significance of differences between the groups, Wilcoxon–Mann–Whitney *U*-test was used. Differences were considered reliable at $P \leq 0.05$. The analyzed values were presented as Me (25%; 75%).

Results and Discussion

In spite of the potential pro-arrhythmogenic effect of Clozapine [7], ECG did not detect heart arrhythmias (extra-systoles, pauses, ventricular tachycardia) in any group.

In both Clozapine groups, ABP was lower than in the control group (by 12% in group I and by 15% in group II). At the same time, there was no difference between groups II and III as regards this index. HR in group II was 31% lower than in the control group, which was not observed in III (table). Blood flow in the skin (M) of animals in both Clozapine groups was lower compared to the control (by 48% in group I and by 37% in group II). Also, in Clozapine groups, a minor increase of Kv was noted (by 1.5% in group I and by 1.2% in group II), which was due to decreased blood flow in those groups rather than increase of its variability: value σ was not increased but even decreased versus the control by 17% in both groups. In respect of a number of other microcirculation parameters evaluated under the study, such as oscillation amplitudes of blood flow

Системная гемодинамика, параметры микроциркуляции и показатели окислительного метаболизма через 4 ч после внутрижелудочного введения растворов клозапина или раствора NaCl 0,9%.**Systemic hemodynamics, microcirculation parameters and oxidative metabolism indices 4 hrs. after intragastric administration of Clozapine solutions or 0.9% NaCl solution.**

Parameters	Parameter values in groups		
	0.9% NaCl, <i>n</i> =5	Clozapine + 0.9%NaCl, <i>n</i> =5	Clozapine + Ethyl alcohol, <i>n</i> =4
HR, 1/min	355 (342; 361)	246* (243; 308)	320 (260; 347)
ABP, mm Hg	124.0 (121.0; 129.5)	109.0* (91.5; 110.0)	105.0* (100.5; 108.0)
M, pf.u.	18.2 (16.8; 18.9)	9.5* (9.3; 9.6)	11.5* (9.6; 12.6)
σ , pf.u.	0.72 (0.70; 0.85)	0.60* (0.56; 0.60)	0.60* (0.54; 0.60)
Kv, pf.u.	4.5 (4.2; 4.5)	6.0* (5.9; 6.6)	5.7* (5.2; 5.8)
Ae, pf.u.	0.14 (0.11; 0.14)	0.10 (0.09; 0.12)	0.10 (0.09; 0.105)
An, pf.u.	0.18 (0.16; 0.21)	0.12 (0.12; 0.17)	0.14 (0.10; 0.18)
Am, pf.u.	0.17 (0.16; 0.18)	0.10 (0.10; 0.11)	0.10 (0.08; 0.14)
Amax, pf.u.	0.20 (0.18; 0.21)	0.12 (0.12; 0.17)	0.14 (0.10; 0.18)
Fmax, Hz	0.12 (0.11; 0.15)	0.09 (0.09; 0.27)	0.08* (0.07; 0.08)
UV	0.56 (0.44; 0.66)	1.29* (0.82; 2.80)	1.05* (0.84; 2.39)
B	0.71 (0.69; 1.38)	1.60 (1.20; 2.31)	1.21 (0.80; 3.40)
RR	0.62 (0.49; 0.64)	0.72 (0.56; 0.72)	0.93 (0.59; 1.32)

Note. # — $P \leq 0.01$ in comparison with the control group; * — $P \leq 0.05$ in comparison with the control group. M is the mean skin perfusion (microcirculation index); σ is the mean root square deviation of blood flow oscillation amplitude; Kv is the perfusion variation coefficient; Ae is the maximal amplitude of oscillations of the micro blood flow of endothelial origin; An is the maximal amplitude of oscillations of the micro blood flow of neurogenic origin; Am is the maximal amplitude of oscillations of the micro blood flow of myogenic origin; Amax is the maximal amplitude of oscillations of the micro blood flow in the range of 0.01–0.4 Hz; Fmax is the frequency corresponding to Amax. UV is the NADH fluorescence intensity; B is the FAD fluorescence intensity; RR is the redox relation.

Примечание. Parameters — показатели; ...values in groups — ...значения в группах; HR — ЧСС; ABP — АД; M — среднее значение перфузии кожи (показатель микроциркуляции); σ — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока; Kv — коэффициент вариации перфузии; Ae — максимальная амплитуда колебаний микрокровотока эндотелиального происхождения; An — максимальная амплитуда колебаний микрокровотока нейрогенного происхождения; Am — максимальная амплитуда колебаний микрокровотока собственно миогенного происхождения; Amax — максимальная амплитуда колебаний микрокровотока в диапазоне 0,01–0,4 Гц; Fmax — частота, соответствующая Amax; UV — интенсивность излучения флуоресценции НАД-Н; B — интенсивность излучения флуоресценции ФАД; RR — редокс-отношение. # — $p \leq 0,01$ при сравнении с контрольной группой; * — $p \leq 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

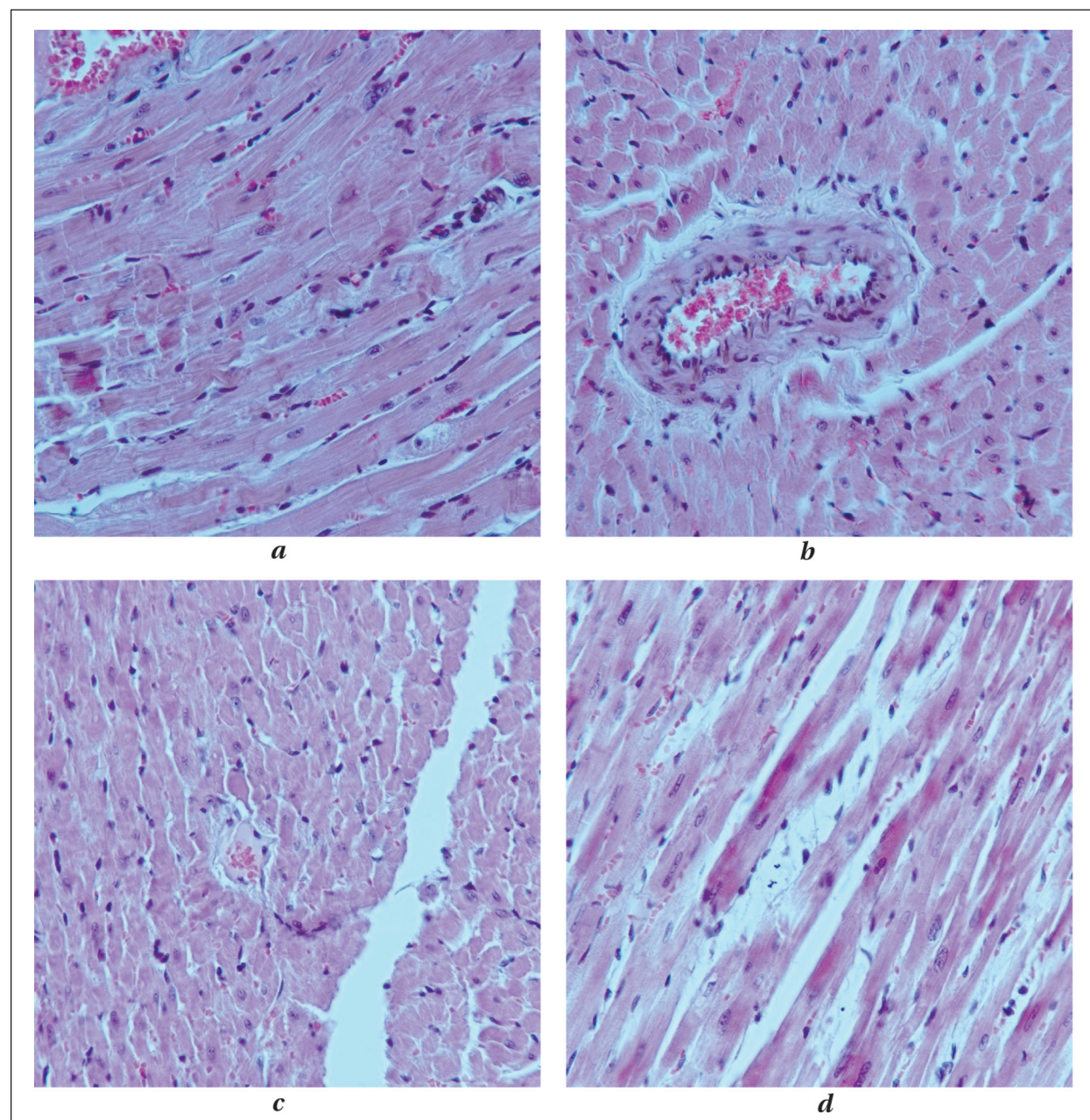
на 15% в группе II). Вместе с тем, группы II и III по этому показателю не различались. ЧСС в группе II была на 31% ниже, чем в контроле, чего не наблюдалось в группе III (таблица). Кровоток в коже (M) у животных обеих групп с введением клозапина был ниже по сравнению с контролем (на 48% в группе I и на 37% в группе II). Также в группах с введением клозапина происходило незначительное увеличение Kv (на 1,5% в группе I и на 1,2% в группе II), что было обусловлено снижением кровотока в этих группах, а не увеличением показателя его изменчивости: величина σ не увеличилась, а даже снижалась по сравнению с контролем на 17% в обеих группах. По ряду других исследуемых параметров микроциркуляции, таких как амплитуды колебаний кровотока эндотелиального, нейрогенного и миогенного происхождения, а также по максимальной амплитуде (Amax) различий между группами не наблюдали, но доминирующая частота колебаний кровотока (Fmax) в группе III была ниже, чем в контроле. Можно предположить, что выявленное замедление колебаний микрокровотока (флаксмоций) связано с гипоперфузией исследуемого региона ткани, однако обычно данный феномен сопровождается увеличением амплитуды таких колебаний [21], чего не отметили в настоящем исследовании.

of endothelial, neurogenic or myogenic origin, and maximal amplitude (Amax), no difference was noted between the groups. However, the predominant frequency of blood flow oscillations (Fmax) in group III was lower than in the control group. It can be assumed that the observed slowing down of micro blood flow oscillations (flux motions) is related to hypoperfusion of the tissue region under study; however, this phenomenon is usually accompanied by the increase of the amplitude of such oscillations [21], which has not been demonstrated in this study.

Laser fluorescent diagnostics revealed increased fluorescence intensity of coenzyme NADH in the skin in Clozapine groups compared to the control (2.3-fold in group I and 1.9-fold in group II). However, there was no inter-group difference in the FAD fluorescence intensity and RR.

Histological examination of heart sections of Clozapine group animals found uneven blood filling, interstitial edema, sludge, endotheliocyte nuclei oriented perpendicularly to the basal membrane, uneven staining of myocardium with hypereosinophilic areas, fragmentation and undulating deformity of muscle fibers (Fig. 1–4).

All animals of group 'Clozapine + alcohol' displayed uneven blood filling, fine-focal hemorrhaging, uneven staining of myocardium with hypereosinophilic areas, undulating deformity of muscle



Гистологические препараты сердца крысы через 4 ч после введения клозапина.

Histological preparations of rat heart 4 hrs. after Clozapine administration.

Note. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$. *a* — fragmentation of muscle fibers in the rat heart; *b* — endotheliocyte nuclei oriented perpendicularly to the basal membrane; *c* — sludge; *d* — interstitial edema and eosinophilia.

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. *a* — фрагментация мышечных волокон в сердце крысы; *b* — перпендикулярная базальной мембране ориентация ядер эндотелиоцитов; *c* — слагдж; *d* — интерстициальный отек и эозинофилия.

Методом лазерной флуоресцентной диагностики выявили повышенную интенсивность флуоресценции кофермента НАДН в коже в группах с введением клозапина по сравнению с контролем (в 2,3 раза в группе I и в 1,9 раза в группе II). Однако межгрупповых различий по интенсивности флуоресценции ФАД и значениям РО не выявили.

При гистологическом исследовании срезов сердец животных группы «клозапин», выявили неравномерное кровенаполнение,

fibers. The morphological alterations found in groups 'Clozapine' and 'Clozapine + alcohol' were not observed in the control group of animals.

As it was mentioned above, in the groups of animals that received Clozapine, the simultaneous decreases of both ABP and peripheral blood flow (in the skin) were observed. At the same time, in those groups there was no significant difference in the microcirculation parameters reflecting the oscillatory component of vessel tone regulation, which evidences absence of a substantial effect of

интерстициальный отек, сладжи, перпендикулярную базальной мембране ориентацию ядер эндотелиоцитов, неравномерную окраску миокарда с гиперэозинофильными участками, фрагментацию и волнообразную деформацию мышечных волокон (рисунок).

У всех животных группы «клозапин+алкоголь» выявили неравномерное кровенаполнение, мелкоочаговые кровоизлияния, неравномерную окраску миокарда с гиперэозинофильными участками, волнообразную деформацию мышечных волокон. Морфологические изменения, выявленные в группах «клозапин» и «клозапин+алкоголь», не наблюдали в контрольной группе животных.

Как указывалось выше, в группах животных с введением клозапина отмечали одновременное снижение как АД, так и периферического кровотока (в коже). При этом в этих группах не выявили существенных различий по параметрам микроциркуляции, отражающим колебательный компонент регуляции тонуса сосудов, что свидетельствует об отсутствии значимого воздействия клозапина на основные активные механизмы его регуляции в коже. Тем не менее, нельзя исключить отрицательное влияние клозапина на реологические показатели крови и гемостаз, которые также в значительной степени определяют состояние микроциркуляции.

Изменения функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, выявленные у животных, получавших клозапин, подтверждаются морфологическими признаками нарушения кровообращения в сердце (неравномерное кровенаполнение, сладжи, интерстициальный отек, перпендикулярная базальной мембране ориентация ядер эндотелиоцитов, мелкоочаговые кровоизлияния) и повреждения миокарда (неравномерная окраска миокарда с гиперэозинофильными участками, фрагментация и волнообразная деформация мышечных волокон).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что действие клозапина на кровообращение обусловлено, прежде всего, повреждением миокарда и снижением сердечного выброса, а не сосудистой недостаточностью. Относительная брадикардия, наблюдавшаяся в группе II, также может указывать на прямое кардиотоксическое действие больших доз клозапина.

Повышенная интенсивность флюоресценции кофермента НАДН в группах II и III по сравнению с контролем свидетельствует о снижении скорости окислительного метаболизма в клетках исследуемого региона ткани [22]. Такое нарушение клеточного аэробного метаболизма может быть следствием как циркуля-

Clozapine on the main active mechanisms of its regulation in the skin. Nevertheless, Clozapine's adverse influence on rheological indices of the blood and hemostasis, which also largely determine the condition of microcirculation, cannot be ruled out.

The alterations of functional parameters of the cardiovascular system found in animals that received Clozapine are supported by morphological signs of disturbed circulation in the heart (uneven blood filling, sludge, interstitial edema, endotheliocyte nuclei oriented perpendicularly to the basal membrane, fine-focal hemorrhaging) and myocardium damages (uneven myocardium staining with hypereosinophilic areas, fragmentation, and undulating deformity of muscle fibers).

Hence, the data demonstrate that the effect of Clozapine on blood circulation is, first of all, due to myocardium damage and cardiac output reduction rather than vascular insufficiency. Relative bradycardia observed in group II might also indicate direct cardiotoxic action of large doses of Clozapine.

Increased fluorescence intensity of coenzyme NADH in groups II and III versus the control testifies for the reduced rate of oxidative metabolism in the cells of the tissue region [22]. Such disturbance of the cellular aerobic metabolism might result both from circulatory hypoxia (decreased skin perfusion) and tissue hypoxia (direct influence of Clozapine on the processes of oxidative phosphorylation in the mitochondria). Fluorescence parameters were registered at the background of inhalation anesthesia with delivery of 100% oxygen in all groups of animals. Therefore, it is hardly probable that hypoxemia could be the reason for aerobic metabolism changes observed. Besides, absence of difference between the groups under study in the FAD fluorescence intensity and RR figures makes it somewhat difficult to find out the mechanisms of oxidative metabolism changes in this study [23].

It is also interesting to note that administration of ethyl alcohol combined with Clozapine to animals did not significantly alter the effects of the latter on the functional parameters with the exception of bradycardia in the Clozapine group.

Conclusion

In case of acute Clozapine poisoning, morphological signs of circulation disturbance and myocardium damage were found in the heart, which is accompanied by the development of myocardium dysfunction with arterial hypotension and peripheral blood flow lessening as well as disturbed oxidative metabolism in peripheral tissues.

Acknowledgments. The authors are sincerely grateful to prof. A.M. Golubev, Dr. Med. Sc., for his assistance in performing the study and valuable comments.

торной гипоксии (снижение перфузии кожи), так и тканевой гипоксии (прямое влияние клозапина на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях). Регистрацию параметров флуоресценции проводили на фоне ингаляционной анестезии с подачей 100% кислорода во всех группах животных. Поэтому маловероятно, что гипоксемия могла стать причиной наблюдаемых изменений аэробного метаболизма. Кроме того, отсутствие различий между исследуемыми группами по интенсивности флуоресценции ФАД и значениям РО, в определенной степени затрудняет выявление механизмов изменения окислительного метаболизма в данном исследовании [23].

Интересно также отметить, что введение животным раствора этилового спирта в сочетании с клозапином существенно не меняло

эффекты последнего на исследуемые функциональные показатели, за исключением относительной брадикардии в группе «клозапин».

Заключение

При остром отравлении клозапином в сердце выявляются морфологические признаки нарушения кровообращения и повреждения миокарда, что сопровождается развитием дисфункции миокарда с артериальной гипотензией и снижением периферического кровотока, а также нарушениями окислительного метаболизма в периферических тканях.

Благодарность. Авторы искренне признательны д. м. н., проф. А. М. Голубеву за помощь в проведении исследования и сделанные ценные замечания.

Литература

- Green A., Tohen M., Patel J.K., Banov M., DuRand C., Berman I., Chang H., Zarate C., Posener J., Lee H., Dawson R., Richards C., Cole J.O., Schatzberg A.F. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157 (6): 982–986. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.6.982. PMID: 10831480
- Тоцилов В.А., Кушнир О.Н. Клозапин – препарат выбора для лечения больных с острыми психозами. *Социальная и клин. психиатрия*. 2011; 21 (2): 37–42.
- Шигеев С.В. Иванова Н.А. Иванов С.В. Отравления клозапином: теоретические аспекты и судебно-медицинская оценка. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2013; 6: 41–46.
- Слюндин Д.Г., Ливанов А.С., Анучин В.В., Меркин А.Г., Бобринская И.Т., Тутова Е.В. Особенности психопатологических проявлений при криминальных отравлениях клозапином. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 3: 57–63.
- Flanagan R.J., Spencer E.P., Morgan P.E., Barnes T.R., Dunk L. Suspected clozapine poisoning in the UK/Eire, 1992–2003. *Forens Sci Int*. 2005; 155: 2–3: 91–99. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.10.024. PMID: 16226146
- Слюндин Д.Г., Ливанов А.С., Анучин В.В., Бобринская И.Т., Тутова Е.В. Криминальные отравления клозапином. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 4: 61–64. PMID: 17929492.
- Khan A.A., Ashraf A., Baker D., Al-Omary M.S., Savage L., Ekmejian A., Singh R.S.H., Brienese S., Majeed T., Gordon T., Drinkwater V., Collins N.J. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death — long term Australian experience. *Int. J. Cardiol*. 2017; 238: 136–139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.013. PMID: 28343762
- Katta N., Balla S., Aggarwal K. Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis presenting as sudden cardiac death. *Autops. Case Rep*. 2016; 6 (4): 9–13. DOI: 10.4322/acr.2016.054. PMID: 28210568
- Longhi S., Heres S. Clozapine-induced, dilated cardiomyopathy: a case report. *BMC Res. Notes*. 2017; 10 (1): 338. DOI: 10.1186/s13104-0172679-5. PMID: 28750684
- Woloszyn E., Whig N., Trigoboff E., Grace J.J. Cardiac arrest with clozapine and olanzapine: revealing long QT syndrome. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2016. [Epub. ahead of print]. DOI: 10.3371/CSRP.WOWH.112316. PMID: 27996317
- Barry A.R., Windram J.D., Graham M.M. Clozapine-associated myocarditis: case report and literature review. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2015; 68 (5): 427–429. DOI: 10.4212/cjhp.v68i5.1493. PMID: 26478592
- Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity: role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF- κ B. *Cardiovasc. Toxicol*. 2015; 15 (4): 355–365. DOI: 10.1007/s12012-014-9304-9. PMID: 25539628
- Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity in rats: involvement of tumour necrosis factor alpha, NF- κ B and caspase-3. *Toxicol. Rep*. 2014; 1: 1213–1223. DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.11.012. PMID: 28962331
- Williams D.P., O'Donnell C.J., Maggs J.L., Leeder J.S., Uetrecht J., Pirmohamed M., Park B.K. Bioactivation of clozapine by murine cardiac tissue in vivo and in vitro. *Chem. Res. Toxicol*. 2003; 16 (10): 1359–1364. DOI: 10.1021/tx034035z. PMID: 14565776
- Ishiyama S., Hiroe M., Nishikawa T., Abe S., Shimojo T., Ito H., Ozasa S., Yamakawa K., Matsuzaki M., Mohammed M.U., Nakazawa H., Kasajima T., Marumo F. Nitric oxide contributes to the progression of myocardial damage in experimental autoimmune myocarditis in rats. *Circulation*. 1997; 95 (2): 489–496. DOI: 10.1161/01.CIR.95.2.489. PMID: 9008468

References

- Green A., Tohen M., Patel J.K., Banov M., DuRand C., Berman I., Chang H., Zarate C., Posener J., Lee H., Dawson R., Richards C., Cole J.O., Schatzberg A.F. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157 (6): 982–986. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.6.982. PMID: 10831480
- Tochilov V.A., Kushnir O.N. Clozapine is the drug of choice for the treatment of patients with acute psychosis. *Socialnaya i klin. psikiatriya*. 2011; 21 (2): 37–42. [In Russ.]
- Shigeev S.V. Ivanova N.A. Ivanov S.V. Clozapine poisoning: theoretical aspects and forensic assessment. *Sud.Med.Expert*. 2013; 6: 41–46. [In Russ.]
- Slyundin D.G., Livanov A.S., Anuchin V.V., Merkin A.G., Bobrinskaya I.T., Tutova E.V. Features of psychopathological manifestations in criminal poisoning with clozapine. *Nevrologiya, neyropsikiyatriya, psikhosomatika*. 2010; 3: 57–63. [In Russ.]
- Flanagan R.J., Spencer E.P., Morgan P.E., Barnes T.R., Dunk L. Suspected clozapine poisoning in the UK/Eire, 1992–2003. *Forens Sci Int*. 2005; 155: 2–3: 91–99. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.10.024. PMID: 16226146
- Slyundin D.G., Livanov A.S., Anuchin V.V., Bobrinskaya I.G., Gutova E.V. Criminal Clozapine poisonings. *Anastes. i reanimatol*. 2007; 4: 61–64. [In Russ.] PMID: 17929492.
- Khan A.A., Ashraf A., Baker D., Al-Omary M.S., Savage L., Ekmejian A., Singh R.S.H., Brienese S., Majeed T., Gordon T., Drinkwater V., Collins N.J. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death — long term Australian experience. *Int. J. Cardiol*. 2017; 238: 136–139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.013. PMID: 28343762
- Katta N., Balla S., Aggarwal K. Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis presenting as sudden cardiac death. *Autops. Case Rep*. 2016; 6 (4): 9–13. DOI: 10.4322/acr.2016.054. PMID: 28210568
- Longhi S., Heres S. Clozapine-induced, dilated cardiomyopathy: a case report. *BMC Res. Notes*. 2017; 10 (1): 338. DOI: 10.1186/s13104-0172679-5. PMID: 28750684
- Woloszyn E., Whig N., Trigoboff E., Grace J.J. Cardiac arrest with clozapine and olanzapine: revealing long QT syndrome. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2016. [Epub. ahead of print]. DOI: 10.3371/CSRP.WOWH.112316. PMID: 27996317
- Barry A.R., Windram J.D., Graham M.M. Clozapine-associated myocarditis: case report and literature review. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2015; 68 (5): 427–429. DOI: 10.4212/cjhp.v68i5.1493. PMID: 26478592
- Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity: role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF- κ B. *Cardiovasc. Toxicol*. 2015; 15 (4): 355–365. DOI: 10.1007/s12012-014-9304-9. PMID: 25539628
- Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity in rats: involvement of tumour necrosis factor alpha, NF- κ B and caspase-3. *Toxicol. Rep*. 2014; 1: 1213–1223. DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.11.012. PMID: 28962331
- Williams D.P., O'Donnell C.J., Maggs J.L., Leeder J.S., Uetrecht J., Pirmohamed M., Park B.K. Bioactivation of clozapine by murine cardiac tissue in vivo and in vitro. *Chem. Res. Toxicol*. 2003; 16 (10): 1359–1364. DOI: 10.1021/tx034035z. PMID: 14565776
- Ishiyama S., Hiroe M., Nishikawa T., Abe S., Shimojo T., Ito H., Ozasa S., Yamakawa K., Matsuzaki M., Mohammed M.U., Nakazawa H., Kasajima T., Marumo F. Nitric oxide contributes to the progression of myocardial damage in experimental autoimmune myocarditis in rats. *Circulation*. 1997; 95 (2): 489–496. DOI: 10.1161/01.CIR.95.2.489. PMID: 9008468

16. Lee S.Y., Kim Y.J., Kim K.T., Choe H., Jo S.H. Blockade of HERG human K⁺ channels and IKr of guinea-pig cardiomyocytes by the antipsychotic drug clozapine. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148 (4): 499–509. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706744. PMID: 16633353
17. Raheja H., Namana V., Chopra K., Sinha A., Gupta S.S., Kamholz S., Moskovits N., Shani J., Hollander G. Electrocardiogram Changes with Acute Alcohol Intoxication: A Systematic Review. *Open Cardiovasc Med J.* 2018; 12: 1–6. DOI: 10.2174/1874192401812010001. PMID: 29541259
18. Зороастров О.М. Особенности танатогеनेза при смерти от острой интоксикации этанолом. *Вестник судебной медицины.* 2016; 3: 42–44.
19. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург: Rus-LASA НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными» Рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы; 2012: 48.
20. Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В. Влияние циркуляторной и гемической гипоксии на микроциркуляцию в коже. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018; 17 (2): 64–70. DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-64-70
21. Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В., Новодержкина И.С. Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (6): 18–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-18-27
22. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function *in vivo* evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 292 (2): 615–640. PMID: 16943239. DOI: 10.1152/ajpcell.00249.2006
23. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (Руководство для врачей). М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ»; 2013: 496. ISBN 978-5-9710-3329-5
16. Lee S.Y., Kim Y.J., Kim K.T., Choe H., Jo S.H. Blockade of HERG human K⁺ channels and IKr of guinea-pig cardiomyocytes by the antipsychotic drug clozapine. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148 (4): 499–509. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706744. PMID: 16633353
17. Raheja H., Namana V., Chopra K., Sinha A., Gupta S.S., Kamholz S., Moskovits N., Shani J., Hollander G. Electrocardiogram Changes with Acute Alcohol Intoxication: A Systematic Review. *Open Cardiovasc Med J.* 2018; 12: 1–6. DOI: 10.2174/1874192401812010001. PMID: 29541259
18. Zoroastrov O.M. Features of thanatogenesis upon death from acute ethanol intoxication. *Vestn. Sud. Med.* 2016; 3: 42–44. [In Russ.]
19. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and the Council of the European Union on the Protection of Animals used for scientific purposes. St. Petersburg: Rus-LASA NP «Association of Specialists Working with Laboratory Animals» Working Group on translations and publication of subject literature; 2012: 48. [In Russ.]
20. Ryzhkov I.A., Zarzhetsky Yu.V. Effect of circulatory and hemic hypoxia on microcirculation in the skin. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2018; 17(2): 64–70. [In Russ.] DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-64-70
21. Ryzhkov I.A., Zarzhetsky Yu.V., Novoderzhkina I.S. Comparative Aspects of the Regulation of Cutaneous and Cerebral Microcirculation During Acute Blood Loss. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology.* 2017; 13 (6): 18–27. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-18-27
22. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function *in vivo* evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 292 (2): 615–640. PMID: 16943239. DOI: 10.1152/ajpcell.00249.2006
23. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: Oscillations, information, nonlinearity (A guide for physicians). М.: Book house «LIBROCOM»; 2013: 496. [In Russ.] ISBN 978-5-9710-3329-5

Received 30.04.19

Поступила 30.04.19

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 2019

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

Предупреждение нарушений барьерной функции кишечника при острой массивной кровопотере (экспериментальное исследование)

А. Ю. Яковлев¹, Г. А. Бояринов², Д. В. Рябиков³,
М. А. Рябикова³, Д. М. Протасов¹, И. В. Мухина²

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

² Приволжский исследовательский медицинский университет,
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

³ Городская клиническая больница № 13,
Россия, 603018, г. Нижний Новгород, ул. Патриотов, д. 51

Prevention of Gut Barrier Dysfunction During Acute Massive Blood Loss (Experimental Study)

Alexey Y. Yakovlev¹, Gennady A. Boyarinov², Dmitry V. Ryabikov³,
Mariya A. Ryabikova³, Dmitry M. Protasov¹, Irina V. Mukhina²

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

² Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minin and Pozharsky Square, N. Novgorod 603950, Russia

³ City Clinical Hospital № 13,
51 Patriotov Str., 603018 Nizhny Novgorod, Russia

Цель исследования: изучить влияние инфузионной коррекции гиповолемии малатсодержащими препаратами и последующей глутаминобогатой нутритивной поддержки на поддержание барьерной функции кишечника и гипергидратацию у животных с острой массивной кровопотерей.

Материалы и методы. У 100 крыс после острой кровопотери (30% ОЦК) провели бактериальные «посевы» крови, исследование липополисахарида и пресепсина в крови хвостовой и воротной вен, структуры толстой кишки и веса животных через 1 час, сутки и 3 суток после восполнения гиповолемии. В 1-й серии применяли раствор Рингера и стандартную питательную смесь, во 2-й серии — малатсодержащий раствор и стандартную питательную смесь, в 3-й серии — малатсодержащий раствор и глутаминобогатую питательную смесь.

Результаты. У интактных животных в крови воротной вены значения эндотоксина составляли $17,8 \pm 3,9$ пг/мл, пресепсина — $405,6 \pm 80,1$ пг/мл. «Посевы» крови из хвостовой и воротной вен на всех этапах показали отсутствие бактериального роста, что подтверждает сохранение кишечного барьера для живых микроорганизмов. Через 1 час после восполнения гиповолемии и реинфузии крови отмечали многократный рост эндотоксина в крови воротной и хвостовой вен с достоверным увеличением уровня пресепсина. Через сутки после кровопотери во 2-й и 3-й сериях животных значения эндотоксина, пресепсина, отека слизистой оболочки и подслизистого пространства толстой кишки были меньше, чем в 1-й серии. Через 3 суток определили преимущества глутаминсодержащего питания в 3-й серии эксперимента: сдерживание нарастания эндотоксина и пресепсина в крови воротной и хвостовой вен, интерстициального отека толстой кишки, увеличения веса животного.

Заключение. Применение малатсодержащих инфузионных препаратов и глутаминобогатого питания после острой массивной кровопотери способствует снижению выработки пресепсина в органах желудочно-кишечного тракта, транслокации эндотоксина в воротную вену и системный кровоток, уменьшению степени выраженности отека слизистой оболочки, подслизистого пространства толстой кишки и нарастания веса животных.

Ключевые слова: кровопотеря; липополисахарид; пресепсин; глутамин; малат

Purpose of the study: to investigate the influence of hypovolemia correction by infusion of malate-containing preparations and subsequent glutamine-enriched nutritional support on the maintenance of gut barrier and overhydration in animals with acute massive blood loss.

Адресс для корреспонденции:

Алексей Юрьевич Яковлев
E-mail: aritnnru@list.ru

Correspondence to:

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

Materials and methods. Blood samples were harvested from the tail and portal veins of rats ($n=100$) at different time points after the acute blood loss ($>30\%$ V/V). Bacterial blood cultures for growth, lipopolysaccharide and presepsin concentrations, colon structures and animal weight were analyzed in blood and plasma specimens 1 hour, one day and 3 days after the hypovolemia correction. To correct the hypovolemia, in the 1st series of experiments, the Ringer's solution and standard nutrient mixture were used; in the 2nd series malate-containing solution and standard nutrient mixture were administered; in the 3rd series a malate-containing solution and glutamine-enriched nutrient mixture were employed.

Results. In the portal vein blood of intact animals, endotoxin measurement was equal to 17.8 ± 3.9 pg/ml, that of presepsin — 405.6 ± 80.1 pg/ml. At all stages, tail and portal blood bacterial cultures were negative demonstrating an absence of bacterial growth and gut barrier intactness for live microorganisms. One hour after hypovolemia correction and blood reinfusion, multifold increase in endotoxin concentration in the blood from both portal and tail veins was accompanied by significant increase of presepsin concentration. 24 hours after the blood loss, in the animals of the 2nd and 3rd series, the levels of endotoxin, presepsin, and edema of the colon mucous membrane and submucosal space has become lower than those in the 1st series. Three days later, the advantages of glutamine-containing nutrition in the 3rd series of the experiment were determined that revealed decreasing the endotoxin and presepsin concentrations in the portal and tail vein blood and diminishing the levels of interstitial edema of colon and animal weight growth.

Conclusion. Administration of malate-containing infusion preparations and glutamine-enriched nutrition after an acute massive blood loss contributes to decreasing presepsin production in GIT organs, abrogating endotoxin translocation into the portal vein and systemic circulation, lessening severity of edema of the mucous membrane and submucosal space of the colon, and reducing the previously increased animal body mass.

Keywords: blood loss; lipopolysaccharide; presepsin; glutamine; malate

DOI:10.15360/1813-9779-2019-4-76-87

Введение

Возникающие при критических состояниях нарушения перфузии кишечника вызывают его ишемические, реперфузионные и в последующем — воспалительные повреждения. Продолжительное нарушение барьерной функции кишечника требует разработки эффективных методов предупреждения транслокации микроорганизмов и биологически активных продуктов их жизнедеятельности [1, 2]. Резидентные макрофаги кишечника могут быстро реагировать на действие стимулов окружающей среды [3]. Активация макрофагов приводит к увеличению выработки ими цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления, в том числе и пресеписина при взаимодействии с живыми микроорганизмами [4].

В этих условиях положительное постоянное влияние низких концентраций эндотоксина на функционирование иммунной системы здоровых людей сменяется резко увеличивающимся потоком транслоцируемого липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий в бассейн воротной вены с последующим попаданием в системный кровоток, что может активно влиять как на тяжесть развивающейся полиорганной дисфункции, так и на лабораторную оценку выявленных нарушений с разработкой мероприятий, влияющих на механизмы выявленных нарушений [5–7]. Развивающаяся при повреждении и воспалении повышенная проницаемость кишечного барьера может отрицательно отразиться на динамике жидкостного баланса и гипергидратации не только

Introduction

Gut perfusion alterations occurring during critical conditions cause ischemia, reperfusion, and later — inflammatory damage. Prolonged gut barrier dysfunction requires development of effective methods of preventing the translocation of microorganisms and biologically active products of their vital activity into the circulation [1, 2]. Resident macrophages of the gut might respond fast to the effects of environmental stimuli [3]. Following interactions with live microorganisms, activation of macrophages leads to increased production cytokines, chemokines and other mediators of inflammation, including presepsin [4].

Under these circumstances, the positive immunostimulating effect of low concentrations of endotoxin on immune system in healthy people is changing, due to drastically increased flow of translocated lipopolysaccharide (LPS) of gram-negative bacteria into the portal vein and systemic circulation, to overwhelming concentration of endotoxin. That may intensively affect both the severity of multiple organ dysfunction and the laboratory assessment of consequences of increased endotoxin concentration [5–7]. Increased gut barrier permeability during damage and inflammation might adversely affect the fluid balance dynamics and overhydration not only in the gut but in other vital organs as well. Preventing acute intestinal failure and endotoxemia in experimental animals after an acute massive bleeding seems highly promising in increasing surviving following blood loss.

Purpose of the study: to investigate the influence of correction of hypovolemia using infusion of

в кишечнике, но и в других жизненно важных органах.

В связи с этим представляется перспективным поиск новых направлений предупреждения острой кишечной недостаточности и эндотоксемии у экспериментальных животных после острой массивной кровопотери.

Цель исследования — изучить влияние инфузионной коррекции гиповолемии малат-содержащими препаратами и последующей глутаминобогатенной нутритивной поддержки на поддержание барьерной функции кишечника и гипергидратацию у животных с острой массивной кровопотерей.

Материал и методы

Эксперименты проводили в ЦНИЛ ФГБОУ ВПО «Приволжский исследовательский медицинский университет» на 100 половозрелых крысах самцах линии Wistar, массой 220–250 г. Содержание животных, оперативные вмешательства и эвтаназию осуществляли в соответствии с нормативами, данным в руководстве Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press. и с требованиями Приказа Минздрава России № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Наркоз осуществляли внутрибрюшинным введением нембутала в дозе 45 мг/кг. С целью инвазивного контроля гемодинамики, забора и реинфузии крови, введения исследуемых инфузионных растворов в начале эксперимента катетеризировали хвостовую артерию и вену. Катетеризацию осуществляли после выделения сосудистого пучка и подведения лигатур выше и ниже места предполагаемой катетеризации. Введение катетеров 30 G в вену и артерию проводили после рассечения стенки сосуда с помощью сосудистых ножниц. Установленный катетер ежедневно промывали с помощью 0,1 мл раствора нефракционированного гепарина (50 ЕД/мл). Выбранная экспериментальная модель острой фиксированной по объему кровопотери позволяла оценить как динамику постгеморрагических повреждений внутренних органов, так и эффективность применяемых компонентов лечения [8, 9].

Эксперимент проводили в несколько этапов:

1. Исходное состояние. Проводили взвешивание и наркотизацию животного, катетеризацию сосудов под местной анестезией 0,5% раствором новокаина до 0,5 мл и забор крови на исследование из хвостовой вены. После наркотизации у 10 животных после лапаротомии из воротной вены забирали кровь на исследование.

2. Проводили фиксированное кровопускание из хвостовой артерии в объеме 30% ОЦК со скоростью 2 мл/мин. ОЦК крысы рассчитывали как 6,5% от массы тела. Кровь забирали в шприц, содержащий 0,5 мл раствора гепарина (50 ЕД/мл) для последующей реинфузии.

3. Период гиповолемии продолжался 1 час после кровопотери. Выбранный объем кровопотери, ее скорость и длительность до начала лечебных мероприятий создают критически значимую гиповоле-

malate-containing preparations and subsequent glutamine-enriched nutritional support on the maintenance of gut barrier and overhydration in animals with acute massive blood loss.

Materials and Methods

The experiments were carried out at the Central Research Laboratory of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, The Volga Research Medical University using 100 adult Wistar male rats weighing 220–250 g. The animal husbandry, operative interventions and euthanasia were performed according to the norms given in the Guide for Care and Use of Laboratory Animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press, and requirements of Order No. 267 of the Russian Ministry of Health dated 19.06.2003 «On Approval of the Laboratory Practice Rules in the Russian Federation». Animals were anesthetized by intraperitoneal administration of Nembutal at a dose of 45 mg/kg. For the purpose of invasive monitoring of hemodynamics, blood sampling and reinfusion, administration of infusion solutions under study, tail artery and vein catheterization were performed at the beginning of the experiment. The catheterization was carried out after the vascular bundle had been singled out and ligatures had been placed above and below the point of contemplated catheterization. 30 G catheters were placed in the vein and artery after the vessel wall had been cut with the help of vessels scissors. The placed catheter was washed every hour with 0.1 ml of non-fractionated heparin solution (50 U/ml). The selected experimental model of a volume-limited acute blood loss allowed evaluating both the dynamics of post-hemorrhagic damages of internal organs and the efficacy of the therapeutic components [8, 9].

The experiments were carried out in several stages:

1. Baseline. The animal was weighted and anesthetized, catheterization of vessels was carried out under topical anesthesia with 0.5% Novocain solution up to 0.5 ml, and blood was sampled from the tail vein for analysis. After anesthetization, in 10 post-laparotomy animals, blood was sampled for analysis.

2. Limited blood loss by harvesting the 30% blood (V/V) from the tail artery at a rate of 2 ml/min was implemented. The rat circulation volume was calculated as 6.5% of the body weight. Blood was taken into a syringe containing 0.5 ml of heparin solution (50 U/ml) for subsequent reinfusion.

3. The period of hypovolemia lasted for 1 hour after the blood loss. The chosen blood loss volume, its speed and duration before commencement of therapeutic measures create a critically significant hypovolemia suitable for developing irreversible ischemic damages and reperfusion alterations later during hypovolemia replacement [8, 9].

4. The period of hypovolemia correction. In the 1st series of experiments (30 rats), hypovolemia correction was performed using the Ringer's solution (Biokhimik, Russia) in a volume equal to 2X of blood loss as follows: ½ of the calculated dose of Ringer's solution was administered as a bolus within 5 minutes using an infusion pump, thereafter, the remainder of the calculated dose of the preparation was administered within 55 minutes. In the 2nd and 3rd series (30 rats in each), hypovolemia replacement was performed using a malate-containing so-

мию для развития необратимых ишемических повреждений, а в последующем при восполнении гиповолемии — реперфузионных повреждений [8, 9].

4. Период коррекции гиповолемии. В 1-й серии экспериментов (30 крыс) коррекцию гиповолемии проводили раствором Рингера (Биохимик, Россия) в объеме 200% от кровопотери следующим образом: $\frac{1}{2}$ часть расчетной дозы раствора Рингера вводили с помощью инфузомата болюсно в течение 5 минут, затем за 55 минут вводили оставшуюся половину расчетной дозы препарата. Во 2-й и 3-й сериях (по 30 крыс в каждой) восполнение гиповолемии проводили с помощью малатсодержащего раствора («Стерофундин изотонический», ООО «Гематек», Россия) по схеме, применяемой в 1-й серии эксперимента. Объем, скорость инфузии и использование только кристаллоидных кровезаменителей выбрали исходя из рекомендаций, формирующихся по мере накопления проверенной информации об эффективности и безопасности применяемой тактики восполнения гиповолемии [10, 11].

5. Период реинфузии крови начинался с момента окончания введения раствора Рингера и продолжался в течение 1 часа. С целью сохранения умеренной гемодилюции в постгеморрагическом периоде реинфузия составляла 70% от объема крови, забранной на 2-м этапе эксперимента. Через 1 час после окончания реинфузии и забора крови для лабораторного анализа хвостовую артерию и вену перевязывали, рану хвоста ушивали узловыми швами (капрон №1). После лапаротомии в каждой серии у 10 животных, отобранных с помощью метода «конвертов», проводили забор крови из воротной вены с последующим выведением из эксперимента. Оставшихся животных помещали в отдельную клетку под наблюдение.

6. Период нутритивной поддержки. Через 8 часов после кровопотери осуществляли свободный доступ животных к еде и воде. В 1-й и 2-й сериях эксперимента животные самостоятельно питались нутритивным препаратом «Нутрикомп стандарт ликвид» (Bbraun, Германия), в 3-й серии — глутаминобогатым нутритивным препаратом «Нутрикомп иммунн ликвид» (Bbraun, Германия). Выбор жидкой питательной смеси был обусловлен необходимостью раннего одновременного восстановления режима питья и еды, оптимальной осмолярностью смеси, а также предупреждения механического повреждения кишечника сухой питательной смесью. Проводили взвешивание животных, а также оценку количества потребленной пищи, энергоемкость которой во всех сериях животных статистически не отличалась и составила в среднем 309 ккал за 3 суток исследования.

7. Выведение из эксперимента осуществляли через 4 часа, 1 и 3 суток после кровопотери с помощью внутривенного введения нембутала в дозе 150 мг/кг после забора крови на лабораторный анализ. Этап забора крови на исследование через 4 часа после кровопотери выделили для оценки эффективности применяемых препаратов в раннем реперфузионном постгеморрагическом периоде. На каждом этапе исследования из эксперимента выводили по 10 животных.

Распределение животных по сериям представили в табл. 1.

lution (Sterofundin Isotonic, Hematek LLC, Russia) according to the regimen as described for the 1st series of experiment. The volume, infusion speed and utilization of crystalloid blood substitutes were chosen based on existed recommendations on the efficacy and safety of hypovolemia replacement management accumulated in recent years [10,11].

5. The blood reinfusion period commenced from the end of Ringer's solution administration and continued for 1 hour. To maintain moderate hemodilution during the post-hemorrhagic period, the reinfusion equaled to 70% of the blood volume was undertaken at the 2nd stage of the experiment. 1 hour before the end of reinfusion and blood sampling for the laboratory analysis, the tail artery and vein were dressed and the tail wound was sealed with interrupted sutures (Capron No.1). After laparotomy, in each series, in 10 animals selected using the 'envelope' method, blood was taken from the portal vein, and the animals were subsequently withdrawn from the experiment. The remaining animals were put in a separate cage for monitoring.

6. The nutritive support period. 8 hours after the blood loss, the animals were allowed free access to food and water. In the 1st and 2nd series of the experiment, the animals fed themselves with a nutrient mixture 'Nutricomp standard liquid' (Bbraun, Germany), in the 3rd series animals were fed with glutamine-enriched nutrient mixture 'Nutricomp immune liquid' (Bbraun, Germany). The liquid nutrient mixture was chosen because of the necessity to restore simultaneously the pattern of drinking and eating, the optimal osmolality of the mixture, and prevention of mechanical damage to the gut caused by a dry nutrient mixture. Animal weighing was carried out as well as assessment of the quantity of food consumed, the energy of which did not differ statistically between all animals and amounted to 309 kcal on average for the 3 days of the study.

7. Withdrawal from the experiment was done 4 hours, 1 and 3 days after the blood loss using intravenous Nembutal at a dose of 150 mg/kg after the blood sampling for the laboratory analysis. The stage of blood sampling for analysis 4 hours after blood loss was selected for evaluating the efficacy of preparations administered during the early reperfusion post-hemorrhagic period. 10 animals were withdrawn at each stage of the experiment.

Distribution of animals by series of experiments is shown in table 1.

Blood harvested from tail and poertal veins was analyzed for for content of LPS of gram-negative bacteria (endotoxin) at the premises of Clinical Laboratory Department of Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko uisng diagnostic kit 'MACH-endotox.spp.test' manufactured by ROKHAT Research & Production Company, LLC, jointly with A. N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery (Russia). Presepsin, a soluble marker of bacterial phagocytosis cells, was determined by PATHFAST Presepsin kit (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan). At all stages, tail and portal vein blood cultures for bacteria were analyzed.

Specimens for light-optical microscopy were prepared after 24–72 hrs. of fixation in 10% neutral buffered formalin solution, desiccation in alcohols of ascending concentrations, and paraffin embedding. 7 μ m-thick slices were made using microtome Leica SM 2000R and stained with hematoxylin-eosin. Histological specimens

Таблица 1. Распределение животных по сериям.
Table 1. Distribution of animals by series.

Experiment series	Preparations	
	for hypovolemia replacement	for nutritive support
1 st	Ringer's solution	Nutricomp standard liquid
2 nd	Sterofundin Isotonic	Nutricomp standard liquid
3 rd	Sterofundin Isotonic	Nutricomp immune liquid

Примечание. Experiment series — серия опытов; preparations — препараты; for hypovolemia replacement — для восполнения гиповолемии; for nutritive support — для нутритивной поддержки. Для табл. 1, 2: Ringer's solution — раствор Рингера; Sterofundin isotonic — Стерофундин изотонический; Nutricomp standard/immune liquid — Нутрикомп стандарт/иммунн ликвид.

В качестве микробного маркера эндотоксикоза у крыс в крови хвостовой и воротной вены в отделении клинично-лабораторной диагностики ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко» исследовали ЛПС грамотрицательных бактерий (эндотоксин) с помощью диагностического набора «МАЧ-endotox.spp.тест», выпускаемого ООО НПФ «РОХАТ» совместно с ГОУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» (Россия). Пресепсин, как маркер активности фагоцитоза в отношении бактерий, определяли с помощью набора «PATHFAST Presepsin» (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония). На всех этапах проводили «посев» крови из хвостовой и воротных вен на бактериальный анализ.

Препараты для светооптической микроскопии приготавливали после 24–72 ч фиксации в 10% растворе нейтрального формалина, обезжизивания в спиртах восходящей концентрации и заливки в парафин. Срезы толщиной в 7 мкм изготавливали на микротоме Leica SM 2000R и окрашивали гематоксилин-эозином. Просмотр гистологических препаратов, регистрацию изображений и подсчет морфометрических показателей проводили на микровизоре μ Vizo-103 (ЛОМО, Россия).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 и StatSoft Statistica 6.0. В статистическом анализе использовали непараметрические методы сравнения Манна–Уитни и Уилкоксона. Значения считали достоверными при заданном критерии вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Взятые на бактериальный «посев» пробы крови из хвостовой и воротной вены показали отрицательный результат у всех животных, что свидетельствовало об отсутствии микробной транслокации в воротную вену и системный кровоток для микрофлоры кишечника при кровопотере до 30% ОЦК. По литературным данным для нарушения барьерной функции кишечника в отношении живых микроорганизмов требуется более длительное или интенсивное воздействие повреждающих факторов, чем выбранные нами в эксперименте [12–14].

До кровопотери значения ЛПС и пресепсина в крови из хвостовой вены соответствовали уровню должных величин у людей, но при этом значения эндотоксина в крови из ворот-

were viewed, images were recorded, and morphometric parameters were counted with the aid of microvisor μ Vizo-103 (LOMO, Russia).

Statistical treatment of the data was performed using software packages Microsoft Excel 2007 and StatSoft Statistica 6.0 to calculate medians and significance by Mann–Whitney–Wilcoxon nonparametric tests. Differences between groups were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Blood samples taken from the tail and portal veins for bacterial culture showed absence of growth in all specimens, which evidenced absence of microbial translocation into the portal vein and systemic circulation for intestinal microflora in case of blood loss up to 30% of the circulation volume. According to literature, gut barrier dysfunction in respect of live microorganisms requires a longer or more intensive impact of damaging factors than chosen in our experiment [12–14].

Before the blood loss, the values of LPS and presepsin concentration in the tail vein blood was within the norm values; however, the endotoxin values of the portal vein blood were 2.6 higher than those of the tail vein blood (table 2). This supports the essential detoxifying function of the liver, specifically, by Kupffer cells, in respect to LPS metabolism [15, 16]. There was no statistical difference in blood presepsin concentration between tail and portal veins, which indirectly proved an absence of baseline activation of tissue macrophages located in the abdominal cavity by intestinal microflora.

However, 1 hour after blood reinfusion in the 1st series animals, LPS in blood from the tail vein and portal vein exceeded the baseline figures 20.6 and 32.8 times, respectively. The correlation between the significantly different content of LPS in the portal and tail veins grew from baseline 2.6 to 4.6 times.

Mean presepsin in blood of the portal and tail veins increased vs. baseline by 266% and 135%, correspondingly. The significant difference in the presepsin content between the portal and systemic circulation was equal to 84.6%.

In the 2nd and 3rd series of experiments, during the early post-hemorrhagic period, similar dynam-

Таблица 2. Динамика ЛПС и пресепсина ($M \pm \sigma$).Table 2. LPS and presepsin dynamics ($M \pm \sigma$).

Indexes	Blood sampling point	Index values at study stages			
		Baseline	1 hr. after blood reinfusion	24 hrs. after blood loss	3 days after blood loss
1 st series (Ringer's solution + Nutricomp standard liquid)					
LPS, pg/ml	Portal vein	17.8±3.9	583.5±107.4 [#]	206.4±23.1 [#]	254.3±31.0 [#]
	Tail vein	6.8±1.8 ^{##}	140.0±44.7 ^{##,##}	72.3±24.0 ^{###}	94.1±29.7 ^{##,##}
Presepsin, pg/ml	Portal vein	405.6±80.1	1484.7±196.1 [#]	651.4±66.2 [#]	697.6±63.2 [#]
	Tail vein	342.1±31.2	804.4±74.3 ^{##,##}	483.6±59.5 ^{###}	579.2±50.6 ^{##,##}
2 nd series (Sterofundin Isotonic + Nutricomp standard liquid)					
LPS, pg/ml	Portal vein	18.5±4.1	489.3±113.2 [#]	124.2±21.5 ^{**}	128.0±24.5 ^{*,*}
	Tail vein	6.7±1.5 ^{##}	112.1±33.0 ^{##,##}	38.0±12.1 ^{####*}	41.6±10.3 ^{##,##,*}
Presepsin, pg/ml	Portal vein	402.9±74.0	1195.3±202.9 [#]	467.4±60.8 ^{**}	513.3±52.1 ^{*,*}
	Tail vein	355.8±25.4	771.6±80.5 ^{##,##}	415.3±53.5 ^{####*}	431.8±40.6 ^{##,##,*}
3 rd series (Sterofundin Isotonic + Nutricomp immune liquid)					
LPS, pg/ml	Portal vein	16.9±3.7	492.4±93.7 [#]	109.8±22.6 ^{**}	79.7±20.2 ^{##,*,**}
	Tail vein	6.2±1.7 ^{##}	105.6±37.0 ^{##,##}	35.5±10.3 ^{####*}	27.6±9.5 ^{##,##,*,**}
Presepsin, pg/ml	Portal vein	397.5±65.4	1253.5±152.7 [#]	484.1±82.0 ^{**}	408.3±42.7 ^{*,**}
	Tail vein	339.3±39.7	759.2±68.4 ^{##,##}	383.8±40.5 ^{##,##,*}	363.1±32.9 ^{##,##,*,**}

Note. [#] — significance of differences vs. baseline; ^{##} — significance of differences vs. venous blood from the portal vein at the same stages of the study; ^{*} — significance of differences vs. the 1st series; ^{**} — significance of differences vs. the 2nd series.

Примечание. Для табл. 2, рис.: Indexes — показатели; values at experimental stages — значения на этапах исследования; Baseline — исходные значения; after — через; blood reinfusion — реинфузии крови; blood loss — кровопотери; hrs./days — часов/суток; blood sampling point — место забора крови; LPS — ЛПС; Presepsin — Пресепсин; vein — вена; portal, tail — воротная/хвостовая. [#] — статистическая значимость различий относительно исходных значений; ^{##} — статистическая значимость различий относительно значений венозной крови из воротной вены на одинаковых этапах исследования; ^{*} — статистическая значимость различий относительно значений 1-й серии; ^{**} — статистическая значимость различий относительно значений 2-й серии.

ной вены были в 2,6 раза выше таковых в крови из хвостовой вены (табл. 2). Тем самым подтверждается важнейшая детоксицирующая роль печени и в частности клеток Купфера в отношении ЛПС [15, 16]. Значения пресепсина в крови хвостовой и воротной вены не имели статистических различий, что служило косвенным доказательством отсутствия в исходном состоянии активации кишечной микрофлорой тканевых макрофагов, расположенных в брюшной полости.

Однако через 1 час после реинфузии крови у животных 1-й серии содержание ЛПС в крови из хвостовой вены и воротной вены превышало исходные значения соответственно в 20,6 и 32,8 раза. Соотношение между статистически различным содержанием ЛПС в воротной и хвостовой венахросло с 2,6 в исходном состоянии до 4,6 раз.

Средние значения пресепсина в крови воротной и хвостовой вены относительно исходных значений увеличились соответственно на 266 и 135%. Статистически значимая разница содержания пресепсина в портальном и системной кровотоке составила 84,6%.

Во 2-й и 3-й сериях опытов в раннем постгеморрагическом периоде отмечали аналогичную динамику ЛПС и пресепсина. Следует отметить, что уже на этом этапе величины изучаемых показателей были незначительно ниже, чем в 1-й серии, что может быть связано с началом реализации протективного действия

ЛПС и пресепсина. Оно должно быть отмечено, что уже на этом этапе, значения индексов под изучением были незначительно ниже, чем в 1-й серии, что может быть связано с началом реализации протективного действия ЛПС, которое мы описали ранее [17].

Основным механизмом увеличения ЛПС является, по нашему мнению, перемещение эндотоксина в сосудистую стенку из кишечного просвета и нарушение детоксицирующей функции печени в предотвращении его проникновения в системную циркуляцию. Вторым механизмом является, по нашему мнению, увеличение доли портально-кавальной шунтировки в случае изменений внутрипеченочной микроциркуляции из-за гиповолемии и реперфузии. Третьим механизмом является перенос веществ под изучением в системную циркуляцию и клетки Купфера печени через лимфу, напрямую или с помощью экзосом [18, 19].

Все это может привести в будущем к ранней манифестации эндотоксической агрессии, инфекционным осложнениям, дополнительным повреждениям печени, почек, и сепсису [20, 21].

Увеличение концентрации пресепсина в крови воротной вены в отсутствие бактериального роста в культурах крови, может свидетельствовать о проникновении микроорганизмов в интерстициальное пространство кишечника и их полной абсорбции макрофагами, т.е. компетентности местной клеточной иммунной системы. Следовательно, на уровне микроциркуляции кишечника, антимикробная компетентность оставалась на том же уровне и на последующих этапах раннего постгеморрагического периода. Однако, это должно быть учтено при

используемого малатсодержащего раствора, описанного нами ранее [17].

Основным механизмом нарастания значений ЛПС, по-видимому, является переход эндотоксина в сосудистое русло из просвета кишечника и несостоятельность детоксицирующей функции печени в предупреждении его проникновения в системный кровоток. Вторым механизмом, на наш взгляд, реализуется через увеличение доли портокавального шунтирования в условиях гиповолемии и реперфузионных нарушений внутрипеченочной микроциркуляции. Третьим механизмом является перенос изучаемых веществ с лимфой, в том числе и с экзосомами, в системный кровоток, также минуя клетки Купфера печени [18, 19].

Все это в последующем может приводить к ранней манифестации эндотоксической агрессии, инфекционным осложнениям, дополнительным повреждениям печени, почек и грамотрицательному сепсису [20, 21].

Рост пресепсина в воротной вене при отсутствии положительных результатов посевов крови может свидетельствовать о проникновении микроорганизмов в интерстициальное пространство кишечника и их полного поглощения макрофагами, т. е. о состоятельности местного клеточного иммунитета. Следовательно, антибактериальная защита уже на уровне микроциркуляции кишечной трубки оставалась дееспособной на этом и последующих этапах раннего постгеморрагического периода. Но следует учитывать, что повреждения кишечника при реперфузии приводят к росту его проницаемости, активности трансцеллюлярной миграции бактерий с захватом их субэпителиальными макрофагами и длительно протекающих воспалительных реакций в кишечнике [22, 23]. Значения пресепсина в крови из хвостовой вены были статистически значимо ниже, чем в крови из воротной вены.

Взаимосвязь нарушений метаболизма в стенке кишечника, транслокации, эндотоксикоза и развития органных повреждений при кровопотере более 30% ОЦК в настоящее время подтверждают определение кишечника, как «двигателя или мотора ПОН» [24, 25], что подчеркивает важность своевременного применения метаболически ориентированной терапии.

Через сутки после острой кровопотери отмечалось снижение маркеров микробного эндотоксикоза в крови из портальной и хвостовой вен, но при этом они оставались повышенными относительно исходных значений. В 1-й серии опытов величины ЛПС и пресепсина в хвостовой вене превышали исходные значения в 10,6 раза и на 41,2% соответственно. Содержание эндотоксина и пресепсина в воротной вене превышало на 186% и 34,8% соответственно его

count that intestinal damage during reperfusion increases intestinal permeability, and transcellularly migrating bacteria might be captured by sub-epithelial macrophages that leads to prolonged inflammatory responses in the bowels [22, 23]. Indeed, the presepsin values in the tail vein blood were significantly lower than those in the portal vein blood.

The relation between disturbed metabolism in the intestinal wall, translocation, endotoxemia and development of organ damages in case of blood loss exceeding 30% of the circulation volume is currently confirm the intestine definition as 'the engine or motor of multiple organ failure' [24, 25], which underlines the importance of timely use of a metabolically oriented therapy.

24 hours after an acute blood loss, decrease of microbial endotoxemia markers in blood from the portal and tail veins was noted; however, they remained increased vs. baseline figures. In the 1st series of experiments, tail vein LPS and presepsin were higher than the baseline figures 10.6-fold and by 41.2%, respectively. Portal vein endotoxin and presepsin were higher than in the blood taken from the tail vein by 186% and 34.8%, respectively. In the 2nd series, the tail vein endotoxin and presepsin were higher than the baseline 5.7-fold and by 16.9%, and in the portal vein — 6.7-fold and by 16.1%, respectively. In the 3rd series, the figures of indices under study had no statistically significant difference from the figures of the 2nd series of experiments.

The peak of values of indices under study, which was observed at the previous stage of investigation during early reperfusion, might be representative of the fact of massive «washing» into the hepatic and systemic blood flow of LPS and presepsin accumulated during ischemia in the intestinal microcirculation system. It is known that blood loss is associated with reduced perfusion of the gastrointestinal tract accompanied with vasoconstriction of mesenteric arterioles and decreased microvascular blood flow during several hours after hypovolemia replacement and blood reinfusion [26, 27]. Intensified adhesion and extravasation of neutrophil leukocytes and macrophages is an additional long-acting factor of damage during the post-hemorrhagic period [28]. That could also affect the peak and persistent later high presepsin values in the blood of portal and tail veins because presepsin production is related to the intensity of phagocytosis in macrophages of the bowels, blood circulation and lymphatic systems of the abdominal cavity [29–31].

Endotoxemia, in turn, might render an independent influence on the intestinal microcirculation, portal hypertension, reducing the portal blood flow to form vicious circle: intestine damage → endotoxemia → intestine damage. The administration of a balanced malate-containing solution to replace

значения в крови, взятой из хвостовой вены. Во 2-й серии — в хвостовой вене значения эндотоксина и пресепсина были выше исходных в 5,7 раза и на 16,9%, а в воротной вене — соответственно в 6,7 раза и на 16,1%. В 3-й серии — значения исследуемых показателей не имели статистически значимых отличий от таковых во 2-й серии экспериментов.

Наблюдаемый на предыдущем этапе исследования во время ранней реперфузии пик значений изучаемых показателей может служить подтверждением факта основного вымывания в печеночный и системный кровоток ЛПС и пресепсина, накопившихся за время ишемии в системе микроциркуляции кишечника. Известно, что при кровопотере снижается перфузия желудочно-кишечного тракта с вазоконстрикцией мезентериальных артериол и снижением кровотока в микроциркуляторном русле в течение несколько часов после восполнения гиповолемии и реинфузии крови [26, 27]. Дополнительным длительно действующим фактором повреждения в постгеморрагический период является усиление адгезии и экстравазации нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов [28]. Это также могло повлиять на пиковые и сохраняющиеся в последующем высокие значения пресепсина в крови портальной и хвостовой вены, так как продукция пресепсина прямо пропорциональна интенсивности фагоцитоза в макрофагах кишечника, кровеносной и лимфатической систем брюшной полости [29–31].

В свою очередь эндотоксемия может самостоятельно влиять на кишечную микроциркуляцию, портальную гипертензию, снижая портальный кровоток с формированием порочного круга «повреждение кишечника → эндотоксемия → повреждение кишечника». Применение сбалансированного малатсодержащего раствора для восполнения гиповолемии способствовало снижению циркуляции ЛПС, от которой зависит некроз и апоптоз клеток органов иммунной системы организма, а также выживаемость при различных критических состояниях [32–36].

Через 3 суток в хвостовой вене животных 1-й серии регистрировали возрастание эндотоксемии и пресепсина относительно предыдущего этапа исследования, что может быть обусловлено самостоятельным воздействием ЛПС на проницаемость кишечного барьера, с развитием местного воспаления и интерстициального отека [37]. В портальной крови содержание ЛПС и пресепсина оставалось на уровне предыдущего этапа исследования. На этом этапе исследования отмечали статистически значимые преимущества малатсодержащей инфузии во 2-й серии опытов и дополнитель-

hypovolemia contributes to lessening the LPS circulation thus decreasing the necrosis and apoptosis of cells of different organs including the immune system cells and enhancing surviving in critical illnesses [32–36].

After 3 days, in the tail vein of animals of the 1st series, increased endotoxemia and presepsin vs. the previous stage of the study were recorded, which might be caused by an independent effect of LPS on the gut barrier permeability accompanied by development of local inflammation and interstitial edema [37]. In the portal blood, the content of LPS and presepsin remained at the level of the previous stage of the study. At this stage of the study, statistically significant advantages of the malate-containing infusion during the 2nd series of experiments and additional positive effects of the glutamine-enriched feeding with Nutricomp immune mixture during the 3rd series of experiments were observed. In the 3rd series, the portal and tail vein LPS content was lower than the LPS values of the 1st series by 68.5% and 71.2%, respectively, and presepsin values were decreased by 41.4% and 37.3%.

It is known that metabolism of anti-inflammatory activated M2 macrophages is maintained thanks to oxidative phosphorylation, therefore, supplementary administration of malate and glutamine could affect their responses by restoring the altered polarization parameters including signaling cascades and epigenetic reprogramming of M2 macrophages. Energy deficit replenishment via compensation by hypercatabolic processes in intestinal tissues is, in turn, accompanied by normalization of the amino acid balance of the portal and venous blood, which allows suppressing the inflammatory response in the bowels, support the barrier function of interstitial macrophages in respect to microorganisms penetrating into the intestinal microcirculatory system, and reduce the inflammatory response to lipopolysaccharide or live microorganisms in the interstitial space of the colon [38, 39].

Morphometric investigations of the colon mucous membrane and submucosal space 1 and 3 days after the acute blood loss demonstrated statistically significant differences between the series of experiments (table 3), which testified on the influence of the preparations under study on severity of their edema.

On the 1st day after blood loss, in animals of the 2nd and 3rd series, these indices were significantly lower than the values of the 1st series of animals by 40% on average.

After 3 days, statistically significant advantages of glutamine-containing feeding were determined: the mucous membrane and submucosal space thickness in animals of the 3rd series was less than that of animals of the 2nd series by 17.1% and 26.2%, respectively.

Таблица 3. Морфометрические показатели толстой кишки ($M \pm \sigma$).Table 3. Morphometric indices of the colon ($M \pm \sigma$).

Indexes	Index values after blood loss					
	1 st Day			3 rd Day		
	1 st Series	2 nd Series	3 rd Series	1 st Series	2 nd Series	3 rd Series
Mucous membrane thickness, μm	44.3 $\pm$ 3.7	26.5 $\pm$ 3.0*	25.4 $\pm$ 4.3	50.6 $\pm$ 4.3	31.4 $\pm$ 3.5*	26.0 $\pm$ 3.1**
Submucosal space thickness, μm	18.5 $\pm$ 2.0	10.1 $\pm$ 1.3*	10.8 $\pm$ 2.1	20.1 $\pm$ 3.5	12.6 $\pm$ 1.6*	9.3 $\pm$ 1.7**

Note. * — significance of difference vs. the 1st series at the same stages of the study; # — significance of difference vs. the 2nd series at the same stages of the study.

Примечание. Indexes — показатели; values after blood loss — значения после кровопотери; day — сутки; thickness — толщина; mucous membrane — слизистой оболочки; submucosal space — подслизистого пространства. * — статистическая значимость различий относительно 1-й серии на одинаковых этапах исследования; # — статистическая значимость различий относительно 2-й серии на одинаковых этапах исследования.

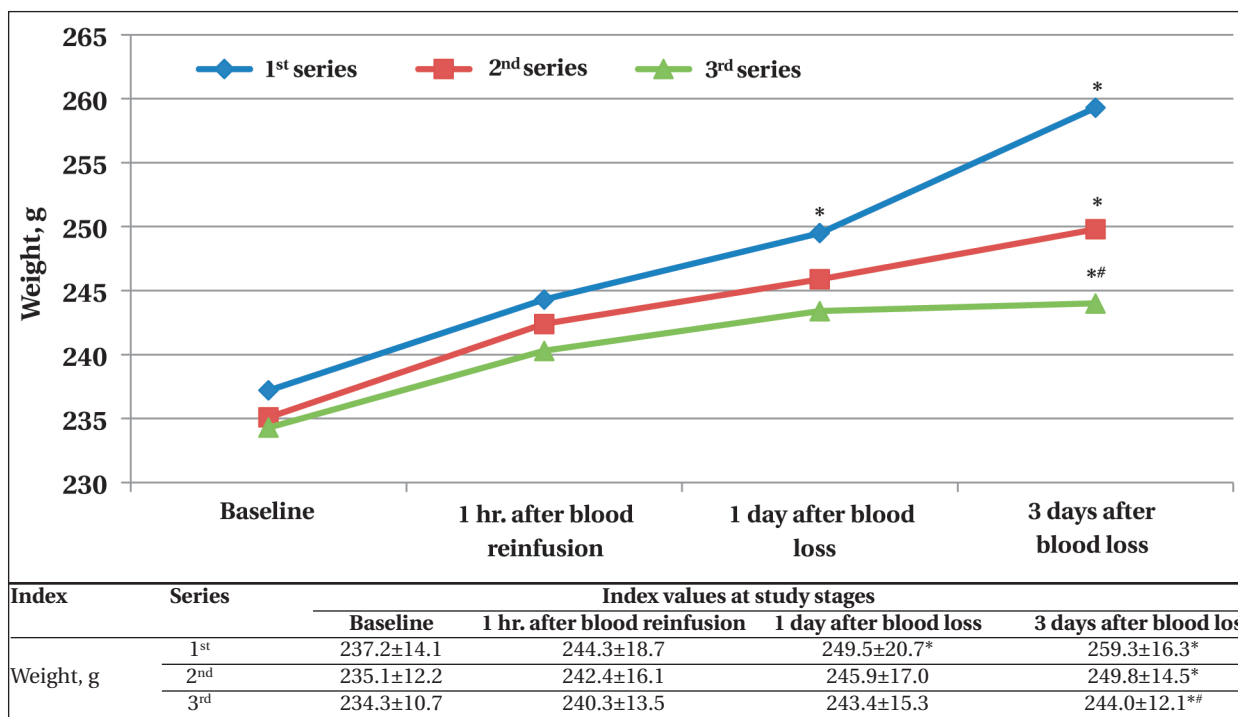
ные положительные эффекты глутаминобогатенного питания смесью «Нутрикомп иммун» в 3-й серии. В 3-й серии — значения ЛПС в воротной и хвостовой вене были ниже таковых в 1-й серии на 68,5 и 71,2% соответственно, а пресепсина — на 41,4 и 37,3%

Известно, что метаболизм против воспалительных активированных M2 макрофагов поддерживается за счет окислительного фосфорилирования, поэтому дополнительное введение малата и глутамин могло повлиять на их реакции, восстанавливая нарушенные настройки процессов поляризации, включая сигнальные каскады и эпигенетическое перепрограммирование M2 макрофагов. В свою очередь, восполнение энергодефицита с компенсацией процессов гиперкатаболизма в тканях кишки сопровождается нормализацией аминокислот-

In animals of the 1st series, the severity of edema within the submucosal space and mucous membrane increased which might be probably related not only to ischemic damage during blood loss but also to the persistent disturbance of colon metabolism during reperfusion and growing influence of inflammatory damage of the bowels [40, 41].

Colon edema was accompanied by the increased weight of experimental animals, which indirectly reflected overhydration and post-hypoxic interstitial edema of tissues during the post-hemorrhagic period [42].

The amount of calories consumed with the nutrient mixture remained the same, by day 3 the mean weight of animals increased in all series: to a greater degree, in the 1st series, and significantly less in animals that received the supplementary balanced malate-containing solution for hypov-



Динамика веса животных на этапах исследования, г ($M \pm \sigma$).

Animal weight dynamics at study stages, g ($M \pm \sigma$).

Note. * — significance of difference vs. baseline; # — significance of difference vs. 1st series at the same study stages.

Примечание. * — статистическая значимость различий относительно исходных значений; # — статистическая значимость различий относительно значений 1-й серии на одинаковых этапах исследования.

ного баланса портальной и венозной крови, что позволяет снизить активность воспалительного ответа в кишечнике, поддержать барьерную функцию интестинальных макрофагов в отношении микроорганизмов, проникающих в систему микроциркуляции кишечника и снизить экспрессию воспалительного ответа на контакт с липополисахаридом или живыми микроорганизмами в интерстициальном пространстве толстой кишки [38, 39].

Морфометрические исследования слизистой оболочки и подслизистого пространства толстой кишки через 1 и 3 суток после острой кровопотери показали статистически значимые различия между сериями животных (табл. 3), что свидетельствовало о влиянии исследуемых препаратов на выраженность их отека.

Значения этих показателей у животных 2-й и 3-й серий в 1-е сутки после кровопотери были статистически значимо меньше в среднем на 40% относительно значений у животных 1-й серии.

Через 3 суток определяли статистически значимые преимущества глутаминсодержащего питания: толщина слизистой оболочки и подслизистого пространства у животных 3-й серии были меньше, чем у животных 2-й серии, соответственно на 17,1 и 26,2%.

У животных 1-й серии степень выраженности отека подслизистого пространства и слизистой оболочки нарастала, что вероятно связано не только с ишемическими повреждениями во время кровопотери, но и с продолжающимися нарушениями метаболизма в толстой кишке в период реперфузии, а также увеличивающейся ролью воспалительных повреждений кишечника [40, 41].

Отек толстой кишки сопровождался увеличением веса экспериментальных животных, что явилось косвенным отражением гипергидратации и постгипоксического интерстициального отека тканей в постгеморрагическом периоде [42].

olemia replacement and glutamine-enriched feeding (fig.). Hence, the glutamine-enriched diet helped reducing not only the interstitial edema of colon but animal overhydration as well, which was indirectly assessed by animal weighing [43].

Conclusion

Use of malate-containing infusion preparation and a glutamine-enriched diet after an acute massive blood loss contributes to reducing pre-sepsin production in GIT organs, diminishing the endotoxin translocation to the portal vein and systemic circulation, abating the severity of edema within the mucous membrane and submucosal space of the colon, and lessening animal weight growth.

При одинаковом количестве потребленных калорий с питательной смесью к 3-м суткам средний вес животных увеличился во всех сериях: в большей степени в 1-й серии и достоверно меньше у животных, дополнительно получавших сбалансированный малатсодержащий раствор для восполнения гиповолемии и глутаминобогатенное питание (рисунок). Следовательно, глутаминобогатенная диета способствовала снижению не только интерстициального отека толстой кишки, но и гипергидратации животного, для косвенной оценки которой используют взвешивание [43].

Заклучение

Применение малатсодержащих инфузионных препаратов и глутаминобогатенного питания после острой массивной кровопотери способствует снижению выработки пресепсина в органах желудочно-кишечного тракта, транслкации эндотоксина в воротную вену и системный кровоток, уменьшению степени выраженности отека слизистой оболочки, подслизистого пространства толстой кишки и нарастания веса животных.

Литература

1. Петрова М.В., Бутров А.В., Гречко А.В., Степанова Н.В., Накаде М., Сторчай М.Н., Мохан Р., Махмудова Г.Р. Влияние инфузии на развитие послеоперационной кишечной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (1): 50–57. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-1-50-57
2. Бобринская И.Г., Мороз В.В., Яковенко В.Н., Кудряков О.Н., Спиридонова Е.А., Солдатова В.Ю. Селективная полиграфия и резонансная стимуляция желудочнокишечного тракта в раннем послеоперационном периоде при перитоните. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 90–99. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-90-99
3. Lang R., Patel D., Morris J.J., Rutschman R.L., Murray P.J. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10. *J. Immunol.* 2002; 169: 2253–2263. DOI: 10.4049/jimmunol.169.5.2253
4. Martinez F.O., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional Profiling of the Human Monocyte-to-Macrophage Differentiation and Polarization: New Molecules and Patterns of Gene Expression. *J. Immunol.* 2006; 177: 7303–7311 DOI: 10.4049/jimmunol.177.10.7303
5. Heine H., Rietschel E.T., Ulmer A. The biology of endotoxin. *J. Mol. Biotechnol.* 2001; Nov; 19 (3): 279–296. DOI: 10.1385/MB: 19: 3: 279. PMID: 11721624

References

1. Petrova M.V., Butrov A.V., Grechko A.V., Stepanova N.V., Nakade M., Storchai M.N., Mohan R., Mahmutova G.R. Infusion Effect on Postoperative Intestinal Failure. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (1): 50–57. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65
2. Bobrinskaya I.G., Moroz V.V., Yakovenko V.N., Kudryakov O.N., Spiridonova E.A., Soldatova V.Y. Selective Polygraphy and Resonant Stimulation of Digestive Tract in Early Postoperative Period in Peritonitis. *Obshchaya reanimatologiya= General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 90–99. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-90-99
3. Lang R., Patel D., Morris J.J., Rutschman R.L., Murray P.J. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10. *J. Immunol.* 2002; 169: 2253–2263. DOI: 10.4049/jimmunol.169.5.2253
4. Martinez F.O., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional Profiling of the Human Monocyte-to-Macrophage Differentiation and Polarization: New Molecules and Patterns of Gene Expression. *J. Immunol.* 2006; 177: 7303–7311 DOI: 10.4049/jimmunol.177.10.7303
5. Heine H., Rietschel E.T., Ulmer A. The biology of endotoxin. *J. Mol. Biotechnol.* 2001; Nov; 19 (3): 279–296. DOI: 10.1385/MB: 19: 3: 279. PMID: 11721624

6. Balzan S., de Almeida Quadros C., de Cleve R., Zilberstein B., Cecconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2007; Apr; 22 (4): 464-471. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04933. PMID: 17376034
7. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (5): 96-119. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
8. Fulop A., Turocz Z., Garbaisd D., Harsdnyi L., Szidrio A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70 DOI: 10.1159/000348808
9. Lomas-Niera J.L., Perl M., Chung CS, Ayala A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock.* 2005; 24 (1): 33-39 PMID: 16374370
10. Lundsgaard-Hansen P. Component therapy of surgical hemorrhage: red cell concentrates, colloids and crystalloids. *Bibl Haematol.* 1980; (46): 147-169. PMID: 7378036
11. Medby C. Is There a Place for Crystalloids and Colloids in Remote Damage Control Resuscitation? *Shock.* 2014; 41: 47-50. DOI: 10.1097/shk.0000000000000117
12. Magnotti L.J., Upperman J.S., Xu D.Z., Lu Q., Deitch E.A. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 1998; Oct; 228 (4): 518-527. PMID: 9790341
13. Wang Z.T., Yao Y.M., Xiao G.X., Sheng Z.Y. Improvement of bifidobacterial supplement on the barrier function of intestinal mucosa and microbe flora induced by thermal injury in rats. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2003; Mar; 15 (3): 154-158. PMID: 12831619
14. Garcia-Hernandez V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann. NY Acad. Sci.* 2017; Jun; 1397 (1): 66-79. DOI: 10.1111/nyas.13360. PMID: 28493289
15. Baxevanos N., Giamarellos-Bourboulis E.J., Pistiki A., Korre M., Drogiti D.I., Tsaganos T. Bacterial translocation induces proinflammatory responses and is associated with early death in experimental severe injury. *J. Surg. Res.* 2013; Dec; 185 (2): 844-850 DOI: 10.1016/j.jss.2013.07.026. PMID: 23953792
16. Zhang Y., Zhang J., Xu T., Wu W., Huang F.F., Yu W.Q., Zhang S.Y., Liang T.B. Allicin ameliorates intraintestinal bacterial translocation after trauma/hemorrhagic shock in rats: The role of mesenteric lymph node dendritic cell. *Surgery.* 2017 Feb; 161 (2): 546-555. DOI: 10.1016/j.surg.2016.08.029.
17. Яковлев А.Ю., Кичин В.В., Никольский В.О., Калентьев Г.В., Рябиков Д.В., Рябикова М.А., Протасов Д.М., Галанина Т.А., Сморкалов А.Ю., Евдокимова О.С. Эффективность применения стерофундина изотонического после острой массивной кровопотери в эксперименте. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (3): 24. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-24
18. Kojima M., Gimenes-Junior J.A., Chan T.W., Eliceiri B.P., Baird A., Costantini T.W., Coimbra R. Exosomes in postshock mesenteric lymph are key mediators of acute lung injury triggering the macrophage activation via Toll-like receptor 4. *FASEB J.* 2018; Jan; 32 (1): 97-110. DOI: 10.1096/fj.201700488R. PMID: 28855278
19. Kojima M., Gimenes-Junior J.A., Langness S., Morishita K., Lavoie-Gagne O., Eliceiri B., Costantini T.W., Coimbra R. Exosomes, not protein or lipids, in mesenteric lymph activate inflammation: Unlocking the mystery of post-shock multiple organ failure. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; Jan; 82 (1): 42-50. DOI: 10.1097/TA.0000000000001296. PMID: 27779585
20. Renner L., Kahlert S., Tesch T., Bannert E., Frahm J., Barta-Böszörményi A., Kluess J., Kersten S., Schönfeld P., Rothkötter H.J., Dänicke S. Chronic DON exposure and acute LPS challenge: effects on porcine liver morphology and function. *Mycotoxin Res.* 2017; Aug; 33 (3): 207-218. DOI: 10.1007/s12550-017-0279-9. PMID: 28474303
21. Depboylu B., Giris M., Olçac V., Doğru-Abbasoğlu S., Uysal M. Response of liver to lipopolysaccharide treatment in male and female rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2013; 65: 645-650. DOI: 10.1016/j.etp.2012.07.004. PMID: 22884257
22. Zhou G., Dada L.A., Wu M., Kelly A., Trejo H., Zhou K., Varga J., Sznajder J.I. Hypoxia-induced alveolar epithelial-mesenchymal transition requires mitochondrial ROS and hypoxia-inducible factor 1. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2009; 297 (6): 1120-1130. DOI: 10.1152/ajplung.00007.2009.
23. Kaistha A., Levine J. Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2014; Dec; 44 (11): 328-334. DOI: 10.1016/j.cppeds.2014.10.003. PMID: 25499459
24. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (Обзор, Часть I). *Общая реаниматология.* 2016; 12 (2): 66-89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65
25. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть II). *Общая реаниматология.* 2016; 12 (5): 65-94. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94
26. Zhao J., Yan C., Xu L., Yan K., Feng B., Zhao M., Niu G., Wu M., Chen C., Zhu H. The effect of pPolyHb on hemodynamic stability and mesenteric microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2017 Jun; 45 (4): 677-685. DOI: 10.1080/21691401.2017.1282869
6. Balzan S., de Almeida Quadros C., de Cleve R., Zilberstein B., Cecconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2007; Apr; 22 (4): 464-471. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04933. PMID: 17376034
7. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Gut Microbiome in Critical Illness (Review). *Obshchaya reanimatologiya= General Reanimatology.* 2018; 14 (5): 96-119. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
8. Fulop A., Turocz Z., Garbaisd D., Harsdnyi L., Szidrio A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *Eur. Surg. Res.* 2013; 50 (2): 57-70 DOI: 10.1159/000348808
9. Lomas-Niera J.L., Perl M., Chung CS, Ayala A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock.* 2005; 24 (1): 33-39 PMID: 16374370
10. Lundsgaard-Hansen P. Component therapy of surgical hemorrhage: red cell concentrates, colloids and crystalloids. *Bibl Haematol.* 1980; (46): 147-69 PMID: 7378036
11. Medby C. Is There a Place for Crystalloids and Colloids in Remote Damage Control Resuscitation? *Shock.* 2014; 41: 47-50. DOI: 10.1097/shk.0000000000000117
12. Magnotti L.J., Upperman J.S., Xu D.Z., Lu Q., Deitch E.A. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 1998; Oct; 228 (4): 518-527. PMID: 9790341
13. Wang Z.T., Yao Y.M., Xiao G.X., Sheng Z.Y. Improvement of bifidobacterial supplement on the barrier function of intestinal mucosa and microbe flora induced by thermal injury in rats. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2003; Mar; 15 (3): 154-158. PMID: 12831619
14. Garcia-Hernandez V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann. NY Acad. Sci.* 2017; Jun; 1397 (1): 66-79. DOI: 10.1111/nyas.13360. PMID: 28493289
15. Baxevanos N., Giamarellos-Bourboulis E.J., Pistiki A., Korre M., Drogiti D.I., Tsaganos T. Bacterial translocation induces proinflammatory responses and is associated with early death in experimental severe injury. *J. Surg. Res.* 2013; Dec; 185 (2): 844-850 DOI: 10.1016/j.jss.2013.07.026. PMID: 23953792
16. Zhang Y., Zhang J., Xu T., Wu W., Huang F.F., Yu W.Q., Zhang S.Y., Liang T.B. Allicin ameliorates intraintestinal bacterial translocation after trauma/hemorrhagic shock in rats: The role of mesenteric lymph node dendritic cell. *Surgery.* 2017 Feb; 161 (2): 546-555. DOI: 10.1016/j.surg.2016.08.029.
17. Yakovlev A.Y., Kichin V.V., Nikolsky V.O., Kalentyev G.V., Ryabikov D.V., Ryabikova M.A., Protasov D.M., Galanina T.A., Smerkalov A.Y., Evdokimova O.S. Efficacy of Employment of Isotonic Sterofundin after Experimental Hemorrhagic Shock. *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology.* 2013; 9 (3): 24. [In Russ.]
18. Kojima M., Gimenes-Junior J.A., Chan T.W., Eliceiri B.P., Baird A., Costantini T.W., Coimbra R. Exosomes in postshock mesenteric lymph are key mediators of acute lung injury triggering the macrophage activation via Toll-like receptor 4. *FASEB J.* 2018; Jan; 32 (1): 97-110. DOI: 10.1096/fj.201700488R. PMID: 28855278
19. Kojima M., Gimenes-Junior J.A., Langness S., Morishita K., Lavoie-Gagne O., Eliceiri B., Costantini T.W., Coimbra R. Exosomes, not protein or lipids, in mesenteric lymph activate inflammation: Unlocking the mystery of post-shock multiple organ failure. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; Jan; 82 (1): 42-50. DOI: 10.1097/TA.0000000000001296. PMID: 27779585
20. Renner L., Kahlert S., Tesch T., Bannert E., Frahm J., Barta-Böszörményi A., Kluess J., Kersten S., Schönfeld P., Rothkötter H.J., Dänicke S. Chronic DON exposure and acute LPS challenge: effects on porcine liver morphology and function. *Mycotoxin Res.* 2017; Aug; 33 (3): 207-218. DOI: 10.1007/s12550-017-0279-9. PMID: 28474303
21. Depboylu B., Giris M., Olçac V., Doğru-Abbasoğlu S., Uysal M. Response of liver to lipopolysaccharide treatment in male and female rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2013; 65: 645-650. DOI: 10.1016/j.etp.2012.07.004. PMID: 22884257
22. Zhou G., Dada L.A., Wu M., Kelly A., Trejo H., Zhou K., Varga J., Sznajder J.I. Hypoxia-induced alveolar epithelial-mesenchymal transition requires mitochondrial ROS and hypoxia-inducible factor 1. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2009; 297 (6): 1120-1130. DOI: 10.1152/ajplung.00007.2009.
23. Kaistha A., Levine J. Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2014; Dec; 44 (11): 328-334. DOI: 10.1016/j.cppeds.2014.10.003. PMID: 25499459
24. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part I). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology.* 2016; 12 (2): 66-89. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65
25. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part II). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology.* 2016; 12 (5): 65-94. [In Russ., In Engl.] DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94
26. Zhao J., Yan C., Xu L., Yan K., Feng B., Zhao M., Niu G., Wu M., Chen C., Zhu H. The effect of pPolyHb on hemodynamic stability and mesenteric microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2017 Jun; 45 (4): 677-685. DOI: 10.1080/21691401.2017.1282869

27. *Torres Filho I.* Hemorrhagic Shock and the Microvasculature. *Compr Physiol.* 2017 Dec 12; 8 (1): 61–101. DOI: 10.1002/cphy.c170006. PMID: 29357125
28. *Balogh Z., Wolfárd A., Szalay L., Orosz E., Simonka J.A., Boros M.* Daltaparin sodium treatment during resuscitation inhibits hemorrhagic shock induced leukocyte rolling and adhesion in the mesenteric microcirculation. *J. Trauma.* 2002; 52 (6): 1062–1069. DOI: 10.1097/0000537320020600000007. PMID: 12045631
29. *Arai Y., Mizugishi K., Nonomura K., Naitoh K., Takaori-Kondo A., Yamashita K.* Phagocytosis by human monocytes required for the secretion of presepsin. *J. Infect. Chemother.* 2015; Aug; 21 (8): 564–569 DOI: 10.1016/j.jiac.2015.04.011.
30. *Chenevier-Gobeaux C., Bardet V., Poupet H., Poyart C., Borderie D., Claessens Y.* Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Clin. Chim. Acta.* 2016; 74 (1): 93–97 DOI: 10.1684/abc.2015.1112
31. *Bamba Y., Moro H., Aoki N., Koizumi T., Ohshima Y., Watanabe S.* Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections. *PLoS ONE* 2018; Oct. 31, 13 (10): e0206089. DOI: 10.1371/journal.pone.0206089
32. *Stavrou G., Arvanitidis K., Filidou E., Fotiadis K., Grosomanidis V., Ioannidis A., Tsaousi G., Michalopoulos A., Kolios G., Kotzampassi K.* Combined Enteral and Parenteral Glutamine Supplementation in Endotoxaemic Swine: Effects on Portal and Systemic Circulation Levels. *Med. Princ. Pract.* 2018; Sep 5. DOI: 10.1159/000493481. PMID: 30184534
33. *Fan J., Wu J., Wu L.D., Li G.P., Xiong M., Chen X., Meng Q.Y.* Effect of parenteral glutamine supplementation combined with enteral nutrition on Hsp90 expression and lymphoid organ apoptosis in severely burned rats. *Burns.* 2016; Nov; 42 (7): 1494–1506. DOI: 10.1016/j.burns.2016.02.009. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27613477
34. *Meng J., Wang Q., Liu K., Yang S., Fan X., Liu B., He C., Wu X.* Systemic and Splanchnic Lipopolysaccharide and Endothelin-1 Plasma Levels in Liver Cirrhosis before and after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016; 2016: 8341030. DOI: 10.1155/2016/8341030. Epub 2016 Jan 31. PMID: 26941788
35. *Wu C.Y., Yeh Y.C., Chien C.T., Chao A., Sun W.Z., Cheng Y.J.* Laser speckle contrast imaging for assessing microcirculatory changes in multiple splanchnic organs and the gracilis muscle during hemorrhagic shock and fluid resuscitation. *Microvasc. Res.* 2015; 101: 55–61. DOI: 10.1016/j.mvr.2015.06.003. PMID: 26093177
36. *Gao F., Fu X., Qian M., Zhang Y., Li G., Hu J.* Changes of small intestinal villi microcirculation in sidestream dark-field imaging with different target blood pressure in rabbits during endotoxin shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017 Apr; 29 (4): 311–315. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.005.
37. *Schulz K., Sommer O., Jargon D., Utzolino S., Clement H.W., Strate T., von Dobschuetz E.* Cytokine and radical inhibition in septic intestinal barrier failure. *J. Surg. Res.* 2015; Feb; 193 (2): 831–840. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.056. PMID: 25277359
38. *Liu P.S., Ho P.C.* Determining Macrophage Polarization upon Metabolic Perturbation. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1862: 173–186. DOI: 10.1007/978-1-4939-8769-6_13. PMID: 30315468
39. *McNeil C.J., Hoskin S.O., Bremner D.M., Holtrop G., Lobley G.E.* Whole-body and splanchnic amino acid metabolism in sheep during an acute endotoxin challenge. *Br. J. Nutr.* 2016 Jul; 116 (2): 211–222. DOI: 10.1017/S0007114516001860. PMID: 27189533
40. *Kao R.L.C., Xu X., Xenocostas A., Parry N., Mele T., Martin C.M., Rui T.* Cpeptide attenuates acute lung inflammation in a murine model of hemorrhagic shock and resuscitation by reducing gut injury. *Trauma Acute Care Surg.* 2017; Aug; 83 (2): 256–262. DOI: 10.1097/TA.0000000000001539. PMID: 28452895
41. *Yi J., Slaughter A., Kotter C.V., Moore E.E., Hauser C.J., Itagaki K., Wohlauser M., Frank D.N., Silliman C., Banerjee A., Peltz E.* A «clean case» of systemic injury: 13 mesenteric lymph after hemorrhagic shock elicits a sterile inflammatory response. *Shock.* 2015; Oct; 44 (4): 336–340. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000431
42. *Kontouli Z., Staikou C., Iacovidou N., Mamais I., Kouskouni E., Papalois A., Papapanagiotou P., Gulati A., Chalkias A., Xanthos T.* Resuscitation with centhaquin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 improves survival in a swine model of hemorrhagic shock: a randomized experimental study. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2018; Jul 13. DOI: 10.1007/s00068-018-0980-1 PMID: 30006694
43. *Busuito C.M., Ledgerwood A.M., Lucas C.E.* Colloid with high fresh frozen plasma/red blood cell resuscitation does not reduce postoperative fluid needs. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014 Apr; 76 (4): 1008–1012. DOI: 10.1097/TA.0000000000000183 PMID: 24662864
27. *Torres Filho I.* Hemorrhagic Shock and the Microvasculature. *Compr Physiol.* 2017 Dec 12; 8 (1): 61–101. DOI: 10.1002/cphy.c170006. PMID: 29357125
28. *Balogh Z., Wolfárd A., Szalay L., Orosz E., Simonka J.A., Boros M.* Daltaparin sodium treatment during resuscitation inhibits hemorrhagic shock induced leukocyte rolling and adhesion in the mesenteric microcirculation. *J. Trauma.* 2002; 52 (6): 1062–1069. DOI: 10.1097/0000537320020600000007. PMID: 12045631
29. *Arai Y., Mizugishi K., Nonomura K., Naitoh K., Takaori-Kondo A., Yamashita K.* Phagocytosis by human monocytes required for the secretion of presepsin. *J. Infect. Chemother.* 2015; Aug; 21 (8): 564–569 DOI: 10.1016/j.jiac.2015.04.011.
30. *Chenevier-Gobeaux C., Bardet V., Poupet H., Poyart C., Borderie D., Claessens Y.* Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Clin. Chim. Acta.* 2016; 74 (1): 93–97 DOI: 10.1684/abc.2015.1112
31. *Bamba Y., Moro H., Aoki N., Koizumi T., Ohshima Y., Watanabe S.* Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections. *PLoS ONE* 2018; Oct. 31, 13 (10): e0206089. DOI: 10.1371/journal.pone.0206089
32. *Stavrou G., Arvanitidis K., Filidou E., Fotiadis K., Grosomanidis V., Ioannidis A., Tsaousi G., Michalopoulos A., Kolios G., Kotzampassi K.* Combined Enteral and Parenteral Glutamine Supplementation in Endotoxaemic Swine: Effects on Portal and Systemic Circulation Levels. *Med. Princ. Pract.* 2018; Sep 5. DOI: 10.1159/000493481. PMID: 30184534
33. *Fan J., Wu J., Wu L.D., Li G.P., Xiong M., Chen X., Meng Q.Y.* Effect of parenteral glutamine supplementation combined with enteral nutrition on Hsp90 expression and lymphoid organ apoptosis in severely burned rats. *Burns.* 2016; Nov; 42 (7): 1494–1506. DOI: 10.1016/j.burns.2016.02.009. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27613477
34. *Meng J., Wang Q., Liu K., Yang S., Fan X., Liu B., He C., Wu X.* Systemic and Splanchnic Lipopolysaccharide and Endothelin-1 Plasma Levels in Liver Cirrhosis before and after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016; 2016: 8341030. DOI: 10.1155/2016/8341030. Epub 2016 Jan 31. PMID: 26941788
35. *Wu C.Y., Yeh Y.C., Chien C.T., Chao A., Sun W.Z., Cheng Y.J.* Laser speckle contrast imaging for assessing microcirculatory changes in multiple splanchnic organs and the gracilis muscle during hemorrhagic shock and fluid resuscitation. *Microvasc. Res.* 2015; 101: 55–61. DOI: 10.1016/j.mvr.2015.06.003. PMID: 26093177
36. *Gao F., Fu X., Qian M., Zhang Y., Li G., Hu J.* Changes of small intestinal villi microcirculation in sidestream dark-field imaging with different target blood pressure in rabbits during endotoxin shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017 Apr; 29 (4): 311–315. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.005.
37. *Schulz K., Sommer O., Jargon D., Utzolino S., Clement H.W., Strate T., von Dobschuetz E.* Cytokine and radical inhibition in septic intestinal barrier failure. *J. Surg. Res.* 2015; Feb; 193 (2): 831–840. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.056. PMID: 25277359
38. *Liu P.S., Ho P.C.* Determining Macrophage Polarization upon Metabolic Perturbation. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1862: 173–186. DOI: 10.1007/978-1-4939-8769-6_13. PMID: 30315468
39. *McNeil C.J., Hoskin S.O., Bremner D.M., Holtrop G., Lobley G.E.* Whole-body and splanchnic amino acid metabolism in sheep during an acute endotoxin challenge. *Br. J. Nutr.* 2016 Jul; 116 (2): 211–22. DOI: 10.1017/S0007114516001860. PMID: 27189533
40. *Kao R.L.C., Xu X., Xenocostas A., Parry N., Mele T., Martin C.M., Rui T.* Cpeptide attenuates acute lung inflammation in a murine model of hemorrhagic shock and resuscitation by reducing gut injury. *Trauma Acute Care Surg.* 2017; Aug; 83 (2): 256–262. DOI: 10.1097/TA.0000000000001539. PMID: 28452895
41. *Yi J., Slaughter A., Kotter C.V., Moore E.E., Hauser C.J., Itagaki K., Wohlauser M., Frank D.N., Silliman C., Banerjee A., Peltz E.* A «clean case» of systemic injury: 13 mesenteric lymph after hemorrhagic shock elicits a sterile inflammatory response. *Shock.* 2015; Oct; 44 (4): 336–340. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000431
42. *Kontouli Z., Staikou C., Iacovidou N., Mamais I., Kouskouni E., Papalois A., Papapanagiotou P., Gulati A., Chalkias A., Xanthos T.* Resuscitation with centhaquin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 improves survival in a swine model of hemorrhagic shock: a randomized experimental study. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2018; Jul 13. DOI: 10.1007/s00068-018-0980-1 PMID: 30006694
43. *Busuito C.M., Ledgerwood A.M., Lucas C.E.* Colloid with high fresh frozen plasma/red blood cell resuscitation does not reduce postoperative fluid needs. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014 Apr; 76 (4): 1008–1012. DOI: 10.1097/TA.0000000000000183 PMID: 24662864

Поступила 07.12.18

Received 07.12.18

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.

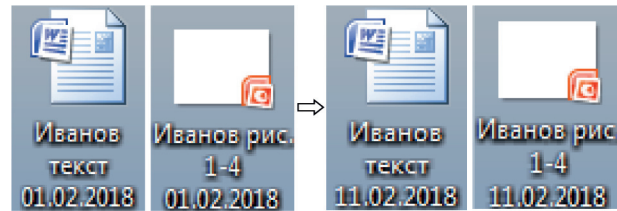
— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— 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.

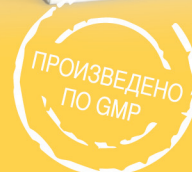
Далее см. на сайте www.reanimatology.com.

Ремаксол для печени – время для жизни!



Препарат инициальной терапии
при поражениях печени
различного генеза

- Воздействует на основные механизмы развития повреждения печени:
 - митохондриальную дисфункцию
 - повреждение клеточных мембран
 - оксидативный стресс
- активирует клеточное дыхание, повышает энергообеспечение
- стимулирует синтез нуклеотидов и обменные процессы в клетках
- способствует увеличению текучести мембран гепатоцитов, восполняет запасы глутатиона



РЕМАКСОЛ, Рег. № АСР-003241/09 от 21.09.2017



Инфузионный гепатотропный препарат