



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 16

Volume 16

№ 2

Москва
Moscow
2020

**Поздравление от имени Федерального научно-клинического центра
реаниматологии и реабилитологии
и редакции журнала «Общая реаниматология»**



Поздравляем с 80-летием
доктора медицинских наук, профессора,
заслуженного деятеля науки России,
Аркадия Михайловича Голубева,
заведующего лабораторией патологии клетки
при критических состояниях НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
заместителя главного редактора
и одного из основателей журнала
«Общая реаниматология».

Желаем здоровья, творческих успехов
и достойных учеников!

Биография – в мае на сайте www.reanimatology.com
в разделе «О журнале», персоналии, биографии.

ПРИГЛАШЕНИЕ



**По вопросам
научной программы:**

ЮРИЙ ГУСЕВ

Тел.: +7 (495) 650-96-77
E-mail: conference_fnkc@fnkcurr.ru

**По вопросам
участия:**

ИННОКЕНТИЙ КУЗНЕЦОВ

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 162
Моб.: +7 (925) 166-93-72
E-mail: spasti_zhizn@ctogroup.ru

Подробнее – на третьей странице обложки номера.

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

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

При поддержке Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation

РЕДАКТОРЫ

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. БАКУРИДЗЕ, д. фарм. наук, профессор, Государственный медицинский университет (г. Тбилиси, Грузия)

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)

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, член-корр. РАН, профессор, ФНКиРП 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)

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

- It is covering questions of medicine of critical states
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- It is indexed in SCOPUS (Since 2015), PIHII, RSCI (Russian Science Citation Index, WoS CA), it is included in the Supreme Certifying Commission List of Russian periodical and research issues in which the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc) are recommended

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 Rehabilitation, Moscow, Russia

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists»



При поддержке Федерации анестезиологов и реаниматологов
Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists

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

Aliosha BAKURIDZE, Professor, PhD, Tbilisi State Medical University (Georgia)

Soheyl BAHAMI, 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)

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

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

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

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, 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)

В. Т. ДОЛГИХ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ 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)

В. Л. ЗЕЛЬМАН, академик РАН, профессор, Медицинская школа Кекс (г. Лос Анджелес, США)

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

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

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

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)

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

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

И. Ф. ОСТРЕЙКОВ, профессор, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования (г. Москва)

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)

Е. А. СПИРИДОНОВА, д.м.н., профессор, Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва, Россия)

Н. Д. УШАКОВА, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)

А. М. ХАДЖИБАЕВ, д.м.н., профессор, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (г. Ташкент, Узбекистан)

С. Е. ХОРОШИЛОВ, д.м.н., Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко (г. Москва, Россия)

А. М. ЧЕРНЫШ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Ю. Л. ШЕВЧЕНКО, академик РАН, профессор, Национальный медико-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

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: 30.04.2020

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. ZABOLOTSKIY, MD, PhD, DSc, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

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

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

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

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

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

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 Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

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

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

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)

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

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

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

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

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

Yury L. SHEVCHENKO, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center (Moscow, Russia)

Ivan V. YAREMA, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)

Technical Secretary: Natalia V. Golubeva

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;

Web: www.reanimatology.com

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

Signed for printing: 30.04.2020

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ПРАКТИКАCLINICAL STUDIES
AND PRACTICE

- | | | |
|--|--|---|
| <p>Седация и неинвазивная масочная вентиляция у пациентов с послеоперационным делирием и острой дыхательной недостаточностью
<i>Д. И. Левилов, Ю. В. Марченков, Н. А. Стрижков, М. Я. Засимова, В. Л. Шайбакова, Е. П. Родионов</i></p> <p>Динамика сывороточных цитокинов при резекционных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований легких
<i>А. О. Соловьев, В. Т. Долгих, О. Н. Новичкова, Н. В. Говорова, О. В. Леонов, О. В. Соколова</i></p> <p>Ортостатические изменения гемодинамики при повреждениях головного мозга
<i>В. Н. Дороговцев, И. В. Молчанов, Д. С. Янкевич</i></p> <p>Инфаркт головного мозга при ботулизме (клиническое наблюдение)
<i>Р. Э. Калинин, Е. Х. Баринев, Д. В. Сундуков</i></p> <p>Различные исходы энцефалита, вызванного Herpes Simplex Virus (клинические и ЭЭГ наблюдения)
<i>М. Дробни, Д. Кркошка, Г. Соболева, М. Бабушич, С. Учнова, Б. Дробна Саниова, Л. Тулейова, Д. Прядка</i></p> <p>Открытый онлайн курс по базовой сердечно-легочной реанимации: исследование аудитории и эффектов дистанционной подготовки слушателей
<i>А. А. Биркун, В. Р. Дантанараяна</i></p> | <p>4</p> <p>12</p> <p>22</p> <p>30</p> <p>41</p> <p>52</p> | <p>Sedation and Non-Invasive Mask Ventilation in Patients with Delirium and Acute Respiratory Failure
<i>Dmitry I. Levikov, Yuri V. Marchenkov, Nikolay A. Strizhkov, Marina Ya. Zasimova, Veronika L. Shaibakova, Evgeny P. Rodionov</i></p> <p>Dynamics of Serum Cytokines During Resection Surgery for Malignant Neoplasms in the Lungs
<i>Andrei O. Soloviev, Vladimir T. Dolgikh, Olga N. Novichkova, Natalya V. Govorova, Oleg V. Leonov, Olga V. Sokolova</i></p> <p>Orthostatic Hemodynamic Changes in Brain Damage
<i>Viktor N. Dorogovtsev, Igor V. Molchanov, Dmitriy S. Yankevich</i></p> <p>Brain Infarction in Botulism (Clinical Case)
<i>Ruslan E. Kalinin, Evgeny Kh. Barinov, Dmitry V. Sundukov</i></p> <p>Different Fate of Herpes Simplex Encephalitis (Clinical and EEG Cases Report)
<i>Michal Drobny, Dušan Krkoška, Gabriela Sobolová, Martin Babušik, Silvia Učňová, Beata Drobna Saniová, Lenka Tulejová, Daniel Priadka</i></p> <p>Open Online Course on Basic Cardiopulmonary Resuscitation: Investigation of an Audience and the Effects of Distant Training
<i>Alexei A. Birkun, Visith R. Dantanarayana</i></p> |
| | | |
| <p>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Кислородный режим и обмен аммиака в сенсомоторной коре головного мозга кошек при кровопотере и гипербарической оксигенации
<i>В. Н. Яковлев, П. Н. Савилов</i></p> | <p>64</p> | <p>EXPERIMENTAL STUDIES
Oxygen Regime and Exchange of ammonia in the Sensomotor Cortex of Cats During Blood Loss and Hyperbaric Oxygenation
<i>Viktor N. Yakovlev, Pavel N. Savilov</i></p> |
| | | |
| <p>ОБЗОРЫ
Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор)
<i>А. А. Кочкин, А. Г. Яворовский, Л. Б. Берикашвили, В. В. Лихванцев</i></p> | <p>77</p> | <p>REVIEWS
Modern Vasopressor Therapy of Septic Shock (Review)
<i>Alexander A. Kochkin, Andrey G. Yavorovskiy, Levan B. Berikashvili, Valery V. Likhvantsev</i></p> |

Седация и неинвазивная масочная вентиляция у пациентов с послеоперационным делирием и острой дыхательной недостаточностью

Д. И. Левиков¹, Ю. В. Марченков^{1,2}, Н. А. Стрижков¹,
М. Я. Засимова¹, В. Л. Шайбакова¹, Е. П. Родионов¹

¹ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина,
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

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

Sedation and Non-Invasive Mask Ventilation in Patients with Delirium and Acute Respiratory Failure

Dmitry I. Levikov¹, Yuri V. Marchenkov^{1,2}, Nikolay A. Strizhkov¹, Marina Ya. Zasimova¹,
Veronika L. Shaibakova¹, Evgeny P. Rodionov¹

¹ S. P. Botkin City Clinical Hospital,
5 Botkin 2nd Ave, 125284 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

Резюме

Цель работы: сравнить безопасность и эффективность дексмететомидина и галоперидола у пациентов с делирием и острой дыхательной недостаточностью при применении неинвазивной масочной вентиляции легких.

Материалы и методы. Провели ретроспективный анализ данных 61 пациента (57 мужчин, 4 женщины) с соматогенным делирием и острой дыхательной недостаточностью при проведении неинвазивной масочной вентиляции легких (НИМВЛ) в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ им. С. П. Боткина в 2017–2018 гг. В зависимости от вида препарата седации пациентов разделили на две группы: дексмететомидина ($n=31$) и галоперидола ($n=30$). Дексмететомидин назначали в виде продолженной инфузии со скоростью 0,2–1,4 мкг/кг/ч под контролем уровня сознания; галоперидол больные получали в виде внутривенных фракционных введений до достижения достаточного уровня седации в дозе 2,5 мг 2–3 раза в день.

Результаты. Эффективность седации для достижения необходимого уровня кооперации и проведения НИМВЛ составила в группах дексмететомидина 87,1% (27 пациентов) и галоперидола 66,6% (20 пациентов). При оценке седации у больных обеих групп по шкале RASS показатели достоверно не различались и соответствовали в среднем $1,7 \pm 0,3$ (открывает глаза на оклик). В группе галоперидола у 10 из 30 (33,3%) пациентов не удалось достичь достаточного уровня седации, что потребовало немедленной интубации трахеи и проведения инвазивной ИВЛ. Летальность в этой группе составила 20% (6 пациентов), тогда как в группе дексмететомидина — 6,4% (2 пациента).

Заключение. Применение дексмететомидина, несмотря на более выраженную лабильность гемодинамических параметров, позволяет проводить НИМВЛ при достаточной кооперации с пациентом, уменьшает частоту интубации трахеи, риск развития осложнений и летальность.

Ключевые слова: неинвазивная масочная вентиляция легких; делирий; дексмететомидин; галоперидол

Summary

Aim: To compare the safety and efficacy of dexmedetomidine and haloperidol in patients with delirium and acute respiratory failure in non-invasive mask lung ventilation.

Materials and methods. We carried out a retrospective analysis of data on patients with somatogenic delirium and acute respiratory failure (57 men, 4 women) experienced noninvasive ventilation (NIV) in the intensive care unit of the Botkin State Clinical Hospital in 2017–2018. Depending on the type of sedation the patients were divided into two groups: those on dexmedetomidine ($n=31$) and those receiving haloperidol ($n=30$).

Адрес для корреспонденции:

Юрий Викторович Марченков
E-mail: marchenkov@yandex.ru

Correspondence to:

Yuri V. Marchenkov
E-mail: marchenkov@yandex.ru

Dexmedetomidine was administered as a continuous infusion at a rate of 0.2–1.4 µg/kg/h while controlling the level of consciousness; haloperidol was administered by intravenous bolus injections until a sufficient level of sedation was reached in a dose of 2.5 mg 2–3 times a day.

Results. The efficiency of sedation to achieve the required level of cooperation and possibility of NIV was 87.1% (27 patients) and 66.6% (20 patients) in dexmedetomidine and haloperidol groups. When estimating sedation in patients of both groups according to the RASS scale the scores did not differ significantly and were equal on the average to 1.7 ± 0.3 (eye contact to voice). In haloperidol group in 10 out of 30 (33.3%) patients a sufficient level of sedation was not achieved, which required immediate tracheal intubation and invasive lung ventilation. Mortality in this group was 20% (6 patients), while in dexmedetomidine group it was 6.4% (2 patients).

Conclusion. The use of dexmedetomidine, despite greater variability of hemodynamic parameters, allows to perform NIV with sufficient cooperation with the patient, reduces the frequency of tracheal intubation, risk of complications and mortality.

Keywords: non-invasive ventilation; delirium; dexmedetomidine; haloperidol

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-4-11

Введение

Выбор варианта седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — остается одной из актуальных и все более обсуждаемых проблем современной анестезиологии и реаниматологии [1, 2].

Результаты анализа литературных данных свидетельствуют о том, что послеоперационный делирий развивается у 15–53% пациентов в возрасте старше 65 лет [3, 4], при том, что частота возникновения делирия у пожилых пациентов в отделении реанимации достигает 70–87% [5, 6]. Вариабельность приводимых цифр свидетельствует о сложности и недостаточности изученности этого состояния, что подтверждается в последних современных публикациях [7].

При изучении данных US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) не нашли работ по сравнительному анализу эффективности и безопасности дексмедетомидина и галоперидола для выполнения неинвазивной масочной вентиляции легких (НИМВ) пациентам с послеоперационным делирием и острой дыхательной недостаточностью, что определяет приоритетность и значимость исследований, посвященных проблемам нарушений сознания в отделении реанимации, как признаков нарастающего соматического неблагополучия и/или полиорганной дисфункции [8].

Выбор оптимального способа контролируемой седации для купирования послеоперационного делирия приобретает особую значимость в аспекте острой дыхательной недостаточности и респираторной поддержки, что напрямую связано с частотой осложнений, летальностью и, как следствие, неоправданными финансовыми затратами [9, 10]. Нарушения сознания у больных в отделениях реанимации традиционно считаются противопоказанием к проведению НИМВЛ, которая, в свою очередь, имеет ряд доказанных преимуществ у больных с острой дыхательной недостаточностью [11].

Introduction

The choice of sedation in intensive care units (ICU) has been a relevant and controversial challenge for current anesthesiology and intensive care [1, 2].

The literature data analysis shows that postoperative delirium develops in 15–53% of patients aged over 65 years [3, 4], while the frequency of delirium in elderly patients in intensive care unit reaches 70–87% [5, 6]. The variability of figures demonstrates the complexity and the lack of knowledge in this area, which is confirmed by recent publications [7].

In reviewing the data from the US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), no work has been found comparing the efficacy and safety of dexmedetomidine and haloperidol for non-invasive ventilation (NIV) in patients with postoperative delirium and acute respiratory failure, which prioritizes research on consciousness impairment in the intensive care unit which can herald serious illness or multi-organ failure [8].

The choice of an optimal controlled sedation for the management of postoperative delirium is particularly important in the context of acute respiratory failure and respiratory support, which is directly related to the frequency of complications, mortality and, consequently, excessive financial costs [9, 10]. Impaired consciousness in patients of intensive care units are traditionally considered contraindications to NIV, which in its turn has a number of proven advantages in patients with acute respiratory failure [11].

Meanwhile, acute hypoxemia may lead to the delirium in patients, which can even result in aggression to the medical staff and failure of mask ventilation, so conducting NIV in this category of patients requires adequate sedation on the one hand, and maintenance of spontaneous breathing on the other.

A supportive NIV is generally thought to be contraindicated in acute psychosis or delirium, which usually are traditional indications for tracheal intubation and starting lung ventilation when

Вместе с тем, остро возникшая гипоксемия может приводить к развитию делирия у больных, вплоть до агрессии к медперсоналу и невозможности проведения масочной вентиляции, поэтому проведение НИМВЛ у данной категории больных требует адекватной седации с одной стороны, и сохранения спонтанного дыхания с другой.

Согласно общепринятому мнению, проведение вспомогательной НИМВЛ противопоказано при острых психозах/делирии, развитие которых при дыхательной недостаточности является традиционным показанием для интубации трахеи и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [12]. Однако, в некоторых современных публикациях описывается возможность сочетанного применения седации и НИМВЛ. Свидетельством тому являются данные L. Makary et al. [13], Э. М. Николаенко [14], D. Pasero et al. [15] о том, что дексмететомидин не вызывает депрессии дыхания и может использоваться для седации у «неинтубированных больных» для проведения НИМВЛ.

Цель работы — сравнить безопасность и эффективность дексмететомидина и галоперидола у пациентов с делирием и острой дыхательной недостаточностью при применении неинвазивной масочной вентиляции легких.

Материал и методы

В исследование включили 61 пациента (57 мужчин, 4 женщины) с соматогенным делирием и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ им. С. П. Боткина в 2017–2018 гг. Средний возраст пациентов — $65,5 \pm 6,4$ лет, индекс оксигенации ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$) — $226,5 \pm 12,2$. Пациентов отбирали ретроспективно, в случайном порядке, на основании наличия соматогенного делирия (The confusion assessment method for the diagnosis of delirium in the ICU, CAM-ICU), осложненного острой дыхательной недостаточностью, и применения НИМВЛ. Всех пациентов раздели на две группы в зависимости от использованного препарата седации: дексмететомидин — в группе исследования ($n=31$) и галоперидол — группе контроля ($n=30$).

Сравнительный анализ результатов применения двух лекарственных средств провели в конкретной клинической ситуации, без анализа предрасполагающих и провоцирующих факторов развития делирия, которые более широко и подробно изучены в крупномасштабных многоцентровых контролируемых международных исследованиях [16–19].

Для диагностики делирия использовали шкалу RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) (табл. 1) — согласно которой уровень +4 соответствует крайней агрессивности пациента, уровень –5 глубокой седации, при уровне 0 пациент бодрствует и спокоен; и протокол скринингового обследования на делирий в ОПИТ (Intensive Care Delirium Screening Checklist — ICDSC) (табл. 2), для рутинной ежедневной оценки нарушений сознания, внимания, дезориентации, нали-

respiratory failure occurs [12]. However, several current publications have described combined sedation and NIV. Data provided by L. Makary et al. [13], E. M. Nikolaenko [14], D. Pasero et al. [15] show that dexmedetomidine does not cause respiratory depression and can be used for sedation in «non-intubated patients» for NIV.

Objective: to compare the safety and efficacy of dexmedetomidine and haloperidol in patients with delirium and acute respiratory failure when non-invasive ventilation is used.

Materials and Methods

The study included 61 patients (57 men, 4 women) with somatogenic delirium and acute hypoxemic respiratory failure who were treated in the intensive care unit of the Botkin State Clinical Hospital in 2017–2018. The average age of patients was 65.5 ± 6.4 years, index of oxygenation ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$) was 226.5 ± 12.2 . Patients were selected retrospectively, at random, on the basis of somatogenic delirium diagnosis (the confusion assessment method for the diagnosis of delirium in the ICU, CAM-ICU), complicated by acute respiratory failure, and NIV. All patients were divided into two groups depending on the sedation agent used: dexmedetomidine in the study group ($n=31$) and haloperidol in the control group ($n=30$).

Comparison of the results of two drugs was carried out in a specific clinical situation, without assessment of predisposing and provoking factors of delirium, which were more thoroughly studied in large-scale multi-center controlled international studies [16–19].

The diagnosis of delirium was made using the RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) (Table 1), according to which the level +4 corresponds to the extreme aggression of the patient, the level –5 indicates deep sedation, level 0 implies that the patient is awake and calm. Also, the protocol of the delirium screening in ICU (Intensive Care Delirium Screening Checklist — ICDSC) (Table 2) was used for routine daily assessment of impaired consciousness, inattention, disorientation, hallucinations, illusions, psychomotor agitation or retardation, inappropriate speech, sleep-wake cycle disturbance.

The average RASS value in patients included in the study was $+2.2 \pm 0.4$ points with parameters varied from anxiety to severe agitation. Non-invasive ventilation was performed with the aid of Evita XL ventilator (Dräger, Germany) using nasal-oral mask in CPAP+PS mode with individual selection of parameters.

To assess the severity of respiratory failure in patients with delirium, a scale developed by the intensive care unit team (K. A. Popugayev, I. A. Savin, A. S. Goryachev and co-authors) of the Burdenko National Neurosurgery Research Center [8] was used (Table 3).

Criteria for respiratory support were evaluated based on individual cumulative assessment of the patient (Table 3), where 4 or more points indicated respiratory failure requiring immediate tracheal intubation and initiation of lung ventilation.

The NIV efficacy was assessed one hour after an independent breathing session. NIV sessions were discontinued if the following indicators were recorded 4 hours after respiratory support was cancelled: respiratory rate $< 25/\text{min}$, $\text{PaO}_2 > 55 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 < 45 \text{ mmHg}$, $\text{pH} > 7.35$.

Таблица 1. RASS: Ричмондская шкала оценки ажитации и седации.

Баллы	Состояние пациента	Описание
+4	Агрессивен	Пациент агрессивен, возникают эпизоды выраженного психомоторного возбуждения, возможно нанесение физического ущерба медицинскому персоналу
+3	Выраженная ажитация	Пациент агрессивен, удаляет катетеры, зонды, дренажи, трубки
+2	Ажитация	Частая нецеленаправленная двигательная активность, «борьба» с респиратором при проведении ИВЛ
+1	Беспокойство	Пациент беспокоен, иногда испуган, но неагрессивен, а двигательная активность не имеет деструктивной направленности
0	Спокойствие и внимательность	
-1	Сонливость	Недостаточно внимателен, пробуждается на оклик отсроченно: открывает глаза, фиксирует взор более 10 с
-2	Легкая седация	Пробудим на оклик (открывает глаза, но фиксирует взор менее 10 с)
-3	Умеренная седация	Двигательная активность или открывание глаз в ответ на оклик без фиксации взора
-4	Глубокая седация	Нет реакции на оклик, но двигательная активность или открывание глаз на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители
-5	Отсутствие пробуждения	Нет реакции ни на оклик, ни на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители

чия галлюцинаций, иллюзий, психомоторного возбуждения или заторможенности, неадекватных высказываний, нарушений ритма сна и бодрствования.

При оценке сознания по Ричмондской шкале ажитации и седации RASS у пациентов, включенных в исследование, значение показателя составило в среднем $+2,2 \pm 0,4$ баллов (от беспокойства до выраженной ажитации). НИМВЛ проводили на вентиля-

Table 1. RASS (Richmond agitation-sedation scale).

Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitated	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement or patient-ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	Spontaneously pays attention to caregiver
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact, to voice
-2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
-3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

For controlled sedation during NIV (Table 4), dexmedetomidine (Dexdor®, Orion Pharma Ltd.) by extended infusion at a rate of 0.2–1.4 $\mu\text{g/kg/h}$ was used ($n=31$); or haloperidol by bolus intravenous injections at a dose of 2.5 mg 2–3 times per day was used ($n=30$) until the required mild and medium level of sedation was achieved.

Sedation safety was determined by controlling the effect of drugs (dexmedetomidine/haloperidol) with the RASS target level of –1(–2), sufficient for conducting therapeutic measures while maintaining the possibility of speech contact with the patient and his/her ability to follow commands.

Results and Discussion

In patients of both groups the development of true hallucinations was seen in 39 (63,9%), secondary delirium — in 42 (68,8%), emotionally affective disorders — in 55 (90,1%), sensory disorders — in

Таблица 2. ICDSC: Контрольный лист диагностики делирия в реанимации.**Table 2. ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist).**

Parameters	Score		Corresponds to delirium
	yes	no	
Altered level of consciousness	1	0	Total of ≥ 4
Inattention	1	0	
Disorientation	1	0	
Hallucinations, delusions or psychosis	1	0	
Psychomotor agitation or retardation	1	0	
Inappropriate speech or mood	1	0	
Sleep-wake cycle disturbance	1	0	
Consciousness fluctuations	1	0	

Примечание. Для табл. 2–5: parameters — показатели. Для табл. 2, 3: score — баллы; corresponds to delirium — соответствует делирию; altered level of consciousness — измененный уровень сознания; inattention — сниженное внимание; disorientation — дезориентация; hallucinations, delusions or psychosis — галлюцинации, бред, психоз; psychomotor agitation or retardation — психомоторное возбуждение или блокада произвольной активности; inappropriate speech or mood — неадекватная речь, настроение; sleep-wake cycle disturbance — нарушение цикла сон — бодрствование; consciousness fluctuations — неустойчивый, меняющийся в течение суток, уровень сознания; yes/no — да/нет; total of — в сумме.

Таблица 3. Шкала оценки тяжести дыхательной недостаточности.
Table 3. Scale of respiratory failure severity.

Parameters	Values of parameters				
Scale, score	0	1	2	3	4
RASS	0	-1/+1	-2/+2	-3-4/+3+4	-5
Impairments of swallowing, cough, airway patency	Preserved swallowing, effective cough, clear airway	Preserved swallowing, ineffective cough, clear airway	Abnormal swallowing, effective cough, clear airway	Abnormal swallowing, ineffective cough, clear airway	Abnormal swallowing, ineffective cough, impaired airway patency
pO ₂ /FiO ₂	>300	250–300	220–250	200–220	<200

Примечание. Swallowing — глотание; cough — кашель; airway patency — проходимость дыхательных путей; preserved — сохранено; abnormal — нарушено; effective/ineffective — эффективный/неэффективный; clear — не нарушена; impairments/impaired — нарушения/нарушена.

торе Evita XL (Dräger, Германия) через носо-ротовую маску в режиме CPAP+PS с индивидуальным подбором параметров.

Для оценки тяжести дыхательной недостаточности у пациентов с делирием использовали шкалу, разработанную в отделении реанимации и интенсивной терапии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко коллективом авторов: К. А. Попугаевым, И. А. Савиным, А. С. Горячевым и соавт. [8] (табл. 3).

Критерии необходимости респираторной поддержки оценивали исходя из индивидуальной суммарной оценки пациента (табл. 3), где 4 и более баллов свидетельствовали о дыхательной недостаточности, требующей незамедлительной интубации трахеи и начала ИВЛ.

Оценку эффективности НИМВЛ осуществляли через один час после сеанса на самостоятельном дыхании. Сеансы НИМВЛ прекращали, если через 4 часа после отмены респираторной поддержки регистрировали следующие показатели: ЧДД < 25/мин, PaO₂ > 55 мм рт. ст., PaCO₂ < 45 мм рт. ст., pH > 7,35.

С целью контролируемой седации для проведения НИМВЛ (табл. 4) использовали дексметомидин (Дексдор®, ООО «Орион Фарма») (*n*=31) в виде продленной инфузии со скоростью 0,2–1,4 мкг/кг/ч; либо применяли галоперидол (*n*=30) в виде внутривенных фракционных введений в дозе 2,5 мг 2–3 раза в сутки до достижения необходимого легкого и среднего уровня седации.

Безопасность седации определяли путем контроля эффекта препаратов (дексметомидин/галоперидол) с целевым уровнем седации –1(–2) по RASS, достаточным для проведения лечебных мероприятий при сохраняющейся возможности речевого контакта с пациентом и выполнения им команд.

Результаты и обсуждение

У больных обеих групп выявили развитие истинных галлюцинаций у 39 (63,9%), вторичного бреда — у 42 (68,8%), эмоционально аффективных нарушений — у 55 (90,1%), сенсопатий — у 38 (62,2%), затрудненной ориентации в окружающем мире — у 47 (77%), дезориентации во времени — у 56 (91,8%). Сходные данные приведены в ряде современных публикаций [7, 20–24]. Сохранение осознания собственной личности и опасностей было характерно для 14 пациентов (22,9%). Чередование делирия с

Таблица 4. Характеристика основных показателей.
Table 4. Main patient parameters.

Parameters	Values in groups	
	Haloperidol, <i>n</i> =30	Dexmedetomidine, <i>n</i> =31
Age, years	64±5.6	67±7.1
pO ₂ /FiO ₂	219±12.4	234±11.9
RASS	2.1±0.2	2.3±0.2

Примечание. Для табл. 4, 5: values in groups — значения в группах; age, years — возраст, лет.

38 (62,2%), difficulties in orientation for place — in 47 (77%), disorientation for time — in 56 (91,8%) cases. Similar data are given in several recent publications [7, 20–24]. Self-awareness and awareness of danger was typical for 14 patients (22,9%). Alteration of delirium with periods of clear consciousness and self-critical attitude to abnormal manifestations was revealed in 35 patients (57.3%). After exit from delirium, partial amnesia persisted in 22 (36%) patients, which corresponds to the data presented by V. Khurana [25].

Fluctuating consciousness and mood swings were revealed in 57 patients (93.4%), which had been shown to be predictors of delirium in the postoperative period [8].

The duration of a need in NIV in patients with respiratory failure associated with sedation lasted from 24 hours to 3 days. In dexmedetomidine group, the average time of NIV was 8.6±4.7 hours, while in haloperidol group it was 11.3±8.7 hours. The number of NIV sessions required for each patient varied from 2 to 7, and the duration of each session varied from 2 to 4 hours, regardless of the severity of psychosis and the speed of achieving the required level of sedation.

The efficiency of sedation after reaching the required level of cooperation for NIV was 87.1% (27 patients) and 66.6% (20 patients) of dexmedetomidine and haloperidol groups, respectively. When estimating the sedation according to the RASS scale in patients of both groups, the scores didn't differ significantly and were on the average 1.7±0.3 (eye contact to voice).

In haloperidol group in 10 out of 30 (33,3%) patients it was not possible to achieve a sufficient

периодами ясного сознания и критического отношения к болезненным проявлениям выявили у 35 пациентов (57,3%). После выхода из состояния делирия у части пациентов сохранилась частичная амнезия у 22 (36%) пациентов, что соответствует данным Khurana V. [25].

Неустойчивость уровня сознания и перепады настроения выявили у 57 пациентов (93,4%), что по мнению К. А. Попугаева [8] является предиктором развития делирия в послеоперационном периоде.

Продолжительность потребности в НИМВЛ при развитии дыхательной недостаточности на фоне седации, составила от 24 часов до 3 суток. В группе дексметомидина время проведения НИМВЛ составило в среднем $8,6 \pm 4,7$ часов, в группе галоперидола — $11,3 \pm 8,7$ часов. Количество необходимых каждому пациенту сеансов НИМВЛ варьировало от 2 до 7, длительность каждого сеанса — от 2 до 4 часов, вне зависимости от выраженности психоза и скорости достижения необходимого уровня седации.

Эффективность седации по достижении необходимого уровня кооперации для проведения НИМВЛ составила в группах дексметомидина 87,1% (27 пациентов) и галоперидола — 66,6% (20 пациентов). При оценке седации у больных обеих групп по шкале RASS показатели достоверно не различались и соответствовали в среднем $1,7 \pm 0,3$ (открывает глаза на оклик).

В группе галоперидола у 10 из 30 (33,3%) пациентов не удалось достичь достаточного уровня седации, что потребовало немедленной интубации трахеи и проведения инвазивной ИВЛ. Летальность в этой группе составила 20% (6 пациентов), в отличие от группы дексметомидина, в которой 4 пациентов перевели на инвазивную ИВЛ, а летальность составила 6,4% (2 пациента).

Относительно длительный период восстановления сознания ($1,2 \pm 0,5$ часа по достижению дозозависимого эффекта) определил преиму-

level of sedation that required immediate tracheal intubation and invasive lung ventilation. The mortality rate in this group was 20% (6 patients) as opposed to dexmedetomidine group, where 4 patients were started on invasive lung ventilation and the mortality rate was 6.4% (2 patients).

The relatively long period of consciousness recovery (1.2 ± 0.5 hours after achieving dose-dependent effect) indicated the advantage of using dexmedetomidine in NIV without depressing respiratory function.

During monitoring, special attention was paid to the control of hemodynamic parameters and respiratory rate (Table 5).

During the titration phase of dexmedetomidine, heart rate and respiration rate were comparable to the initial ones. The largest decrease in heart rate was registered at the peak of dose increase.

Absence of hyperdynamic pattern in the context of conscious sedation with combined use of dexmedetomidine and NIV was a favorable distinction in hemodynamic response in patients of this group.

It should be noted that in patients of dexmedetomidine group the hypotensive hemodynamic pattern was seen twice as often as in those of haloperidol group (Table 5), which, in turn, required additional vasopressor therapy after ruling out hypovolemia. Thus, the need for vasopressor support in dexmethedomidine group was recorded in 51.6% of cases against 26.6% in haloperidol group. In spite of the great hemodynamic variability in dexmedetomidine use, conscious sedation with this drug, with proper performance of procedure, was associated with less mortality.

Conclusion

The rate of successful use of NIV in patients with delirium in dexmedetomidine sedation was 87.1%, whereas in haloperidol sedation it was only 66.6%. The use of dexmedetomidine in delirium

Таблица 5. Влияние седации в сочетании с НИМВЛ на гемодинамику пациентов с послеоперационным делирием в ОРИТ.

Table 5. Effect of sedation in combination with NIV on hemodynamic patterns and characteristics of patients with postoperative delirium in ICU.

Pattern/characteristic	Values in groups			
	Haloperidol, n=30		Dexmedetomidine, n=31	
	n	%	n	%
Hyperdynamic	28	93.3	29	93.5
Hyperdynamic (with treatment)	12	40	0	0
Normodynamic (with treatment)	10	33.3	16	51.6
Hypotension	8	26.6	14	45.1
Bradycardia	0	0	4	12.9
Use or increase of catecholamine dosage	8	26.6	16	51.6
Additional volume load	8	26.6	22	70.9

Примечание. Pattern/characteristic — модель/характеристика; hyperdynamic — гипердинамия; with treatment — на фоне терапии; normodynamic — нормодинамия; hypotension — гипотензия; bradycardia — брадикардия; use or increase of catecholamine dosage — применение/увеличение дозы катехоламинов; additional volume load — дополнительная волеми-ческая нагрузка.

щество использования дексмететомидина при НИМВЛ без угнетения дыхательной функции.

В комплексе мониторинга особое внимание уделили контролю гемодинамики и частоты дыхания (см. табл. 5).

На этапе титрования дексмететомидина показатели пульса и частоты дыхания были сравнимы с исходными. Наибольшее снижение частоты сердечных сокращений зарегистрировали на пике увеличения дозы препарата.

Отсутствие гипердинамии на фоне «терапии сознания», при сочетанном применении дексмететомидина и НИМВЛ, выгодно отличает реакцию гемодинамики у пациентов этой группы.

Обращает на себя внимание, что у пациентов группы дексмететомидина в 2 раза чаще относительно пациентов группы галоперидола выявили реакцию гемодинамики по типу гипотонии (см. табл. 5), что, в свою очередь, требовало дополнительной вазопрессорной терапии при исключении состояний гиповолемии. Так, необходимость в вазопрессорной поддержке в группе дексмететомидина отмечали в 51,6% случаев, против 26,6% в группе галоперидола. Несмотря на большую изменчивость гемоди-

намики при применении дексмететомидина, седация дексмететомидином с целью «терапии сознания» при ее корректном управлении была ассоциирована с меньшей летальностью.

намики при применении дексмететомидина, седация дексмететомидином с целью «терапии сознания» при ее корректном управлении была ассоциирована с меньшей летальностью.

Заключение

Частота успешного применения НИМВЛ у пациентов с делирием при седации дексмететомидином составила 87,1%, тогда как при седации галоперидолом — только в 66,6%. Применение дексмететомидина у пациентов с делирием, несмотря на большую изменчивость гемодинамических параметров, которые без значимых затруднений поддаются коррекции, позволяет достичь лучшей кооперации с пациентом при проведении НИМВЛ, — комфорта терапии с уменьшением частоты интубации трахеи и летального исхода.

Литература

1. Еременко А.А., Чернова Е.В. Лечение делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 3: 30–34.
2. Trogrlic Z., van der Jagt M., Bakker J., Balas M.C., Ely E.W., van der Voort P.H., Ista E. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care*. 2015; 9 (19): 157. DOI: 10.1186/s13054-015-0886-9.
3. Inouye S.K. Delirium in older persons. *Review. N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (11): 1157–1165. PMID: 16540616 DOI: 10.1056/NEJMra052321
4. Sooter A.J., Van De Leur R.R., Zaai I.J. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol*. 2017; 141: 449–466. DOI: 10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9. PMID: 28190430
5. Morandi A., Jackson J.C. Delirium in the intensive care unit: a review. *Neurol.Clin.* 2011; 29 (4): 749–763. DOI: 10.1016/j.ncl.2011.08.004. PMID: 22032658.
6. Graham C.A., Chaves G., Harrison R., Gauthier L.R., Zimmermann C., Chan V., Rodin G., Stevens B., Gagliese L. Healthcare professionals' reports of cancer pain cues among older people with delirium: a qualitative-quantitative content analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2020 Feb 10. pii: S0885-3924 (20)30073-7. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.01.021. PMID: 32058011.
7. Jin Z., Rahman A., Pattnaik S., Smith M. Postoperative delirium: the findings from a multidisciplinary survey. *Psychogeriatrics*. 2020 Feb 11. DOI: 10.1111/psyg.12518. PMID: 2045090.
8. Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю., Горячев А.С., Соколова Е.Ю., Зайцев О.С. Делирий в реаниматологической практике. Обзор литературы. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 4: 19–27. PMID: 23082642.
9. Козлов И.А., Кричевский Л.А. Дексмететомидин для седации кардиохирургических больных. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014; 18 (3): 67–75.
10. Louis C., Godet T., Chanques G., Bourguignon N., Morand D., Pereira B., Constantin J.M. AZUREA network. Effects of dexmedetomidine on delirium duration of nonintubated ICU patients (4D trial): study-protocol for a randomized trial. *Trials*. 2018; 19 (1): 307. DOI: 10.1186/s13063-018-2656-x.
11. Petitjeans F., Pichot C., Ghignone M., Quintin L. Building on the Shoulders of Giants: Is the use of Early Spontaneous Ventilation in the Setting of Severe Diffuse Acute Respiratory Distress Syndrome Actually Heretical? *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018; 46 (5): 339–347. DOI: 10.5152/TJAR.2018.01947. PMID: 30263856.
12. Naghibi T., Shafigh N., Mazloomzadeh S. Role of omega-3 fatty acids in the prevention of delirium in mechanically ventilated patients. *J Res Med Sci.* 2020; 25: 10. doi: 10.4103/jrms.JRMS_567_18. eCollection 2020. PMID: 32055250.

References

1. Eremenko A.A., Chernova E.V. Treatment of delirium in the early postoperative period in cardiac patients. *Anesthesiol. i reanimatol.* 2014; 3: 30–34 [In Russ.].
2. Trogrlic Z., van der Jagt M., Bakker J., Balas M.C., Ely E.W., van der Voort P.H., Ista E. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care*. 2015; 9 (19): 157. DOI: 10.1186/s13054-015-0886-9.
3. Inouye S.K. Delirium in older persons. *Review. N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (11): 1157–1165. PMID: 16540616 DOI: 10.1056/NEJMra052321
4. Sooter A.J., Van De Leur R.R., Zaai I.J. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol*. 2017; 141: 449–466. DOI: 10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9. PMID: 28190430
5. Morandi A., Jackson J.C. Delirium in the intensive care unit: a review. *Neurol.Clin.* 2011; 29 (4): 749–763. DOI: 10.1016/j.ncl.2011.08.004. PMID: 22032658.
6. Graham C.A., Chaves G., Harrison R., Gauthier L.R., Zimmermann C., Chan V., Rodin G., Stevens B., Gagliese L. Healthcare professionals' reports of cancer pain cues among older people with delirium: a qualitative-quantitative content analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2020 Feb 10. pii: S0885-3924 (20)30073-7. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.01.021. PMID: 32058011.
7. Jin Z., Rahman A., Pattnaik S., Smith M. Postoperative delirium: the findings from a multidisciplinary survey. *Psychogeriatrics*. 2020 Feb 11. DOI: 10.1111/psyg.12518. PMID: 2045090.
8. Popugaev K.A., Savin I.A., Lubnin A.Yu., Goryachev A.S., Sokolova E.Yu., Zajtsev O.S. Delirium in resuscitation practice. Literature review. *Anesthesiol. i reanimatol.* 2012; 4: 19–27. PMID: 23082642 [In Russ.].
9. Kozlov I.A., Krichevskij L.A. Dexmedetomidine for sedation of cardiac patients. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2014; 18 (3): 67–75 [In Russ.].
10. Louis C., Godet T., Chanques G., Bourguignon N., Morand D., Pereira B., Constantin J.M. AZUREA network. Effects of dexmedetomidine on delirium duration of nonintubated ICU patients (4D trial): study-protocol for a randomized trial. *Trials*. 2018; 19 (1): 307. DOI: 10.1186/s13063-018-2656-x.
11. Petitjeans F., Pichot C., Ghignone M., Quintin L. Building on the Shoulders of Giants: Is the use of Early Spontaneous Ventilation in the Setting of Severe Diffuse Acute Respiratory Distress Syndrome Actually Heretical? *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018; 46 (5): 339–347. DOI: 10.5152/TJAR.2018.01947. PMID: 30263856.
12. Naghibi T., Shafigh N., Mazloomzadeh S. Role of omega-3 fatty acids in the prevention of delirium in mechanically ventilated patients. *J Res Med Sci.* 2020; 25: 10. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_567_18. eCollection 2020. PMID: 32055250.

13. Makary L., Vornik V., Finn R. Prolonged recovery associated with dexmedetomidine when used as a sole sedative agent in office-based oral and maxillofacial surgery procedures. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2010; 68 (2): 386–391.
14. Николаенко Э.М. Процедурная седация. XI Всероссийская научно-методическая конференция «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии». Эффективная фармакотерапия. 36/2014: 25–28.
15. Pasero D., Sangalli F., Baiocchi M., Blangetti I., Cattaneo S., Paternoster G., Moltrasio M., Auci E., Murrino P., Forfori F., Forastiere E., De Cristofaro M.G., Deste G., Feltracco P., Petrini F., Tritapepe L., Girardis M. Experienced Use of Dexmedetomidine in the Intensive Care Unit: A Report of a Structured Consensus. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018; 46 (3): 176–183. DOI: 10.5152/TJAR.2018.08058. PMID: 30140512.
16. Yamamoto T., Mizobata Y., Kawazoe Y., Miyamoto K., Ohta Y., Morimoto T., Yamamura H. Incidence, risk factors, and outcomes for sepsis-associated delirium in patients with mechanical ventilation: A sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J Crit Care.* 2019; 56: 140–144. DOI: 10.1016/j.jccr.2019.12.018. PMID: 3190164.
17. Sturm H., Wildermuth R., Stolz R., Bertram L., Eschweiler G.W., Thomas C., Rapp M., Joos S. Diverging Awareness of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in German Health Care Providers. *Clin Interv Aging.* 2019; 14: 2125–2135. DOI: 10.2147/CIA.S230800. eCollection 2019. PMID: 31849456.
18. Al-Qadheeb N.S., Nazer L.H., Aisa T.M., Osman H.O., Rugaan A.S., Alzahrani A.S., Ghonimat I.M., Mohammed A.M., Maghrabi K., Alrowaished A.A., Hussein N.H., Maslamani Y.A., Falatah S., Skrobik Y. Arabic intensive care delirium screening checklist's validity and reliability: A multicenter study. *J Crit Care.* 2019; 54: 170–174. DOI: 10.1016/j.jccr.2019.08.025. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31476652.
19. Numan T., van den Boogaard M., Kamper A.M., Rood P.J.T., Peelen L.M., Slooter A.J.C.; Dutch Delirium Detection Study Group. Recognition of Delirium in Postoperative Elderly Patients: A Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65 (9): 1932–1938. DOI: 10.1111/jgs.14933. Epub 2017 May 12. PMID: 28497575.
20. Song K.J., Ko J.H., Kwon T.Y., Choi B.W. Etiology and Related Factors of Postoperative Delirium in Orthopedic Surgery. *Clin Orthop Surg.* 2019; 11 (3): 297–301. DOI: 10.4055/cios.2019.11.3.297. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31475050.
21. Oh S.T., Park J.Y. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol.* 2019; 72 (1): 4–12. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30139213. PMCID: PMC6369344. DOI: 10.4097/kja.d.18.00073.1.
22. Rengel K.F., Pandharipande P.P., Hughes C.G. Postoperative delirium. *Presse Med.* 2018 Apr; 47 (4 Pt 2): e53–e64. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29680484. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.03.012.
23. Schenning K.J., Deiner S.G. Postoperative Delirium in the Geriatric Patient. *Anesthesiol Clin.* 2015 Sep; 33 (3): 505–516. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26315635. PMCID: PMC4555984. DOI: 10.1016/j.anclin.2015.05.007.
24. Leotsakos I., Katafigiotis I., Gofrit O.N., Duvedevani M., Mitropoulos D. Postoperative Delirium after Urological Surgery: A Literature Review. *Curr Urol.* 2019; 13 (3): 133–140. Epub 2019 Nov 13. DOI: 10.1159/000499280. Review. PMID: 31933591.
25. Khurana V., Gambhir I.S., Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: a hospital-based study. *Geriatr.Gerontol. Int.* 2011; 11 (4): 467–473. Epub 2011 May 18 doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00710.x. PMID: 21592270.
13. Makary L., Vornik V., Finn R. Prolonged recovery associated with dexmedetomidine when used as a sole sedative agent in office-based oral and maxillofacial surgery procedures. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2010; 68 (2): 386–391.
14. Nikolaenko E.M. Procedural sedation. XI All-Russian scientific and methodological conference «Standards and individual approaches in anesthesiology and reanimatology». *Effective pharmacotherapy.* 36/2014: 25–28 [In Russ.].
15. Pasero D., Sangalli F., Baiocchi M., Blangetti I., Cattaneo S., Paternoster G., Moltrasio M., Auci E., Murrino P., Forfori F., Forastiere E., De Cristofaro M.G., Deste G., Feltracco P., Petrini F., Tritapepe L., Girardis M. Experienced Use of Dexmedetomidine in the Intensive Care Unit: A Report of a Structured Consensus. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018; 46 (3): 176–183. DOI: 10.5152/TJAR.2018.08058. PMID: 30140512.
16. Yamamoto T., Mizobata Y., Kawazoe Y., Miyamoto K., Ohta Y., Morimoto T., Yamamura H. Incidence, risk factors, and outcomes for sepsis-associated delirium in patients with mechanical ventilation: A sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J Crit Care.* 2019; 56: 140–144. DOI: 10.1016/j.jccr.2019.12.018. PMID: 3190164.
17. Sturm H., Wildermuth R., Stolz R., Bertram L., Eschweiler G.W., Thomas C., Rapp M., Joos S. Diverging Awareness of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in German Health Care Providers. *Clin Interv Aging.* 2019; 14: 2125–2135. DOI: 10.2147/CIA.S230800. eCollection 2019. PMID: 31849456.
18. Al-Qadheeb N.S., Nazer L.H., Aisa T.M., Osman H.O., Rugaan A.S., Alzahrani A.S., Ghonimat I.M., Mohammed A.M., Maghrabi K., Alrowaished A.A., Hussein N.H., Maslamani Y.A., Falatah S., Skrobik Y. Arabic intensive care delirium screening checklist's validity and reliability: A multicenter study. *J Crit Care.* 2019; 54: 170–174. Epub 2019 Aug 26. DOI: 10.1016/j.jccr.2019.08.025. PMID: 31476652.
19. Numan T., van den Boogaard M., Kamper A.M., Rood P.J.T., Peelen L.M., Slooter A.J.C.; Dutch Delirium Detection Study Group. Recognition of Delirium in Postoperative Elderly Patients: A Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65 (9): 1932–1938. DOI: 10.1111/jgs.14933. Epub 2017 May 12. PMID: 28497575.
20. Song K.J., Ko J.H., Kwon T.Y., Choi B.W. Etiology and Related Factors of Postoperative Delirium in Orthopedic Surgery. *Clin Orthop Surg.* 2019; 11 (3): 297–301. DOI: 10.4055/cios.2019.11.3.297. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31475050.
21. Oh S.T., Park J.Y. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol.* 2019; 72 (1): 4–12. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30139213. PMCID: PMC6369344. DOI: 10.4097/kja.d.18.00073.1.
22. Rengel K.F., Pandharipande P.P., Hughes C.G. Postoperative delirium. *Presse Med.* 2018 Apr; 47 (4 Pt 2): e53–e64. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29680484. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.03.012.
23. Schenning K.J., Deiner S.G. Postoperative Delirium in the Geriatric Patient. *Anesthesiol Clin.* 2015 Sep; 33 (3): 505–516. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26315635. PMCID: PMC4555984. DOI: 10.1016/j.anclin.2015.05.007.
24. Leotsakos I., Katafigiotis I., Gofrit O.N., Duvedevani M., Mitropoulos D. Postoperative Delirium after Urological Surgery: A Literature Review. *Curr Urol.* 2019; 13 (3): 133–140. Epub 2019 Nov 13. DOI: 10.1159/000499280. Review. PMID: 31933591.
25. Khurana V., Gambhir I.S., Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: a hospital-based study. *Geriatr.Gerontol. Int.* 2011; 11 (4): 467–473. Epub 2011 May 18 DOI: 10.1111/j.1447-0594.2011.00710.x. PMID: 21592270.

Поступила 27.05.19

Received 27.05.19

Динамика сывороточных цитокинов при резекционных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований легких

А. О. Соловьев^{1,3}, В. Т. Долгих², О. Н. Новичкова³,
Н. В. Говорова³, О. В. Леонов¹, О. В. Соколова¹

¹ Омский областной клинический онкологический диспансер Минздрава России,
г. Омск, 644000, ул. Завертьева, д. 9

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

³ Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Омск, 644099, ул. Ленина, д. 12

Dynamics of Serum Cytokines During Resection Surgery for Malignant Neoplasms in the Lungs

Andrei O. Soloviev^{1,3}, Vladimir T. Dolgikh², Olga N. Novichkova³,
Natalya V. Govorova³, Oleg V. Leonov¹, Olga V. Sokolova¹

¹ Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary,
9 Zavertyaev Str., Omsk-13 644013, 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 Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

Резюме

Цель — провести сравнительную оценку выраженности воспаления на основании динамики содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов со злокачественными новообразованиями легких во время операции и в раннем послеоперационном периоде в условиях различных видов анестезии и аналгезии.

Материал и методы. Обследовали 24 пациента в возрасте от 45 до 50 лет, разделенных на 2 группы. Все пациенты имели впервые выявленные верифицированные злокачественные новообразования без достоверных признаков метастазирования. Разделение по морфологическим признакам опухолей не проводили, т. к. это не входило в план исследования. Перед хирургическим лечением пациенты не получали лучевой, химиотерапии. В I группе (основной, $n=12$) применяли мультимодальную сочетанную анестезию с последующей продленной эпидуральной аналгезией в послеоперационном периоде. Во II группе (сравнения, $n=12$) использовали комбинированную общую анестезию с искусственной вентиляцией легких с последующей аналгезией морфином. Определили 4 исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12, и 24 часа после операции.

Результаты. Через 12 часов после окончания операции содержание $TNF\alpha$ у пациентов основной группы было меньше на 57,1%, чем у пациентов группы сравнения; к концу первых суток оно уменьшился на 64,3%. В эти же сроки в обеих группах содержание IL-6 оказалось значительно выше верхних референсных значений. К концу первых суток содержание IL-6 у пациентов обеих групп несколько снизилось, но у пациентов группы сравнения этот показатель был выше на 15%, чем у пациентов основной группы. Показатели содержания в сыворотке IL-10 были в пределах референсных значений у пациентов обеих групп, однако через 1 час после операции этот показатель в обеих группах нарастал в виде геометрической прогрессии и многократно превышал верхние референсные значения; причем у пациентов основной группы содержание IL-10 было достоверно выше: разница составляла 35,6% процента.

Заключение. Таким образом, в послеоперационном периоде у больных, перенесших резекционные операции на легких, имеются значимые изменения концентрации цитокинов, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. У пациентов, получавших эпидуральную аналгезию, воспаление было более выраженным, о чем свидетельствует более высокое содержание провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: обезболивание; резекция; злокачественные новообразования; легкие; воспаление; $TNF\alpha$; IL-6; IL-10

Адрес для корреспонденции:

Владимир Терентьевич Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir T. Dolgikh
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Summary

Purpose — to carry out a comparative assessment of inflammation based on evaluation of intraoperative and early postoperative dynamics of blood serum cytokines in pulmonary malignant neoplasm patients in different anesthesia and analgesia settings.

Material and methods. 24 patients of 45 to 50 years of age divided into 2 groups were examined. All patients suffered from verified new onset malignant neoplasms without true signs of metastases. Tumor differentiation by morphology was not undertaken since that was beyond the study design. Patients did not receive radio- or chemotherapy. In Group I (the main group, $n=12$), a multimodal combined anesthesia [1] followed by extended postoperative epidural analgesia was applied. In Group II (the comparison group, $n=12$), a combined general anesthesia including mechanical lung ventilation followed by morphine analgesia was used. 4 study points were determined: prior to induction, and one, 12, and 24 hours post-surgery.

Results. 12 hours after surgery completion, the concentration of TNF α in the main group was lesser by 57.1% vs. the comparison group; by the end of the first 24 hours, it fell down by 64.3%. Within the same period, in both groups IL-6 turned out to be significantly higher than the upper reference limit. By the end of the first 24 hours, IL-6 tend to decrease in both groups; however, in the comparison group, this parameter was 15% higher than in the main group. Serum IL-10 was within the reference range in both groups. One hour after surgery, concentration of IL-10 was exponentially growing in both groups and exceeded multifold the upper reference limit, whereas the content of IL-10 in the main group remained reliably higher: the difference amounted to 35.6% percent.

Conclusion. During the postoperative period, patients undergone lung resection displayed significant changes in cytokines concentrations demonstrating an inflammation reaction. Inflammation was significant in patients who received epidural analgesia as evidenced by an altered content of anti-inflammatory cytokines.

Keywords: analgesia; resection; malignant neoplasms; lungs; inflammation; TNF α ; IL-6; IL-10

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-12-21

Введение

В процессе эволюции сформировалась универсальная защитная реакция организма на повреждение, характерная для высших эукариотов. Одна часть этой реакции известна давно и была описана еще в трудах Уильяма Кэннона и Ганса Селье и известна как реакция «fight or fly» — адаптационный синдром или учение о стрессе и т. д. Эта часть реакции призвана максимально быстро удалять макроорганизм из места воздействия повреждающего фактора благодаря мгновенной мобилизации последнего (в условиях достаточной аналгезии, не считаясь с энергетическими затратами). Она реализуется благодаря активации симпатoadреналовой системы. В филогенетическом отношении это более «молодая» реакция.

Через 3–4 минуты в месте повреждения активируется другая часть универсальной реакции, задача которой состоит в оценке полученных повреждений и попытках их устранения. В реакции задействованы цитокины и белки «острой фазы» [1–3]. Эта более древняя реакция, берущая свое начало еще до Кембрийского «взрыва», которая стремится из ограниченной паракринной превратиться в общую эндокринную. Современный вариант этой реакции является эволюционным развитием врожденного иммунитета с включением в случае необходимости приобретенного на более поздних этапах. Естественным препятствием на пути генерализации этой реакции являются как основной катаболический гор-

Introduction

In the course of evolution, a universal defensive response of the body to damage typical for higher eukaryotes, has formed. One arm of this response was described by William Cannon and Hans Selye as the «fight or fly» response — the adaptation syndrome or stress doctrine. This arm is aimed at removing a macroorganism from the place exposed to a damaging factor as fast as possible thanks to instant mobilization of the latter (under sufficient analgesia regardless of energy expenditures). It is realized through sympathoadrenal system activation. In phylogenetic terms, this is a «younger» response.

3–4 minutes later, at the site of a damage, the other arm of the universal response responsible for liquidation of the damage is activated. The response involves cytokines and «acute phase» proteins [1–3]. It is considered as a more ancient response rooted before the Cambrian explosion, which endeavors to switch limited paracrine reactions in main endocrine responses. The contemporary version of this responses represent a form of the evolutionary developed innate immunity. A natural obstacle on the path of this response generalization include the main catabolic hormone cortisol, and «fine instruments» — anti-inflammatory interleukines (particularly, IL-10), insulin, etc.

Interaction of these two arms in response to any damage would determine metabolic responses, which, in turn, may result in successful completion or failure of the healing.

We assume that patients who underwent resection surgery for pulmonary malignant neoplasms

мон кортизол, так и более «ювелирные инструменты» — противовоспалительные интерлейкины (в частности IL-10), инсулин и т.д.

Взаимодействие этих двух частей ответа на любое повреждение будет определять выраженность метаболической реакции, которая, в свою очередь, и определит успех или неуспех всего лечения.

Мы предполагаем, что у пациентов, перенесших резекционные вмешательства по поводу злокачественных новообразований легких, в ответ на повреждение имеется воспалительная реакция, причем выраженность ее различна в изученных группах пациентов [5, 6]. Являясь маркером оценки полученных повреждений, сывороточная концентрация про- и противовоспалительных интерлейкинов меняется в раннем послеоперационном периоде более значимо, нежели в процессе самого оперативного вмешательства. Подобная «отсрочка» объясняется тем, что для активации этой реакции необходим последовательный ряд событий, требующий некоторого временного промежутка. Для запуска реакции воспаления необходим «стартер», роль которого в случае отсутствия бактериального или иного инфекционного повреждения играют ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны DAMP (Damage Associated Molecular Patterns), или «образы повреждения» [6]. Этими молекулами являются различные белки, которые не должны находиться за пределами ядра или за пределами цитозоля [7, 8]. Это и есть так называемые «сигналы 0», которые связывают специфические рецепторы на поверхности клеток врожденной иммунной системы, изначально идентифицированных как pattern recognition receptors — PRR (распознающие паттерны рецепторы, или рецепторы, распознающие образы) [9, 10]. DAMP могут локализоваться в ядре или цитозоле (амфотерин high — mobility group B1), только в цитозоле (белки S100), экзосомах (белки теплового шока HSP) и т.д. Примером небелковых DAMP могут быть АТФ, РНК, ДНК, гепаринсульфат и т.д. Именно эти паттерны стимулируют выработку цитокинов макрофагами, связываясь с PRR (Toll-, NOD-, RIG-I-, AIM-2-подобными и особенно RAGE-рецепторами) [11].

В интраоперационном периоде начинает формироваться воспаление. Возникновение выраженной иммунной реакции после хирургического лечения в отсутствие патогена также можно объяснить теорией Р. Matzinger [12]. Автор предположил, что иммунная система «озабочена» не столько обеспечением безопасности макроорганизма по типу определения «свой — чужой» или «измененный свой», сколько определением вероятности наличия

have an inflammatory response to damage, its prominence being different in the groups of patients analyzed [5, 6]. Concentration of quantitative marker of the damage assessment, pro- and anti-inflammatory interleukines in the serum, is most significantly altered during the early postoperative period. It could be explained that activation of this response requires time. For the inflammatory response to start, a «starter» element is required, the role of which, in the absence of bacterial or other infection damage, is performed by Damage Associated Molecular Patterns (DAMP), or «damage patterns» [6]. Such molecules are various proteins that should not be located outside the nucleus or outside the cytosol [7, 8]. These are the so-called «0 signals» that bind specific receptors on the cell surface of the innate immune system well-known as pattern recognition receptors (PRR) [9, 10]. DAMP may be located in the nucleus or cytosol (high — mobility group B1 amphoterine), only in cytosol (S100 proteins), exosomes (heat shock proteins (HSP)), etc. Examples of non-protein DAMP are ATP, RNA, DNA, heparin sulfate, and so on. These are these patterns that stimulate production of cytokines by macrophages by binding with PRR (Toll-, NOD-, RIG-I-, AIM-2-like, and especially RAGE-receptors) [11].

Inflammatory reaction starts during the intraoperative period. Emergence of a prominent immune response after surgery in the absence of a pathogen has been explained by the Р. Matzinger's theory [12]. The author surmised that the immune system rather cares on the possibility of getting damaged due to hazard appearance than ensuring macroorganism safety through 'self-non-self' or 'modified self' discrimination, wherein any pattern (whether it is pathogen-dependent or independent) that might lead to tissue damage is a hazard [13, 14]. The number of such patterns and profiling of post-transcription signaling will determine the cell fate: either preserving cell viability through regulation of any autophagy mechanisms, or initiating the cell suicide program [15]. It would be logical to assess the inflammatory responses in dynamics by establishing the concentration of its oppositely directed participants (including cytokines) [6] in blood serum at different study points.

Materials and Methods

Two groups of patients who underwent surgery for malignant neoplasms in the lungs by lobectomy were studied. Despite small number of patients, the groups formed were relatively homogenous. The inclusion criteria included: man gender, 45–50 years of age, requirements for lobectomy due to lung cancer. Female patients and patients with concomitant pathologies such as diabetes mellitus, IHD, who received β -blockers, and whose blood loss exceeded 500 ml were excluded from the study. In Group I (main group, $n=12$), multimodal combined anesthesia [16–18] with subsequent extended epidural analgesia during the postoperative period was

опасности и возможности получения ущерба, а опасность представляет любой паттерн (патогензависимый либо независимый), который может привести к повреждению тканей [13, 14]. Количество подобных паттернов, оценка выраженности сигнала после транскрипции будет определять дальнейшую судьбу клетки: либо какой-то из трех вариантов аутофагии, призванной сохранить жизнеспособность клетки, либо старт суицидальной клеточной программы [15]. Реакцию воспаления на различных этапах ее развития и формирования логично оценивать, определяя концентрацию ее разнонаправленных участников (в т. ч. цитокинов) [6] в сыворотке в различных исследовательских точках.

Материал и методы

Обследовали 2 группы больных, перенесших операции по поводу злокачественных новообразований легких в объеме лобэктомии. Ввиду малочисленности группы формировали максимально однородными. Критерии включения: мужской пол, возраст 45–50 лет, объем операции не более лобэктомии. Из исследования исключили пациентов женского пола, а также пациентов, имевших сопутствующую патологию в виде сахарного диабета, ИБС, принимавших β -блокаторы, с кровопотерей более 500 мл. В I группе (основной, $n=12$) применяли мультимодальную сочетанную анестезию [16–18] с последующей продленной эпидуральной анальгезией в послеоперационном периоде. В этой группе индукцию проводили последовательным внутривенным введением фентанила (0,001 мг/кг) и пропофола (2,14 мг/кг). Перед индукцией проводили пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th5–Th6. Через катетер калибра 18 G проводили постоянное непрерывное введение трехкомпонентной смеси (ропивакаин 0,2% + фентанил 2 мкг/мл + адреналин 2 мкг/мл). Анестезия также включала в себя искусственную вентиляцию легких с контролем по объему и ингаляцией севофлюрана (МАК 0,7–0,9). Внутривенно фентанил повторно вводили только на разрез кожи. Скорость введения трехкомпонентной смеси варьировали от 10 до 4 мл/час. В послеоперационном периоде введение этой смеси в эпидуральное пространство продолжали с той же скоростью. Во II группе (сравнения, $n=12$) использовали комбинированную общую анестезию с искусственной вентиляцией легких. Индукция в анестезию была аналогичной I группе. В дальнейшем на фоне ингаляции севофлюрана (МАК 0,7–1,0) дробно внутривенно вводили фентанил (0,004–0,005 мг/кг). В послеоперационном периоде анальгезию проводили постоянным внутривенным введением морфина (0,42–0,57 мг/кг/сут). Уровень боли по визуальной — аналоговой шкале не превышал 2–3 баллов. На следующий день пациентов обеих групп перевели в профильное отделение. Определили 4 исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12, и 24 часа после операции. В эти сроки оценивали содержание в сыворотке крови TNF α , IL-6 и IL-10 количественным

employed. In this group, induction was carried out by consistent intravenous infusion of Phentanyl (0.001 mg/kg) and Propofol (2.14 mg/kg). Prior to induction, the epidural space was punctured and catheterized at the level of Th5–Th6. Constant continuous infusion of the three-component mixture (Ropivacaine 0.2% + Phentanyl 2 μ g/ml + Adrenaline 2 μ g/ml) was performed via 18G catheter. Anesthesia also included volume-controlled artificial lung ventilation and Sevoflurane (MAC 0.7–0.9) inhalation. I/v Phentanyl was repeated only to cut the skin. The three-component mixture infusion rate was varied between 10 and 4 ml/hr. Postoperative infusion of this mixture into the epidural space continued at the same rate. In a Group II (the comparison group, $n=12$), a combined general anesthesia with artificial lung ventilation was employed. The induction was similar to Group I. Later, at a background of Sevoflurane (MAC 0.7 — 0.9) inhalation, pulsed intravenous infusion of Phentanyl (0.004–0.005 mg/kg) was carried out. Postoperative analgesia was performed by continuous intravenous infusion of morphine (0.42–0.57 mg/kg/day). Pain score according to the Visual Analog Scale was not higher than 2–3. On the following day, patients of both groups were transferred to the specialized unit. 4 study points were determined: prior to induction, and 1, 12, and 24 hours after surgery. At those time points, blood serum TNF α , IL-6, and IL-10 were quantitatively assessed with the aid of 3-stage sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay using mono- and polyclonal antibodies (ZAO Vektor – BEST, Russia). During the second study point, all patients were in ICU, had been weaned from the ventilator, and did not have endotracheal tubes.

Testing of statistical hypotheses was carried out using nonparametric (rank) analytic methods. For pairwise comparison of variables between two points, Wilcoxon's test (dependent variables) was used. Differences between Groups I and II were evaluated by Mann-Whitney test (independent variables). The null hypothesis was discarded at $P<0.05$. The findings were presented as $Me \pm (Q1-Q3)/2$, which is median $\pm$ half of interquartile range.

Results and Discussion

The findings are presented in table.

During analysis of anti-inflammatory cytokine TNF α dynamics it was noted that in patients of either group the values did not exceed reference ones at any study point. There was no reliable difference in TNF concentration prior to surgery (the 1st study point) vs. one hour after surgery completion (the 2nd study point) in either group. 12 hours after completion of the surgery (the 3rd study point), significant difference was observed between the groups. Blood serum TNF α values in patients of the first group were 57.1% lower than in patients of the comparison group. By the end of the first 24 hours (the 4th study point), the difference between the groups was significant amounting to 64.3%.

Dynamic analysis of interleukine IL-6 found no reliable intergroup difference at the first two study points. At the 3rd study point, serum IL-6 in patients of the comparison group was 13.6% higher than that in patients of the main group. In both

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов на стадиях исследования, $Me \pm (Ql - Qu)/2$. Dynamics of serum cytokine values in patients at the study points, $Me \pm (Ql - Qu)/2$.

Study points	Groups	Values of indices by groups		
		TNF α , pg/ml	IL-6, pg/ml	IL-10, pg/ml
Before surgery	I (n=12)	1.33 $\pm$ 0.41	3.99 $\pm$ 0.83	12.81 $\pm$ 1.45
	II (n=12)	1.69 $\pm$ 0.38	15.26 $\pm$ 2.80 <i>P</i> =0.01*	5.08 $\pm$ 0.70 <i>P</i> =0.01*
1 hour after surgery	I (n=12)	2.77 $\pm$ 0.49 <i>P</i> =0.01#	41.40 $\pm$ 6.45 <i>P</i> =0.0001#	134.26 $\pm$ 25.5 <i>P</i> =0.0001#
	II (n=12)	2.52 $\pm$ 0.65 <i>P</i> =0.03#	48.91 $\pm$ 7.20 <i>P</i> =0.001#	84.8 $\pm$ 13.40 <i>P</i> =0.001*, <i>P</i> =0.0001#
12 hours after surgery	I (n=12)	1.65 $\pm$ 0.54	121.57 $\pm$ 22.20 <i>P</i> =0.0001#	47.6 $\pm$ 6.75 <i>P</i> =0.001#
	II (n=12)	3.47 $\pm$ 0.71 <i>P</i> =0.04#	142.12 $\pm$ 27.50 <i>P</i> =0.0001#	19.52 $\pm$ 2.90 <i>P</i> =0.01*, <i>P</i> =0.001#
24 hours after surgery	I (n=12)	1.62 $\pm$ 0.28	104.87 $\pm$ 19.65 <i>P</i> =0.0001#	39.67 $\pm$ 7.20 <i>P</i> =0.001#
	II (n=12)	4.17 $\pm$ 0.95 <i>P</i> =0.03*, <i>P</i> =0.01#	122.54 $\pm$ 23.45 <i>P</i> =0.0001#	39.16 $\pm$ 6.85 <i>P</i> =0.001#

Note. * — the differences between groups are statistically significant (Mann–Whitney test); # — versus preoperative values (Wilcoxon's test) at $P < 0.05$. *Me* is the median, *Ql* is the lower and *Qu* is the upper quartiles.

Примечание. Study points — стадии исследования; Before/after surgery — до/после операции; hour(s) — час(ы); Values of indices by groups — значения показателей в группах. * — различия статистически значимы между группами (критерий Манна–Уитни); # — в сравнении с дооперационными значениями (критерий Вилкоксона) при $p < 0,05$. *Me* — медиана; *Ql* — нижний; *Qu* — верхний квартили.

методом при помощи 3-стадийного «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител (ЗАО «Вектор-БЭСТ» Россия). Во второй исследовательской точке все пациенты находились в ОРИТ, они были отлучены от ИВЛ и не имели эндотрахеальных трубок.

Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрических (ранговых) методов анализа. Для парного сравнения переменных между двумя точками использовали критерий Вилкоксона (зависимые выборки). Различия между группами I и II оценивали с помощью критерия Манна–Уитни (независимые выборки). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Материал представили как $Me \pm (Ql - Qu)/2$ — медиана $\pm$ половина межквартильного размаха.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представили в таблице.

При изучении динамики концентрации провоспалительного цитокина TNF α отметили, что у пациентов обеих групп ни в одной исследовательской точке она не превышала референсных значений. Перед оперативным вмешательством (1-я исследовательская точка), через час после окончания хирургии (2-я исследовательская точка) достоверной разницы по этому показателю в обеих группах не выявили. Через 12 часов после окончания оперативного вмешательства (3-я исследовательская точка) имелась достоверная разница в группах. Значения содержания в сыворотке крови TNF α у пациентов основной группы были меньше на 57,1%, чем у пациентов группы сравнения. К концу первых суток (4-я исследовательская точка)

groups concentration of IL-6 was significantly above the upper reference value. By the end of the first 24 hours, serum IL-6 tended to decrease in both groups, though still being beyond the upper reference value. In patients of the comparison group, this parameter was 15% higher.

Serum content of another anti-inflammatory interleukine — IL-10 — was within the reference range in the patients of both groups; however, as early as 1 hour after completion of surgery, the level of IL-10 exponentially increased in both groups, exceeding multifold the upper reference value; at that, in patients of the main group, IL-10 was significantly (35.6%) higher.

Rendering of the findings is presented as a block diagram (fig.).

TNF α is a pleiotropic cytokine synthesized by different cells of the body. It is produced mainly by monocytic cells: macrophages, astroglia and microglia, Langerhans and Kupffer cells [8, 19, 20]. TNF α is a potent anti-inflammatory cytokine, one of early tissue mediators of inflammation that regulates multiple functions of macrophages. TNF α plays a key role in the initiation of pro- and anti-inflammatory cytokine cascade. TNF α is known for its ability to maintain inflammation by forming the so-called autocrine loop (or 'feedforward' loop), which essentially consists in stable production of IFN- β .

Higher TNF α measures, however, within the upper reference range, in patients who did not receive postoperative sympathetic block might be judged either as a more prominent signal to start the cell suicide program following either the external path of apoptosis or the internal path by activating macrophage production of anti-inflammatory cytokines, in particular, IL-1 β [19, 21]. It is known that

разница в группах была более выражена и составила уже 64,3%.

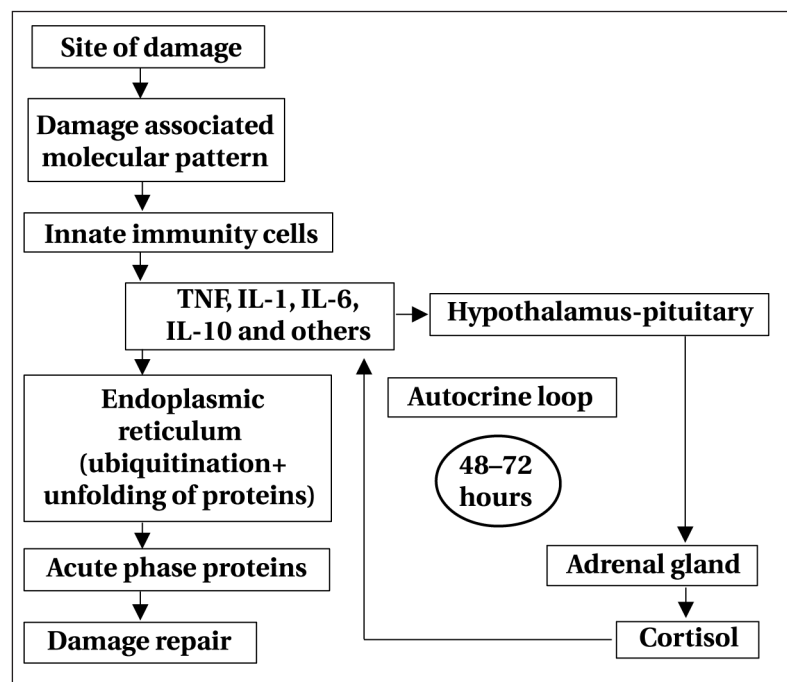
При изучении динамики концентрации провоспалительного интерлейкина IL-6 в обеих группах пациентов в первых двух исследовательских точках достоверной разницы не отметили. В 3-й исследовательской точке значение содержания сывороточного IL-6 у пациентов группы сравнения превышало аналогичный показатель у пациентов основной группы на 13,6%. В обеих группах этот показатель значительно превышал верхние референсные значения. К концу первых суток сывороточные значения IL-6 у пациентов обеих групп несколько снизились, но находились за пределами верхних референсных значений. У пациентов группы сравнения этот показатель был выше на 15%.

Сывороточные содержание другого противовоспалительного интерлейкина IL-10 было в пределах референсных значений у пациентов обеих групп, но уже через 1 час после окончания хирургического лечения этот показатель в обеих группах увеличивался в геометрической прогрессии и многократно превышал верхние референсные значения; причем у пациентов основной группы значения IL-10 были достоверно выше — разница составляла 35,6%.

Трактовку полученных данных представили в виде блок — схемы (рис.).

TNF α — это плейотропный цитокин, синтезируемый различными клетками организма. Основными его продуцентами являются клетки моноцитарной линии: макрофаги, астроглия и микроглия, клетки Лангерганса и Купфера [8, 19, 20]. Это мощный провоспалительный цитокин, который является одним из ранних тканевых медиаторов воспаления и регулирует многие функции макрофагов. TNF α играет ключевую роль в организации провоспалительного цитокинового каскада. Известна способность TNF α к поддержанию воспаления путем формирования так называемой аутокринной петли (она же петля «прямой связи»), суть которой заключается в устойчивой продукции интерферона IFN- β .

Более высокие значения TNF α , но не выходящих за пределы верхних референсных значений у пациентов, не имевших симпатической блокады в послеоперационном периоде, могут быть расценены либо как более выра-



Блок-схема вероятной реализации воспаления в ответ на повреждение [2, 9–11].

Block diagram of the likely occurrence of inflammation in response to damage [2, 9–11].

Примечание. Site of damage — место повреждения; damage association molecular pattern — молекулярная модель, ассоциированная с повреждениями; innate immunity cells — клетки врожденного иммунитета; and others — и др.; endoplasmic reticulum (ubiquitination+unfolding of proteins) — сеть эндоплазматического ретикулума (убиквитинирование+разворачивание белков); acute phase proteins — белки острой фазы; damage repair — устранение полученных повреждений; hypothalamus-pituitary — гипоталамо-гипофизарная зона; autocrine loop — аутокринная петля; hours — часов; adrenal gland — надпочечники.

TNF α -stimulation leads to fast expression of inflammatory genes due to stimulation of mitogen-activated protein kinases (including the ancient C-JunN-terminal kinase), shifting the macrophage response balance towards inflammation.

It has been established that TNF α acts via two transmembrane receptors: TNFR1 and TNFR2, with the former expressed in all tissues of mammals and associated with 'death domains' activation [22, 23]. In contrast to TNFR1, TNFR2 is mainly expressed in the immune system cells. Presumably, the TNF α action via two membrane receptors explain multiple effects of the cytokine. The double action of TNF α in breast cancer cells has been described: from one side, the cytokine provides antineoplastic activity promoting apoptosis and preventing angiogenesis, however, facilitates tumor dissemination through tumor invasion and early metastasis, from another side.

Another important participant of inflammation — IL-6 — reached its maximum 12 hours after surgery in both groups of patients. Obviously, during this period the damage-induced production of acute phase proteins required to repair the damage occurs. Presumably, at this time the metabolic reaction in response to damage starts. All other ana-

женный сигнал к запуску суицидальной клеточной программы по внешнему пути апоптоза, либо по внутреннему пути посредством активации выработки макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β [19, 21]. Известны работы, в которых было отмечено, что TNF α –стимуляция приводит к быстрой экспрессии воспалительных генов за счет стимуляции митоген-активируемых протеинкиназ (включая древнейшую C-JunN-терминальную киназу), сдвигая баланс ответа макрофагов в направлении воспаления.

Установлено, что TNF α действует через два трансмембранных рецептора: TNFR1 и TNFR2, причем TNFR1 активируется во всех тканях млекопитающих, и именно с его активацией связаны основные функциональные свойства TNF α — а именно, активация «доменов смерти» [22, 23]. В то же время экспрессия TNFR2 строго регулируется и обычно происходит в клетках иммунной системы. Именно реализация действия TNF α через два мембранных рецептора, возможно, объясняет его двойное действие. Двойное действие TNF α описано при раке молочной железы. Он, как один из основных провоспалительных цитокинов, имеет антиопухолевую активность, способствуя апоптозу и препятствуя ангиогенезу, но в то же время способствует инвазии опухоли и раннему метастазированию.

Еще один из важных участников воспаления — IL-6 в обеих группах пациентов имел максимальные значения через 12 часов после оперативного лечения. Очевидно, что в этот период происходит окончательная оценка полученных повреждений и определяется количество белков острой фазы, необходимых для устранения полученных повреждений. Вероятно, это и есть момент начала метаболической реакции в ответ на повреждение. Все другие анаболические процессы в организме значительно сокращаются. Указанному увеличению содержания IL-6 в сыворотке крови соответствуют максимальные значения основного противовоспалительного интерлейкина IL-10 в первый час после операции.

Характерно, что у пациентов, имевших в составе анестезии-аналгезии симпатическую блокаду, более высокие значения IL-10 через один час после операции сочетались с меньшими значениями IL-6 через 12 часов. Возможно, более высокие значения IL-10 в этой исследовательской точке связаны с выходом за пределы цитозоля интерлейкинов, ранее содержащихся в фагоцитах, подвергшихся апоптозу, либо некрозу. Ситуация у пациентов, где применялась системная аналгезия, была диаметрально противоположна.

Таким образом, складывается впечатление, что цитокиновая реакция у пациентов

бolic processes in the body are considerably diminishing. The above-mentioned increases in blood serum IL-6 matches the maximum values of the main anti-inflammatory interleukine — IL-10 — during the first hour after surgery.

Typically, patients who received sympathetic block as a part of anesthesia-analgesia had higher IL-10 one hour after surgery, which was associated with lower IL-6 in 12 hours. Higher IL-10 at this study point might be associated with release from cytosol of interleukines contained earlier in phagocytes that were subjected to apoptosis or necrosis. There was an exactly opposite situation in patients when systemic analgesia was used.

Thus, it seems that the cytokine response in thoracic surgical patients seems, firstly, less significant when compared to abdominal surgery patients and, secondly, capable of self-limitation. In our opinion, this is related to a smaller volume of injured tissues in these patients than in case of laparotomy. It is known that an increased level of anti-inflammatory cytokines initiates enhanced activation of anabolic processes in the endoplasmic reticulum. Increased ubiquitination marks proteins for the future enzyme-guided proteolysis, however, low proteolysis and accumulation of ubiquitinated proteins might promote unfolded protein response [6].

Proteins in the reticulum represent universal source of amino acids that provide necessary quantity of plastic material. Unfolding of a large number of protein results in unfolded protein response that might lead to endoplasmic reticulum damage. Similar process occurs in the inside mitochondrial environment, too. All these endoplasmic stress responses might activate the cell suicide program initiating the path of apoptosis.

According to published studies, the immune response due to thoracic surgery remains to be minimal [24]. There are quite a lot of papers dedicated to minimally invasive technologies in thoracic cancer surgery [23]. They observe that the technologies of mini-access, video-assisted thoracoscopy are similar in terms of cytokine expression. At the same time, a number of papers describe more significant inflammatory responses in patients subjected to upfront resective thoracic surgery [25, 26].

Different cytokines (especially IL-4 and IL-13) might be inducers of an alternative path of macrophage activation, which differs from the classic one that is caused by gamma-interferon. Until late 1980s, the main function of IL-4 was regarded as anti-inflammatory based on the capacity of the latter to suppress production of TNF α and IL-6. Further investigations demonstrated that Th2 cytokines not just slow down but modulate the function of macrophages.

Manifoldness of the effect of these anti-inflammatory cytokines is also determined by increased number of their producers. In addition to activated

торакального хирургического профиля, во-первых, менее выражена по сравнению с пациентами, например, абдоминальной хирургии, и, во-вторых, она способна к самоограничению. По нашему мнению, это связано с меньшим объемом травмированных тканей у этих пациентов, чем при лапаротомии. Как известно, повышенный уровень провоспалительных цитокинов приводит к большей активации процессов анаболизма в сети эндоплазматического ретикулума. Потребность в белковых субстратах обеспечивается за счет процессов анаболического убиликвирования. Если данного механизма недостаточно, то происходит так называемый «unfolded protein response» (ответ развернутого белка) [6].

Как известно в «сети» имеются универсальные аминокислотные цепи — «заготовки», которые находятся в свернутом состоянии и при необходимости могут восполнить необходимое количество пластического материала. Разворачивание большого количества белковых «заготовок» и есть «unfolded protein response», который может привести к повреждению эндоплазматического ретикулума. Подобная ситуация происходит и в митохондриальных структурах. Все это может привести к активации суицидальной клеточной программы, которая в данном случае будет проходить по пути апоптоза.

По мнению ряда авторов, иммунный ответ вследствие торакального хирургического вмешательства минимален [24]. Имеется немалое количество работ, посвященных малоинвазивным технологиям в торакальной онкохирургии [23]. В них отмечено, что технологии минидоступа, видеоторакоскопии схожи по степени цитокиновой экспрессии. В то же время в ряде работ описана более выраженная реакция воспаления у пациентов, перенесших открытую резекционную торакальную операцию [25, 26].

Различные цитокины (особенно IL-4 и IL-13) могут быть индукторами альтернативного пути активации макрофагов, отличного от классического, вызываемого гамма-интерфероном. До конца 80-х годов прошлого века основной функцией IL-4 считалась противовоспалительная, на основании способности последнего подавлять продукцию TNF α и IL-6. Последующие исследования показали, что Th2 цитокины не просто тормозят, а ювелирно моделируют функцию макрофагов.

Многообразие действия этих противовоспалительных цитокинов определяется также большим количеством их продуцентов. Помимо активированных Th2-клеток и В-клеток, их активно продуцируют эпителий и опухолевые клетки в тканях. IL-10, в частности, является мощным понижающим регулятором экспрес-

Th2-cells and B-cells, they are intensively produced by epithelium and tumor cells. In particular, IL-10 is a potent suppressor of macrophage functions that modulates production of gamma-interferon, IL-4 and IL-13, and simultaneously strengthening the alternative path of modulation. Interestingly, engagement of alternative paths of macrophages activation further promotes oncogenesis [25].

In case of more traumatic abdominal surgery, the level of IL-10 in blood serum increases, which might inhibit production of inflammatory cytokines shifting the immune response from type Th1 to type Th2 [25, 26]. The correlation between IL-10 and TNF α may presumably serve as a prognostic marker of postoperative complications in abdominal surgery. IL-10/TNF α ratio less than 30 was observed in 100% of patients with post-surgery complications and 64.5% of patients without complications [9]. Strong inflammatory response that manifests in increased expression of cytokines characterized by multidirectional effects seems to facilitate activation of apoptosis, acting via one of the two known paths of the «cell suicide program».

Conclusion

Hence, during the postoperative period, the patients who experienced resection surgery of the lungs have significant changes in the concentrations of cytokines, which might evidence presence of an inflammation reactions. Patients whose anesthesia/analgesia regimen included a sympathetic block (in the form of epidural analgesia) displayed higher blood serum concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines. Such differences might be explained by the absence of hypercortisolemia during the intraoperative period in multimodal anesthesia/analgesia patients, which promotes the increase in concentrations of anti-inflammatory interleukines. In our opinion, in the early postoperative setting, the main task is to reduce this response rather than provide «anti-stress defense» or «fight the surgical stress», which is physiologically hardly to perform.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

сии макрофагов, модулируя действие гамма-интерферона, IL-4 и IL-13 одновременно, усиливает альтернативный путь модуляции. Вместе с тем, активация альтернативных путей активации макрофагов способствует дальнейшему образованию опухолей [25].

При травматичных абдоминальных операциях уровень IL-10 в сыворотке крови повышается, что может ингибировать выработку провоспалительных цитокинов и сдвигать иммунный ответ от типа Th1 к типу Th2 [25, 26].

Соотношение IL-10 и TNF α может служить прогностическим фактором при возникновении послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. Отношение IL-10/TNF α менее 30 имели 100% больных с осложнениями и 64,5% — без осложнений [9]. Выраженная воспалительная реакция, проявляющаяся повышенной экспрессией цитокинов разнонаправленного действия, возможно, способствует активации апоптоза, действуя через один из двух известных путей запуска «cell suicide program».

Заключение

Таким образом, в послеоперационном периоде у больных, перенесших резекционные операции на легких, имеются значимые изменения концентраций цитокинов, что может свидетельствовать о наличии процесса воспаления. У пациентов, имевших в схемах

анестезии/аналгезии симпатическую блокаду (в виде эпидуральной аналгезии) отметили более высокие концентрации в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов. Подобные различия могут быть обусловлены отсутствием гиперкортизолемии в интраоперационном периоде у пациентов с мультимодальной анестезией/аналгезией, что способствует повышению концентрации противовоспалительных интерлейкинов. По нашему мнению, в условиях раннего послеоперационного периода основная задача заключается именно в уменьшении этой реакции, а никак не в «антистрессовой защите» или «борьбе с хирургическим стрессом», что вряд ли является физиологичным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Шен С.Ф., Гуан В.С., Ду Дж.Ф., Пузырева Л.В. Нарушение апоптоза нейтрофилов при сепсисе. *Инфекция и иммунитет*. 2018; 8 (2): 119–126. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-2-119-126.
2. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотиллов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (1): 89–98. DOI:10.15789/1563-0625-2019-1-89-98
3. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (6): 797–806. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
4. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464: 104–108. DOI: 10.1038/nature08780.
5. Вaryushina E.A., Kotov A.Yu., Pigareva N.V., Sineva S.A., Demyanov A.V., Minaeva E.N., Timchuk L.E., Simbircev A.S. Изучение особенностей продукции цитокинов и функций нейтрофилов в очаге воспаления при хроническом гнойном риносинусите. *Цитокины и воспаление*. 2018; 17 (1–4): 102–107.
6. Potapnev M.P. Иммуные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 5: 312–317.
7. Potapnev P.M. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание «своего» и «чужого». *Иммунология*. 2014; 2: 95–103.
8. Kearney C.J., Cullen S.P., Tyman G.A., Henry C.M., Clancy D., Lavelle E.S., Martin S.J. Necroptosis suppresses inflammation via termination of TNF- or LPS-induced cytokine and chemokine production. *Cell Death Dif.* 2015; 22 (8): 1313–1327. DOI: 10.1038/cdd.2014.222.
9. Tang D., Kang R., Berghe T., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res.* 2019; 29 (5): 347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5
10. Лежнин Ю.Н., Христиченко А.Ю., Ратникова Н.М., Кравченко Ю.Е., Чумаков С.П. Клеточная иммунотерапия — современный подход к лечению онкологических заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (3): 313–340. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-313-340
11. Степанова М.Л., Халикова Л.В., Жабина А.С., Моисеенко Ф.В. Эволюция лекарственной терапии рака легкого ингибиторами EGFR: новые аспекты. *Практическая онкология*. 2019; 20 (1): 52–63. DOI: 10.31917/2001052
12. Волков Н.М. Иммуноотерапия рака. *Практическая онкология*. 2018; 19 (1): 38–45. DOI: 10.31917/1901038
13. Tang D., Kang R., Coyne C., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: Signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol. Rev.* 2012; 249 (1): 158–175. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x
14. Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии. *Практическая онкология*. 2019; 20 (4): 261–273. DOI: 10.31917/2004261
15. Самойленко И.В., Жуликов Я.И., Демидов Л.В. Перспективы иммунотерапии вирус-ассоциированных опухолей. *Практическая онкология*. 2018; 19 (4): 334–347. DOI: 10.31917/1903334
16. Баландин В.В., Горобец Е.С. Опыт мультимодальной безопиоидной аналгезии после высокотравматичных онкологических операций в области головы и шеи. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 2: 70–73.

References

1. Shen S.F., Guan V.S., Du Dzh.F., Puzireva L.V. Violation of neutrophil apoptosis in sepsis. *Infektsiya i immunitet* 2018; 8 (2): 119–126. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-2-119-126 [In Russ.].
2. Trushina E.Yu., Kostina E.M., Molotilov B.A., Tipikin V.A., Baranova N.I. The role of the cytokines IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya*. 2019; 21 (1): 89–98 [In Russ.]. DOI:10.15789/1563-0625-2019-1-89-98
3. Voronina E.V., Lobanova N.V., Yakhin I.R., Romanova N.A., Seregin Yu.A. The role of tumor necrosis factor-alpha in the immunopathogenesis of diseases of various etiologies and its significance in the development of anticytokine therapy with monoclonal antibodies. *Meditsinskaya immunologiya*. 2018; 20 (6): 797–806 [In Russ.]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
4. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464: 104–108. DOI: 10.1038/nature08780.
5. Varyushina E.A., Kotov A.Yu., Pigareva N.V., Sineva S.A., Demyanov A.V., Minaeva E.N., Timchuk L.E., Simbircev A.S. Study of the features of cytokine production and neutrophil function in the focus of inflammation in chronic suppurative rhinosinusitis. *Citokiny i vospalenie*. 2018; 17 (1–4): 102–107 [In Russ.].
6. Potapnev M.P. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 5: 312–317 [In Russ.].
7. Potapnev P.M. Autophagy, apoptosis, cell necrosis, and immune recognition of «one's own» and «another's». *Immunologiya*. 2014; 2: 95–103 [In Russ.].
8. Kearney C.J., Cullen S.P., Tyman G.A., Henry C.M., Clancy D., Lavelle E.S., Martin S.J. Necroptosis suppresses inflammation via termination of TNF- or LPS-induced cytokine and chemokine production. *Cell Death Dif.* 2015; 22 (8): 1313–1327. DOI: 10.1038/cdd.2014.222.
9. Tang D., Kang R., Berghe T., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res.* 2019; 29 (5): 347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5
10. Lezhnin Yu.N., Khristichenko A.Yu., Ratnikova N.M., Kravchenko Yu.E., Chumakov S.P. Cellular immunotherapy is a modern approach to the treatment of cancer. *Meditsinskaya immunologiya*. 2018; 20 (3): 313–340 [In Russ.]. DOI:10.15789/1563-0625-2018-3-313-340
11. Stepanova M.L., Halikova L.V., Zhabina A.S., Moiseenko F.V. The evolution of drug therapy for lung cancer with EGFR inhibitors: new aspects. *Prakticheskaya onkologiya*. 2019; 20 (1): 52–63 [In Russ.]. DOI: 10.31917/2001052
12. Volkov N.M. Cancer immunotherapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2018; 19 (1): 38–45 [In Russ.]. DOI: 10.31917/1901038
13. Tang D., Kang R., Coyne C., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: Signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol. Rev.* 2012; 249 (1): 158–175. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x
14. Imanyitov E.N. The role of molecular genetic diagnostics in practical oncology. *Prakticheskaya onkologiya*. 2019; 20 (4): 261–273 [In Russ.]. DOI: 10.31917/2004261
15. Samojlenko I.V., Zhulikov Ya.I., Demidov L.V. Prospects for immunotherapy of virus-associated tumors. *Prakticheskaya onkologiya*. 2018; 19 (4): 334–347 [In Russ.]. DOI: 10.31917/1903334
16. Balandin V.V., Gorobec E.S. Experience of multimodal non-opioid analgesia after highly traumatic oncological operations in the head and neck. *Vestnik intensivnoj terapii* [In Russ.]. 2016; 2: 70–73.

17. Зайцев А.Ю., Дубровин К.В., Светлов В.А. Роль методов визуализации для обеспечения безопасности пациента в анестезиологической практике (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 80–94. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-80-94
18. Алиев В.А., Яворский А.Г., Шапошников А.А., Лория И.Ж., Ветшева М.С. Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при каротидной эндартерэктомии. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (1): 27–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38
19. Byun J.S., Gardner K. Wounds that will not heal. *Am. J. Pathol.* 2013; 182 (6): 1055–1064. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.009.
20. Панасьян А.У., Кобыakov Д.С., Авдальян А.М., Иванов А.А., Бакарев М.А., Лазарев А.Ф. Взаимосвязь экспрессии белков ALK, HER2 и амплификации гена HER2 с пролиферативной активностью и выживаемостью при аденокарциноме легкого I–II стадии. *Российский онкологический журнал*. 2017; Т.22 (4): 209–219.
21. Machaladze Z.O., Chekini A.K., Davydov M.M., Polojtskiy B.E., Tabolinovskaya T.D. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей легких (часть I). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2018; 29 (1–2): 4–11.
22. Andersson B., Ansan D., Norden M., Nilsson J., Andersson R. Surgical stress response after colorectal resection. *Int. Surg.* 2013; 98 (4): 292–299. DOI: 10.9738/INTSURG-D-12-00009.1.
23. Nakano T., Endo S., Endo T., Otani S., Tsubochi H., Yamamoto S., Tetsuka K. Surgical Outcome of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery vs. Thoracotomy for Primary Lung Cancer >5 cm in Diameter. *Ann. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2015. 21 (5): 428–434. DOI: 10.5761/atcs.0a.15-00014.
24. Menna C., De Falco E., Teodonino L., Andreotti C., Maurizi G., Ciccone A.M., D'Andrilli A., Cassiano E., Vanni C., E Baccarini A., Rendina E. A., Ibrahim M. Surgical wound — side inflammation: video — assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Int. Cardiovascular and Thor. surg.* 2019; 28 (2): 240–246. DOI: 10.1093/icvts/ivy231. PMID: 30060100
25. Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Аллахвердиев А.К., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Лактионов К.К., Мещерякова Н.А., Маринов Д.Т. Тереоотоксическая гипофракционная радиотерапия в лечении больных раком легкого с клинической стадией I-ПА стадией (опыт НМИЦ им. Н. Н. Блохина). *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (2): 71–78.
26. Добнер С.Ю., Тузиков С.А., Агеев Т.С., Самцов Е.Н., Дубаков А.В., Синилкин И.Г., Добродеев А.Ю. Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация больных раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19 (1): 111–118. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118
27. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and function. *Immunity*. 2010; 32: 593–604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.
17. Zaitsev A.Y., Dubrovin K.V., Svetlov V.A. Contribution of Imaging Techniques for Patient's Safety in Anesthesiology Practice (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 80–94. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-80-94
18. Aliev V.A., Yavorovskii A.G., Shaposhnikov A.A., Loria I.Z., Vetsheva M.S. Comparative Evaluation of Modern Inhalation Anesthetics in Carotid Endarterectomy. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2019; 15 (1): 27–38. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38
19. Byun J.S., Gardner K. Wounds that will not heal. *Am. J. Pathol.* 2013; 182 (6): 1055–1064. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.009.
20. Panasyan A.U., Kobayakov D.S., Avdalyan A.M., Ivanov A.A., Bakarev M.A., Lazarev A.F. Interrelation of ALK, HER2 protein expression and HER2 gene amplification with proliferative activity and survival in stage I-II lung adenocarcinoma. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal*. 2017; 22 (4): 209–219 [In Russ.]
21. Machaladze Z.O., Chekini A.K., Davydov M.M., Polojtskiy B.E., Tabolinovskaya T.D. Modern aspects of diagnosis and treatment of neuroendocrine lung tumors (part I). *Vestnik RNC im. N.N. Blokhina RAMN*. 2018; 29 (1–2): 4–11 [In Russ.]
22. Andersson B., Ansan D., Norden M., Nilsson J., Andersson R. Surgical stress response after colorectal resection. *Int. Surg.* 2013; 98 (4): 292–299. DOI: 10.9738/INTSURG-D-12-00009.1.
23. Nakano T., Endo S., Endo T., Otani S., Tsubochi H., Yamamoto S., Tetsuka K. Surgical Outcome of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery vs. Thoracotomy for Primary Lung Cancer >5 cm in Diameter. *Ann. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2015. 21 (5): 428–434. DOI: 10.5761/atcs.0a.15-00014.
24. Menna C., De Falco E., Teodonino L., Andreotti C., Maurizi G., Ciccone A.M., D'Andrilli A., Cassiano E., Vanni C., E Baccarini A., Rendina E. A., Ibrahim M. Surgical wound — side inflammation: video — assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Int. Cardiovascular and Thor. surg.* 2019; 28 (2): 240–246. DOI: 10.1093/icvts/ivy231. PMID: 30060100
25. Borisova T.N., Nazarenko A.V., Allahverdiev A.K., Tkachev S.I., Aliyeva S.B., Trofimova O.P., Glebovskaya V.V., Laktionov K.K., Meshcheryakova N.A., Marinov D.T. Stereotoxic hypofractional radiotherapy in the treatment of patients with lung cancer with a clinical stage I-IIA stage (experience of the NN Blokhin Research Center for Nuclear Medicine). *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal*. 2018; 23 (2): 71–78 [In Russ.]
26. Dobner S.Yu., Tuzikov S.A., Ageev T.S., Samcov E.N., Dubakov A.V., Sinilkin I.G., Dobrodeev A.Yu. Preoperative preparation and postoperative rehabilitation of patients with lung cancer in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2020; 19 (1): 111–118 [In Russ.] DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118
27. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and function. *Immunity*. 2010; 32: 593–604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.

Поступила 02.11.19

Received 02.11.19

Ортостатические изменения гемодинамики при повреждениях головного мозга

В. Н. Дороговцев, И. В. Молчанов, Д. С. Янкевич

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

Orthostatic Hemodynamic Changes in Brain Damage

Viktor N. Dorogovtsev, Igor V. Molchanov, Dmitriy S. Yankevich

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

Резюме

Цель работы — изучение ортостатических изменений гемодинамики у пациентов с хроническими нарушениями сознания после критических повреждений головного мозга.

Материалы и методы. Обследовали 30 пациентов (10 женщин и 20 мужчин) с хроническими нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга в возрасте 45 ± 7 лет, 10 из которых были в вегетативном состоянии (ВС) и 20 — с синдромом малого сознания (СМС). Основными причинами повреждений мозга были черепно-мозговая травма (53% пациентов) и нарушения мозгового кровообращения (НМК) (23,3%). Остальные пациенты были с постгипоксической энцефалопатией и после хирургического удаления опухолей головного мозга.

Пассивный ортостатический тест (ПОТ) 0° – 60° – 0° проводили с помощью стола вертикализатора с электрическим приводом (Vario Line). Гемодинамический мониторинг во время вертикализации состоял в неинвазивной регистрации артериального давления на плечевой артерии осциллометрическим способом, в регистрации показателей ударного объема (УО) и минутного объема кровообращения (МОК) методом импедансной кардиографии с помощью многофункционального монитора «Task Force Monitor 3010i» (CNSystem, Austria). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10.

Результаты. Ортостатическую стабильность гемодинамики выявили у 26 из 30 пациентов с хроническими нарушениями сознания после критических повреждений головного мозга. Она проявлялась стабильными показателями систолического артериального давления (САД) в наклонном ортостатическом и горизонтальном положении ($120,7 \pm 2,2$ и $121,1 \pm 3,6$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$). У 3 пациентов наблюдали ортостатическую гипотензию и у одного — синдром постуральной тахикардии (СПОТ). Провели сравнительный анализ выявленных ортостатических изменений гемодинамики обследованных пациентов с литературными данными, описывающими ортостатические изменения гемодинамики с применением ПОТ, у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, обследованных до и после развития смерти мозга.

Заключение. Ортостатическая стабильность кровообращения может кратковременно поддерживаться у пациентов с последствиями критических диффузных повреждений головного мозга, сопровождающихся хроническими нарушениями сознания. Критические повреждения головного мозга, приводящие к состоянию смерти мозга, сопровождаются значительным снижением всех гемодинамических показателей и выраженной ортостатической гипотензией с возвращением артериального давления к исходным значениям при возврате пациента в горизонтальное положение.

Ключевые слова: критические повреждения; головной мозг; системная гемодинамика; ортостатическая проба; спинальная регуляция кровообращения; ортостатическая гипотензия; смерть мозга

Summary

Aim: to study orthostatic hemodynamic changes in patients with chronic disorders of consciousness after critical brain damage.

Materials and methods. We studied 30 patients (10 women and 20 men) with chronic disorders of consciousness after severe brain damage aged 45 ± 7 years, 10 of which were in the vegetative state (VS) and 20 had the minimally conscious state (MCS). The main causes of brain damage were traumatic brain injury (53% of

Адрес для корреспонденции:

Виктор Николаевич Дороговцев
E-mail: vicdor@yandex.ru

Correspondence to:

Victor N. Dorogovtsev
E-mail: vicdor@yandex.ru

patients) and cerebrovascular accidents (CVA) (23.3%). The rest of the patients had posthypoxic encephalopathy or were after brain tumor removal surgery.

Passive orthostatic test (POT) 0° to 60° to 0° was performed using an electrically driven tilt table (Vario Line). Hemodynamic monitoring during the verticalization was done using a non-invasive oscillometric recording of blood pressure on the brachial artery, stroke volume (SV) and cardiac minute output (CMO) were measured by impedance cardiography with the multifunctional «Task Force Monitor 3010i» (CNSystem, Austria). Data were statistically analyzed using the Statistica 10 software package.

Results. Orthostatic hemodynamic stability was found in 26 out of 30 patients with chronic disorders of consciousness after critical brain damage. It was manifested by stable systolic blood pressure (SBP) in tilted orthostatic and horizontal position (120.7 ± 2.2 and 121.1 ± 3.6 mmHg, respectively, $P > 0.05$). Orthostatic hypotension was observed in 3 patients and postural tachycardia syndrome (PTS) in one patient. We compared orthostatic hemodynamic changes in the studied cohort versus published data on orthostatic hemodynamic changes uncluding POT revealed in patients with severe brain damage examined before and after brain death.

Conclusion. Orthostatic stability of blood circulation can be maintained for a short period of time in patients surviving after critical diffuse brain damage associated with chronic disorders of consciousness. Critical brain damage resulting in brain death associates with a significant reduction of all hemodynamic parameters and severe orthostatic hypotension with restoration of initial blood pressure values when the patient is returned to the horizontal position.

Keywords: critical damage; brain; hemodynamics; orthostatic test; spinal regulation of circulation; orthostatic hypotension; brain death

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-22-29

Введение

Критические повреждения головного мозга характеризуются распространенными, многоуровневыми нарушениями целостности головного мозга. Основными причинами таких повреждений, сопровождающихся высокой смертностью, являются тяжелые черепно-мозговые травмы (ЧМТ) [1], нарушения мозгового кровообращения (НМК) [2], глобальная ишемия головного мозга различной этиологии [3] и др. Выживание пациентов с критическими повреждениями головного мозга возможно только в реанимационных отделениях с высоким профессиональным уровнем оказания медицинской помощи. Поддержание жизнедеятельности организма пациентов с критическими повреждениями головного мозга в таких отделениях может продолжаться в течение многих недель, месяцев и даже лет. Такие повреждения сопровождаются хроническими нарушениями сознания, проявляющимися комой, вегетативным состоянием, синдромом малого сознания [4] и смертью головного мозга [5]. В данной работе не рассматривали проблему прогноза и исходов таких критических состояний. Основное внимание сосредоточили на патофизиологических аспектах состояния кровообращения при критических повреждениях головного мозга. Особую важность и актуальность представляет изучение ортостатических изменений гемодинамики при тяжелых повреждениях головного мозга и при смерти мозга. Теоретический аспект такого направления исследования состоит в том, что регуляция ортостатической стабильности кровообраще-

Introduction

Critical brain damage is characterized by widespread, multilevel disruptions of brain integrity. The main causes of such damage associated with high mortality are severe traumatic brain injury (TBI) [1], cerebrovascular accidents (CVA) [2], global brain ischemia of various etiologies [3], etc. Survival of patients with critical brain damage is possible only in intensive care units with high professional level of medical care. Maintaining the vital functions of patients with critical brain damage in these departments can last for weeks, months and even years. Such injuries are accompanied by chronic disorders of consciousness, such as coma, vegetative state, minimally conscious state [4] and brain death [5]. Our paper does not address the issues of prognosis and outcomes of these critical states. The main attention was focused on pathophysiological aspects of blood circulation in critical brain damage. The study of orthostatic hemodynamic changes in severe brain damage and brain death is particularly important and relevant. Theoretical importance of this research is in the fact that the proper regulation of orthostatic stability of circulation is extremely important for a person who spends about 16 hours a day in an upright position. Stability of blood circulation in an upright position is maintained by the sympathetic baroreflex [6], which through the caudal part of the brain stem promotes activation of the sympathetic nervous system [7], hypothalamo-pituitary and renin-angiotensin-aldosterone systems [8]. It is obvious that in critical brain damage, both cardiovascular regulation structures and their connections are involved into the pathological process, which results in impairment of the entire regulation system. The study

ния в норме является исключительно важной для человека, проводящего в вертикальном положении около 16 часов в сутки. Стабильность кровообращения в вертикальном положении обеспечивается симпатическим барорефлексом [6], который через каудальные отделы ствола способствует активации симпатической нервной системы [7], гипоталамо-гипофизарной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [8]. Совершенно очевидно, что при критических повреждениях головного мозга в патологический процесс вовлекаются и структуры регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) и связи между ними, что приводит к нарушению всей системы регуляции. Изучение ортостатических изменений гемодинамики в условиях нарушенной регуляции представляет теоретическую важность. С другой стороны, вертикализация пациентов с нарушениями сознания является важным компонентом реабилитационных мероприятий, направленных на профилактику осложнений иммобилизационного синдрома при длительном пребывании в отделении реанимации [9]. Вертикализация пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга помимо реабилитационного значения несет в себе риск углубления ишемических процессов, связанный с нарушениями ортостатической регуляции кровообращения [10]. Это особенно актуально для пациентов с критическими повреждениями головного мозга.

Цель исследования — изучение ортостатических изменений гемодинамики у пациентов с хроническими нарушениями сознания после критических повреждений головного мозга.

Материал и методы

Обследовали 30 пациентов (10 женщин и 20 мужчин) с хроническими нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга в возрасте 45 ± 7 лет. 53,3% пациентов были после тяжелых ЧМТ, 23,3% — после НМК, 10% — после глобальной ишемии головного мозга и остальные пациенты (13,4%) — после нейрохирургических вмешательств по поводу удаления больших опухолей головного мозга. На момент исследования в вегетативном состоянии были 10 пациентов, остальные 20 пациентов — с синдромом малого сознания. Среднее время, прошедшее от начала заболевания до начала исследования, составило 124 дня.

Комплексный анализ показателей системной гемодинамики у всех испытуемых проводили с помощью многофункционального монитора Task Force Monitor с регистрацией следующих показателей: брахиальное систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) с применением осциллометрического метода, частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли по ЭКГ перманентным измерением R-R интервала, ударный объем (УО) из-

of hemodynamic orthostatic changes in impaired regulation is theoretically important. On the other hand, verticalization of patients with impaired consciousness is an essential component of rehabilitation aimed at prevention of immobilization syndrome complications during a long stay in the intensive care unit [9]. Verticalization of patients with severe brain damage in addition to significant rehabilitation benefits carries the risk of intensifying ischemic processes associated with abnormal orthostatic regulation of blood circulation [10]. This is especially relevant for patients with critical brain damage.

The aim of our study was to investigate the orthostatic hemodynamic changes in patients with chronic disorders of consciousness after critical brain damage.

Materials and Methods

We examined 30 patients (10 women and 20 men) with chronic consciousness disorders after severe brain damage at the age of 45 ± 7 years. 53.3% of patients were after severe traumatic brain injury, 23.3% after cerebrovascular accident, 10% after global cerebral ischemia and the rest (13.4%) were after neurosurgical interventions to remove large brain tumors. At the time of the study, there were 10 patients in the vegetative state, and the remaining 20 patients had minimal consciousness state. The average time from the disease onset to the beginning of the study was 124 days.

Complex analysis of systemic hemodynamic parameters in all participants was performed using the multifunctional Task Force Monitor with registration of the following parameters: brachial systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) by oscillometric method, heart rate (HR) determined by ECG with permanent R-R interval measurement, stroke volume (SV) measured by impedance cardiography method using software based on Kubicek formula [11], cardiac minute output (CMO) and total peripheral resistance (TPR). The patient was placed on a tilt table and connected to a multifunctional monitor. The study protocol included recording the above-mentioned hemodynamic values for 10 minutes in each of the successive positions of the tilt table: the initial horizontal position, an inclined position with the head end raised at 60° , the final horizontal position. The calculations were based on hemodynamic averages in each position for the last 5 of 10 minutes.

During the passive orthostatic test (POT), 4 patients out of 30 developed orthostatic disorders that required the study to be stopped. The most dangerous of them was orthostatic hypotension manifested by a decrease of SBP by 20 mm Hg and/or DBP by 10 mm Hg or more during orthostatic tilt compared to the horizontal position [12]. This disorder was found in 3 patients. In one patient postural tachycardia syndrome was observed, characterized by the increase in HR by 30 or more beats per minute on orthostatic tilt compared to this parameter in the horizontal position [13]. The disorders required immediate cessation of patients' verticalization, so these data were not included in the statistical analysis of the results.

Statistical analysis was done using the Statistica 10 software package after determining the type of data dis-

меряли методом импедансной кардиографии с помощью компьютерной программы, в основе которой лежала формула Кубичека [11], рассчитывали минутный объем кровообращения (МОК) и общее периферическое сопротивление (ОПС). Пациента помещали на стол-вертикализатор, подключали к многофункциональному монитору. Протокол исследования включал регистрацию указанных показателей гемодинамики в течение 10 мин в каждом из последовательно сменяющих друг друга положений стола-вертикализатора: в исходном горизонтальном, в наклонном положении с подъемом головного конца вверх под углом 60°, в финальном горизонтальном положении. Для расчетов использовали усредненные показатели гемодинамики в каждом положении за последние 5 из 10 минут.

В процессе проведения пассивного ортостатического теста (ПОТ) у 4 пациентов из 30 развились ортостатические нарушения кровообращения, потребовавшие прекращения исследования. Наиболее опасным из таких нарушений является ортостатическая гипотензия, которая проявляется снижением САД на 20 и более мм рт. ст. и/или ДАД на 10 и более мм рт. ст. при ортостатическом наклоне по сравнению с горизонтальным положением [12]. Такое нарушение выявили у 3 пациентов. У одного пациента наблюдали развитие синдрома постуральной тахикардии, диагностическим признаком которого является увеличение ЧСС на 30 и более ударов в мин при ортостатическом наклоне по сравнению с этим показателем в горизонтальном положении [13]. Такие нарушения потребовали немедленного прекращения вертикализации пациентов, поэтому эти данные не вошли в статистическую обработку полученных результатов.

Статистическую обработку проводили с применением пакета статистических программ Statistica 10 после определения типа распределения данных. Статистически значимыми считали различия показателей гемодинамики в горизонтальных и наклонном положениях при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ортостатическую стабильность гемодинамики выявили у 26 из 30 пациентов с хроническими нарушениями сознания после критических повреждений головного мозга.

Основные показатели системной гемодинамики пациентов представили в таблице. У всех пациентов перевод стола-вертикализатора из наклонного положения в горизонтальное приводил к возврату показателей гемодинамики к таковым в исходном горизонтальном положении, поэтому эти данные представлены в таблице однократно.

Наиболее важными для диагностики ортостатических нарушений гемодинамики являются показатели САД, ДАД и ЧСС. В нашем исследовании ортостатические изменения САД и ДАД в наклонном положении по сравнению с горизонтальным были статистически недостоверными (по обоим параметрам $p > 0,05$). Стати-

tribution. Differences in hemodynamic parameters in horizontal and tilt positions were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Orthostatic hemodynamic stability was revealed in 26 out of 30 patients with chronic disorders of consciousness after critical brain damage.

The main systemic hemodynamic parameters of patients are presented in the table. In all the patients the conversion of the tilt table from the inclined to the horizontal position resulted in the return of hemodynamic parameters to the baseline seen in horizontal position, so these data were presented in the table only once.

The most important indicators for the diagnosis of orthostatic hemodynamic disorders are SBP, DBP and HR. In our study, orthostatic changes of SBP and DBP in the tilt position compared to horizontal were statistically insignificant (for both parameters $P > 0.05$). The orthostatic increase in the HR and CMO was significant ($P < 0.01$).

Orthostatic circulatory disorders are most frequently observed in the acute phase of brain or spinal cord injuries. Orthostatic hypotension (OH) during verticalization is revealed in 75% of patients with spinal cord injury consequences and in 25% in the acute phase of traumatic brain injury [14]. In patients in the early neurorehabilitation after ischemic stroke, OH is identified in 30% of cases [15]. The specified information on orthostatic disorders in patients with brain damage was obtained in the acute phase of disease or in the early period of neurorehabilitation. As noted above, in this study the orthostatic hemodynamic stability was investigated in patients with chronic disorders of consciousness on average 4 months after the onset of the disease, after the acute phase. A special feature of these patients is that all of them, having suffered very severe brain damage, survived the acute phase of disease, when their mortality was particularly high, and survived the acute period, when pathological processes associated with increased intracranial pressure, dislocation and compression of brain structures, with infectious complications and multi-organ pathology were fully developed. Orthostatic stability revealed during the study in 87% of patients with chronic critical brain damage may be assumed to be an important survival factor in critical conditions. Also, despite the most severe diffuse multi-level (from cortex to stem) brain damage, both involving many structures of the vascular motor center and providing sympathetic baroreflex, orthostatic regulation of blood circulation in such a state usually allows maintaining circulation stability within a short exposure (10 min) to the orthostatic tilt. Previously, we have shown that in such patients there is a significant decrease in sensitivity of sympathetic baroreflex, which triggers

Ортостатические изменения показателей системной гемодинамики ($M \pm m$)

Orthostatic changes in system hemodynamics parameters ($M \pm m$)

Parameters	Values in different position		P
	Horizon 1	Tilt up 60°	
SBP, mm Hg	120.7 $\pm$ 2.2	121.1 $\pm$ 3.6	>0.05
DBP, mm Hg	83.8 $\pm$ 2.2	87.3 $\pm$ 3.5	>0.05
HR, b/min	84.6 $\pm$ 3.9	111.7 $\pm$ 5.5	<0.01
SV, ml	53.8 $\pm$ 4.3	50.2 $\pm$ 3.1	>0.05
CO, l/min	4.5 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.3	<0.01
TPR, din·sec·cm ⁻⁵	1747.1 $\pm$ 150.6	1534.4 $\pm$ 195.6	>0.05

Note. SBP — Systolic Blood Pressure; DBP — Diastolic Blood Pressure; HR — Heart Rate; SV — Stroke Volume; CO — Cardiac Output; TPR — Total Peripheral Resistance; horizon 1 — initial horizontal position; tilt up 60° — 60° orthostatic tilt.

Примечание. Parameters — параметры; Position — положение; SBP, mm Hg — систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; DBP, mm Hg — диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.; HR, b/min — частота сердечных сокращений (уд./мин); SV, ml — ударный объем мл; CO, l/min — минутный объем кровообращения л/мин; TVR (din·sec·cm⁻⁵) — общее периферическое сопротивление (дин·сек·см⁻⁵); horizon 1 — исходное горизонтальное положение; tilt up 60° — ортостатический наклон на 60°.

стически значимым было ортостатическое увеличение ЧСС и МОК ($p < 0,01$).

Наиболее часто ортостатические нарушения кровообращения отмечаются в остром периоде повреждений головного или спинного мозга. Ортостатическая гипотензия (ОГ) во время вертикализации выявляется у 75% пациентов с последствиями спинальных травм и у 25% в остром периоде черепно-мозговых травм [14]. У пациентов в раннем периоде нейрореабилитации ишемического инсульта ОГ выявляется в 30% случаев [15]. Указанная информация об ортостатических нарушениях у пациентов с повреждениями головного мозга получена в остром периоде заболевания или в раннем периоде нейрореабилитации. Как было отмечено выше, в данном исследовании изучение ортостатической стабильности гемодинамики проводили у пациентов с хроническими нарушениями сознания в среднем через 4 месяца от начала заболевания, уже после острейшего периода. Особенность таких пациентов состоит в том, что все они, перенеся тяжелейшие повреждения головного мозга, выжили в острейшем периоде заболевания, когда их смертность особенно высока, выжили в остром периоде, когда в полной мере были развернуты патологические процессы, связанные с повышением внутричерепного давления, дислокацией и компрессией структур мозга, с инфекционными осложнениями и с комплексом мультиорганной патологии. Можно предположить, что выявленная в ходе исследования у 87% пациентов с хроническими критическими повреждениями головного мозга ортостатическая стабильность является важным фактором выживания при критических состояниях. Другой вывод состоит в том, что несмотря на тяжелейшие диффузные разноуровневые (от коры до ствола) повреждения головного мозга, как вовлекающие многие структуры сосудодвигательного центра, так и обеспечивающие симпа-

adaptive processes aimed at maintaining stability of organ blood flow in the brain. The same study revealed a significant decrease in the activity of the autonomous nervous system [16].

Further development of the disease in patients with chronic disorders of consciousness in the post-comatose period of critical brain damage may follow different scenarios. Most favorable is regaining consciousness and transfer of the patient to rehabilitation treatment. Another scenario, death, is usually due to multi-organ pathology. A high level of intensive care may postpone lethal outcome, but in such cases brain death may occur.

With advances made recently in transplantology, the brain death issue appears to be relevant from legal, scientific and medical points of view. In our studies, we have examined orthostatic hemodynamic changes and the mechanisms of sympathetic baroreflex, which plays a key role in adaptation processes, and revealed significant disorders associated with diffuse severe brain damage. Even under these conditions, the human body is able to provide short-term orthostatic stability of blood circulation. Hence, the question is: what happens to these systems after the brain death and can orthostatic regulation exist under spinal regulation, functioning nerve ganglia and cardiovascular system automation?

Brain death associates with cerebral blood flow interruption in the internal carotid and vertebral artery regions, global brain necrosis with the demarcation line at the level of upper cervical segments [17, 18]. Under such conditions vital functions can be maintained from several minutes to several days due to artificial ventilation of lungs, hemodynamic support by vasopressors and corticosteroids, fluid-electrolyte balance correction, etc. Thus, a pathophysiological clinical model for the study of blood circulation with only the spinal level of regulation preserved appears. The information presented in the literature concerns issues of brain death diagnosis, main body systems condition be-

тический барорефлекс, ортостатическая регуляция кровообращения в таком состоянии как правило позволяет поддерживать стабильность кровообращения в пределах короткой экспозиции (10 мин) ортостатического наклона. Ранее нами было показано, что у таких пациентов происходит значительное снижение чувствительности симпатического барорефлекса, запускающего адаптивные процессы, направленные на поддержание стабильности organного кровотока в головном мозге. В том же исследовании было выявлено значительное снижение активности автономной нервной системы [16].

Дальнейшее развитие заболевания у пациентов с хроническими нарушениями сознания в посткоматозном периоде критических повреждений головного мозга может развиваться по разным сценариям: 1) по наиболее благоприятному — восстановление сознания и перевод пациента на реабилитационное лечение, 2) летальный исход вследствие мультиорганной патологии, 3) высокий уровень реанимационной помощи может на некоторое время предотвратить летальный исход, в таких случаях возможно развитие смерти мозга (СМ).

На фоне быстрого развития трансплантологии проблема СМ актуальна как с правовой, так и научно-медицинской точек зрения. В наших исследованиях мы изучили ортостатические изменения гемодинамики и механизмы симпатического барорефлекса, играющего ключевую роль в развитии адаптивных процессов, и выявили выраженные нарушения, связанные с диффузными тяжелыми повреждениями головного мозга. Даже в таких условиях человеческий организм способен обеспечивать кратковременную ортостатическую стабильность кровообращения. Возник вопрос, что происходит с этими системами после СМ и насколько возможна ортостатическая регуляция в условиях спинальной регуляции, функционирующих нервных ганглиев и автоматизма сердечно-сосудистой системы?

Развитие состояния СМ связано с остановкой мозгового кровотока в бассейнах внутренних сонных и позвоночных артерий, глобальным некрозом головного мозга с установлением линии демаркации на уровне верхних шейных сегментов [17, 18]. В таких условиях жизненно важные функции могут поддерживаться от нескольких минут до нескольких дней благодаря искусственной вентиляции легких, поддержанию гемодинамики прессорными аминами и кортикостероидами, коррекцией водно-электролитных нарушений и т. д. Таким образом, появляется патофизиологическая клиническая модель для изучения кровообращения в условиях

fore and after brain death, and maintenance of vital processes in this state.

We have found only one study of orthostatic changes in blood circulation before and after brain death development, which we did 30 years ago at the Research Institute of Neurology of the USSR Academy of Medical Sciences [19]. At that time, we observed 2 patients in acute period of severe ischemic stroke before and after brain death who were investigated similarly to the patients involved in this study with hemodynamic monitoring using a similar protocol. A minor difference between the protocols was that the angle of tilt in patients with brain death was 50°, while in the present study it was 60°. Before brain death, hemodynamic parameters of both patients were similar to the ones of patients included in this study, except for moderate hypertension in one of them. The hemodynamic response to orthostatic tilt was also similar and did not indicate any orthostatic disorders. The upward tilt was characterized by relative stability of SBP and DBP and typical orthostatic hemodynamic changes similar to the data presented in Table 1, indicating satisfactory orthostatic hemodynamic stability during an acute phase of a massive ischemic stroke. After the brain death development in the initial (horizontal) position we observed a significant decrease in all systemic hemodynamic parameters: SBP was 70 mm Hg, DBP was 40 mm Hg, HR reached 69 bpm, CMO was 2.4 l/min, and TPR was 1665 $\text{din}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. The orthostatic test with a slope of 50° caused an even greater reduction in all hemodynamic parameters: SBP dropped by 28.6%, DBP — by 50%, SV — by 9%, CMO — by 17%, HR — by 4.3%, TPR — by 28.6% vs baseline, which indicated severe orthostatic hypotension. After returning to the horizontal position, within 15 minutes, all hemodynamic parameters returned to values close to baseline. Similar systemic hemodynamic changes were observed in the second patient.

The transition to the brain death was characterized by a significant decrease in BP and other systemic hemodynamic parameters, which suggested absence of a sympathetic baroreflex and the switching on of adaptive neurohumoral systems that provide stability of blood flow in the organs in changes of body position [20]. This is confirmed by the literature data showing that in patients with severe brain damage the sensitivity of sympathetic baroreflex decreases to $11.2\pm 8.5 \text{ msec/mmHg}$, and after the brain death it decreases to 0. At the same time, there was a significant decrease in sympathetic system parameters [21, 22]. The literature data suggested that the physiological mechanisms of sympathetic baroreflex were «switched off» and the whole system of central regulation of blood circulation providing orthostatic hemodynamic stability was destroyed. These data explain the critical orthostatic disorders of the systemic circulation in brain death.

сохранного только спинального уровня регуляции. Информация, представленная в литературе, касается вопросов диагностики СМ, состояния основных систем организма до и после развития СМ, поддержания жизненных процессов в этом состоянии.

Мы не обнаружили работ, связанных с изучением ортостатических изменений кровообращения до и после развития СМ, кроме одной, выполненной нами 30 лет назад в НИИ неврологии АМН СССР [19]. Тогда наблюдали 2 пациентов в остром периоде тяжелого ишемического инсульта до и после развития состояния СМ, которым проводили обследование, аналогичное примененному в настоящем исследовании с мониторингом гемодинамических показателей по сходному протоколу. Незначительное отличие протоколов состояло в том, что угол наклона у пациентов со СМ составлял 50°, а в настоящем исследовании — 60°. До развития СМ показатели кровообращения обоих пациентов были сходными с показателями гемодинамики пациентов, включенных в настоящее исследование, за исключением умеренной гипертензии у одного из них, реакция гемодинамики на ортостатический наклон также была сходной и не выявляла каких-либо ортостатических нарушений. Перевод в наклонное положение головы вверх характеризовался относительной стабильностью САД и ДАД и типичными ортостатическими изменениями гемодинамики, сходные с данными, представленными в таблице, что свидетельствовало об удовлетворительной ортостатической стабильности гемодинамики в остром периоде обширного ишемического инсульта. После развития состояния СМ в исходном (горизонтальном) положении наблюдали значительное снижение всех показателей системной гемодинамики: САД = 70 мм рт. ст., ДАД = 40 мм рт. ст., ЧСС = 69 уд./мин., МОК = 2,4 л/мин., ОПС = 1665 дин·сек·см⁻⁵. Ортостатический тест с наклоном 50° вызвал еще большее снижение всех показателей гемодинамики: САД — на 28,6%, ДАД — на 50%, УО — на 9%, МОК — на 17%, ЧСС — на 4,3%, ОПС — на 28,6% от исходных значений, что свидетельствовало о развитии выраженной ортостатической гипотензии. После возврата в горизонтальное положение, в течение 15 мин., все гемодинамические показатели вернулись к значениям близким к исходным. Аналогичные изменения показателей системной гемодинамики отмечали и у второго пациента.

Литература

1. Stocchetti N., Carbonara M., Citerio G., Ercole A., Skrifvars M.B., Smielewski P., Zorle T., Menon D.K. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (6): 452–464. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30118-7

Conclusion

Orthostatic stability of blood circulation can be maintained for a short time in patients with chronic disorders of consciousness who have survived critical diffuse brain damage. Critical brain damage leading to brain death associates with a significant reduction of all hemodynamic parameters and severe orthostatic hypotension with restoration of initial blood pressure values when the patient is returned to the horizontal position.

Переход в состояние СМ характеризовался значительным снижением АД и других показателей системной гемодинамики, что свидетельствовало об отсутствии симпатического барорефлекса и включения адаптивных нейрогуморальных систем, обеспечивающих стабильность органных кровотоков при изменениях положения тела [20]. Это подтверждается литературными данными о том, что у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга чувствительность симпатического барорефлекса уменьшается до $11,2 \pm 8,5$ мсек/мм рт. ст., а после развития СМ — до 0. При этом отмечалось значительное снижение показателей симпатической системы [21, 22]. Представленные литературные данные свидетельствуют о «выключении» физиологических механизмов симпатического барорефлекса, разрушении всей системы центральной регуляции кровообращения, обеспечивающей ортостатическую стабильность кровообращения. Эти данные объясняют критические ортостатические нарушения системного кровообращения в состоянии СМ.

Заклучение

Ортостатическая стабильность кровообращения может кратковременно поддерживаться у выживших после критических диффузных повреждений головного мозга пациентов с хроническими нарушениями сознания. Критические повреждения головного мозга, приводящие к состоянию смерти мозга, сопровождаются значительным снижением всех гемодинамических показателей и развитием выраженной ортостатической гипотензии с возвращением артериального давления к исходным значениям при возврате пациента в горизонтальное положение.

References

1. Stocchetti N., Carbonara M., Citerio G., Ercole A., Skrifvars M.B., Smielewski P., Zorle T., Menon D.K. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (6): 452–464. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30118-7

2. Thrift A.G., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V.J., Rothwell P.M., Feigin V.L., Norrving B., Donnan G.A., Cadilhac D.A. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017; 12 (1): 13–32. DOI: 10.1177/1747493016676285.
3. Sanganalmath S.K., Gopal P., Parker J.R., Downs R.K., Parker J.C. Jr, Dawn B. Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities. *Mol Cell Biochem*. 2017; 426 (1–2): 111–127. DOI: 10.1007/s11010-016-2885-9.
4. Eapen B.C., Georgekutty J., Subbarao B., Bavishi S., Cifu D.X. Disorders of Consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 May; 28 (2): 245–258. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.12.003.
5. Spinello I.M. Brain Death Determination. *J Intensive Care Med*. 2015; 30 (6): 326–337. DOI: 10.1177/0885066613511053.
6. Kamiya A., Kawada T., Sugimachi M. Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol*. 2014; 5: 256. PMID: 25071601 PMCID: PMC4086024 DOI: 10.3389/fphys.2014.00256
7. Zhang J., Mifflin S.W. Subthreshold aortic nerve inputs to neurons in nucleus of the solitary tract. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278 (6): R1595–604. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.6.R1595
8. Thrasher T.N. Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Front. Neuroendocrinol*. 1994 15: 157–196. PMID: 7813742 DOI: 10.1006/frne.1994.1007
9. Суворов А.Ю., Иванова Г.Е., Белкин А.А., Стаховская Л.В. Вертикализация пациентов с риском возникновения ПИТ — синдрома. *Вестник восстановительной медицины*. 2015; 4: 37–43.
10. Ancona E., Quarenghi A., Simonini M., Saggini R., Mazzoleni S., De Tanti A., Saviola D., Salvi G.P. Effect of verticalization with Erigo® in the acute rehabilitation of severe acquired brain injury. *Neurol Sci*. 2019; 40: 2073–2080 DOI: 10.1007/s10072-019-03917-0.
11. Kubicek W.G., Patterson R.P., Witssoe D.A. Impedance cardiography is noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci* 1970; 170, 724–732.
12. Freeman R., Wieling W., Axelrod E.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W.P., Chelmsky T., Cortelli P., Gibbons C.H., Goldstein D.S., Hainsworth R., Hilz M.J., Jacob G., Kaufmann H., Jordan J., Lipsitz L.A., Levine B.D., Low P.A., Mathias C., Raj S.R., Robertson D., Sandroni P., Schatz I., Schondorff R., Stewart J.M., van Dijk J.G. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011; 21 (2): 69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.
13. Mar P.L., Raj S.R. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Mechanisms and New Therapies. *Annu Rev Med*. 2019 Aug 14. DOI: 10.1146/annurev-med-041818-011630.
14. Illman A., Stiller K., Williams M. The prevalence of orthostatic hypotension during physiotherapy treatment in patients with an acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38: 741–747. PMID: 11175374 DOI: 10.1038/sj.sc.3101089
15. Phipps M.S., Schmid A.A., Kapoor J.R., Peixoto A.J., Williams L.S., Bravata D.M. Orthostatic hypotension among outpatients with ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2012; 314 (1–2): 62–65. PMID: 22099880. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.031
16. Дороговцев В.Н., Янкевич Д.С., Парфенов А.Л., Скворцов А.Е., Котельникова А.В. Чувствительность барорецепторов и состояние автономной нервной системы у пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Общая реаниматология*. 2019; 15. (5): 61–73. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-61-73
17. Людковская И.Г., Попова Л.М. Морфология и патогенез смерти головного мозга при инсульте. *Арх. Пат.* 1978; 9: 48–54.
18. Уолкер А.Э. Смерть мозга. Медицина, 1988, стр. 160.
19. Дороговцев В.Н. Системная гемодинамика в остром периоде ишемического инсульта. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Научно-исследовательский институт неврологии АМН СССР Москва, 1989, с. 60–71.
20. Conci F., Di Rienzo M., Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71 (5): 621–631. DOI: 10.1136/jnnp.71.5.621
21. Baillard C., Vivien B., Mansier P., Mangin L., Jasson S., Riou B., Swynghedauw B. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med*. 2002; 30: 306–310. DOI: 10.1097/00003246-200202000-00007
22. Marthol H., Intravooth T., Bardutzky J., De Fina P., Schwab S., Hilz M.J. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death. *Clin Auton Res*. 2010; 20: 363–369. DOI: 10.1007/s10286-010-0072-8.
2. Thrift A.G., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V.J., Rothwell P.M., Feigin V.L., Norrving B., Donnan G.A., Cadilhac D.A. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017; 12 (1): 13–32. DOI: 10.1177/1747493016676285.
3. Sanganalmath S.K., Gopal P., Parker J.R., Downs R.K., Parker J.C. Jr, Dawn B. Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities. *Mol Cell Biochem*. 2017; 426 (1–2): 111–127. DOI: 10.1007/s11010-016-2885-9.
4. Eapen B.C., Georgekutty J., Subbarao B., Bavishi S., Cifu D.X. Disorders of Consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 May; 28 (2): 245–258. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.12.003.
5. Spinello I.M. Brain Death Determination. *J Intensive Care Med*. 2015; 30 (6): 326–337. DOI: 10.1177/0885066613511053.
6. Kamiya A., Kawada T., Sugimachi M. Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol*. 2014; 5: 256. PMID: 25071601 PMCID: PMC4086024 DOI: 10.3389/fphys.2014.00256
7. Zhang J., Mifflin S.W. Subthreshold aortic nerve inputs to neurons in nucleus of the solitary tract. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278 (6): R1595–1604. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.6.R1595
8. Thrasher T.N. Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Front. Neuroendocrinol*. 1994 15: 157–196. PMID: 7813742 DOI: 10.1006/frne.1994.1007
9. Suворов А.Ю., Иванова Г.Е., Белкин А.А., Стаховская Л.В. Вертикализация пациентов с риском постинтенсивного синдрома. *Вестник восстановительной медицины*. 2015; 4: 37–43 [In Russ.]
10. Ancona E., Quarenghi A., Simonini M., Saggini R., Mazzoleni S., De Tanti A., Saviola D., Salvi G.P. Effect of verticalization with Erigo® in the acute rehabilitation of severe acquired brain injury. *Neurol Sci*. 2019; 40: 2073–2080 DOI: 10.1007/s10072-019-03917-0.
11. Kubicek W.G., Patterson R.P., Witssoe D.A. Impedance cardiography is noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci* 1970; 170, 724–732.
12. Freeman R., Wieling W., Axelrod E.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W.P., Chelmsky T., Cortelli P., Gibbons C.H., Goldstein D.S., Hainsworth R., Hilz M.J., Jacob G., Kaufmann H., Jordan J., Lipsitz L.A., Levine B.D., Low P.A., Mathias C., Raj S.R., Robertson D., Sandroni P., Schatz I., Schondorff R., Stewart J.M., van Dijk J.G. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011; 21 (2): 69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.
13. Mar P.L., Raj S.R. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Mechanisms and New Therapies. *Annu Rev Med*. 2019 Aug 14. DOI: 10.1146/annurev-med-041818-011630.
14. Illman A., Stiller K., Williams M. The prevalence of orthostatic hypotension during physiotherapy treatment in patients with an acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38: 741–747. PMID: 11175374 DOI: 10.1038/sj.sc.3101089
15. Phipps M.S., Schmid A.A., Kapoor J.R., Peixoto A.J., Williams L.S., Bravata D.M. Orthostatic hypotension among outpatients with ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2012; 314 (1–2): 62–65. PMID: 22099880. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.031
16. Dorogovtsev V.N., Yankevich D.S., Parfenov A.L., Skvortsov A.E., Kotelnikova A.V. Sensitivity of the Baroreceptors and the State of the Autonomic Nervous System in Patients with Chronic Impairment of Consciousness Due to Severe Brain Damage. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2019; 15 (5): 61–73. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-61-73
17. Ludkovskaya I. G., Popova L. M. Morphology and pathogenesis of brain death in stroke. *Arch. Path.* 1978; 9: 48–54 [In Russ.]
18. Walker A. E. Brain Death. *Meditsine=Medicine*, 1988, p. 160 [In Russ.]
19. Dorogovtsev V. N. systemic hemodynamics in the acute period of ischemic stroke. Dissertation for the degree of candidate of medical Sciences / Research Institute of neurology of the USSR Academy of Sciences. Moscow, 1989, pp. 60–71 [In Russ.].
20. Conci F., Di Rienzo M., Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71 (5): 621–31. DOI: 10.1136/jnnp.71.5.621
21. Baillard C., Vivien B., Mansier P., Mangin L., Jasson S., Riou B., Swynghedauw B. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med*. 2002; 30: 306–310. DOI: 10.1097/00003246-200202000-00007
22. Marthol H., Intravooth T., Bardutzky J., De Fina P., Schwab S., Hilz M.J. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death. *Clin Auton Res*. 2010; 20: 363–369. DOI: 10.1007/s10286-010-0072-8.

Поступила 19.11.19

Received 19.11.19

Инфаркт головного мозга при ботулизме (клиническое наблюдение)Р. Э. Калинин¹, Е. Х. Баринов^{1,2}, Д. В. Сундуков²¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1² Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6**Brain Infarction in Botulism (Clinical Case)**Ruslan E. Kalinin¹, Evgeny Kh. Barinov^{1,2}, Dmitry V. Sundukov²¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia, 20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia² Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia**Резюме**

Профессиональная деятельность анестезиологов-реаниматологов стабильно занимает высокие места в рейтингах самых «рисковых» областей медицины. Из 89 уголовных дел, возбужденных следственными органами на территории Московской области в 2016–2018 годах по признакам «ятрогенных» преступлений, в 6 случаях предметом расследования стало анестезиологическое пособие или интенсивная терапия в реанимационном отделении. В 4 из этих 6 случаев при проведении судебно-медицинской экспертизы была выявлена ятрогенная патология. Анестезиолог-реаниматолог признается лечащим врачом и, как следствие, лицом, ответственным за дефекты оказания медицинской помощи и ее неблагоприятный исход.

Цель исследования — выделить профессиональные риски в работе анестезиолога-реаниматолога и выявить пути их снижения на примере клинического наблюдения с летальным исходом, ставшего поводом к возбуждению уголовного дела.

Материалы и методы. Изучили и проанализировали материалы уголовного дела: заявление родственников пациента в прокуратуру, объяснения и протоколы допросов родственников больного (4) и медицинских работников (6), протокол заседания комиссии по изучению летальных исходов, акт экспертизы качества медицинской помощи страховой медицинской организации, заключение санитарно-эпидемиологической экспертизы, протокол патологоанатомического вскрытия, карты вызова скорой медицинской помощи (3), медицинская карта стационарного больного, амбулаторная карта и заключение комиссионной судебно-медицинской экспертизы.

Результаты. Дефекты оказания медицинской помощи не выявлены. Дифференциальная диагностика проведена правильно. Тяжесть состояния пациента была обусловлена синдромом комплекса инфаркта головного мозга. Гиподиагностика ботулизма не повлияла на исход заболевания и не была причиной смерти больного.

Заключение. Причиной подачи жалобы в прокуратуру и возбуждения уголовного дела стали организационные недостатки и этико-деонтологические аспекты.

Ключевые слова: нейрореанимация; инфаркт головного мозга; ботулизм; ятрогения; судебно-медицинская экспертиза

Summary

Professional activity of intensivists consistently ranks high among the most «risky» areas of medicine. In 6 out of 89 criminal «iatrogenic» cases initiated by investigative authorities in the Moscow region in 2016–2018 anesthesiological or intensive care in the ICU was the subject of investigation. In 4 of these 6 cases, iatrogenic complications were detected during the forensic examination. Intensivist is considered an attending doctor and therefore holds responsibility for defects in the provision of medical care and its adverse outcome.

The purpose of the study is to outline the professional risks in the work of an intensivist and identify ways to reduce them by using a case study with a fatal outcome, which led to criminal proceedings.

Materials and methods. We studied and analyzed the criminal case files which included the complaint of the patient's relatives with the prosecutor's office, the explanations and interrogation records of the patient's

Адрес для корреспонденции:

Евгений Христофорович Баринов
E-mail: ev.barinov@mail.ru
Руслан Эдуардович Калинин
E-mail: salem48@mail.ru

Correspondence to:

Evgeniy Kh. Barinov
E-mail: ev.barinov@mail.ru
Ruslan E. Kalinin
E-mail: salem48@mail.ru

relatives (4) and healthcare workers (6), the minutes of the Morbidity and Mortality conference, the expert report on patient care quality issued by health insurance company, the final report of sanitary and epidemiological examination, autopsy protocol, emergency call files (3), the inpatient medical records, outpatient records and the final report of Commission of forensic medical examination.

Results. Defects in the provision of medical care were not identified. The differential diagnosis was performed correctly. The severity of the patient's condition was due to brain infarction and associated abnormalities. Underdiagnosis of botulism did not affect the outcome of the disease and was not the cause of death of the patient.

Conclusion. The reasons for filing a complaint with the Prosecutor's office and initiating a criminal case were organizational shortcomings and ethical and deontological aspects.

Keywords: *neurological intensive care; cerebral infarction; botulism; iatrogeny; forensic examination*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-30-40

Введение

В современных условиях анестезиологи-реаниматологи в своей повседневной профессиональной деятельности подвергаются повышенному риску врачебной ошибки и связанных с ней негативных правовых последствий [1–3]. Ятрогения в анестезиологии-реаниматологии, как правило, представляет собой новое патологическое состояние, не связанное с заболеванием, по поводу которого выполняется операция. Такая ятрогенная патология — интубация пищевода, передозировка анестетика, анафилактический шок и т. п. — находится в прямой причинно-следственной связи с неблагоприятным исходом и потому влечет реальную перспективу привлечения врача к дисциплинарной, материальной и уголовной ответственности. Однако и реаниматологи, работающие в отделениях интенсивной терапии, постоянно сталкиваются с угрозой уголовного преследования и иной юридической ответственности [4]. Именно они непосредственно контактируют с пациентами, находящимися в терминальных состояниях, оказывают медицинскую помощь умирающим, и именно их действия в дальнейшем становятся предметом многократных и тщательных проверок с поминутным анализом хронологии событий и пристальным изучением каждой записи в медицинских документах. Сформировавшаяся в обществе идея сверхценности человеческой жизни — как более правовой, нежели биологической, категории — обуславливает завышенные требования к реанимации, которые поддерживаются укоренившимся в массовом сознании преувеличением возможностей современных медицинских технологий. В такой ситуации, не справившись с непосильной задачей сохранения жизни безнадежно больному пациенту, реаниматолог зачастую становится той самой удобной мишенью, на которую нацелен поиск виновного.

По данным Г. А. Пашина за 1990–2004 годы (76 уголовных дел по факту ненадлежащего оказания медицинской помощи), анестезиоло-

Introduction

Nowadays anesthesiologists and intensivists in their daily professional activities are under increased risk of medical errors that may impose negative legal consequences [1–3]. Iatrogeny in anesthesiology and intensive care is usually a newly emerged condition not associated with the disease for which the operation is performed. Such iatrogenic conditions as esophageal intubation, anesthetic overdose, anaphylactic shock, etc. are in direct cause-and-effect connection with adverse outcome and therefore entails a real risk of bringing the doctor to disciplinary, material and criminal liability. However, emergency physicians working in intensive care units are constantly facing the threat of criminal prosecution and other legal liability [4]. They are in direct contact with patients in terminal condition, provide medical care to the dying, their activities later are subjected to multiple and thorough probing with a precise timing of events and a close examination of each entry in medical documents. The idea of the supreme value of human life, as a more legal category than biological one, emerging in society sets forth exaggerated demands for resuscitation, which are supported by the overrated capacities of modern medical technologies that have taken root in the public consciousness. In this context, the intensivist unable to save the life of a hopelessly ill patient often becomes the most convenient target during search for culprits.

According to G. Pashinyan's data for 1990–2004 (76 criminal cases on improper medical care), intensivists were responsible for 5% of inadequate care cases. [5] According to our data, the quality of anesthetic care or intensive care in the intensive care unit was the subject of investigation in 6 occasions (6.7%) out of 89 criminal cases of this category initiated by the investigative bodies in the Moscow region in 2016–2018. In 4 of these 6 cases, iatrogenic complications were revealed during the forensic examination. According to the official statistics of the Investigative Committee of the Russian Federation, in 2017, the investigators received 6050 reports of «professional crimes» of medical workers, and 1791 crim-

гами-реаниматологами были допущены 5% дефектов оказания медицинской помощи [5]. По нашим данным, из 89 уголовных дел данной категории, возбужденных следственными органами на территории Московской области в 2016–2018 годах, в 6 случаях (6,7%) предметом расследования стало анестезиологическое пособие или интенсивная терапия в реанимационном отделении. В 4 из этих 6 случаев при проведении судебно-медицинской экспертизы была выявлена ятрогенная патология. Согласно официальной статистике Следственного комитета Российской Федерации, в 2017 году к следователям поступило 6050 сообщений о профессиональных преступлениях медицинских работников, и по результатам их рассмотрения возбуждено 1791 уголовное дело, 175 дел направлены в суд с обвинительным заключением. В случае постановления обвинительного приговора, судьи почти всегда применяют дополнительное наказание в виде лишения права заниматься врачебной деятельностью. Каждое уголовное дело — это потенциальный гражданский иск к медицинской организации. Таким образом, проблема ненадлежащего оказания медицинской помощи в отделениях реанимации и интенсивной терапии актуальна не только для отдельно взятого врача, но и для анестезиолого-реанимационной службы и системы здравоохранения в целом, поскольку непосредственно связана с возможными финансовыми и кадровыми потерями.

Цель исследования — показать профессиональные риски в работе реаниматолога и выявить пути их снижения на примере сложного клинического случая с летальным исходом, ставшего поводом к возбуждению уголовного дела.

Материал и методы

Изучили и проанализировали материалы уголовного дела: заявление родственников пациента в прокуратуру, протоколы получения объяснений и протоколы допросов родственников больного (4) и медицинских работников (6), протокол заседания комиссии по исследованию летальных исходов (КИЛИ), акт экспертизы качества медицинской помощи страховой медицинской организации, заключение санитарно-эпидемиологической экспертизы, протокол патологоанатомического вскрытия, карты вызова скорой медицинской помощи (3), медицинская карта стационарного больного, амбулаторная карта и заключение комиссионной судебно-медицинской экспертизы.

Результаты и обсуждение

Мужчина, 57 лет, заболел остро, жаловался на двоение в глазах, невозможность сфокусировать взгляд, осиплость голоса, в связи с чем вызвал бригаду скорой медицинской

помощи. В течение 17 часов после поступления в больницу, в течение которых проводилась интенсивная терапия, состояние не улучшалось. Вечером 17 часовых случаев были открыты, 175 случаев были направлены в суд с обвинительным заключением. В случае постановления обвинительного приговора, судьи почти всегда применяют дополнительное наказание в виде лишения права заниматься врачебной деятельностью. Каждое уголовное дело — это потенциальный гражданский иск к медицинской организации. Таким образом, проблема ненадлежащего оказания медицинской помощи в отделениях реанимации и интенсивной терапии актуальна не только для отдельно взятого врача, но и для анестезиолого-реанимационной службы и системы здравоохранения в целом, поскольку непосредственно связана с возможными финансовыми и кадровыми потерями.

Цель исследования — показать профессиональные риски в работе реаниматолога и выявить пути их снижения на примере сложного клинического случая с летальным исходом, ставшего поводом к возбуждению уголовного дела.

Materials and Methods

We studied and analyzed the following criminal case files: the complaint of the patient's relatives with the prosecutor's office, the explanations and interrogation records of the patient's relatives (4) and healthcare workers (6), the minutes of the Morbidity and Mortality conference, the expert report on medical care quality issued by health insurance company, the final report of sanitary and epidemiological examination, autopsy protocol, emergency call files (3), the inpatient medical records, outpatient records and the final report of Commission of forensic medical examination.

Results and Discussion

A 57-year-old man had a sudden onset of double vision, difficulty focusing eyes, hoarseness, and therefore called the ambulance team. The doctor of the mobile emergency medical service made a provisional diagnosis of hypertensive emergency (blood pressure was 160/90 mm Hg), prescribed intramuscular bendazole and found no indications for hospitalization. After 4 hours, the patient deteriorated with severe dizziness preventing the patient from standing up, and called the ambulance one more, was diagnosed with «exacerbated hypertension» (his blood pressure was 180/110 mm Hg) and was brought to the emergency department of a hospital in the Moscow region. The next day, similar symptoms occurred in the patient's wife, who also called the ambulance. She was diagnosed with «exacerbated hypertension» (her blood pressure was 190/100 mm Hg) and prescribed with par-enteral magnesium sulfate, no hospitalization was considered. After 4 hours, she deteriorated and developed double vision and dizziness. She saw a gastroenterologist from a private clinic in Moscow, who diagnosed botulism and sent her with the mobile emergency medical service team to an infectious diseases hospital in Moscow. The son of patients who accompanied the mother to the hospital after learning about the diagnosis of botulism immediately went to the Moscow region to inform his

помощи. Врач выездной бригады СМП расценил клиническую картину как гипертонический криз (АД 160/90 мм рт. ст.), была выполнена инъекция бендазола, госпитализация не предлагалась. Через 4 часа состояние больного ухудшилось, появилось сильное головокружение, больной не мог встать с кровати, в связи с чем повторно вызвал бригаду СМП, был установлен диагноз «Гипертоническая болезнь, обострение» (АД 180/110 мм рт. ст.), пациент доставлен в приемное отделение одного из стационаров Московской области.

На следующий день аналогичные симптомы возникли у жены больного, которая также вызвала на дом бригаду СМП. Был выставлен диагноз «Гипертоническая болезнь, обострение» (АД 190/100 мм рт. ст.), выполнена инъекция сульфата магния, госпитализация не предлагалась. Через 4 часа состояние ухудшилось, двоилось в глазах, кружилась голова, в связи с чем больная обратилась на прием гастроэнтеролога в частную медицинскую организацию на территории г. Москвы, откуда с диагнозом «Ботулизм» бригадой СМП доставлена в один из инфекционных стационаров г. Москвы.

Активное участие во всех событиях принимал сын пациентов, который сопровождал мать в стационар и, узнав о диагнозе ботулизма, немедленно выехал в Московскую область, чтобы передать информацию в больницу, где находился отец.

Тем временем, больной был госпитализирован в неврологическое отделение с подозрением на инфаркт головного мозга. Была выполнена компьютерная томография, при которой обнаружен гиподенсивный участок головного мозга в бассейне средней мозговой артерии размерами 20×19 мм, что было расценено как признак ишемического инсульта.

Сын пациента прибыл в стационар ночью и передал информацию о ботулизме дежурному врачу, получив в ответ рекомендацию обратиться к лечащему врачу в дневное время. На следующий день лечащий врач не нашел времени для беседы. При этом состояние больного ухудшилось, в связи с чем он был переведен в отделение реанимации.

Сын пациента сообщил о ботулизме реаниматологам и просил их связаться с инфекционным стационаром г. Москвы, где находилась мать, для подтверждения диагноза ботулизма, на что получил отказ и рекомендацию предоставить выписку из истории болезни матери. На следующий день выписка была предоставлена, к этому времени состояние пациента ухудшилось, больной был в коме, на ИВЛ.

Реаниматологи приняли к сведению диагноз ботулизма, в связи с чем была организована консультация врача-инфекциониста, соглас-

father's doctor. Meanwhile, the patient was hospitalized to the neurology unit with suspected cerebral infarction. Brain computed tomography revealed a hypodensive area in the middle cerebral artery supply region with a size of 20×19 mm, which was regarded as a sign of ischemic stroke. The patient's son arrived to the hospital at night, informed the doctor on duty about the mother's diagnosis, and was recommended to reach the attending doctor on the next day. The latter «did not find time for a conversation» with the patient's son. The patient's condition deteriorated, he was transferred to the intensive care unit. The son of the patient reported botulism to intensivists and asked them to contact the infectious disease hospital in Moscow, where his mother was, to confirm the diagnosis of botulism. The doctors refused and asked for the mother's patient summary which was provided the next day. Meanwhile, the patient deteriorated, fell into coma and was placed on ventilator. Intensivists took note of the diagnosis of botulism and consulted an infectious disease specialist who concluded that «the botulism manifestations are equivocal, but the disease cannot be ruled out». The infectious diseases specialist recommended laboratory tests for botulism, but the hospital laboratory had no facilities for their performance. Transfer to another hospital was not possible due to patient's condition. After considering the diagnosis, the doctors decided to start treatment with anti-botulinum serum. Further consultations of neurologists of Moscow Regional Hospital and Burdenko Neurosurgery Research Institute were organized. The specialists interpreted CT findings as «residual lesions» secondary to stroke which occurred 20 years ago (according to his history). According to both neurologists, the severity of the patient's condition was due to botulism. On the contrary, following a second consultation with the infectious disease specialist, stroke was diagnosed as the main diagnosis, while botulism was diagnosed as concomitant and questionable. Intensive therapy of stroke, injection of antitoxin serum and antibacterial therapy were unsuccessful, the patient's condition progressively deteriorated. Death occurred on Day 10 of hospitalization. The patient's body was sent to autopsy with 2 main diagnoses (recurrent brain infarction and botulism). The patient's wife recovered and was discharged from the infectious disease hospital on Day 10.

On autopsy the brain weighed 1300 g, was soft and elastic, with smoothed sulci and flattened gyri, the cerebellar tonsils had a distinct impressed furrow due to herniation into foramen magnum. The gray/white matter interface was distinct in all the areas, cortical thinning to 3 mm was observed. An area of grey encephalomalacia 3×2 cm with no clear boundaries was found in the left parieto-occipital lobe. The ventricles of the brain were dilated

но заключению которого «Клиническая картина ботулизма нечеткая, смазанная. Нельзя исключить ботулизм».

Инфекционист рекомендовал провести лабораторные тесты на ботулизм, однако лаборатория стационара не располагала такими возможностями. Перевод в другой стационар был невозможен, поскольку консилиумом врачей больной был признан нетранспортабельным.

В связи с ухудшением состояния больного было принято решение начать лечение противоботулинической сывороткой. В дальнейшем были организованы консультации неврологов МОНИКИ и НИИ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. Оба специалиста расценили данные КТ как резидуальный очаг, поскольку у пациента в анамнезе имелся инсульт 20-летней давности. По мнению обоих неврологов, тяжесть состояния больного была обусловлена ботулизмом. Напротив, по результатам повторной консультации инфекциониста, основным диагнозом был установлен инсульт, а ботулизм — сопутствующим и под вопросом.

Интенсивная терапия ОНМК, введение противоботулинической сыворотки и антибактериальная терапия не дали положительного эффекта, состояние больного прогрессивно ухудшалось. Смерть наступила на 10-е сутки пребывания в стационаре. Направляя труп на вскрытие, в посмертном эпикризе лечащий врач указал два основных диагноза: повторный инфаркт головного мозга и ботулизм. Жена пациента была выписана из инфекционного стационара на 10-е сутки с выздоровлением.

На вскрытии головной мозг массой 1300 г, мягко-эластической консистенции, борозды сглажены, извилины уплощены, на миндалинах мозжечка отчетливая борозда от вдавления в большое затылочное отверстие. Граница серого и белого вещества различима во всех отделах, кора истончена до 3 мм. В левой теменно-затылочной доле очаг серого размягчения 3×2 см без четких границ. Желудочки мозга расширены, в них значительное количество прозрачного ликвора, сосудистые сплетения спавшиеся, эпендима желудочков гладкая, блестящая. В подкорковых ядрах многочисленные мелкие кисты с серозным содержимым диаметром до 0,2 см. Артерии основания головного мозга с сужением просвета до 75% за счет атеросклеротических изменений интимы.

При гистологическом исследовании в ткани головного мозга обнаружены очаги некроза, множественные фуксинофильные шары, сетчатая деструкция вокруг сосудов, образование кистозных полостей, перичеселлюлярный и периваскулярный отек.

Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: Ишемический инфаркт

and contained a significant volume of clear liquor, vascular plexuses were collapsed and the ependyma of the ventricles was smooth and shiny. Numerous small cysts with serous fluid with a diameter of up to 0.2 cm were revealed in the subcortical nuclei. The brain base arteries had up to 75% luminal narrowing due to intimal atherosclerosis. Histological examination of brain tissue revealed necrotic foci, multiple fuchsinophilic spheres, reticular pattern destruction around blood vessels, formation of cystic cavities, pericellular and perivascular edema.

The main autopsy diagnosis was «Ischemic cerebral infarction; stenosing atherosclerosis of the brain base arteries with luminal narrowing up to 75% with underlying hypertension (eccentric myocardial hypertrophy with heart weighing 440 g, LV wall thickness 1.8 cm, RV wall 0.3 cm), atherosclerotic nephrosclerosis (weight of both kidneys 350 g, multiple subcapsular cysts and scars)». Complications included cerebral edema with brain stem herniation into foramen magnum, pulmonary edema, bilateral lower lobe segmental pneumonia. Surgical procedures performed: tracheostomy. Other diseases found: atherosclerosis of the aorta and its branches. Myocardial sclerotic foci, stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, 70% stenosis of the main trunk of the left coronary artery, 45% stenosis of the main trunk of the right coronary artery. Conclusion: the clinical and autopsy diagnoses are identical. The cause of death is ischemic stroke, complicated by cerebral edema with brainstem herniation.

Relatives of the patient filed a complaint with the Prosecutor's office. In their opinion, there was a delay in the diagnosis and treatment of botulism, which caused death of the patient. According to the results of the preliminary investigation, criminal case under Article 109, p. 2 of the criminal code was initiated. The witnesses were questioned, histology data requested, source medical files and various probing protocols were received.

A targeted expert examination of the medical care quality was done by an insurance medical organization in connection with a fatal outcome, no malpractice or medical errors was found. However, the expert, whose identification number was specified in the Care Quality Assessment Report, during the interrogation stated that he did not perform the assessment and the signature in this report did not belong to him.

The Morbidity and Mortality Commission concluded that adequate, timely and complete medical care was provided, and death was considered inevitable.

During the epidemiological investigation, food samples were taken in the patient's apartment and laboratory tests found botulinum toxin type «A» in a jar of law-salted cucumbers.

головного мозга; стенозирующий атеросклероз сосудов основания мозга с сужением просвета до 75%. Фон: Гипертоническая болезнь: эксцентрическая гипертрофия миокарда (масса сердца 440 г, толщина стенки левого желудочка 1,8 см, правого — 0,3 см); атеросклеротический нефросклероз (масса обеих почек вместе 350 г, множественные подкапсульные кисты и рубцы). Осложнения основного заболевания: отек головного мозга с вклиниванием стволовых структур в большое затылочное отверстие. Отек легких. Двусторонняя очаговая пневмония в нижних долях. Операция: трахеостомия. Сопутствующие заболевания: Атеросклероз аорты и ее ветвей. Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, стеноз основного ствола левой коронарной артерии — 70%, правой — 45%. Совпадение диагнозов.

Причина смерти — ишемический инсульт, осложнившийся отеком головного мозга с дислокацией стволовых структур.

Родственники пациента подали жалобу в прокуратуру. По их мнению, диагностика и лечение ботулизма проводились несвоевременно, что и привело к смерти. По результатам доследственной проверки было возбуждено уголовное дело по признакам преступления, предусмотренного ч. 2 ст. 109 УК РФ. Были допрошены свидетели, истребован гистологический архив, получена первичная медицинская документация и материалы различных проверок.

Страховой медицинской организацией в связи с летальным исходом была проведена целевая экспертиза качества медицинской помощи, по результатам которой дефектов и нарушений не выявлено. Однако эксперт, чей идентификационный номер был указан в акте экспертизы качества медицинской помощи, на допросе показал, что данную экспертизу не проводил, акт не составлял, а подпись в акте — это не его подпись.

Согласно заключению Комиссии по изучению летальных исходов (КИЛИ), медицинская помощь была оказана правильно, своевременно и в полном объеме, смерть признана непредотвратимой.

В ходе эпидемиологического расследования были отобраны пробы пищевых продуктов в квартире по месту жительства больного и проведены лабораторные испытания, по результатам которых обнаружен ботулинический токсин типа «А» и выявлен источник инфекции — банка консервированных малосольных огурцов.

Следствием по делу назначена комиссия судебно-медицинская экспертиза. Помимо вопросов о причине смерти, наличии дефектов

The investigation appointed a Commission for forensic medical examination. In addition to questions about the cause of death, the presence of defects in patient care, causing harm to health and cause-effect relationship, the experts were further asked about the indications for the transfer of the patient to a specialized infectious hospital and whether botulism could be the cause of a stroke, and stroke could be a complication and a direct consequence of botulism. Also, a question was raised, whose wording reflects two negative trends in the work of investigative bodies in the investigation of criminal cases involving improper provision of medical care. Verbatim formulation of the question was as follows: «Are there objective criteria to judge whether an antitoxin serum injection was given while the patient was alive or postmortem?» On the one hand, this question indicates a weak training of the investigator in the forensic examination [6]. Forensic examination of the timing of injection (antemortem or postmortem) is feasible as well as of any other damage, but at the same time the needle marks to be investigated were not specified. As for the timing of serum injection, it remains only to guess what specific signs could indicate it, and, most importantly, why would doctors inject the serum postmortem. Such an absurd wording reflects the other side of the problem: the investigator yielded to the patient's relatives persistently pushing the version of untimely (most likely postmortem) injection of the serum. Without bothering himself with the primary test of this version on the basis of general scientific knowledge, without consulting the experts, the investigator gave everything at the mercy of forensic experts as subjects of special knowledge, without worrying about the rationality of their work.

During forensic examination, the cause of death was the cornerstone. The presence of botulism in the patient seemed to be a proven fact, while the diagnosis of stroke, including CT findings, was questioned by several neurologists who examined the patient in the intensive care unit. The testimony of relatives and medical staff, as well as medical documentation, was not clear, since neurological symptoms were non-specific and could be caused by both stroke and botulism, and both diseases at once. Experts could not ignore the fact that the autopsy was conducted in the morgue of the same hospital where the death occurred, and in such a situation, the diagnosis of stroke would suit the administration of the hospital much more than botulism. Therefore, the histological re-examination has become crucial.

The forensic histological examination of brain tissue samples revealed the following. General brain tissue architecture is preserved. The arteries contain no blood or single red blood cells. Some veins and capillaries are filled with blood. The walls of the ar-

оказания медицинской помощи, причинении вреда здоровью и причинно-следственной связи, перед экспертами дополнительно были поставлены вопросы о наличии показаний к переводу пациента в специализированный инфекционный стационар и о том, мог ли ботулизм быть причиной инсульта, а инсульт — осложнением и прямым следствием ботулизма. Также был поставлен вопрос, формулировка которого отражает сразу две негативные тенденции, сложившиеся в работе следственных органов при расследовании уголовных дел, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи. Дословно формулировка вопроса имела следующий вид: «Имеются ли объективные критерии, позволяющие судить о прижизненности выполнения инъекции противоботулинической сыворотки?».

С одной стороны, такой вопрос говорит о слабой подготовке следователя в вопросах судебно-медицинской экспертизы [6]. В части прижизненности выполнения инъекции, как и причинения любого другого повреждения, судебно-медицинское экспертное исследование принципиально возможно, но в вопросе не указано, какой конкретно след от инъекции необходимо исследовать. Что касается прижизненности введения сыворотки в организм, то остается лишь догадываться, каковы могли бы быть его признаки, а главное — с какой целью медицинские работники стали бы вводить пациенту противоботулиническую сыворотку посмертно.

Абсурдная постановка вопроса характеризует и другую сторону проблемы — следователь пошел на поводу у родственников пациента, настойчиво излагавших в своих показаниях версию о том, что сыворотка вводилась несвоевременно, скорее всего, после смерти больного. Не утруждая себя первичной проверкой данной версии на основе общенаучных знаний, не проконсультировавшись со специалистами, следователь отдал все на откуп судебно-медицинским экспертам как субъектам специальных знаний, не заботясь при этом о рациональности использования их труда.

При проведении комиссионной судебно-медицинской экспертизы краеугольным камнем стал вопрос о причине смерти. Наличие у больного ботулизма представлялось доказанным фактом, тогда как диагноз инсульта, включая данные КТ, был поставлен под сомнение несколькими неврологами, осмотревшими пациента в отделении реанимации. Показания родственников пациента и медицинского персонала, как и медицинская документация, не внесли ясности, поскольку неврологическая симптоматика носила неспецифический характер и могла быть обусловлена как инсультом, так и ботулизмом, и обоими заболеваниями сразу.

teries and arterioles are thickened. Red blood cells rouleaux are seen in some places shaped like coin stacks (sludge). Around the vessels, gliocyte nuclei and neuronal bodies optically empty spaces were found (edema). White matter edema reflects tissue destruction with cyst formation. Most neurons are enlarged, rounded, pale (swelling). The nuclei of many neurons are pale, with fuzzy contours or are indistinguishable. The cell boundaries are also fuzzy. Scarce astro- and oligodendroglial cells (satellites) are adjacent to some cortical neurons. The main forensic histological diagnosis is Acute cerebral cysts (secondary to ischemic stroke, but not to botulism) complicated by pericellular and perivascular brain edema producing tissue destruction. The prevalence of swelling of brain neurons, satellite gliocytes presence. Focal purulent pneumonia. Pulmonary edema. Vascular congestion in all the lung vessels. Shock-induced pattern of renal blood flow. Uneven blood filling and swelling of the stroma of internal organs. Sludge of erythrocytes in the vessels. Fragmentation of cardiomyocytes. Additionally, perivascular sclerotic myocardial changes, arteriosclerosis, stromal sclerosis of internal organs, lymphoid tissue atrophy were noted.

The findings of the repeated histological examination left no doubt that the immediate cause of death was cerebral edema with the stem and cerebellar tonsil herniation into foramen magnum due to brain infarction. Macro- and microscopic signs of asphyxia which usually causes death in botulism were not revealed during autopsy and on histological examination.

According to the decision of the forensic medical examination commission, the patient management in the intensive care unit was adequate, there were no defects in the patient care, there was no causal relationship between the intensivist's activities and the death of the patient, no harm to the patient's health was caused by doctors.

This case reveals diagnostic challenges faced by intensivists and caused by:

- uncommon combination of two diseases affecting the nervous system;
- similarity in the mechanisms of neurological signs development and clinical manifestations of both conditions;
- limited yield of instrumental tests (CT) due to ischemic stroke in the past medical history;
- confronting opinions of specialists, whose diagnoses sounded contradictory;
- inability to perform laboratory test for botulism diagnosis;
- severe condition of patient preventing his transportation to a specialized hospital;
- negligence of attending, who could and should have obtain information about patient's suspected botulism, but did not take measures and timely inform the intensivists about the disease.

Эксперты не могли проигнорировать тот факт, что патологоанатомическое вскрытие проводилось в морге той же больницы, где наступила смерть, и в такой ситуации диагноз инсульта устроил бы администрацию больницы куда больше, чем ботулизм. Решающую роль сыграло повторное гистологическое исследование.

При судебно-гистологическом исследовании препаратов головного мозга: общий план строения сохранен. Артерии запустевшие или содержат единичные эритроциты (малокровие). Вены и некоторые капилляры переполнены кровью. Стенки артерий и артериол утолщены. Эритроциты местами слиплись в виде монетных столбиков (в состоянии сладжа). Вокруг сосудов, ядер глиоцитов и тел нейронов имеются оптически пустые пространства (отек). Отек белого вещества достигает степени деструктивного, т. е. разрушает ткань с образованием кист. Большинство нейронов увеличены в размерах, округлены, бледны (набухание). Ядра многих нейронов бледны, с нечеткими контурами или не определяются. Границы клеток также нечетки. Рядом с некоторыми нейронами коры находятся единичные астро- и олигодендроглиоциты (сателлитоз). Судебно-гистологический диагноз: Основной: Острые кисты головного мозга (проявления инсульта по ишемическому типу, но не ботулизма). Осложнения: Перичеллюлярный, периваскулярный отек головного мозга, достигающий степени деструктивного. Преобладание набухания нейронов головного мозга, сателлитоз. Очаговая гнойная пневмония. Отек легких. Полнокровие сосудов легких всех типов и калибров. Шоковая перестройка почечного кровотока. Неравномерное кровенаполнение и отек стромы внутренних органов. Сладж эритроцитов в их сосудах. Фрагментация кардиомиоцитов. Сопутствующие: Периваскулярный кардиосклероз. Артериосклероз. Склероз стромы внутренних органов. Атрофия лимфоидной ткани.

Данные повторного гистологического исследования не оставили сомнений в том, что непосредственной причиной смерти стал отек-набухание головного мозга с дислокацией стволовых структур и вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, что явилось следствием инфаркта головного мозга. Макро- и микроскопические признаки асфиксии, от которой наступает смерть при ботулизме, на секции и при гистологическом исследовании не выявлены.

Согласно заключению комиссионной судебно-медицинской экспертизы по материалам уголовного дела, тактика ведения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии была выбрана правильно, дефекты оказания медицинской помощи отсутствуют, причинно-следственной связи между дей-

Nevertheless, after receiving information about botulism from the patient's son, the on-duty intensivist did not contact the infectious hospital on his own, but organized an infectious diseases specialist consult the next day. After talking to the patient's son, in the evening of the same day, the intensive care unit doctors received a call from the patient's wife, who was in the infectious diseases hospital and reported her disease. The on-duty intensivist listened carefully, recorded and passed the information on to his colleagues, the head of the Department and other officials, which was later confirmed by the wife of the patient herself. As a result, the patient was examined by an infectious disease specialist, and the decision to start treatment with anti-bacterial serum was made a day before the wife's discharge from the infectious hospital was obtained. This decision was duly recorded in the medical records, which allowed the forensic medical expert commission to come to a categorical conclusion about the absence of illegal inaction of doctors, thereby refuting the version of the patient's relatives about the untimely provision of medical care.

The intensivists reasonably refused to transfer the patient to another hospital. According to p. 7 of the Order of medical care provision to adult patients in the infectious diseases approved by the Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of 31.01.2012 No. 69n [7], medical care to patients with infectious diseases in life-threatening acute conditions such as toxic shock, hypovolemic shock, brain edema, acute renal or hepatic failure, acute cardiac or respiratory failure should be provided in isolation wards, intensive care wards, intensive care units of general hospitals, as well as in the intensive care wards, intensive care units of the infectious diseases hospitals in compliance with the existing sanitary and anti-epidemic regulations. Thus, the transfer of the patient to a specialized infectious diseases hospital due to suspected botulism was not mandatory. In the current situation, transportation of the patient would entail an unjustified risk, and the alleged benefits of transfer did not justify the risk of possible complications.

Conclusion

This clinical case illustrates a number of important points in the practice of an intensivist:

1. The importance of a comprehensive history, especially an epidemiological history in suspected infectious disease. Any source, including patient's relatives, should be used.

2. Clinical independence of an intensivist. The intensivist should not completely rely on the attending physician. According to the established practice, in case of patient's transfer to the inten-

ствиями реаниматологов и смертью больного нет, вред здоровью пациента причинен не был.

В рассмотренном клиническом наблюдении врачи-реаниматологи столкнулись с объективными трудностями диагностики, которые были обусловлены рядом факторов:

- редкое сочетание двух заболеваний, поражающих нервную систему;

- сходство в патогенезе неврологической симптоматики и, как следствие, идентичность клинических проявлений двух нозологических форм;

- ограничение диагностической ценности инструментального обследования (КТ) за счет наличия ишемического инсульта в анамнезе;

- конфронтация мнений узких специалистов, при этом каждый из них исключил «свою» патологию в пользу заболевания иного профиля;

- отсутствие технической возможности провести лабораторную диагностику ботулизма;

- крайне тяжелое состояние и нетранспортабельность пациента;

- недостаточная активность лечащего врача, который мог и должен был располагать информацией о ботулизме, однако ничего не предпринял и реаниматологам об инфекционном заболевании своевременно не сообщил.

Тем не менее, получив от сына больного сведения о ботулизме, дежурный реаниматолог, хотя и не связался с инфекционным стационаром самостоятельно, но консультацию инфекциониста в течение суток (утром следующего дня) организовал. После беседы реаниматолога с сыном больного, вечером того же дня, в отделение реанимации поступил звонок от жены пациента, находившейся в инфекционном стационаре, которая сообщила о своем заболевании. Дежурный реаниматолог внимательно выслушал, записал и передал информацию по смене, а также заведующему отделением и должностным лицам, что впоследствии подтвердила и сама супруга больного. В результате пациент был осмотрен инфекционистом, и решение о начале лечения противоботулинической сывороткой было принято за сутки до предоставления выписки из инфекционного стационара. Данное решение было надлежащим образом зафиксировано в медицинской документации, что позволило судебной-медицинской экспертной комиссии прийти к категоричному выводу об отсутствии противоправного бездействия врачей, опровергнув тем самым версию родственников больного о несвоевременном оказании медицинской помощи.

Анестезиологи-реаниматологи обоснованно отказали родственникам пациента в переводе в другой стационар. Согласно п. 7 Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях, утверждено-

сive care unit, he is assigned to the attending physician, while the intensivists carry out the symptomatic treatment coordinated with the attending physician. However, an adequate and effective intensive care cannot be carried out without a comprehensive differential diagnosis. The intensivist continuously monitors the patient and maintains his/her vital functions, which is the main goal of hospitalization in the ICU. During this monitoring, the intensivist makes the diagnosis, outlines the strategy of management and is exposed to professional risks (medical error, criminal prosecution, etc.) no less than the attending physician.

3. Observance of deontology in communication with patient's relatives. In this case, the initiation of criminal proceedings was caused by improper behavior of the attending physician and the neurologist on duty, who did not listen to the patient's son, ignored the information about botulism transmitted to them and insisted that his father only had a stroke (which can be traced from the testimony of the doctors). From the beginning the patient's son had a confrontational style of behavior which is easily explainable. During the previous 2 days his parents were hospitalized, and each of them was initially denied hospitalization by the ambulance service. A person who has come at night from Moscow to the Moscow region in order to share an important information with the doctor would not readily understand why the doctor on duty sends him to the attending doctor, and the latter has no time for a conversation. It turned out later that 6 months prior these events the patient's daughter aged 28 years died in the same neurology unit with the same diagnosis of stroke which was not confirmed on autopsy (the cause of death not revealed). No wonder a person with negative experiences with the health care system eventually appealed to the Prosecutor's office. In the light of the heated discussions about the need to admit relatives of patients to the intensive care units, the relevance of ethical and deontological aspects for practicing intensivists increases significantly. On the one hand, the society demands to organize and provide visits to resuscitation patients by relatives, and on the other hand, the state authorities supporting these appeals have not created the necessary legal framework at the moment. Letter of the Ministry of health of Russia from 30.05.2016 №15-1/10/1-2853 «On the rules of visiting the patients in the intensive care units to relatives» [8], the only document concerning this issue, consists of 10 items, which cannot be considered exhaustive. The international tendency to «open» the intensive care units is obvious [9], and therefore the intensivists should be ready to communicate with relatives of patients.

го Приказом Минздравсоцразвития России от 31.01.2012 №69н [7], медицинская помощь больным инфекционными заболеваниями с жизнеугрожающими острыми состояниями, в том числе с инфекционно-токсическим, гиповолемическим шоком, отеком-набуханием головного мозга, острыми почечной и печеночной недостаточностями, острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, оказывается в боксах, палатах (блоках) интенсивной терапии, реанимационных отделениях многопрофильной больницы, а также в палатах (блоках) интенсивной терапии, реанимационных отделениях инфекционной больницы с соблюдением установленных санитарно-противоэпидемических норм.

Таким образом, перевод пациента в специализированный инфекционный стационар, в связи с подозрением на ботулизм, не был обязательным. В сложившейся ситуации транспортировка больного повлекла бы неоправданный риск, а предполагаемая польза от перевода в другой стационар не оправдывала риск возможных осложнений.

Заключение

Рассмотренное клиническое наблюдение наглядно иллюстрирует ряд важных моментов в практической деятельности врача-реаниматолога:

1. Важность полноценного сбора анамнеза, особенно эпидемиологического анамнеза при подозрении на инфекционное заболевание. При этом следует учитывать и принимать во внимание информацию, поступившую из любого источника, в том числе от родственников пациента.

2. Клиническая самостоятельность реаниматолога. Врачу-реаниматологу не стоит полагаться во всем на лечащего врача, его добросовестное поведение и работу. По сложившейся практике, в случае перевода пациента в реанимационное отделение за ним закрепляется лечащий врач-специалист, при этом реаниматологи проводят посиндромную терапию, согласованную с лечащим врачом. Однако проведение адекватной и эффективной интенсивной терапии не может осуществляться в отрыве от дифференциальной диагностики, особенно при неясном диагнозе. Реаниматолог осуществляет постоянное интенсивное наблюдение больного, которое, наряду с протезированием витальных функций организма, и является основным показанием к госпитализации в ОРИТ. В процессе такого наблюдения реаниматолог осуществляет диагностический поиск, определяет лечебную тактику и в этой связи подвергается профессиональным рискам (врачебная ошибка, уголовное преследование и т. п.) не в меньшей степени, чем лечащий врач.

3. Соблюдение деонтологии в общении с родственниками пациента. В данном случае к возбуждению уголовного дела привело ненадлежащее поведение лечащего врача и дежурного невролога, которые не выслушали сына пациента, игнорировали переданные им сведения о ботулизме и без необходимости настойчиво внушали ему, что у его отца имеет место только инсульт (прослеживается по показаниям самих врачей). Поведение сына больного с самого начала носило конфликтный характер, что несложно объяснить объективными причинами. В течение двух дней были поочередно госпитализированы его мать и отец, при этом каждому из них первоначально было отказано в госпитализации службой скорой помощи. Человеку, приехавшему ночью из Москвы в Московскую область с целью сообщить врачу важную, по его мнению, информацию, непросто понять, почему дежурный врач отправляет его к лечащему врачу, а у того не находится нескольких минут для беседы (тем более, что обязанности лечащего врача исполнял заведующий неврологическим отделением). Позже выяснилось, что за полгода до этих событий в том же неврологическом отделении в возрасте 28 лет умерла дочь пациента (сестра сына), которой также был поставлен диагноз инсульта, в дальнейшем не подтвержденный (причина смерти из материалов дела не ясна). Неудивительно, что человек, отягощенный таким негативным опытом общения с системой здравоохранения, в конце концов обратился в прокуратуру. В свете обострившихся дискуссий о необходимости допуска родственников к пациентам, находящимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, актуальность этического-деонтологических аспектов для практикующих реаниматологов существенно возрастает. С одной стороны, общество требует организовать и обеспечить посещение родственниками реанимационных больных, а с другой стороны, органами государственной власти, поддерживающими эти призывы, на данный момент не сформирована необходимая нормативно-правовая база. Письмо Минздрава России от 30.05.2016 №15-1/10/1-2853 «О правилах посещения родственниками пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» [8] — документ, регламентирующий допуск родственников пациентов в отделение реанимации — состоит из 10 пунктов, содержание которых нельзя признать исчерпывающим. Наблюдается международная тенденция к «открытию» реанимационных отделений [9], в связи с чем реаниматологи должны быть готовы к общению с родственниками больных.

Литература

1. Ст 2 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»
2. Баринов Е.Х., Сундуков Д.В. Анализ врачебных ошибок в медицинской практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 79–80. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-2-79
3. Косухина О.И., Каченкова Е.С., Германов Г.Н., Збруева Ю.В. Ятрогения в реанимационной практике. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 23–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-23-27
4. Ромодановский П.О., Ковалев А.В., Баринов Е.Х. (ред.) Ненадлежащее оказание медицинской помощи. Судебно-медицинская экспертиза: учебное пособие. М.: Гэотар-Медиа; 2018: 144. ISBN: 978-5-9704-4301-9
5. Пашиный Г.А., Ившин И.В. Профессиональные преступления медицинских работников против жизни и здоровья. М.: Медицинская книга; 2006: 196.
6. Баstryкин А.И. Противодействие преступлениям, совершаемым медицинскими работниками: проблемы и пути их решения. *Вестник Академии Следственного комитета Российской Федерации*. 2017; 1: 11–14. ISSN: 2410-7638
7. Порядок оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях, утвержденный Приказом Минздрава России от 31.01.2012 №69н.
8. Письмо Минздрава России от 30.05.2016 №15-1/10/1-2853 «О правилах посещения родственниками пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии».
9. Сапаров А.И., Сазонов В.Г., Тобылбаева З.С., Карина Г.Б., Курочкин М.Н., Беремжанова Д.К., Мұстафа А.З. Первое успешное внедрение семейно-ориентированной медицинской помощи в отделении интенсивной терапии детского стационара Республики Казахстан (сообщение). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 21–25. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-21-25

Поступила 30.10.19

References

1. Article 2 No. 323-FL «On the basics of health protection of citizens in the Russian Federation»
2. Barinov E.Kh., Sundukov D.V. Analysis of Doctors' Errors in Medical Practice. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (2): 79. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2012-2-79
3. Kosukhina O.I., Kachenkova E.S., Germanov G.N., Zbrueva Y.V. Iatrogenesis in the Intensive Care. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 23–27. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-23-27
4. Romodanovskij P.O., Kovalev A.V., Barinov E.Kh. (Ed.) Inadequate care. Forensic medical examination: a training manual. M.: Geotar-Media; 2018: 144 [In Russ.].
5. Pashinyan G.A., Ivshin I.V. Occupational crimes of health workers against life and health. M.: Medical book; 2006: 196 [In Russ.].
6. Bastrykin A.I. Counteraction to crimes committed by medical workers: problems and solutions. Bulletin of the Academy of the Investigative Committee of the Russian Federation. *Vestnik Akademii Sledstvennogo komiteta Rossijskoj Federatsii*. 2017; 1: 11–14 [In Russ.].
7. The procedure for providing medical care to adult patients with infectious diseases, approved by Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated 01.31.2012 No. 69n [In Russ.].
8. Letter of the Ministry of Health of Russia dated May 30, 2016 No. 15-1/10/1-2853 «On the rules for visiting relatives of patients in intensive care units» [In Russ.].
9. Saparov A.I., Sazonov V.G., Tobylbaeva Z.S., Karina G.B., Kurochkin M.N., Beremzhanova D.K., Mұstafa A.Z. The First Successful Implementation of Family-Centered Health Care in Pediatric Intensive Care Unit in Republic of Kazakhstan (Report). *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology*. 2019; 15 (6): 21–25. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-21-25

Received 30.10.18

Различные исходы энцефалита, вызванного Herpes Simplex Virus (клинические и ЭЭГ наблюдения)

М. Дробни¹, Д. Кркошка^{1,2}, Г. Соболева¹, М. Бабушик^{1,2}, С. Учнова¹,
Б. Дробна Саниова¹, Л. Тулейова¹, Д. Прядка³

¹ Клиника анестезиологии и интенсивной медицины, медицинский факультет им. Я. Ессениуса,
Братиславский университет им. Я. Коменского,
Словацкая Республика, 03659, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2

² Клиника инфектологии и медицины путешествий, медицинский факультет им. Я. Ессениуса,
Братиславский университет им. Я. Коменского,
03659, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2

³ Словацкая Республика, 92101, г. Пьештяны, ул. Шерера, д. 38

Different Fate of Herpes Simplex Encephalitis (Clinical and EEG Cases Report)

Michal Drobny¹, Dušan Krkoška², Gabriela Sobolová¹, Martin Babušík²,
Silvia Učňová¹, Beata Drobna Sániová¹, Lenka Tulejová¹, Daniel Priadka³

¹ Clinic of Anaesthesiology and Intensive Medicine, Comenius University in Bratislava
Jessenius Faculty of Medicine in Martin, University Hospital in Martin,
2 Kollarova Str., 03659 Martin, Slovak Republic

² Clinic of Infectiology and Travel Medicine, Jessenius Faculty of Medicine in Martin,
Comenius University in Bratislava,
2 Kollarova Str., 03659 Martin, Slovak Republic

³ Adamed,
38 Scherera Str., 92101 Piešťany, Slovak Republic

Резюме

Провели клинические и ЭЭГ-обследования 2 пациентов с острым энцефалитом, вызванным вирусом простого герпеса (ЭВВПГ): М. Б., 23-летняя женщина, получавшая лечение на дому по поводу тяжелого органического психосиндрома, постоянный уход за которой осуществляла медсестра, и Л. Й., 16-летняя пациентка, на 3-м году жизни перенесшая ЭВВПГ, который перешел в аутоагрессивную форму, напоминавшую энцефалит Расмуссена, с эпилептическим статусом в виде длительной парциальной эпилепсии. Проанализировали ранние и поздние исходы.

Данные ЭЭГ статистически обработали с использованием «спектрального анализа мощности» и трехмерного цветного картирования, позволяющего выявить топическую локализацию отдельных диапазонов частот ЭЭГ-кривых и измерить межнейронные связи в продольном и поперечном направлениях с помощью определения средней когерентности (показателя межнейронных связей).

На 9-м году жизни Л. Й. перенесла ветряную оспу с выраженными высыпаниями на коже и повышением температуры тела. При этом у нее выявили уменьшение высокоактивных изменений на ЭЭГ и клинической симптоматики, в том числе фокальной. Данное уменьшение произошло на фоне применения анестетика тиопентала и болюсного введения кортикостероидов, а также приема амантидина сульфата.

При осмотре во время самостоятельной ходьбы у Л. Й. обнаружили центральный монопарез правой нижней конечности, а также — 4–5 коротких миоклонических спазмов в суставах рук при приведении, в сочетании с непроизвольными выкриками, напоминающими крик осла, глубокими вдохами и выдохами. Больная находилась при этом в полном сознании. По данным МРТ выявили область гиперинтенсивного сигнала парасагитально на левой стороне двигательного центра, по данным ЭЭГ — признаки эпилептогенной активности в области прилежащего рубца. По результатам сравнения последней ЭЭГ пациентки Л. Й. с ЭЭГ ее гомозиготной сестры патологической активности не выявили — записи были схожи.

Обе пациентки выжили на фоне длительного противовирусного лечения, интенсивной терапии, направленной на защиту нейронов головного мозга, эффект которой был доказан в динамике по данным классического и статистического анализа ЭЭГ.

Поздние исходы у обследованных пациенток были диаметрально противоположными. Пациентка Л. Й. окончила 9-ти летнюю среднюю школу с хорошими результатами. Пациентка М. Б. была посте-

Адрес для корреспонденции:

Беата Дробна Саньева
E-mail: beata.saniova@uniba.sk

Correspondence to:

Beata Drobna Sániová
E-mail: beata.saniova@uniba.sk

пенно мобилизована, несмотря на клинические признаки постэнцефалитной энцефалопатии с недостаточным ответом на нейролептики и седативные средства. После получения согласия родителей ее перевели в областную больницу.

Ключевые слова: ЭЭГ; энцефалит; спектральный анализ мощности; картирование мозга; HSV1; HSV2; энцефалит; вирус простого герпеса

Summary

We followed clinical and EEG examinations of two patients with herpes simplex encephalitis (HSE) in acute condition along with monitoring their early and late outcomes. Patients: M. B., 23-year-old female, who completed home treatment as a severe organic psycho-syndrome, reliant on nursing care, and L. J., now 16-year-old female patient, whose HSE in the 3rd year of her life went into auto-aggressive Rasmussen encephalitis-like condition with epileptic status in the form of Epilepsia partialis continua (EPC).

The EEG signal was statistically processed using «power spectral analysis» with color maps 3D BM showing the performance of individual frequency bands topographically and the measurement of connectivity in longitudinal and transversal direction by means of the mean coherencies — indexes of connectivity.

On the 9th year of L. J. life when she overcame varicella with a significant eruption of the skin and high temperature the highly active EEG patterns were attenuated both graphically and clinically with a significant reduction in focal epilepsy. The latter was affected by a total thiopentotal anesthesia and bolus corticotherapy, as well as amantadine sulphate.

This patient exhibited central right lower limb mono-paresis in a selfstanding walk and 4–5 short myoclonic abduction cramps in arm joints associated with vocalized «hee-haw», deep inspiring and expiring in full consciousness. MRI proved hyperintense area parasagittally on the left side of the centromotor region and EEG with epileptogenic grapho-elements in adjacent scar. We compared the last sample of the EEG signal to the EEG patterns of her homozygous sister and found them identical with no pathological graphoelements.

These patients survival was the result of continuing anti-viral treatment, intensive medical and nursing care aimed to protect neural cells in the brain, the effect of which was longitudinally monitored by classic and statistical EEG signal analysis.

The late outcome of these patients was diametrically different. L. J. graduated from the 9-year primary school with good results. M. B. was progressively mobilized, despite the clinical signs of severe alterations of psychic sphere as a result of postencephalitic encephalopathy with insufficient response to neuroleptics and sedatives. After parents' agreement received she was transferred to the regional hospital.

Keywords: EEG, encephalitis, power spectral analysis, brain mapping, HSV1, HSV2, Herpes Simplex Encephalitis

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-41-51

Introduction

Herpes simplex virus of Type 1 labialis causes meningo-encephalitis, which is usually located in the fronto-temporal area and is commonly haemorrhagic with poor prognosis and comparatively high lethality [1]. Herpes simplex — Type 2 genital infection causes aseptic recurrent Mollaret's meningo-encephalitis with fair prognosis [2]. Clinical characteristics include: headache, fever with seizures, and disorders of consciousness. Epilepsia partialis continua — status epilepticus of focal motor seizures was usually identified in the 1980s as subacute / chronic viral encephalitis, caused by Eastern subtype tick-born arbovirus. Several viruses including herpes simplex virus-1 (HSV-1) served as etiological factors inducing non-specific grapho-elements in the EEG signals acquired from the area of centro-motor cortex of the contra-lateral hemisphere [1]. Localization of HSV-1 affected regions occurs in orbito-frontal and allocortical temporal areas and is associated with disorders of smell and taste, hallucinations, behavioral disorders, complex partial seizures, dysphasia, hemiparesis,

hemianopsia. CT and MRI render a diagnostic support exposing haemorrhagic necrosis, confirmed by cerebrospinal fluid examination. Polymerase chain reaction (PCR) as a specific genetic proof of HSV-1 copies represents a helpful ancillary investigation. Treatment includes antivirals including acyclovir, amantadine sulfate, amantadine chlorate. Acyclovir is admitted as a basic medication in i.v. infusion at 10 mg/kg for 1 hour in adults. Without this treatment, viral load leads to a rapid lethal outcome in approximately 70% of cases. Survivors suffer from severe neurological and psychiatric disorders [3]. Serological evidence is a slow but specific ancillary test, and the virological investigation represents another very slow test. Even with specific treatment, HSE is fatal in the 1/3 of cases, with severe neurological defects, and more than 50% patients survive. The survivors recover with mild neurological defects, only a small sample of survivors (2.5%) retain normal brain functions [4].

Many cases of amnesia originate in HSE [5]. Timely treatment in 48 hours of initial symptoms improves the chances of better results. Treated patients rarely have recurrent HSV-1 infection in a few

weeks or months. There is evidence that aberrant inflammation induced by HSV-1 may result in granulomatous inflammation in the brain that is sensitive to glucocorticoids [6]. Although HSV-1 infection is contagious, HSE itself is not contagious. Other viruses (HSV-6, varicella zoster virus-VZV, Epstein-Barr virus — EBV, cytomegalovirus — CMV, coxsackievirus, and others) can cause similar symptoms of encephalitis, and it even occurs more easily. In intensive treatment of HSE we apply stringent neuroprotective principles and treatments [7, 8]. Histopathologic analysis provides specific data on structural changes in the the brain, but these alterations are not critical enough to be considered as the only criteria enabling differential diagnosis between HSE and Rasmussen encephalitis [9–14].

One of the helpful screening methods useful for HSE diagnosis is electroencephalography (EEG). Brain structures generate EEG signal in intracellular (microtubules) and extracellular oscillators (electrical and mediator-controlled synapses) of hemispheric gray matter. Electroencephalogram is defined as an alternating type electrical activity that is recorded from the surface of the scalp and is taped by electrodes coated with conductive medium.

In the EEG analysis we used the Neuron Spectrum AM program, where we evaluated the EEG signal not only visually (classic approach), but also using power spectral analysis (topographic mapping of brain activity, the 3D brain mapping, BM). We finally use coherence as a conjunctivity index in color brain maps, where particular bipolar connections are evaluated by color lines. In the case study we analyze the EEG signal of two HSE patients as sporadically occurring inflammatory brain disease. For quantitative assessment of EEG we have been using power spectral analysis representing a powerful analytical tool that allows determining the spectrum or spectral power density of an EEG signal. The mathematical method extends the diagnostic possibilities of the medical doctor and extends his/her knowledge gained through the visual evaluation of the registered EEG signal.

Topographic brain mapping (3D BM) that visualises EEG analysis results in spatial «distribution — raster» of the brain electrical activity. The essence of 3D BM lies in encoding of numerical values of the signal into color scale by its iterative interpolation as well as in the areas, where the signal values is not measured. The distribution of the electrodes on the head is in the international 10/20 system. The use of 3D BM is of significance for those variables that are not directly within the analogue waves of the EEG signal in the viewed time window visible to a naked eye because they are interferentially hidden in another rhythm [15, 16]. The basal rhythms of the EEG signal are computed by signal filtration, coherence, or frequency, and are transformed, in a mysterious way, into fundamental brain functions — attention,

multimodal coordination, conscious awareness. It is advertised to support the assumption that the physiological mechanisms responsible for the brain rhythms play crucial role in facilitation of some cognitive operations [17]. They are either calculated from the signal and are not recognizable by the physician (frequency spectra, relative spectrum) when analysing the analogue EEG signals, or they are generated by recalculation of the frequency from the pairs of electrodes — coherence, that is relevant to the observation of brain plasticity — regeneration of cerebral activity after ischemic stroke, brain bleeding, or tumor post-surgery and other neurosurgical procedures. Detection of inflammation represents another important area of 3D BM in EEG application [18].

Clinical Cases

M. B., a 23-year-old female patient, admitted at the neurological department of the regional hospital on 26/11/2017 with signs of psychomotor agitation-hyperactive delirium, amnesia, logorrhoea, nausea, high temperature, and headache. Upon admission, a contrast-assisted CT scan was executed with negative results. Lumbar puncture revealed possible serous neuro-infection (protein: 0.7 g / l, leucocytes 105/76% Ly), CRP below 5, Leu 14.3, FW 8 / 16, pro-calcitonin 0.1, toxicology was negative. Within the therapy: cefotaxim 4g, acyclovir 500 mg, mannitol 20%, tiapridal, alprazolam, diazepam. When she was admitted to the Clinic of Infectology and Travel Medicine of JFMED CU and UHM in Martin, the patient was soporous, GCS 8 points, non-cooperating, provided painful exclamation to various sounds, meningeal neck opposition was not present, ocular bulbs remained in the middle position, exhibited isocoria, miotic pupils, with no any other patterns of deficiency of cranial nerves. Nose and ears exhibited no spout, there was evidence of a regular heart beats, eupnoea, breathing was clean and vesicular throughout, no symptoms and signs of sudden abdominal event, permanent urinary catheterization showed clear urine, lower limbs were without swelling and signs of deep venous thrombosis. On admittance, the body temperature was 37.1°C, blood pressure 120/60, HR: 86 / min, SpO₂: 93%. The attending physician determined serous encephalitis syndrome on the admission. Based on this conclusion, empirical parenteral anti-inflammatory treatment continued, and acyclovir, cefotaxim, anti-oedema treatment (dexamethasone, mannitol) were initiated.

MRI brain examination — native and post-contrast in T2, FLAIR demonstrated hyper-intensive cortical-subcortical bilateral frontal-inferior, temporal-anterior-medial regions, v. s. in herpes encephalitis. After administration of the contrast agent, the meninges were routed and enhanced frontal-temporal bilateral. The middle line structures were not shifted, and infratentorial structures were without morphologic changes in the brain tissue.

After receiving the patient on INF-ICU, we performed an electroencephalographic examination (fig. 1) using power spectral analysis (fig. 2). The records were evaluated in reference, transversal and longitudinal montages.

In the reference connection (fig. 1):

In some locations, especially in (CZ–C4), there is a continuous, long — lasting beta activity with a relatively low

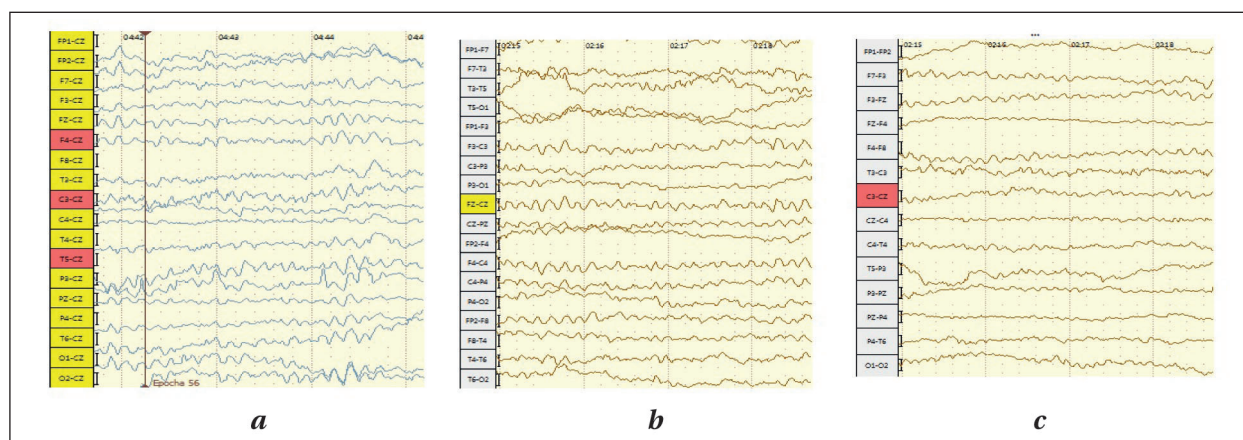


Fig. 1. EEG, M. B., 23-year-old female patient.

Note. *a* — the REF montage with the bilateral spindle of 6.5 Hz. theta activity and maximum AP in Cz-Pz with dispersion of delta waves. The grafo-elements are not positioned as continuous, long-lasting rhythms, but as short episodes or delta waves dispersion without the formation of epilepto-morphic or epilepto-genic complexes. *b* — the longitudinal connection shows similar grapho-elements in the EEG signal. *c* — the transversal connection shows the dispersion of theta and delta waves.

amplitude. In other connections (longitudinal and transversal wiring, fig. 1, *b, c*) delta activity (namely in fig. 1, *c*) with high amplitude and frequency of 3.5 Hz is present, and there is a low voltage fast activity in this EEG sample (LVFA). High performance theta (fig. 1, *b*), except for the rear temporal area on the right, indicates for the possible extinction

of EEG theta rhythm focal point in the right posterior temporal region (fig. 2, *a-right*)

Further, the EEG examination was executed using power spectral analysis (figs. 1, 2). The records were evaluated in reference, longitudinal and transversal montages, and the results of the analysis in the last two montages were identical.

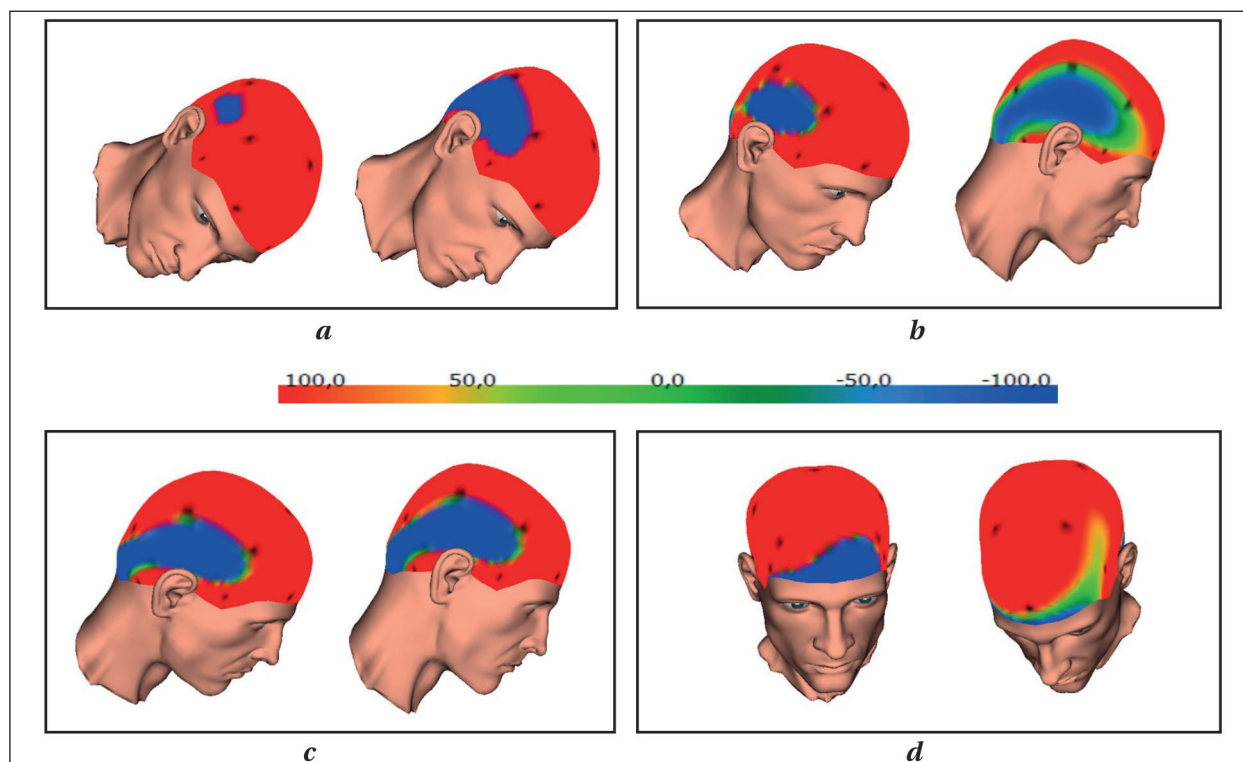
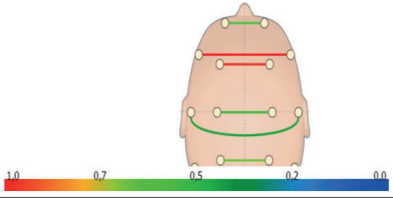
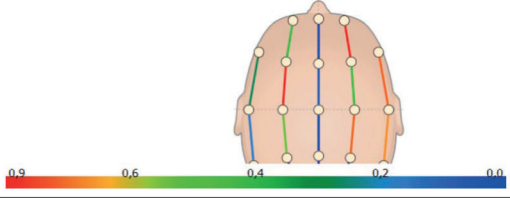
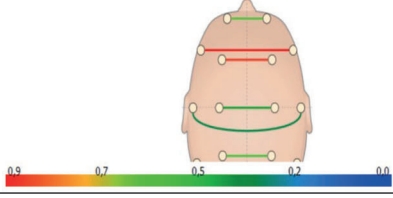
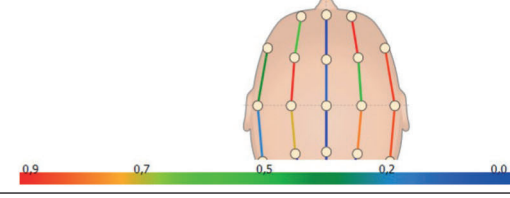
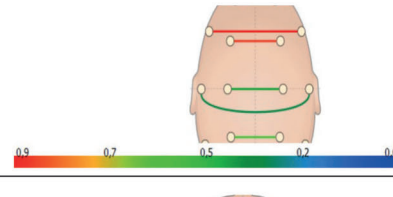
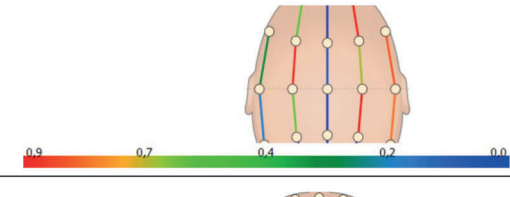
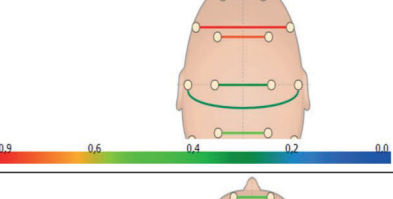
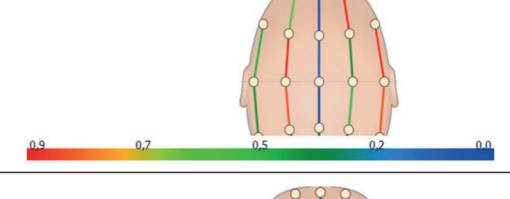
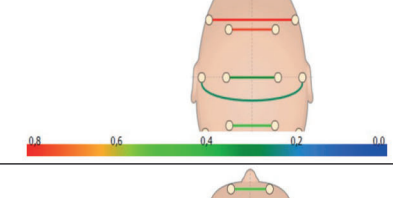
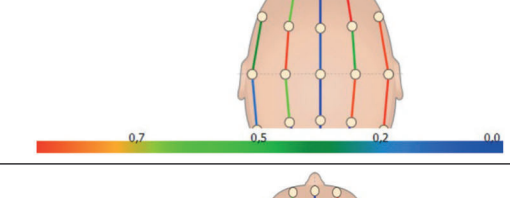
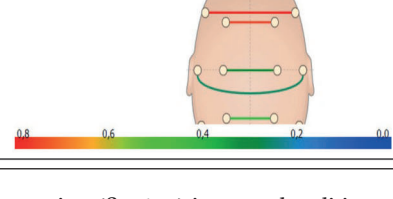
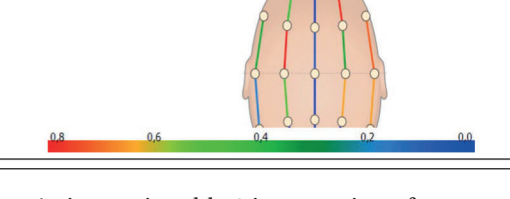


Fig. 2. M. B., 23-year-old female patient, power spectral analysis.

Note. *a-left* — REF montage. Total performance — power of the delta-rhythm (Closed eyes). High delta performance almost over the entire neuro-cranium except a small region in posterior temporal right. The color scale below the picture illustrates power. *a-right* — power of the theta-rhythm (Closed eyes). Extinction of theta activity backward temporally to the right does illustrate extinction focus structure. *b-left* — REF montage. Total performance — power of the alpha-rhythm with a defect in right posterior temporal region. *b-right* — performance of gamma rhythm with a wide defect in the right temporal region. *c-left* — REF montage. Total performance — power of the beta-LF-rhythm. *c-right* — performance of the beta — HF-rhythm. Both frequencies indicate similar extinction in the right temporal regions. *d-left* — total power of beta HF rhythm in longitudinal montage. *d-right* — power of the gamma rhythm in the transversal montage.

Table 1. Mean coherence in transversal (interhaemispheric) and longitudinal (anterior-posterior) connections, M. B., 23-year-old female patient.

Rhythms	Figurs in different connections	
	Transversal	Longitudina
Alpha		
Beta HF		
Beta LF		
Gamma		
Delta		
Theta		

In the reference connection (fig. 1, *a*) in some localities, especially in CZ–C4, continuous long — lasting beta activity with a relatively low amplitude is present. In other connections (longitudinal and transversal connections fig. 1, *b, c*), delta activity (fig. 2, *a – left*) and desynchronized low voltage fast activity (LVFA) were present in some connections.

Coherences of EEG signal demonstrate connection between two points covered by two EEG electrodes. Quantitative EEG signal evaluation is presented in table 1 that demonstrates very prae-frontal and centro-motor connections, whereas retro-rolandic and biparietal ones are lower in all frequency bands. There is a posterior decrease in connectivity of both haemispheres.

As it is seen in table 1, the decreased mean coherence in fronto-polar, parietal, and occipital regions is evident in any band (line green colour).

As it seen in table 1 interruption of connectivity is evident in left temporal region and in all vertex montages (blue colour lines). Light disconnections in prae-fronto-centromotor right haemisphere (green colour lines) and in centro-motor-parietal (right gamma rhythm, green colour lines) have become evident.

Follow-up of cerebro-spinal fluid (CSF) confirmed the progression of laboratory signs of neuroinfection. It is clear from the EEG record that the assumed inflammation is characterized by disseminated irritation and destruction signaling associated with a high-power theta frequency and the visible disappearance of theta rhythm in the right posterior temporal area without significant epileptogenic organization of the specific grafo-elements typical for HSV-1 encephalitis with no symptomatic epileptic seizures.

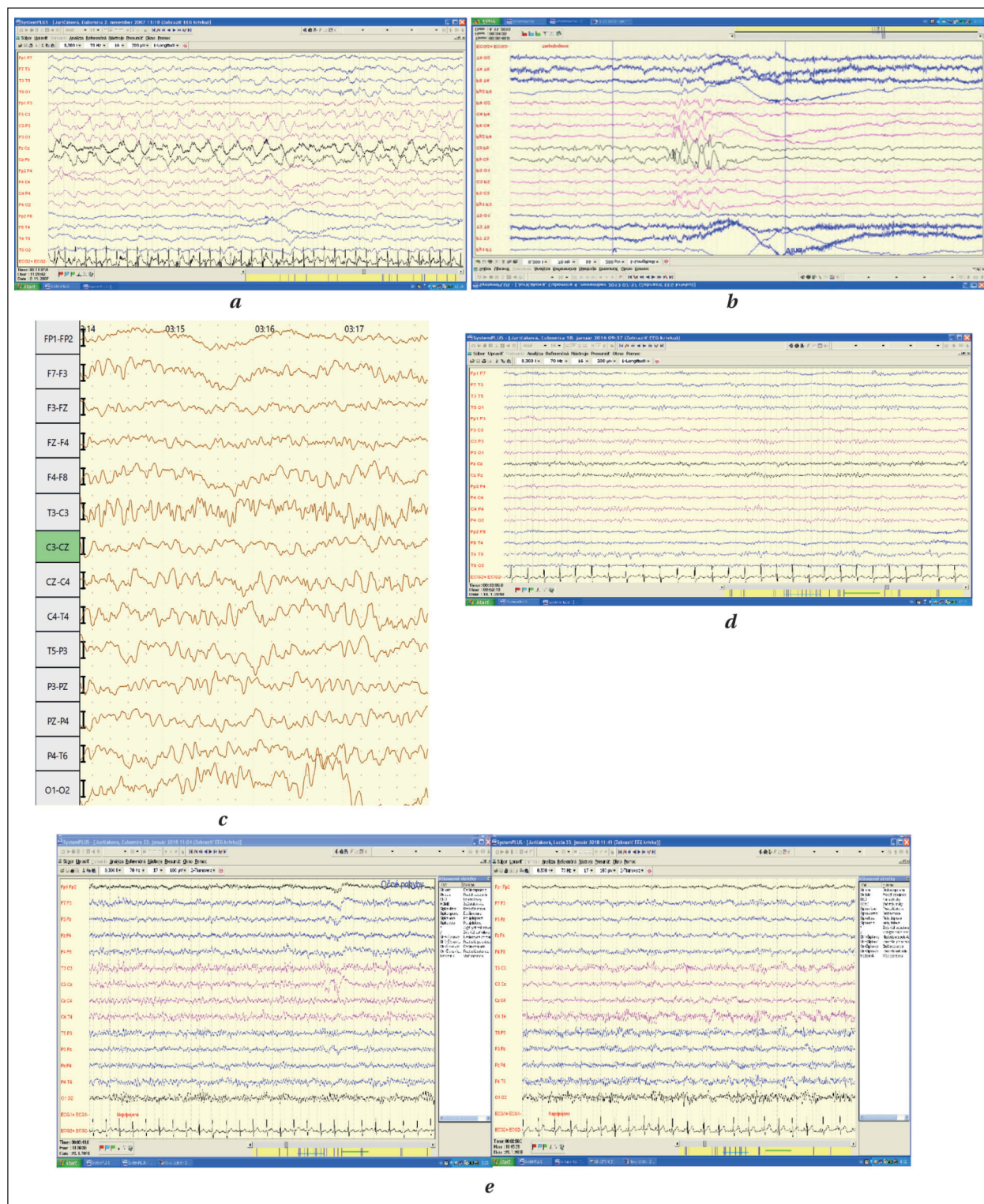


Fig. 3. EEG, Patient L. J. and the healthy twin.

Note. *a* — 4-year-old, 2007, the 1st attack of HSV-1 (HSE): longitudinal montage with EPC status epilepticus (Koshevnikov) on the right half of the body. *b* — 9-year-old, epileptic discharges primary in vertex widespread bilateral parasagittal predominantly to left — transversal montage — 04.11.2013. *c* — 9-year-old, after acute HSE, which provoked RLE. At the stage of VZV varicell-zoster infection and with traces of EBV, CMV in cerebrospinal fluid. Transversal montage with distinct focal activity of epileptogenic beta spikes and sharp theta waves in T3–C3, C4–T4 leadings, over time with Levetiracetam, Timonil-retard, Rivotril, but Phenytoin-free treatment — 14.06.2013. *d* — L. J. — 12-year-old, January, 2016, treatment with Phenytoin, Levetiracetam, Timonil retard (Rivotril omitted) — longitudinal montage. EEG signal free of pathologic morphs. *e* — L. J. — 14-year-old HSV1-RLE — left and L. J. — 14-year-old-right, her healthy homozygous sister, 23.01.2018.

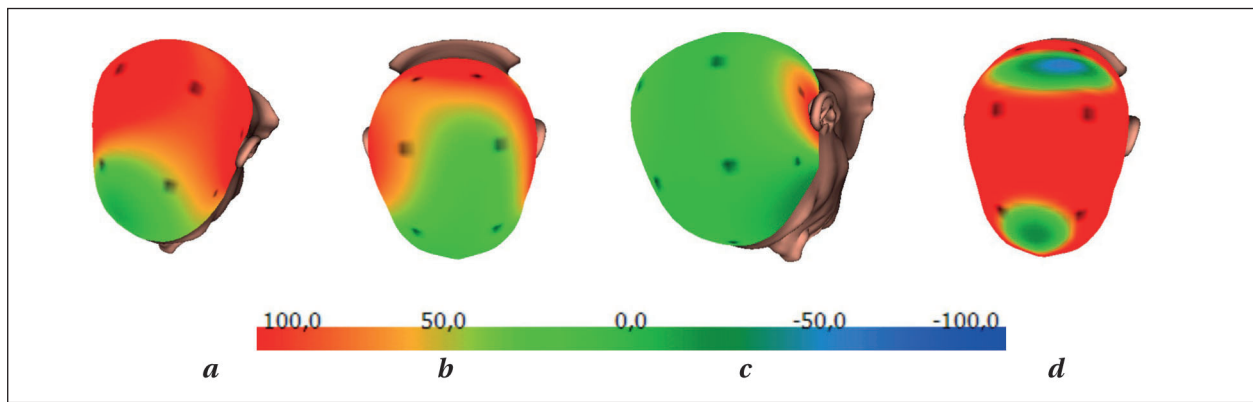


Fig. 4. L.J., 9-years-old child patient, power spectral analysis, 3D BM of the EEG on the fig. 3 c, 4s lasting sample.

Note. *a* — alpha-rhythm shows the dominance in the occipito-temporo-parietal region suggesting a lucid aware consciousness with closed eyes and psycho-relaxation. *b* — theta-rhythm dominates bilaterally temporally with occipital-raster penetration, suggesting localization of a possible epileptogenic aggregate. *c* — delta rhythm is delimited to the left small temporal region, but its power over the predominant part of the neurocranium is low — green colour. *d* — beta HF covers in 3D BM almost the entire neurocranium, except for the oval occipital defect and the round green defect frontal predominantly right.

The HSV-1 specific PCR assay confirmed the expectedly high 50,000 copies of HSV-1 DNA. The treatment of acute HSE including the bolus methyl-prednisone treatment, continued along with the acyclovir cure.

The patient was conscious at the beginning, but later became disoriented, without unambiguous sensorimotor deficiency, with a marked psychomotor disorder requiring sedation with neuroleptics, physical fixation on the bed and repeated neurological and psychiatric counselling. Despite adjusting the supportive treatment, attempts to initiate any significant improvement failed. Only after 19 days of treatment, a followed-up CSF examination confirmed regression of HSV-1 in CSF; brain MRI confirmed intensive patterns of remaining inflammatory damage in frontal-temporal region of both hemispheres, with regression of oedema. Secondary bleeding in CSF, necrosis, and intra-cranial thrombosis were not confirmed. No HSV-1 DNA was detected on repeated CSF screening.

The patient was progressive mobilized, despite the clinical signs of severe alterations of psychic sphere as the result of postencephalitic encephalopathy with insufficient response to neuroleptics and sedatives. After parents' agreement received she was transferred to the regional hospital.

The second patient with HSV-1 encephalitis: L.J., 14-year-old, first admitted at 3 years old. It was a high-temperature disease in which seizures began to develop similarly to the Epilepsia partialis continua (EPC), with the status epilepticus and simple partial seizures on the right limbs (fig. 3, *a*). The EEG demonstrates epileptogenic and epileptomorphic graphoelements with a predominant specific focal discharges (left, parasagittal) and progressive paralysis of the right lower limb (RLL), later right upper limb (RUL), and finally light paresis of the left lower limb (LLL). This central tripareisis was initially flaccid, without pathologic reflexes, with gradually increasing the spastic muscle tone and development of pathological reflexes to RUL and RLL representing Babinski tonic reflex. Foot and toe clonus on the right leg remained as a residue after EPC, but it gradually disappeared under continuous treatment with levetiracetam [19]. The phasic Babinski reflex was only weakly marked on LLL. We managed the status epilepticus after 11 days of thiopental anesthesia along with methylpred-

nisone. Clinical picture and EEG changes were stabilized following discontinuation of general anesthesia and corticotherapy, daily epileptic Jackson seizures were gradually declining to become episodic with a tonic-clonic character.

Evaluation of serum and CSF for paraneoplastic and autoimmune encephalitis antibodies were negative as in a similar study of Castellano et al. 2017 [20].

Clinical data confirm the HSV-1 induced symptomatic — Rasmussen-like encephalitis (RLE) that was consisted with the continuation of clinical signs of epilepsy partialis continua, except that the LLL was also affected, i. e. one-haemisphere disorder was not fulfilled, which was typical for the type 2 RLE.

After a 6-year interval, the patient experienced high-density varicella (60.000 copies of varicella virus DNA were determined in CSF by PCR). HSV, EBV, CMV were of low density as determined by PCR in CSF. Treatment included Atb, Acyclovir, Levetiracetam, Timonil retard, Rivotril (fig. 3, *b* — transverse montage) and after omitting Rivotril and adjusting for Phenytoin permanent epileptic seizures (EPC) ceased and EEG signal had changed (fig. 3, *d*, longitudinal montage).

At this time, the mother registered myoclonic twitches 20–30 times a day with the EEG correlate shown on EEG (fig. 3, *b*).

The last important picture of the 3D BM in EEG signal quantitative evaluation illustrates fig. 4, *d* for beta-HF-rhythm.

After omitting Rivotril and phenytoin deployment, the EEG image changed- normalized (fig. 3, *d*). EEG epileptic discharges and clinical myoclonic seizures completely disappeared for a 3-year interval.

When compared the EEG signal of the patient L.J., 14-year-old, with the EEG signal of her homozygous sister L.J., 14-year-old, the twin, it was similar in character to this signal as we know from our past observation of EEG single-twins (fig. 3, *e*).

MRI — T2 weighted axial image illustrates a structural morphologic changes — parasagittal scars — the fig. 5, *a*. MRI — T1 weighted sagittal section showed dysplastic — microgyric structure in the fig. 5, *b*.

Anterior-posterior and transversal coherences, such as connectivity indices, are promising quantitative param-

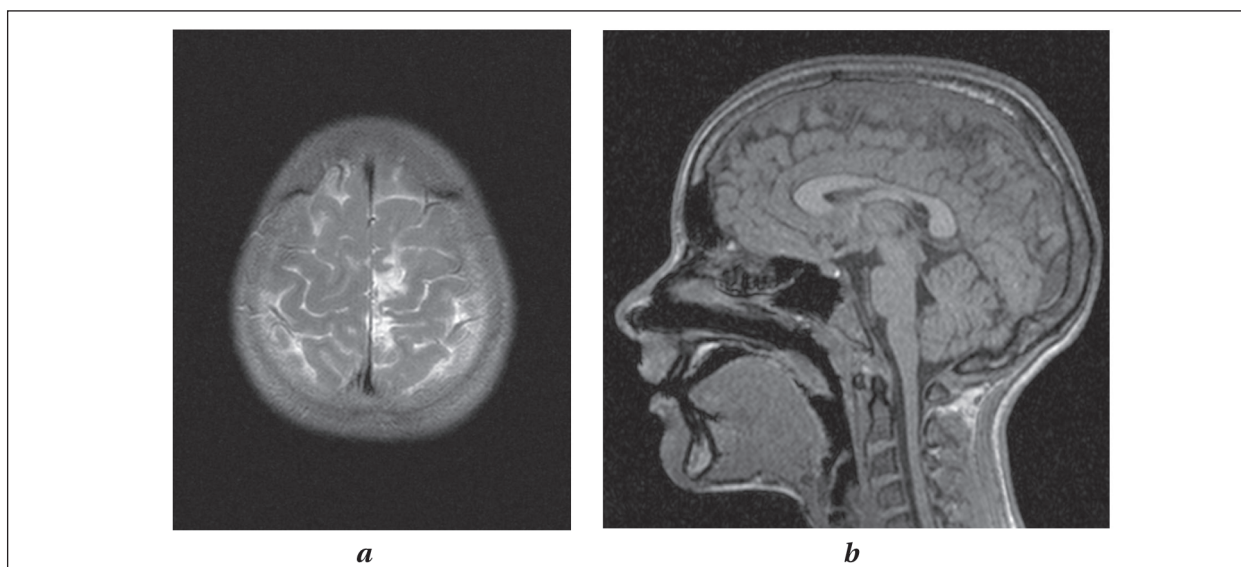


Fig. 5. L. J. 9-year-old child patient, MRI pictures.

Note. *a* — the MRI — T2 weighted image in axial section depicts the hyperintense signal representing post-inflammatory parasagittal, centromotor, and retro — rolandic scar structure to the left. *b* — the MRI — T1 weighted image in sagittal section shows the medial area of the left hemisphere with dysplastic gyration in the centromotor and partly also in the post — rolandic region. HSE has gone into an auto-aggressive form of RLE. Dysplasia of cortical structures is a characteristic associated affection in Rasmussen encephalitis.

eters of the EEG signal. They may show the state of connectivity via preformed pathways, full or partial split brain interhemispheric disconnection, complete or partial interruption of the anterior-posterior connections (table 2).

Total rating of EEG signal registered in 14.06.2013:

The relatively irregular EEG signal (fig. 3, *c*) is dominated by a 6–7 Hz sharp theta wave focus in T3–C3, C4–T4 connections, where the theta rhythm controls the occipital and bitemporal areas in the 3D BM raster image (fig. 4, *b*). In short periods, this activity changes into sharp theta waves with a frequency of 6–7 Hz, AP 60 microvolts within a time window of 4 seconds. Spindle beta (fig. 3, *c*) appeared in T3–C3. 3D BM alpha activity (fig. 4, *a*) suggests a lucid consciousness. The relatively irregular EEG signal (fig. 3, *c*) is dominated by a 6–7 Hz sharp theta wave focus in T3–C3, C4–T4 connections, whereas the 3D BM raster image demonstrates that the theta rhythm controls bitemporal and the occipital areas (fig. 4, *b*). The Delta rhythm has a high power in a small area at the rear left with low power in the rest of the neurocranium (fig. 4, *c*). In table 2, the blue colour lines show disconnections and green colour lines demonstrate decreased connections in transversal and longitudinal montages.

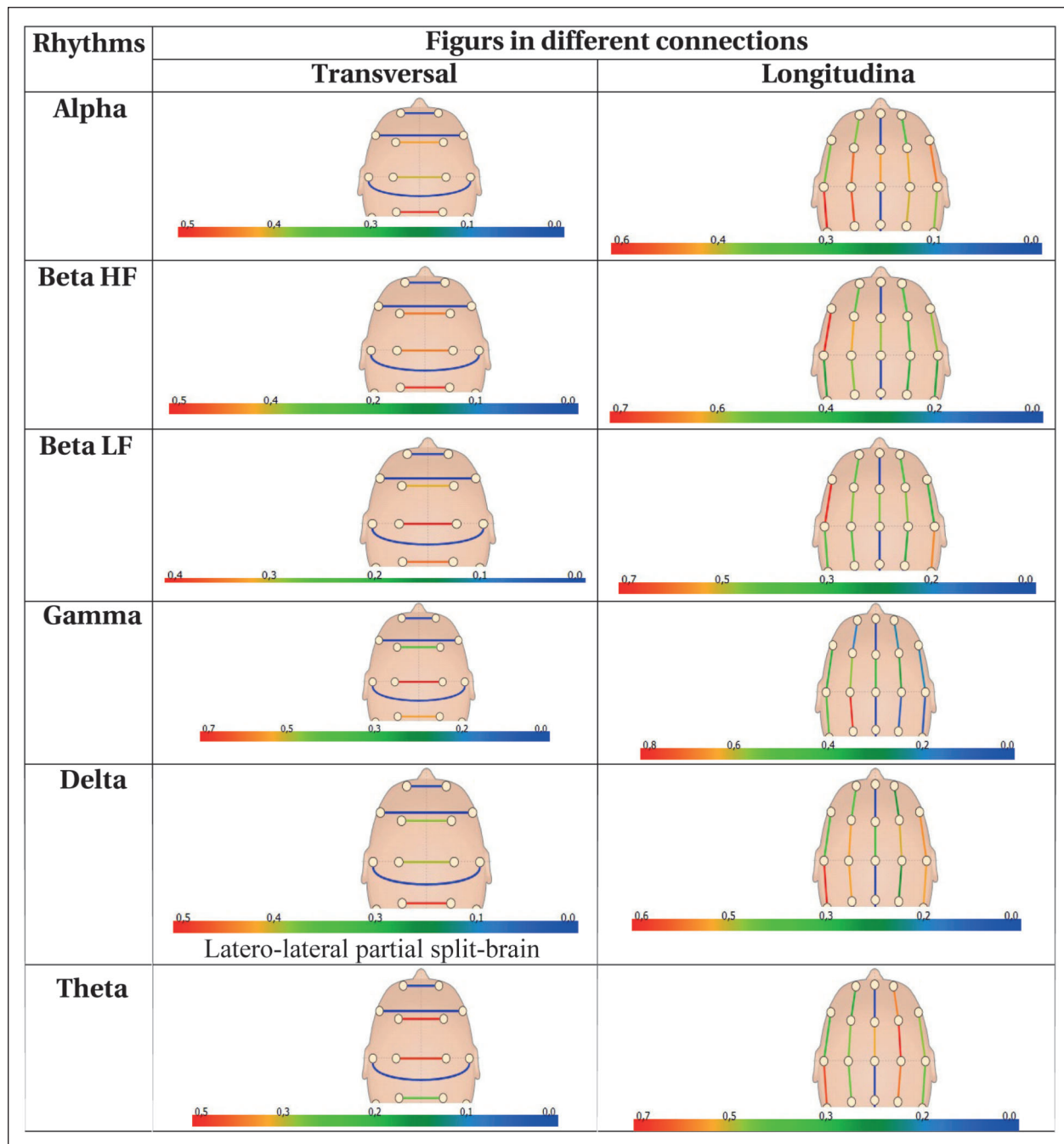
Conclusion of EEG and clinical examination

(14.06.2018): There is a permanent temporal focus of theta rhythm on the left T3–C3, and on the mirror C4–T4 montage in transversal montage. The epileptomorphic oscillations of theta 6–7 Hz and beta HF spikes in the centro-temporal region on the left persist (fig. 3, *c*). In 3D BM — raster picture theta waves spread across bitemporal and occipital region (fig. 4, *b*) meanwhile beta-HF oscillation spread across almost total neurocranium (fig. 4, *d*). Epileptomorphic activity around the MRI of proven postencephalitic scar in MRI-T2 weighted pictures and dysplasia of the left paramedial centromotor and retrorolandic landscape in MRI-T1 were manifested daily by clinically short myoclonic convulsions consisting of upper limbs abduction, associated with vocalized «hee-haw», deep inspiring and expiring at full

consciousness (fig. 3, *b*). Very short myoclonia occurs 4–5 times a day. ANCA auto-antibodies are non-constantly positive in the blood of family members. Therefore, the anti-epileptic therapeutic formula including Levetiracetam 250–0–250 mg, Timonil retard 150–0–150 mg, and Phenytoin 3×100 mg has been found successful treatment option for the described case.

Discussion

The course and long-term development of HSE in the two patients, adult M. B., 23-year-old and (now) 16-year-old L. J., are characterized by living with different consequences [1]. We attribute this to a consistent intensive care for all the circumstances of aggressive HSV encephalitis, including the EPC status epilepticus (Kozhevnikov') of patient L. J., who is currently 16 years old. Her post-HSE development focused mainly on the paracentral region of the left hemisphere (fig. 5, *a*) with scar, dysplastic gyration, and active focal synchronic epileptic and myoclonic bursts, presumably due to auto-aggressive glial cell lesion, as evidenced by fig. 5, *b*, and possibly related to familial psoriatic autoimmune burden. The probable underlying auto-aggressive nature of inflammation is likely to activate astroglia, namely varicocytes, and help to form an epileptogenic aggregate, as shown by Castellano et al. 2017 [20]. In physiological circumstances, varicocytes assemble functional modules for cognition, especially for complicated multi-modal memory tracks. Under the pathologic conditions, astrocytic assemblance may construct an epileptogenic aggregate. In the first case this circumstance did not apply, MRI native and post-contrast in T2, FLAIR demonstrated hyperintense cortico-subcortical bilateral fronto-inferomedial, temporo-anteromedial regions, in

Table 2. Mean coherence in transversal (interhaemispheric) and longitudinal (anterior-posterior) connections, patient L. J., 9-year-old child.

clinical assumption — v.s. HSE of origin in negative autoaggressive familial history. HSE mechanism caused an increased signal that was enhanced after contrast, and, therefore, probably no epileptic seizures have been observed so far because HSV-1 does not attack astroglia-varicocytes, while autoimmune mechanisms may impact alterations of these cells in the latter case with auto-immune familial history.

MRI findings, specifically unihemispheric focal cortical atrophy, with or without T2 signal changes and caudate head hyperintensity or atrophy, represent the second diagnostic criterion [21]. Variability of MRI findings, even rarely including bi-

lateral changes, in both pediatric and adult populations, appears to be the rule rather than the exception [20]. Dual pathology, which includes cortical dysplasia and RE, is a well documented phenomenon [22–29]. Based on this multiplicity of MRI findings, we conclude that coexistent cortical dysplasia should not distract from a diagnosis of RE and advanced imaging analyzes should be performed when a diagnosis of RE is suspected [20].

EEG observations, specifically unihemispheric slowing with or without epileptiform activity and unilateral seizure onset, represent the third diagnostic criterion ([20]).

In described case with bilateral occurrence of epileptomorphic graphoelements and unilateral occurrence of epileptic convulsions during EPC (patient L.J., 16-years-old), the epileptic play begins as epileptic status — EPC (Kozhevnikov'). After thiopental anesthesia, methylprednisone bolus, and amantadine sulphate treatment, the permanent epileptic activity is converted into episodic myoclonic activity (30–40 convulsions per day), with bilateral-synchronic spikes in vertex electrodes dispersed to the left-right centromotor and parietal electrodes of discharge episode of 1–1.5 seconds duration. Then, the interictal EEG signal is normalized after adding Phenytoin to Levetiracetam, Timonil-retard, omitting rivotril and amantadine sulphate, and EEG signal becomes similar to the one of the healthy monozygotic twin. Later, however, despite the effective antiepileptic treatment, clinically short myoclonic seizures start that associate with vocalized «wheezing», inhaling and exhaling in full consciousness. Such myoclonia occurs 4–5 times a day.

Adult M. B., 23-year-old had no such graphoelements and, therefore we do not assume an auto-aggressive substrate induced by HSV-1 as a powerful mechanism activating microglia and astroglia — varicocytes. In this case, the pure cytopathic effect induced by HSV-1 probably destroyed by the activation of apoptosis with possible epileptogenic aggregate, and, therefore, the epileptic syndrome did not develop. Histopathological examination of biopsy material from the RE site is theoretically possible, but the procedure seems to be impractical due to its invasive and traumatic character. Histopathologic inclusion criteria may contain T-cell dominant encephalitis with activated microglia, and exclusion criteria presumably include the presence of numerous parenchymal macrophages, B cells, plasma cells, or viral inclusion bodies [20]. Much like the MRI and EEG observations, the histopathology of RE appears more complex than the diagnostic criterion definition. Again, findings may be bilateral, and multiple pathologies, namely cortical dysplasia, may co-exist with RE. Given these observations, some authors suggest that concomitant pathology not distract from a diagnosis of RE [20, 13, 14]. Furthermore, given the multifocal nature of RE pathology and potential absence of pathology in mild disease or during prodromal periods, some authors would not encourage the use of focal cortical biopsy to aid in RE diagnosis [9, 10, 20, 11, 12]. We have also followed this principle, and currently we do not recommend focal brain biopsy.

As treatment options, we used antiepileptics in triple combination, corticoid bolus, thiopental anesthesia. We plan epileptosurgical consultation and immunomodulation (natalizumab?) in the case of RE. Interestingly, 2×250 mg levetiracetam resulted in gradual diminishing the right foot clones, although according to our long experience

in other etiological affections of the CNS, such as intense hyper-reflexive phenomenon is successfully managed only with high doses of baclofen. Therefore, we should apply intrathecal baclofen administration with the aid of permanent pump.

We followed published data [30] on quick attenuation of the foot clone by bolus levetiracetam at a dose of 2.000 mg i. v. in RE patients. In the second case (patient M. B., 23-year-old, with HSE symptoms), treatment that included neuroleptics at maximum sedative doses provided not satisfactory results in the form of severe organic psychosyndrome, however, with no neurological focal motor or sensory deficiencies.

Conclusion

Two patients diagnosed with HSE encephalitis demonstrated two different patterns. One case (M.B., 23 years of age) was acutely developed HSE associated with infero-fronto-temporo-medial destruction without epileptogenic aggregate. After 3 months of intensive treatment at UHM in Martin, this condition was matured toward severe organic psychosyndrome without motor or sensory neurologic deficiencies. Psychomotor restlessness of the patient required neuroleptic sedation and physical immobilization. The EEG image consisted of the dispersed occurrence of theta and delta graphoelements not organized in epileptogenic complexes specific for seizures. EEG alterations represented non-specific disorder of the oscillators in the temporo-medial portion of the Sommer segment that included hippocampus, amygdalum, and orbito-frontal cortex as substrates of organic psychosyndrome. Absence of specific epileptogenic patterns on EEG demonstrated low risk of epileptic seizures in the first patient.

In the second case (L.J., 16-year-old girl), the acute HSE began as a status epilepticus in the form of EPC-Kozhevnikov' on the right limbs and left lower limb followed by central tripareisis, with Babinski tonic reflex and a foot clone on the RLL. Thiopental anesthesia, bolus corticosteroids, amantadine sulphate 3×200 mg stopped the status epilepticus and led to the formation of generalized clonic convulsions lasting 1–2 seconds at a brief frequency as bilateral synchronic episodes of EEG bursts. Such clinical convulsions repeated for 30–40 times daily. Presumably autoaggressive in nature, the Rasmussen-like encephalitis in patient possessed fluctuating course of seizures. Following the administration of Phenytoin 3×100mg to the Levetiracetam, Timonil-retard and omitting Rivotril together both clinical and EEG seizure activities disappeared. They re-appeared recently as brief myoclonic seizures of the upper limbs in the form of abduction convulsions with a frequency of 3–4 times per day. The latter patterns associated with vocalized «hee-

haw», deep inspiration and expiration at full consciousness. This patient attended a 9-year primary school with good results and her last EEG patterns were similar to the EEG patterns of L. J. 16 level of a homozygous twin. Psychological evaluation, how-

ever, demonstrated that, in contrast to her homozygous sister, the patient scores were decreased by about 30%. We continue to follow her development for a prolong time.

References

1. Mayer V., Drobny M., Mittrová E. Pomalé vírusové neuroinfekcie. Edition, Osveta, Martin, 1983, 407p.
2. Xu F., Sternburg M., Kottiri B., McQuilan G., Lee F., Nahmias A. Berman S., Markowitz L. Trends in Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 Seroprevalence in the United States. *AMA*. 2006; 8. 296 (8): 964–973. PMID: 16926356 DOI: 10.1001/jama.296.8.964
3. Whitley R.J. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res.* 2006; 71 (2–3): 141–148. PMID: 16675036 DOI: 10.1016/j.antiviral.2006.04.002
4. Whitley R.J., Gnann J.W. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002; 359 (9305): 507–513. PMID: 11853816 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07681-X
5. Pandian J.D., Thomas S.V., Santoshkumar B., Radhakrishnan K., Sarma P.S., Joseph S., Kesavadas C. Epilepsia partialis continua—a clinical and electroencephalography study. *Seizure*. 2002; 11 (7): 437–441.
6. Varatharaj A., Nicoll James A.R., Pelosi E., Pinto A.A. Corticosteroid-responsive focal granulomatous herpes simplex type-1 encephalitis in adults. *Practical Neurology*. 2017; 17 (2): 140–144. PMID: 28153849 DOI: 10.1136/practneurol-2016-001474
7. Sániová B., — Drobny M., Lehotský J., Šulaj M., Schudichová J: Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate. In: *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2006; 26 (7–8): 1473–1480. PMID: 16710757 DOI: 10.1007/s10571-006-9033-0
8. Saniova B., Drobny M., Kneslova L., Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm.* 2004; 111 (4): 511–514. PMID: 15057520 DOI: 10.1007/s00702-004-0112-4
9. Wang Y., Qin Z.H. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis*. 2010; 15: 1382–1402. DOI: 10.1007/s10495-010-0481-0
10. Bien C.G., Bauer J., Deckwerth T.L., Wiendl H., Deckert M., Wiestler O.D., Schramm J., Elger C.E., Lassmann H. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*. 2002; 51 (3): 11–18. DOI: 10.1002/ana.10100
11. O'Rourke D.J., Bergin A., Rotenberg A., Peters J., Gorman M., Poduri A., Cryan J., Lidov H., Madsen J., Harini C. Rasmussen's encephalitis presenting as focal cortical dysplasia. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2, 86–89. PMID: 25667877 PMID: PMC4307873 DOI: 10.1016/j.ebcr.2014.01.009
12. Frigeri T., Hemb M., Paglioli E., Hoefel J.R., Silva V., Vinters H., Palmini A. Bilateral Rasmussen's encephalitis associated with type II focal cortical dysplasia: dormant 'second' epileptogenic zone in contralateral disease. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2013; 1: 66–68. PMID: 21216675 DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.12.004
13. Prayson R.A. Dual pathology in Rasmussen's encephalitis: a report of coexistent focal cortical dysplasia and review of the literature. *Case Rep Pathol*. 2012; 2012: 1–4. PMID: 23056977 PMID: PMC3465884 DOI: 10.1155/2012/569170
14. Palmer C.A., Geyer J.D., Keating J.M., Gilliam E., Kuzniecky R.I., Morawetz R.B., Bebin E.M. Rasmussen's encephalitis with concomitant cortical dysplasia: the role of GluR3. *Epilepsia*. 1999; 40: 242–247. PMID: 9952274 DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02082.x
15. Buzsáki G., Wang X.J. Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annu. Rev. Neurosci.* 2012; 35: 203–225. PMID: 22443509 PMID: PMC4049541 DOI: 10.1146/annurev-neuro-062111-150444
16. Mukamel E. A., Pirondini Elvira., Babadi B.W., Kin F.K., Pierce E. T. P., Harrell P.G., Walsh J. L., Salazar-Gomez A. F., Cash S. S., Eskandar E. N., Weiner V.S., Brown E. N., Purdon. P.L. A Transition in Brain State during Propofol-Induced Unconsciousness. *Journal of Neuroscience*. 2014, 34 (3) 839–845. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5813-12.2014
17. Cannon J., McCarthy M.M., Lee S., Lee J., Börgers Ch., Whittington M., Kopell N. Review Neurosystems; brain rhythms and cognitive processing. *Eur J Neurosci*. 2014; 39 (5): 705–719. PMID: 24329933 PMID: PMC4916881 DOI: 10.1111/ejn.12453
18. Fischer M., Drobny M., Saniova B., Bakosova E., Hamzik J., Schnierer M., Osinova D. Electrical changes in deeper cortical structures during balanced general anesthesia with the aim on inhalation anesthetics effects. *Acta Medica Martiniana*. 2015; 15 (3): 21–29. DOI: 10.1515/acm-2015-0014
19. Press C., Wallace A., Chapman K.E. The Janus-faced nature of Rasmussen's encephalitis. *Semin Pediatr Neurol*. 2014; 21, 129–136. PMID: 25149947 DOI: 10.1016/j.spen.2014.04.018
20. Castellano J.F., Meyer J.A., Lado F.A. A Case Series of Adult-Onset Rasmussen's Encephalitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Front Neurol*. 2017; 8, 564. PMID: 29118737 PMID: PMC5660978 DOI: 10.3389/fneur.2017.00564
21. Bien C.G., Widman G., Urbach H., Sassen R., Kuczaty S., Wiestler O.D., Schramm J., Elger C.E. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*. 2002; 125 (8): 1751–1759. DOI: 10.1093/brain/awf176
22. Eggers C., Burghaus L., Fink G.R., Dohmen C. Epilepsia partialis continua responsive to intravenous levetiracetam. *Seizure*. 2009; 18 (10): 716–718. PMID: 19836263 DOI: 10.1016/j.seizure.2009.09.005
23. Pardo C.A., Vining E.P., Guo L., Skolasky R.L., Carson B.S., Freeman J.M. The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies. *Epilepsia*. 2004; 45 (5): 516–526. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.33103.x
24. Bien C.G., Granata T., Antozzi C., Cross J.H., Dulac O., Kurthen M., Lassmann H., Mantegazza R., Villemure J.-G., Spreafico R., Elger C.E. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*. 2005; 128 (3): 454–471. PMID: 15689357
25. Takei H., Wilfong A., Malphrus A., Yoshor D., Hunter J.V., Armstrong D.L., Bhattacharjee M.B. Dual pathology in Rasmussen's encephalitis: a study of seven cases and review of the literature. *Neuropathology*. 2009; 30: 381–391. PMID: 20051019 DOI: 10.1111/j.1440-1789.2009.01079.x
26. Cheong J.Y., Wong C., Bleasel A., Varikatt W., Ng T., Dexter M.A. Late onset Rasmussen's encephalitis with triple pathology. *J Clin Neurosci*. 2009; 16: 1677–1681. PMID: 19800797 DOI: 10.1016/j.jocn.2009.02.042
27. Yacubian E.M., Rosemberg S., Marie S.K., Valério R.M., Jorge C.L., Cukiert A. Double pathology in Rasmussen's encephalitis: etiologic considerations. *Epilepsia*. 1996; 37 (5): 495–500. PMID: 8617180 DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00597.x
28. Robitaille Y. Neuropathologic aspects of chronic encephalitis. In: *Andermann F., editor. Chronic encephalitis and epilepsy Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991: 79–110.
29. Varadkar S., Bien C.G., Kruse C.A., Jensen F.E., Pardo C.A., Vincent A., Mathern G.W., Cross J.H. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014; 13 (2): 195–205. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70260-6
30. Eggers C., Burghaus L., Fink G.R., Dohmen Ch. Epilepsia partialis continua responsive to intravenous levetiracetam. *Seizure*. 2009; 18 (10): 716–718. PMID: 19836263 DOI: 10.1016/j.seizure.2009.09.005

Поступила 04.02.20

Открытый онлайн курс по базовой сердечно-легочной реанимации: исследование аудитории и эффектов дистанционной подготовки слушателей

А. А. Биркун¹, В. Р. Дантанараяна^{2*}

¹ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Россия, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

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

* Шри-Ланка

Open Online Course on Basic Cardiopulmonary Resuscitation: Investigation of an Audience and the Effects of Distant Training

Alexei A. Birkun¹, Visith R. Dantanarayana^{2*}

¹ Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Av., 295006 Simferopol, Russia

² Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, N. Novgorod 603005, Russia

* Sri Lanka

Резюме

Цель исследования: Оценить востребованность массового открытого онлайн курса по базовой сердечно-легочной реанимации (СЛР) и эффекты обучения по социально-демографическому профилю аудитории.

Материалы и методы. Проанализировали сведения, полученные при опросе слушателей онлайн курса «Первая помощь при остановке сердца (базовая реанимация)» в течение одного года (07.2018–07.2019), включая демографические данные, исходный и заключительный уровень знаний по СЛР и уровень готовности к проведению реанимации незнакомому человеку. Для самооценки знаний и готовности к оказанию помощи использовали 5-балльную шкалу Lickert.

Результаты. В анализ включили данные 11924 человек, из которых 3445 (29%) прошли обучение полностью. 80% слушателей проживают в России. Средний возраст слушателей, окончивших курс, составил 25,7 года, 45% из них — мужчины, 42% обучались СЛР в прошлом, 12% имеют медицинское образование. В результате обучения отметили значительное ($p < 0,001$) увеличение готовности к оказанию помощи (от 3,26 до 4,16 балла) и уверенности в собственных знаниях (от 2,24 до 3,98 балла). Доля слушателей, выразивших высокий уровень готовности к проведению СЛР (4–5 баллов), возросла от 44 до 81% ($p < 0,001$). Значительно чаще проходили полный курс слушатели, обучавшиеся СЛР в прошлом ($p < 0,001$), исходно сообщившие большую готовность к оказанию помощи ($p = 0,003$) или больший уровень знаний по СЛР ($p < 0,001$). Слушатели, ранее обучавшиеся реанимации, характеризовались более высоким уровнем знаний, большей уверенностью в собственных знаниях и большей готовностью к проведению СЛР ($p < 0,001$). Приблизительно 14% слушателей, сообщивших о наличии медицинского образования, прежде не обучались реанимации.

Заключение. Массовый открытый онлайн курс способствует популяризации знаний по СЛР и служит эффективным средством для повышения готовности людей к оказанию помощи при остановке сердца. Предшествующее обучение СЛР является фактором, мотивирующим к продолжению обучения реанимации.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация; онлайн курс; население; первая помощь; остановка сердца

Summary

Aim. To study the demand for the massive open online course on basic cardiopulmonary resuscitation (CPR), and to evaluate effects of the training based on the socio-demographic profile of the audience.

Material and methods. The data obtained from a survey conducted on participants of the online course «First Aid in Cardiac Arrest (Basic Resuscitation)» during a one-year period (07.2018–07.2019) were analyzed,

Адрес для корреспонденции:

Алексей Алексеевич Биркун
E-mail: birkunalexei@gmail.com

Correspondence to:

Alexei A. Birkun
E-mail: birkunalexei@gmail.com

including demographic data, initial and final levels of knowledge on CPR, and willingness to resuscitate a stranger. The 5-point Lickert scale was used for self-assessment of knowledge and willingness to attempt CPR.

Results. The analysis includes data collected from 11,924 people, out of which 3,445 (29%) have completed the training. Eighty percent of participants live in the Russian Federation. The mean age of trainees, who completed the course, was 25.7 years, 45% of them were males, 42% had learnt CPR previously, 12% had medical education. As a result of the training, a significant increase ($P<0.001$) in the willingness to attempt CPR (from 3.26 to 4.16 points) and an increase in self-perceived CPR knowledge (from 2.24 to 3.98 points) were registered. The percentage of trainees who expressed a high level of willingness to perform CPR (4–5 points) increased from 44% to 81% ($P<0.001$). The course was more likely to be completed by those trainees who had previous training in CPR ($p<0.001$), who initially demonstrated higher willingness to provide CPR ($P=0.003$) or a higher level of knowledge in CPR ($P<0.001$). Trainees who had previous CPR training showed a much higher level of knowledge, higher self-confidence and a higher level of readiness to provide CPR ($P<0.001$). Approximately 14% of trainees with medical education reported having no previous training in CPR.

Conclusions. The massive open online course promotes knowledge of CPR and serves as an important tool for increasing the willingness of lay people to provide first aid in case of cardiac arrest. Previous CPR training is a motivating factor to continue education in resuscitation.

Keywords: *cardiopulmonary resuscitation; online course; population; first aid; cardiac arrest*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-52-63

Введение

Выполнение базовой сердечно-легочной реанимации (СЛР) свидетелями остановки сердца обеспечивает поддержание жизнеспособности организма до прибытия медицинской помощи и является ключевым фактором, определяющим шансы на спасение жизни [1–3]. Однако очевидцы внегоспитальной остановки сердца (ВГОС) в целом редко предпринимают попытки реанимации, что связано, прежде всего, с нехваткой знаний и навыков СЛР [4–6].

Эффективное обучение базовой СЛР способствует увеличению числа людей, готовых к оказанию помощи [7], и в настоящее время рассматривается как фундаментальная составляющая международной стратегии, направленной на повышение выживаемости при ВГОС [8].

В Российской Федерации существующие возможности обучения населения первой помощи, включая СЛР, ограничены [9–11]. Курсы обучения базовой СЛР малочисленны, географически лимитированы, характеризуются значительной организационной и методической неоднородностью и в большинстве случаев платны [12].

Согласно действующим рекомендациям Европейского совета по реанимации [13], для увеличения доступности обучения СЛР целесообразно использовать методики преподавания, альтернативные традиционной очной подготовке, включая современные формы дистанционного обучения в электронной среде. Онлайн курсы по СЛР не заменяют практическую подготовку с применением симуляционных технологий [14], но могут использоваться для самостоятельного освоения теоретического материала, повышая автономность и удобство подготовки, а также сокращая продолжительность и финансовые затраты на аудиторное обучение СЛР, что в целом должно

Introduction

Provision of the basic cardiopulmonary resuscitation (CPR) by a witness of cardiac arrest helps to maintain life until the arrival of medical care, and it acts as a key factor determining the probability of saving the victim's life [1–3]. However, witnesses of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) attempt resuscitation infrequently, primarily due to the lack of adequate knowledge and skills of CPR [4–6].

Effective training in basic CPR contributes to an increase in the number of people who are willing to help [7], and is seen as a fundamental component of international strategy for improving survival in OHCA [8].

In the Russian Federation, the opportunities for training of the population in first aid, including CPR, are limited [9–11]. Basic CPR training courses are few, geographically limited, characterized by significant organizational and methodical heterogeneity, and, in most cases, paid [12].

According to the current guidelines of the European Resuscitation Council [13], in order to increase the accessibility of CPR training, it is advisable to use teaching methods alternative to traditional full-time training, including modern forms of distance learning. Online courses are not to be considered as a full substitute for a practical simulation training [14], but can be used for independent mastering of theory, which increases self-reliance and convenience of training, and also reduces the duration and cost of the classroom training in CPR. This, in general, should help to improve the coverage of the population in training [15].

An important area of research in the CPR education is investigation of audience characteristics and efficacy of different educational techniques, including the level of knowledge and motivation of trainees to provide resuscitation [13, 16].

The purpose of the study was to investigate the demand for the massive open online course on

способствовать увеличению охвата аудитории обучением [15].

Важным направлением научно-исследовательских разработок в области обучения СЛР является изучение характеристик аудитории и действенности различных методик подготовки, включая оценку уровня знаний и мотивированности обучающихся к оказанию помощи [13, 16].

Цель исследования — оценить востребованность массового открытого онлайн курса по базовой сердечно-легочной реанимации (СЛР) и эффекты обучения по социально-демографическому профилю аудитории.

Материал и методы

Выполнили ретроспективный анализ данных, предоставленных аудиторией массового открытого онлайн курса «Первая помощь при остановке сердца (базовая реанимация)» [17]. Период, охваченный исследованием — один год после открытия курса, с 18.07.2018 по 17.07.2019.

Курс разработан Крымским симуляционным центром экстренной медицины с помощью конструктора онлайн курсов Stepik и размещен на одноименной образовательной платформе. Материалы курса включают мини-лекции в текстовом формате, рисунки, фотографии, видео и тестовые задания. Среднее время прохождения курса — 1 час. Реализована возможность взаимодействия слушателей с преподавателем курса в формате текстовых комментариев. Содержание курса соответствует положениям действующих рекомендаций Европейского совета по реанимации [1]. Перед открытием курс прошел испытание в группе добровольцев, а также получил положительную оценку двух независимых рецензентов.

В рамках курса слушатели отвечали на ряд вопросов для сбора демографических данных (пол, возраст, страна проживания), оценки предшествующего обучения СЛР (обучался/не обучался) и наличия профессионального медицинского образования (есть/нет). Для исходной объективной оценки знаний использовали два закрытых теста относительно расположения ладоней для надавливания на грудную клетку и частоты компрессий грудной клетки, включая вариант ответа «не знаю». Исходно и после освоения материалов курса слушателям предлагалось по пятибалльной шкале Lickert [18] оценить собственные знания по СЛР (от 1 — «ничего не знаю» до 5 — «очень хорошие знания») и выполнить самооценку готовности к проведению реанимации незнакомому человеку (от 1 — «точно не буду проводить реанимацию» до 5 — «абсолютно точно буду проводить реанимацию»).

Ответы слушателей на вопросы и сведения о прогрессе в прохождении курса автоматически регистрировались системой образовательной платформы и были доступны администратору курса для сохранения в файле формата MS Excel (Microsoft Corporation, США) для последующего анализа.

Статистический анализ. Для представления результатов использовали методы описательной статистики, для статистического сравнения качествен-

basic cardiopulmonary resuscitation (CPR), and to evaluate effects of the theoretical training based on the socio-demographic profile of the audience.

Materials and Methods

The data provided by the trainees of the massive open online course «First Aid in Cardiac Arrest (Basic Resuscitation)» [17] were analyzed retrospectively. The period of time covered by the study was one year from launching the course (from 18.07.2018 to 17.07.2019).

The course was developed by the Crimean Simulation Center for Emergency Medicine, supported by Stepik online course constructor and launched on the same educational platform (stepik.org). The course includes mini-lectures in text format, pictures, photographs, videos and multiple choice questions. The average time required for completion of the course was one hour. The trainees could interact with the course instructor in the text chat format in the comments section. The content of the course complies with the current guidelines of the European Resuscitation Council [1]. Prior to being launched, the course was tested in a group of volunteers and received a positive response from two independent reviewers.

During the course, the trainees answered a number of questions concerning demographic data (age, gender, country of residence), previous CPR training (trained/not trained) and professional medical education of the trainees (yes/no). Two closed-type multiple-choice questions were used for the initial objective assessment of knowledge. They were related to the positioning of palms on the chest for compressions and the rate of chest compressions, including the option «I don't know». Before and after the course, the trainees were asked to grade their level of knowledge in CPR (from «1 — I don't know anything» to «5 — Excellent knowledge») and to complete self-assessment of readiness to resuscitate a stranger (from «1 — Definitely no» to «5 — Definitely I will») on a five-point Lickert scale [18].

The trainees' answers to questions and evidence of progress in completing the course were automatically recorded by the educational platform and were available to the course administrator for storing them in MS Excel format file (Microsoft Corporation, USA) for further analysis.

Statistical analysis. Descriptive statistics was used for data presentation, qualitative variables of independent samples were compared using the chi-square test, ordinal variables of two dependent samples were tested by the Wilcoxon signed rank test, for comparison of binary variables of two dependent samples McNemar's test was employed, and the quantitative variables were assessed by the Mann Whitney *U*-test. The data distribution type was checked by the Kolmogorov–Smirnov test. The phi coefficient (ϕ) or Cramér's *V* was used to measure the degree of association. Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$. The statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 23.0 software package (IBM Corporation, USA).

Results and Discussion

Following the exclusion of data corresponding to duplicate profiles of trainees ($n=11$), profiles of administrators and the course instructor ($n=3$), the

Таблица 1. Распределение слушателей курса в зависимости от страны постоянного пребывания.
Table 1. Distribution of the course trainees according to the country of permanent residence.

No.	Country	n	%	No.	Country	n	%
1	Russia	4233	80.3	22	Finland	4	0.1
2	Ukraine	435	8.3	23	Georgia	3	0.1
3	Kazakhstan	222	4.2	24	South Korea	3	0.1
4	Belarus	174	3.3	25	Argentina	2	<0.1
5	Kyrgyzstan	31	0.6	26	Jordan	2	<0.1
6	Uzbekistan	26	0.5	27	China	2	<0.1
7	Moldavia	17	0.3	28	USA	2	<0.1
8	Azerbaijan	12	0.2	29	Thailand	2	<0.1
9	Germany	10	0.2	30	Montenegro	2	<0.1
10	Estonia	10	0.2	31	Czech Republic	2	<0.1
11	Turkmenistan	9	0.2	32	Switzerland	2	<0.1
12	Lithuania	8	0.2	33	Australia	1	<0.1
13	Poland	8	0.2	34	Andorra	1	<0.1
14	Israel	7	0.1	35	Belgium	1	<0.1
15	Latvia	6	0.1	36	India	1	<0.1
16	Tajikistan	6	0.1	37	Portugal	1	<0.1
17	Armenia	4	0.1	38	Slovakia	1	<0.1
18	Italy	4	0.1	39	Uganda	1	<0.1
19	Spain	4	0.1	40	France	1	<0.1
20	United Kingdom	4	0.1	41	Chile	1	<0.1
21	Turkey	4	0.1	42	Sri Lanka	1	<0.1
Total trainees reporting country of permanent residence				5,270			

Примечание. Country — страна; total trainees reporting country of permanent residence — всего слушателей, сообщивших страну постоянного пребывания.

ных переменных независимых выборок — критерий хи-квадрат (chi-square test), для сравнения порядковых переменных двух зависимых выборок — критерий Уилкоксона (Wilcoxon signed rank test), для сравнения дихотомических переменных двух зависимых выборок — критерий Мак-Немара (McNemar's test), для сравнения количественных переменных — *U*-критерий Манн-Уитни (Mann-Whitney *U*-test). Проверку на наличие нормального распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov test). Для отражения тесноты связи использовали коэффициент фи (ϕ) или *V* Крамера (Cramér's *V*). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corporation, США).

Результаты и обсуждение

После исключения данных, соответствующих дубликатным профилям слушателей ($n=11$), профилям администраторов и преподавателя курса ($n=3$), в заключительный анализ включили данные 11924 человек. Географическое распределение аудитории курса представили в табл. 1.

Полностью прошли обучение 3445 (28,9%) человек. Средний возраст слушателей, завершивших курс, составил 25,7 года (стандартное отклонение (CO) = 9,5, медиана — 23, межквартильный диапазон (МКД) — 11), не окончивших обучение — 24,8 года (CO = 9,7, медиана — 22, МКД — 11), доля лиц мужского пола — 45% и 41% соответственно.

В табл. 2 показали распределение и сравнение данных слушателей, завершивших и не завершивших обучение.

data of 11,924 people were included in the final analysis. The geographical distribution of the course audience is presented in Table 1.

A total of 3,445 (28.9%) trainees completed the course. The mean age of trainees completing the course was 25.7 years (standard deviation (SD) 9.5, median 23, interquartile range (IQR) 11), non-completing — 24.8 years (SD 9.7, median 22, IQR 11), the proportion of males — 45% and 41%, respectively.

Table 2 shows the distribution and comparison of data from trainees who did and did not complete the training.

Figure 1 shows the quantitative distribution of trainees who completed the online course, were previously trained in CPR, initially had a high level of willingness to provide CPR, a low level of knowledge or lack of knowledge on resuscitation, depending on age.

Prior CPR training. Thirty seven percent ($n=4.411$) of trainees indicated that in the past they were trained in how to do chest compressions and/or rescue breaths, 61.2% ($n=7.303$) had not previously received CPR training.

The analysis of cross tables showed that previous training in resuscitation is associated with medical education ($P < 0.001$, $\phi = 0.351$) and is not related to gender ($P = 0.656$). The mean age of trainees with previous CPR training was 25.8 years, for non-trained — 25.0 years. Trainees with previous education on resuscitation were predominant among participants aged 50 years and older (52.6%), while among trainees younger than 50 years people without previous CPR training were predominating (60.5 %; $P = 0.001$, $\phi = -0.044$).

Таблица 2. Социально-демографические характеристики, готовность к проведению СЛР и знания по СЛР у слушателей, завершивших и не завершивших курс.**Table 2. Socio-demographic characteristics, willingness to perform CPR and CPR knowledge among trainees who did and did not complete the course.**

Parameters	All trainees (<i>n</i> =11,924), % (<i>n</i>)	Completed the course (<i>n</i> =3,445), % (<i>n</i>)	Did not complete the course (<i>n</i> =8,479), % (<i>n</i>)	<i>P</i>	ϕ /Cramér's <i>V</i>
Gender				0.002	0.042
Male	43.2 (2,355)	44.8 (1,541)	40.5 (814)		
Female	56.8 (3,092)	55.2 (1,898)	59.5 (1,194)		
Did not respond	54.3 (6,477)	0.2 (6)	76.3 (6,471)		
Age, years				<0.001	n/a
5–9	0.04 (2)	0.1 (2)	0.0 (0)		
10–14	4.9 (263)	4.5 (154)	5.5 (109)		
15–19	25.9 (1,406)	24.2 (830)	29.0 (576)		
20–24	27.2 (1,475)	27.7 (951)	26.4 (524)		
25–29	15.8 (856)	16.2 (557)	15.0 (299)		
30–34	10.9 (590)	11.2 (383)	10.4 (207)		
35–39	6.2 (335)	6.6 (228)	5.4 (107)		
40–44	4.0 (219)	4.2 (145)	3.7 (74)		
45–49	2.2 (119)	2.5 (86)	1.7 (33)		
50–54	1.4 (74)	1.5 (51)	1.2 (23)		
55–59	0.8 (41)	0.7 (25)	0.8 (16)		
60–64	0.4 (23)	0.3 (12)	0.6 (11)		
65–69	0.2 (13)	0.2 (7)	0.3 (6)		
70–74	0.02 (1)	(0)	0.05 (1)		
75–79	0.02 (1)	(0)	0.05 (1)		
80–84	0.02 (1)	(0)	0.05 (1)		
Did not respond	54.6 (6,505)	0.4 (14)	76.6 (6,491)		
Previous training in CPR				<0.001	0.051
Yes	37.7 (4,411)	41.5 (1,429)	36.1 (2,982)		
No	62.3 (7,303)	58.5 (2,014)	63.9 (5,289)		
Did not respond	1.8 (210)	0.06 (2)	2.5 (208)		
Medical education				0.715	-0.005
Yes	12.0 (651)	11.9 (409)	12.2 (242)		
No	88.0 (4,764)	88.1 (3,028)	87.8 (1,736)		
Did not respond	54.6 (6,509)	0.2 (8)	76.7 (6,501)		
Initial self-assessment on the possibility of providing CPR				0.003	0.038
Definitely will not	9.3 (1,067)	8.1 (279)	9.9 (788)		
Probably will not	17.1 (1,959)	17.7 (609)	16.9 (1,350)		
Perhaps I might	29.3 (3,347)	27.9 (958)	29.9 (2,389)		
Probably I might	26.3 (3,008)	27.4 (939)	25.9 (2,069)		
Definitely I will	17.9 (2,042)	18.8 (646)	17.5 (1,396)		
Did not respond	4.2 (501)	0.4 (14)	5.7 (487)		
Initial self-assessment of knowledge in CPR				<0.001	0.109
Absent	23.5 (2,679)	18.0 (620)	25.9 (2,059)		
Weak	42.4 (4,835)	41.4 (1,425)	42.8 (3,410)		
Average	22.9 (2,610)	25.9 (893)	21.6 (1,717)		
Good	9.1 (1,033)	11.7 (404)	7.9 (629)		
Excellent	2.2 (250)	2.9 (100)	1.9 (150)		
Did not respond	4.3 (517)	0.09 (3)	6.1 (514)		
Correct answer to the question on the positioning of hands for chest compressions				<0.001	0.040
Yes	67.1 (7,678)	70.0 (2,410)	65.9 (5,268)		
No	32.9 (3,765)	30.0 (1,033)	34.2 (2,732)		
Did not respond	4.0 (481)	0.06 (2)	5.6 (479)		
Correct answer to the question on the rate of chest compressions				<0.001	0.043
Yes	16.2 (1,849)	18.6 (640)	15.1 (1,209)		
No	83.8 (9,587)	81.4 (2,805)	84.9 (6,782)		
Did not respond	4.1 (488)	0.0 (0)	5.8 (488)		

Note. The «Did not respond» parameter shows the percentage of missing values (when the trainee did not provide an answer to the question) in the total number of observations. In all other cases, percentages of the total number of values excluding the missing values are presented. Abbreviations: n/a — not applicable; for table 2, Fig. 1, 2: CPR — cardiopulmonary resuscitation.

Примечание. Параметры — параметры; All trainees — все слушатели; Completed/Did not ... the course — завершили/не завершили курс; Gender — пол; Male — мужской; Female — женский; Did not respond — не ответили. Для табл. 2 и рис. 1: Age, years — возраст, лет. Для табл. 2 и рис. 1: Previous training in CPR — обучение СЛР в прошлом; Yes/No — да/нет; Medical education — медицинское образование; Initial self-assessment — исходная самооценка. Для табл. 2 и рис. 3: on the possibility of providing CPR — вероятность(и) проведения СЛР; Definitely/Probably will not — точно/скорее не буду; Perhaps/Probably I might — возможно/скорее буду; I will — буду. Для табл. 2 и рис. 1, 2: of knowledge in CPR — знания(и) по СЛР; Absent — отсутствуют; Weak — слабые; Average — средние; Good — хорошие; Excellent — отличные; Correct answer to the question — правильный ответ на вопрос; on the positioning of hands for — о положении рук при проведении; on the rate of — о частоте; chest compressions — компрессий грудной клетки. В позиции «Не ответили» представлена доля пропущенных значений (когда слушатель не предоставил ответ на вопрос) в общем числе наблюдений. Во всех остальных случаях представлены проценты от общего числа значений за вычетом пропущенных. Сокращения: n/a — не применимо; для табл. 2, рис. 1, 2: CPR — сердечно-легочная реанимация.

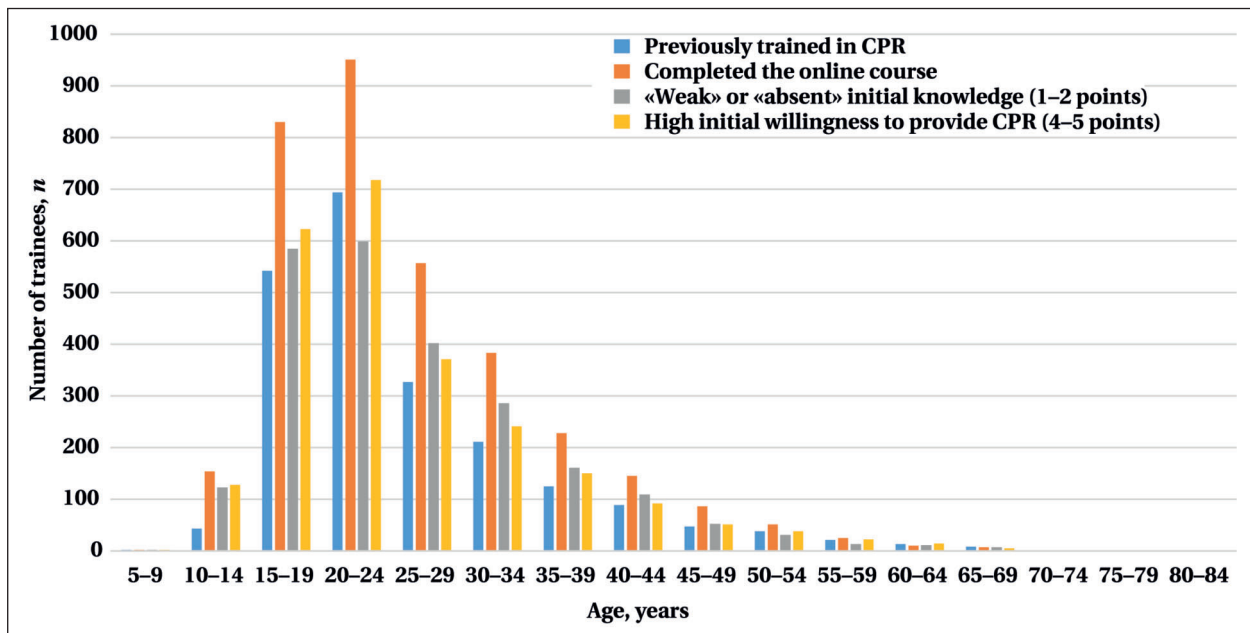


Рис. 1. Распределение отдельных характеристик слушателей курса в зависимости от возраста.

Fig. 1. Distribution of individual characteristics of the course participants depending on age.

Примечание. Number of trainees — число слушателей; Completed on line course — завершили онлайн курс; initial knowledge — исходные знания; points — баллы; High initial willingness to provide CPR — высокая исходная готовность проводить СЛР.

На рис. 1 представили количественное распределение слушателей, завершивших онлайн курс, ранее обучавшихся СЛР, исходно выразивших высокий уровень готовности к оказанию помощи, низкий уровень знаний или отсутствие знаний по реанимации, в зависимости от возраста.

Предшествующее обучение СЛР. 37,0% ($n=4411$) слушателей указали, что в прошлом они обучались тому, как делать закрытый массаж сердца и (или) искусственное дыхание, 61,2% ($n=7303$) ранее не проходили обучение СЛР.

Анализ таблиц сопряженности показал, что предшествующее обучение реанимации связано с наличием медицинского образования ($p<0,001$, $\phi=0,351$) и не связано с полом ($p=0,656$). Средний возраст обучавшихся СЛР составил 25,8 года, не обучавшихся — 25,0 года. Среди слушателей 50 лет и старше преобладали лица, в прошлом обучавшиеся реанимации (52,6%), среди слушателей моложе 50 лет — лица без предшествующего обучения СЛР (60,5%; $p=0,001$, $\phi=-0,044$).

13,7% ($n=89$) слушателей с профессиональным медицинским образованием сообщили, что ранее никогда не обучались СЛР.

Объективная оценка знаний СЛР. На вопрос о положении ладоней на грудной клетке для проведения закрытого массажа сердца ответили 11443 слушателя (табл. 2). Из них правильно ответили (в центре грудной клетки) 67,1% ($n=7678$), 27,5% ($n=3143$) дали неправильный ответ, 5,4% ($n=622$) указали «не знаю».

На вопрос о частоте компрессий грудной клетки ответили 11436 слушателей: правильный

13,7% ($n=89$) of trainees with professional medical education reported that they had never before studied CPR.

Objective assessment of knowledge in CPR.

11,443 trainees answered the question pertaining to the positioning of palms for chest compressions (Table 2). Out of these participants, 67.1% ($n=7,678$) answered correctly (at the center of the chest), 27.5% ($n=3,143$) gave the wrong answer, and 5.4% ($n=622$) responded «I don't know».

11,436 trainees answered the question pertaining to the rate of chest compressions: the correct answer (100–120 per min) was recorded in 16.2% ($n=1,849$), the wrong answer was given by 67.7% ($n=7,744$), «don't know» was the answer in 16.1% ($n=1,843$).

A positive correlation was confirmed between the correct answers to questions pertaining to the position of the hands or the rate of chest compressions and previous training in CPR ($P<0.001$, $\phi=0.182$ and 0.216, respectively), the presence of a medical education ($P<0.001$, $\phi=0.125$ and 0.219), a higher initial level of self-perceived knowledge ($P<0.001$, Cramér's $V=0.205$ and 0.298) and a higher initial level of willingness to provide CPR ($P<0.001$, Cramér's $V=0.083$ and 0.116).

Among the trainees who reported having medical education, 84.2% ($n=548$) correctly answered the question pertaining to the position of palms on the chest, and 40.1% ($n=261$) correctly answered the question pertaining to the rate of chest compressions.

Self-assessment of CPR knowledge. The knowledge of CPR was self-evaluated initially by 11,407 (95.7%) trainees and by 4,034 (33.8%)

ответ (100–120 в мин) — 16,2% ($n=1849$), неправильный ответ — 67,7% ($n=7744$), «не знаю» — 16,1% ($n=1843$).

Подтверждена положительная корреляция между предоставлением правильных ответов на вопросы о положении рук или частоте компрессий грудной клетки и предшествующим обучением СЛР ($p<0,001$, $\phi=0,182$ и $0,216$ соответственно), наличием медицинского образования ($p<0,001$, $\phi=0,125$ и $0,219$), более высокой исходной оценкой собственных знаний ($p<0,001$, V Крамера=0,205 и $0,298$) и более высоким исходным уровнем готовности к оказанию помощи ($p<0,001$, V Крамера=0,083 и $0,116$).

Среди слушателей, сообщивших о наличии медицинского образования, на вопрос о положении ладоней на грудной клетке и частоте компрессий грудной клетки правильно ответили соответственно 84,2% ($n=548$) и 40,1% ($n=261$) человек.

Самооценка знаний СЛР. Собственные знания исходно оценили 11407 (95,7%) слушателей, после освоения материалов курса — 4034 (33,8%) слушателя. Процентное распределение показателей самооценки знаний показали на рис. 2.

Более высокий исходный уровень знаний связан с обучением СЛР в прошлом ($p<0,001$, V Крамера=0,576) и наличием медицинского образования ($p<0,001$, V Крамера=0,426). Подтверждена связь между исходным уровнем знаний СЛР и возрастом слушателей ($p<0,001$, V Крамера=0,086) при отсутствии отчетливых тенденций в распределении признака по возрастным группам. Связь с полом отсутствует ($p=0,309$).

После обучения оценка собственных знаний существенно возросла ($p<0,001$): от исходного среднего уровня 2,24 балла ($CO=0,98$, медиана — 2, МКД — 1) до 3,98 балла ($CO=0,73$, медиана — 4, МКД — 0).

Самооценка готовности к проведению СЛР. Готовность к проведению реанимации при остановке сердца у незнакомого человека исходно оценили 11423 (95,8%) слушателя, после обучения — 4028 (33,8%) слушателей. Процентное распределение показателей оценки собственной готовности к оказанию помощи показано на рис. 3.

Более высокий исходный уровень готовности к оказанию помощи связан с обучением СЛР в прошлом ($p<0,001$, V Крамера=0,230), наличием медицинского образования ($p<0,001$, V Крамера=0,232) и мужским полом ($p<0,001$, V Крамера=0,097).

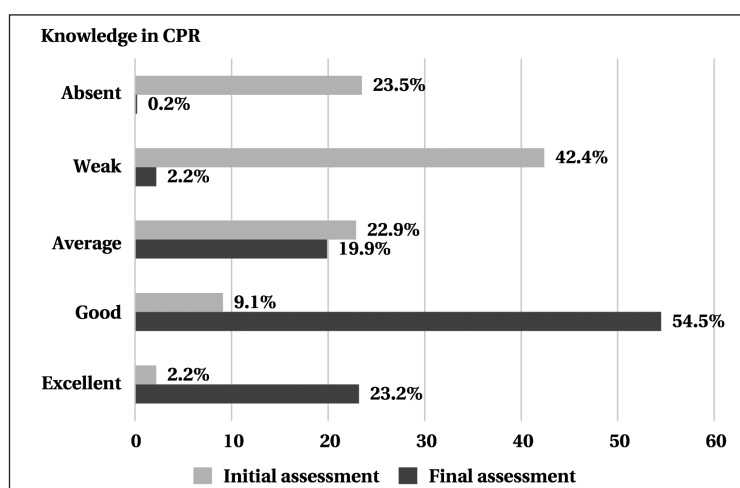


Рис. 2. Исходная и заключительная оценка собственных знаний по СЛР.

Fig. 2. Initial and final self-assessment of knowledge in CPR.

Note. Percentages of the total number of values without missing values are presented.

Примечание. Для рис. 2, 3: initial/final assessment — исходная/финальная оценка. Представлены проценты от общего числа значений за вычетом пропущенных значений.

trainees after the completion of the course. The percentage distribution of the knowledge assessment results is shown in Fig. 2.

A higher initial level of knowledge is associated with past CPR training ($P<0.001$, Cramér's $V=0.576$) and the presence of a medical education ($P<0.001$, Cramér's $V=0.426$). The confirmed relationship between the initial level of knowledge of CPR and the age of trainees ($P<0.001$, Cramér's $V=0.086$) had no distinct trends in the distribution of the attribute by age groups. There was no correlation with gender ($P=0.309$).

Following the completion of the course, the self-perceived level of CPR knowledge increased significantly ($P<0.001$): from the initial average level of 2.24 points ($SD=0.98$, median — 2, IQR — 1) to 3.98 points ($SD=0.73$, median — 4, IQR — 0).

Self-assessment of willingness to provide CPR. The willingness to attempt resuscitation on a stranger in cardiac arrest was initially evaluated by 11,423 (95.8%) trainees, after completion of the course — by 4,028 (33.8%) participants. The percentage distribution of results for self-assessment of willingness to provide CPR is shown in Fig. 3.

A higher initial level of willingness to provide resuscitation is associated with previous CPR training ($P<0.001$, Cramér's $V=0.230$), medical education ($P<0.001$, Cramér's $V=0.232$) and male gender ($P<0.001$, Cramér's $V=0.097$).

The initial level of readiness to provide CPR was associated with age ($P=0.013$, Cramér's $V=0.066$). Among trainees of 50 years and older, a high initial level of willingness to provide CPR (4–5 points) was expressed by 52.3% compared with the

Исходный уровень готовности к проведению СЛР связан с возрастом ($p=0,013$, V Крамера=0,066). Среди слушателей 50 лет и старше высокий исходный уровень готовности к оказанию помощи (4–5 баллов) выразили 52,3% по сравнению с 45,3% в возрастной группе младше 50 лет. Заключительная оценка готовности к проведению СЛР не имела существенных возрастных различий ($p=0,062$).

Выявили положительную взаимосвязь между исходным уровнем готовности проводить реанимацию незнакомому человеку и исходным уровнем знаний СЛР по данным самооценки ($p<0,001$; V Крамера=0,243).

По сравнению с исходным средним уровнем (3,26 балла, $CO=1,21$, медиана — 3, $МКД$ — 2), после освоения материалов курса уровень готовности к оказанию помощи существенно возрос (4,16 балла, $CO=0,81$, медиана — 4, $МКД$ — 1, $p<0,001$). Высокий уровень готовности к оказанию помощи исходно выразили 44,2% ($n=5050$) слушателей, ответивших на вопрос, а после завершения курса — 80,8% ($n=3254$; $p<0,001$).

Последние масштабные обзоры научной литературы по вопросам обучения неспециалистов принципам проведения СЛР [14, 19] свидетельствуют о необходимости выполнения дополнительных исследований с целью определения действенности различных форм подготовки.

Результаты проведенного исследования характеризуют аудиторию добровольных слушателей онлайн курса и раскрывают ряд взаимосвязей и эффектов дистанционного обучения теоретическим основам базовой СЛР. В частности, настоящее исследование подтверждает эффект существенного увеличения уверенности в собственных знаниях и готовности к проведению реанимации при остановке сердца у незнакомому человека в результате освоения материалов теоретического курса. Доля слушателей, выразивших высокий уровень готовности к оказанию помощи, после прохождения обучения возросла почти вдвое.

Положительное влияние дистанционной теоретической подготовки на уровень знаний по базовой реанимации было продемонстрировано ранее в других исследованиях [20, 21]. В то же время, работы, описывающие мотиви-

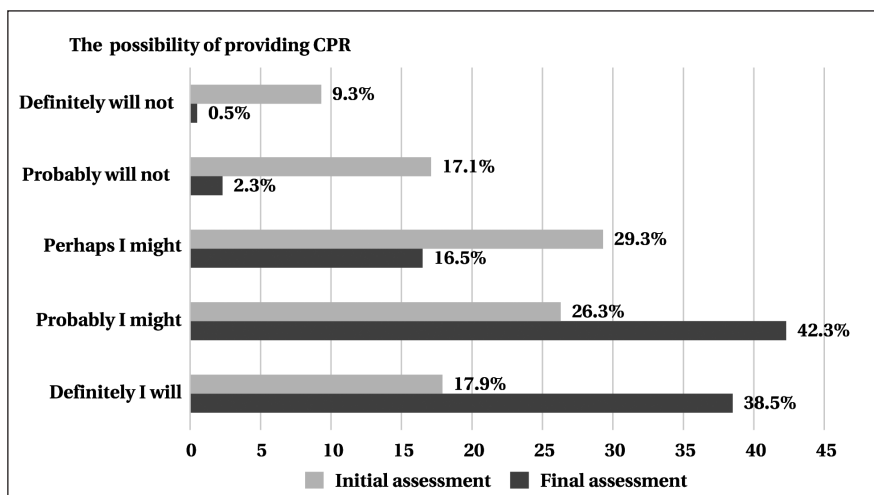


Рис. 3. Исходная и заключительная оценка собственной готовности к проведению реанимации.

Fig. 3. Initial and final self-assessment of willingness to provide resuscitation.

Note. Percentages of the total number of values without missing values are presented.

Примечание. Представлены проценты от общего числа значений за вычетом пропущенных значений.

45.3% in the age group under 50 years. The final self-perceived level of willingness to provide CPR had no significant age differences ($P=0.062$).

A positive correlation was found between the initial level of willingness to resuscitate a stranger and the initial self-perceived level of CPR knowledge ($P<0.001$; Cramér's $V=0.243$).

Compared with the initial average level of willingness to attempt CPR (3.26 points, $SD=1.21$, median — 3, IQR — 2), the level of willingness to provide resuscitation significantly increased after mastering the course material (4.16 points, $SD=0.81$, median — 4, IQR — 1, $P<0.001$). A high level of willingness to attempt CPR was initially expressed by 44.2% ($n=5,050$) of trainees who answered the question, and by 80.8% after completion of the course ($n=3,254$; $P<0.001$).

Recent extensive scientific reviews concerning training of lay people in basic CPR [14, 19] suggest the need for carrying out additional studies for evaluating effectiveness of various training modalities.

The results of the study characterize the audience of voluntary participants of the online course and reveal several correlations and effects of distant education of the theoretical basic CPR principles. In particular, the present study confirms significant increase in self-confidence and willingness to resuscitate a stranger in cardiac arrest as a result of mastering theoretical material of the online course. The proportion of trainees who expressed a high level of willingness to provide CPR almost doubled after completion of training.

The positive impact of distant theoretical training on the level of knowledge in basic resuscitation has been demonstrated previously in other

рующий эффект онлайн обучения базовой СЛР, насколько известно авторам, до настоящего времени отсутствовали.

Ранее эффекты данного курса оценили в симуляционном исследовании [22]. Учащиеся медицинского колледжа и студенты вуза немедицинского профиля были рандомизированы в группы очного (аудиторного) и смешанного (дистанционно-аудиторного) обучения базовой СЛР с использованием автоматического наружного дефибриллятора (АНД). Смешанное обучение предусматривало замещение традиционной теоретической подготовки под руководством инструктора самостоятельным освоением онлайн курса накануне практического тренинга. По данным заключительной оценки качества СЛР в симуляционном сценарии, очное и смешанное обучение обеспечили сходный уровень владения навыками реанимации и использования АНД. В результате обучения отметили увеличение собственной оценки уровня знаний с преимуществом в группе смешанного обучения и сходное увеличение уровня готовности к оказанию помощи. Результаты апробации позволили рекомендовать курс для замещения или дополнения очной теоретической подготовки в рамках программ обучения базовой СЛР с применением АНД [22].

Согласно результатам настоящего исследования, по сравнению со слушателями, не окончившими курс, слушатели, завершившие обучение, в целом несколько старше, лиц мужского пола среди них больше. Факторами, определяющими большую вероятность полного освоения материалов курса, являются наличие предшествующего обучения реанимации, более высокая исходная готовность к оказанию помощи, более высокие исходные знания по СЛР и большая уверенность в собственных знаниях. От наличия медицинского образования вероятность завершения обучения не зависит.

Слушатели, завершившие курс, по-видимому, исходно были более мотивированы к полному освоению материалов курса, что может быть связано с большей информированностью о проблеме и важности оказания первой помощи при остановке сердца, в частности, благодаря предшествующему обучению СЛР. Вместе с тем, проведенный в 2017–2018 гг. опрос населения Крыма не подтвердил связь между желанием пройти обучение реанимации и обучением СЛР в прошлом [6].

Слушатели, обучавшиеся реанимации в прошлом, продемонстрировали более высокий уровень знаний, более уверены в собственных знаниях и более мотивированы к оказанию помощи, что согласуется с предшествующими наблюдениями [6, 23, 24].

studies [20, 21]. However, as far as the authors know, there are no previously published studies describing the motivating effect of online learning of basic CPR.

Previously, the effects of this course were investigated in a simulation study [22]. Students of a medical college and non-medical university students were randomized into groups of full-time (classroom) and blended (distant and face-to-face) training of basic CPR with the use of an automatic external defibrillator (AED). Blended learning provided a substitute for the traditional instructor-led theoretical training with independently mastering an online course on the eve of practical training. According to the final assessment of the quality of CPR in the simulation scenario, full-time and blended learning provided a similar level of proficiency in resuscitation and the use of AED. As a result of the training, an increase in the self-perceived level of knowledge particularly predominant in the blended learning group and a similar increase in the level of willingness to attempt CPR were noted. The results of the experiment allowed to recommend the course to replace or supplement instructor-led theoretical tuition for training programs in basic CPR and AED [22].

According to the results of the present study, when compared to trainees who did not complete the course, the trainees who did were generally somewhat older with the male preponderance. The factors determining the greater likelihood of completing the course material are the presence of previous resuscitation training, a higher initial willingness to provide CPR, a higher baseline knowledge of CPR and a greater self-confidence. The probability of course completion did not depend on the presence of medical education.

Trainees who completed the course apparently were initially more motivated to fully master the course materials, which may be due to greater awareness of the problem and the importance of first aid provision in cardiac arrest, in particular, due to previous training in CPR. However, a survey of the Crimean population carried out in 2017–2018 did not confirm the relationship between the willingness to undergo resuscitation training and CPR training in the past [6].

Participants who studied resuscitation in the past demonstrated a higher level of knowledge, higher confidence in their knowledge and higher motivation to provide CPR, which is consistent with previous observations [6, 23, 24].

A number of studies confirm the association between greater willingness to attempt CPR and prior resuscitation training [4, 6, 25], a higher level of knowledge on CPR [6, 26] and male gender [4, 25, 26]. In the general population, older people are known to be less willing to help a stranger in cardiac arrest [4, 6, 27]. In this

Ряд исследований подтверждает выявленную связь между большей готовностью к проведению СЛР и предшествующим обучением реанимации [4, 6, 25], более высоким уровнем знаний по СЛР [6, 26] и мужским полом [4, 25, 26]. Известно, что в общей популяции люди старшего возраста изъявляют меньшее желание оказывать помощь незнакомому человеку при остановке сердца [4, 6, 27]. В настоящем исследовании слушатели 50 лет и старше чаще, чем молодые, выражали высокий исходный уровень готовности к оказанию помощи.

Слушатели с медицинским образованием чаще правильно отвечали на вопросы, выразили большую уверенность в собственных знаниях и большую готовность к проведению реанимации незнакомому человеку. Тот факт, что приблизительно 14% слушателей, заявивших о наличии профессионального медицинского образования, ранее никогда не проходили обучение реанимации, наряду с низким уровнем базовых знаний по СЛР, в целом указывает на неполноценность соответствующей подготовки и переподготовки медицинских кадров. О низкой эффективности действующей системы обучения медицинских работников, выпускников и студентов медицинских вузов базовой СЛР свидетельствуют результаты других отечественных исследований [28–30].

Ограничения. Каждый онлайн курс, включая изученный, имеет уникальную программу обучения и аудиторию слушателей, что ограничивает распространение наблюдений и выводов данного исследования на слушателей других курсов обучения базовой СЛР. Выборка настоящего исследования не репрезентативна относительно общей популяции.

Доступные данные не позволяют судить об индивидуальных побудительных мотивах к обучению с помощью онлайн курса. Следовательно, невозможно определить долю слушателей, которые могли проходить курс не произвольно, а, например, в рамках получения общего или профессионального образования.

Нельзя исключать, что некоторые слушатели предоставляли заведомо ложные ответы на вопросы, что могло повлиять на результаты исследования. При ответе на вопросы о технике выполнения закрытого массажа сердца некоторые слушатели могли использовать подсказки (например, информацию из сети Интернет), что ограничивает объективность оценки знаний.

Заявленная слушателями готовность к оказанию помощи может не соответствовать истинной вероятности проведения реанимации в реальном случае остановки сердца у незнакомому человека.

study, trainees aged 50 years and more were more likely to express a high baseline level of willingness to attempt CPR.

Trainees with medical education more often answered the questions correctly, expressed greater confidence in their knowledge and higher readiness to resuscitate a stranger. The fact that approximately 14% of trainees who claimed to have medical education never attended resuscitation training before, along with a low level of basic knowledge in CPR, generally indicates the inadequacy of the training and retraining for medical professionals. Evidence proving the low efficiency of the existing system of training of the healthcare workers, graduates and students of medical universities in basic CPR is provided by the results of other domestic studies [28–30].

Limitations. Every online course, including the studied one, has a unique training program and an audience of trainees. Therefore, the applicability of the observations and conclusions of the study to trainees involved in other courses in basic CPR is limited. The sample in this study was not representative of the general population.

The available data do not allow revealing the individual incentive to study using an online course. Thus, it is impossible to determine the proportion of trainees who could have taken the course in a non-arbitrary manner, but, for example, in the framework of general or professional education.

The possibility of some trainees deliberately providing false answers to questions cannot be ruled out, and this could affect the results of the study. When answering questions about the technique of performing chest compressions, some trainees could use hints (for example, information from the Internet), which limits the objectivity of the knowledge assessment.

The willingness to provide resuscitation, declared by the trainees, may not correspond to the true probability of resuscitation in a real case of cardiac arrest in a stranger.

Conclusion

The open online course allows for increasing the coverage of the population with theoretical basic CPR training, it enhances the competence in first aid being an effective tool to increase the motivation of potential witnesses of OHCA to provide resuscitation. Prior CPR training is an important determinant of a person's wish to continue education, as well as his/her willingness to provide first aid. It is advisable to conduct additional research aimed at studying the factors that stimulate or limit the motivation to learn basic resuscitation with various teaching methods.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Заключение

Открытый онлайн курс позволяет увеличить охват популяции обучением теоретическим основам базовой СЛР, способствует повышению компетентности в вопросах первой помощи и является эффективным инструментом для увеличения мотивированности потенциальных свидетелей остановки сердца к проведению реанимации. Наличие предшествующего обучения СЛР выступает важным фактором, определя-

ющим желание человека продолжать обучение, а также его готовность к оказанию помощи. Целесообразно проведение дополнительных исследований, направленных на изучение факторов, стимулирующих и ограничивающих мотивацию к обучению базовой реанимации при различных методиках преподавания.

Информация о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

- Perkins G.D., Handley A.J., Koster R.W., Castrén M., Smyth M.A., Olasveengen T., Monsieurs K.G., Raffay V., Gräsner J.T., Wenzel V., Ristagno G., Soar J.; Adult basic life support and automated external defibrillation section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015; 95: 81–99. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.015.
- Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (пересмотр 2015 г.). Под ред. Чл.-корр. РАН Мороза В. В. 3-е издание, переработанное и дополненное. — М.: НИИОР НСР 2016. — 192 с.
- Востриков В.А., Кузовлев А.Н. Общедоступная дефибрилляция при внезапной остановке сердца (краткий обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (1): 58–67. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-1-58-67.
- Coons S.J., Guy M.C. Performing bystander CPR for sudden cardiac arrest: behavioral intentions among the general adult population in Arizona. *Resuscitation*. 2009; 80 (3): 334–340. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.11.024.
- Rajapakse R., Noc M., Kersnik J. Public knowledge of cardiopulmonary resuscitation in Republic of Slovenia. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2010; 122: 667–672. PMID: 21132393 DOI: 10.1007/s00508-010-1489-8
- Birkun A., Kosova Y. Social attitude and willingness to attend cardiopulmonary resuscitation training and perform resuscitation in the Crimea. *World J Emerg Med*. 2018; 9 (4): 237–248. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.04.001.
- Tanigawa K., Iwami T., Nishiyama C., Nonogi H., Kawamura T. Are trained individuals more likely to perform bystander CPR? An observational study. *Resuscitation*. 2011; 82 (5): 523–528. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.01.027.
- Eisenberg M., Lippert E.K., Castren M., Moore F., Ong M., Rea T., Steen P.A., Walker T., Shin S.D. Acting on the call. Global Resuscitation Alliance, 2018 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.global-resuscitationalliance.org/wp-content/pdf/acting_on_the_call.pdf. — Загл. с экрана. — Проверено 30.12.2019.
- Лысенко К.И., Дежурный Л.И., Батурич Д.И., Тишков Е.А. Проблемы обучения лиц, не имеющих медицинского образования, правилам оказания первой помощи и проведения сердечно-легочной реанимации. *Анестезиология и реаниматология*. 2011; 5: 76–78.
- Дежурный Л.И., Бояринцев В.В., Неудухин Г.В. Система первой помощи в России и ее взаимодействие со службой скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь*. 2013; 2 (14): 44–50.
- Дежурный Л.И., Гуменюк С.А., Закиров Р.Р., Максимов Д.А., Трофименко А.В. Первая помощь в Российской Федерации. Последние изменения и ближайшие перспективы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 3: 15–22. DOI: 10.26269/4q8v-ym04
- Биркун А.А. Доступность обучения сердечно-легочной реанимации для населения Российской Федерации: анализ информационных ресурсов русскоязычного сегмента сети Интернет. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018; 63 (5): 8. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-63-5-8.
- Greif R., Lockey A.S., Conaghan P., Lippert A., De Vries W., Monsieurs K.G.; Education and implementation of resuscitation section Collaborators; Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 10. Education and implementation of resuscitation. *Resuscitation*. 2015; 95: 288–301. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.032.
- Riggs M., Franklin R., Saylany L. Associations between cardiopulmonary resuscitation (CPR) knowledge, self-efficacy, training history and willingness to perform CPR and CPR psychomotor skills: A systematic review. *Resuscitation*. 2019; 138: 259–272. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.03.019. PMID: 30928504
- Finn J.C., Bhanji F., Lockey A., Monsieurs K., Frengley R., Iwami T., Lang E., Ma M.H., Mancini M.E., McNeil M.A., Greif R., Billi J.E., Nadkarni V.M., Bigham B.; Education, Implementation, Teams Chapter Collaborators. Part 8: Education, implementation, and teams: 2015 International

References

- Perkins G.D., Handley A.J., Koster R.W., Castrén M., Smyth M.A., Olasveengen T., Monsieurs K.G., Raffay V., Gräsner J.T., Wenzel V., Ristagno G., Soar J.; Adult basic life support and automated external defibrillation section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015; 95: 81–99. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.015.
- Resuscitation guidelines of the European Resuscitation Council (2015 revision). Ed. Corr. RAS Moroz V.V. 3rd edition, revised and supplemented. 2016. — 192 p. [In Russ.]
- Vostrikov V.A., Kuzovlev A.N. Public-Access Defibrillation in Sudden Cardiac Arrest (Short Review). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2018; 14 (1): 58–67. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-1-58-67
- Coons S.J., Guy M.C. Performing bystander CPR for sudden cardiac arrest: behavioral intentions among the general adult population in Arizona. *Resuscitation*. 2009; 80 (3): 334–340. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.11.024.
- Rajapakse R., Noc M., Kersnik J. Public knowledge of cardiopulmonary resuscitation in Republic of Slovenia. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2010; 122: 667–672. PMID: 21132393 DOI: 10.1007/s00508-010-1489-8
- Birkun A., Kosova Y. Social attitude and willingness to attend cardiopulmonary resuscitation training and perform resuscitation in the Crimea. *World J Emerg Med*. 2018; 9 (4): 237–248. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.04.001.
- Tanigawa K., Iwami T., Nishiyama C., Nonogi H., Kawamura T. Are trained individuals more likely to perform bystander CPR? An observational study. *Resuscitation*. 2011; 82 (5): 523–528. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.01.027.
- Eisenberg M., Lippert E.K., Castren M., Moore F., Ong M., Rea T., Steen P.A., Walker T., Shin S.D. Acting on the call. Global Resuscitation Alliance, 2018 [Electronic resource]. — Access mode: https://www.globalresuscitationalliance.org/wp-content/pdf/acting_on_the_call.pdf. — Blank from the screen. — Checked on 30.12.2019.
- Lysenko K.I., Dezhurny L.I., Baturin D.I., Tishkov E.A. Problems of training lay people first aid and cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiol i reanimatol*. 2011; 5: 76–78 [In Russ.].
- Dezhurny L.I., Boyarintsev V.V., Neudakhin G.V. First aid system in Russia and its interaction with the emergency medical service. *Skoraya meditsinskaya pomoshch*. 2013; 2 (14): 44–50 [In Russ.].
- Dezhurny L.I., Gumenyuk S.A., Zakirov R.R., Maksimov D.A., Trofimenko A.V. First aid in the Russian Federation. Recent changes and immediate prospects. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskij vestnik*. 2019; 3: 15–22. DOI: 10.26269/4q8v-ym04 [In Russ.].
- Birkun A.A. Accessibility of cardiopulmonary resuscitation training for the population of the Russian Federation: analysis of information resources of the Russian-language segment of the Internet. *Sotsialniye aspekty zdorovya naseleniya*. 2018; 63 (5): 8. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-63-5-8. [In Russ.].
- Greif R., Lockey A.S., Conaghan P., Lippert A., De Vries W., Monsieurs K.G.; Education and implementation of resuscitation section Collaborators; Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 10. Education and implementation of resuscitation. *Resuscitation*. 2015; 95: 288–301. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.032.
- Riggs M., Franklin R., Saylany L. Associations between cardiopulmonary resuscitation (CPR) knowledge, self-efficacy, training history and willingness to perform CPR and CPR psychomotor skills: A systematic review. *Resuscitation*. 2019; 138: 259–272. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.03.019. PMID: 30928504
- Finn J.C., Bhanji F., Lockey A., Monsieurs K., Frengley R., Iwami T., Lang E., Ma M.H., Mancini M.E., McNeil M.A., Greif R., Billi J.E., Nadkarni V.M., Bigham B.; Education, Implementation, Teams Chapter Collaborators. Part 8: Education, implementation, and teams: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015; 95: e203–224. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.046.

- nal Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015; 95: e203–224. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.046.
16. *International Federation of the Red Cross and Red Crescent Societies*. International First Aid and Resuscitation Guidelines 2016. Geneva: IFRC, 2016 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.ifrc.org/Global/Publications/Health/First-Aid-2016-Guidelines_EN.pdf. — Загл. с экрана. — Проверено 30.12.2019.
 17. Биркун А.А. Первая помощь при остановке сердца (базовая реанимация) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://stepik.org/course/13222/syllabus>. — Загл. с экрана. — Проверено 30.12.2019.
 18. Derrick B., White P. Comparing Two Samples from an Individual Likert Question. *International Journal of Mathematics and Statistics*. 2017; 18 (3): 1–13.
 19. Lau Y., Nyoe R.S.S., Wong S.N., Ab Hamid Z.B., Leong B.S.-H., Lau S.T. Effectiveness of digital resuscitation training in improving knowledge and skills: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Resuscitation*. 2018; 131: 14–23.
 20. Teague G., Riley R.H. Online resuscitation training. Does it improve high school students' ability to perform cardiopulmonary resuscitation in a simulated environment? *Resuscitation*. 2006; 71 (3): 352–357. PMID: 17069951 DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.05.007
 21. Tobase L., Peres H.H.C., Gianotto-Oliveira R., Smith N., Polastri T.F., Timmerman S. The effects of an online basic life support course on undergraduate nursing students' learning. *Int J Med Educ*. 2017; 8: 309–313. DOI: 10.5116/ijme.5985.cbce.PMID: 28850944 PMCID: PMC5699862
 22. Биркун А.А., Алтухова И.В., Перова Е.А., Фролова Л.П., Абибуллаев Л.Р. Смешанное дистанционно-аудиторное обучение как альтернатива традиционному аудиторному обучению базовой сердечно-легочной реанимации и автоматической наружной дефибрилляции. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2019; 8 (2): 145–151. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-145-151.
 23. Cho G.C., Sohn Y.D., Kang K.H., Lee W.W., Lim K.S., Kim W., Oh B.J., Choi D.H., Yeom S.R., Lim H. The effect of basic life support education on laypersons' willingness in performing bystander hands only cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2010; 81 (6): 691–694. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.02.021.
 24. Urban J., Thode H., Stapleton E., Singer A.J. Current knowledge of and willingness to perform Hands-Only CPR in laypersons. *Resuscitation*. 2013; 84 (11): 1574–1578. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.04.014.
 25. Lee M.J., Hwang S.O., Cha K.C., Cho G.C., Yang H.J., Rho T.H. Influence of nationwide policy on citizens' awareness and willingness to perform bystander cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2013; 84 (7): 889–894. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.01.009.
 26. Lu C., Jin Y., Shi X., Ma W., Wang Y., Wang W., Zhang Y. Factors influencing Chinese university students' willingness to performing bystander cardiopulmonary resuscitation. *International Emergency Nursing*. 2017; 32: 3–8. DOI: 10.1016/j.ienj.2016.04.001.
 27. Son J.W., Ryoo H.W., Moon S., Kim J.Y., Ahn J.Y., Park J.B., Seo K.S., Kim J.K., Kim Y.J. Association between public cardiopulmonary resuscitation education and the willingness to perform bystander cardiopulmonary resuscitation: a metropolitan citywide survey. *Clin Exp Emerg Med*. 2017; 4 (2): 80–87. DOI: 10.15441/ceem.16.160.
 28. Филатова, А.А., Черных М.А., Чуркина А.С., Якимец А.А., Берсенева О.В., Новикова В.П., Самылов В.В. Теоретический уровень знаний студентов медицинского вуза в вопросах сердечно-легочной реанимации, обучающихся по разным образовательным стандартам. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2013; 1: 50–58.
 29. Потапов А.Ф., Иванова А.А., Апросимов Л.А., Гоголев Н.М. Оценка адекватности базовой сердечно-легочной реанимации при остановке кровообращения (результаты первичной аккредитации специалистов). *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2017; 2: 83–87.
 30. Танишина Е.Н., Артемьева Г.Б. Дифференцированная оценка исходного уровня теоретических знаний стандартов сердечно-легочной реанимации у врачей-курсантов центра симуляционного обучения РЯЗГМУ и влияние на качество медицинской помощи. *Наука молодых — Eruditio Juvenium*. 2019; 1 (7): 66–71. DOI: 10.23888/HMJ20197166-71
 31. *International Federation of the Red Cross and Red Crescent Societies*. International First Aid and Resuscitation Guidelines 2016. Geneva: IFRC, 2016 [Electronic resource]. — Access mode: http://www.ifrc.org/Global/Publications/Health/First-Aid-2016-Guidelines_EN.pdf. — Blank from the screen. — Checked on 30.12.2019.
 32. Birkun A.A. Birkun A.A. [Electronic resource]. — Mode of access: <https://stepik.org/course/13222/syllabus>. — Blank from the screen. — Checked on 30.12.2019.
 33. Derrick B., White P. Comparing Two Samples from an Individual Likert Question. *International Journal of Mathematics and Statistics*. 2017; 18 (3): 1–13.
 34. Lau Y., Nyoe R.S.S., Wong S.N., Ab Hamid Z.B., Leong B.S.-H., Lau S.T. Effectiveness of digital resuscitation training in improving knowledge and skills: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Resuscitation*. 2018; 131: 14–23.
 35. Teague G., Riley R.H. Online resuscitation training. Does it improve high school students' ability to perform cardiopulmonary resuscitation in a simulated environment? *Resuscitation*. 2006; 71 (3): 352–357. PMID: 17069951 DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.05.007
 36. Tobase L., Peres H.H.C., Gianotto-Oliveira R., Smith N., Polastri T.F., Timmerman S. The effects of an online basic life support course on undergraduate nursing students' learning. *Int J Med Educ*. 2017; 8: 309–313. DOI: 10.5116/ijme.5985.cbce.PMID: 28850944 PMCID: PMC5699862
 37. Birkun A.A., Altukhova I.V., Perova E.A., Frolova L.P., Abibullayev L.R. Blended Distance-classroom Training as an Alternative to the Traditional Classroom Training in Basic Cardiopulmonary Resuscitation and Automated External Defibrillation. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2019; 8 (2): 145–151. [In Russ.]. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-145-151.
 38. Cho G.C., Sohn Y.D., Kang K.H., Lee W.W., Lim K.S., Kim W., Oh B.J., Choi D.H., Yeom S.R., Lim H. The effect of basic life support education on laypersons' willingness in performing bystander hands only cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2010; 81 (6): 691–694. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.02.021.
 39. Urban J., Thode H., Stapleton E., Singer A.J. Current knowledge of and willingness to perform Hands-Only CPR in laypersons. *Resuscitation*. 2013; 84 (11): 1574–1578. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.04.014.
 40. Lee M.J., Hwang S.O., Cha K.C., Cho G.C., Yang H.J., Rho T.H. Influence of nationwide policy on citizens' awareness and willingness to perform bystander cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2013; 84 (7): 889–894. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.01.009.
 41. Lu C., Jin Y., Shi X., Ma W., Wang Y., Wang W., Zhang Y. Factors influencing Chinese university students' willingness to performing bystander cardiopulmonary resuscitation. *International Emergency Nursing*. 2017; 32: 3–8. DOI: 10.1016/j.ienj.2016.04.001.
 42. Son J.W., Ryoo H.W., Moon S., Kim J.Y., Ahn J.Y., Park J.B., Seo K.S., Kim J.K., Kim Y.J. Association between public cardiopulmonary resuscitation education and the willingness to perform bystander cardiopulmonary resuscitation: a metropolitan citywide survey. *Clin Exp Emerg Med*. 2017; 4 (2): 80–87. DOI: 10.15441/ceem.16.160.
 43. Filatova, A.A., Chernykh M.A., Churkina A.S., Yakimets A.A., Bersenyova O.V., Novikova V.P., Samylov V.V. The theoretical level of knowledge of medical students in matters of cardiopulmonary resuscitation, students according to different educational standard. *Vestnik Soveta molodykh uchyonikh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2013; 1: 50–58 [In Russ.].
 44. Potapov A.F., Ivanova A.A., Aprosimo L.A., Gogolev N.M. Assessment of the adequacy of basic cardiopulmonary resuscitation during circulatory arrest (results of primary accreditation of specialists). *Modern science: actual problems of theory and practice. Sovremennaya nauka: aktualnye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2017; 2: 83–87 [In Russ.].
 45. Tanishina E.N., Artemeva G.B. A differentiated assessment of the initial level of theoretical knowledge of the standards of cardiopulmonary resuscitation in cadets of the Center for Simulation Training of Ryazan State Medical University and the impact on the quality of medical care. *Nauka molodykh — Eruditio Juvenium*. 2019; 1 (7): 66–71. [In Russ.]. DOI: 10.23888/HMJ20197166-71

Received 30.12.19

Поступила 30.12.19

Кислородный режим и обмен аммиака в сенсомоторной коре головного мозга кошек при кровопотере и гипербарической оксигенации

В. Н. Яковлев¹, П. Н. Савилов²

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

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

Oxygen Regime and Exchange of Ammonia in the Sensorimotor Cortex of Cats During Blood Loss and Hyperbaric Oxygenation

Viktor N. Yakovlev¹, Pavel N. Savilov²

¹ Burdenko Voronezh State University,
10 Studentcheskaya Str., 394036 Voronezh, Russia

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

Резюме

Цель исследования — изучить влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на кислородный режим и обмен аммиака в головном мозге кошек при геморрагическом шоке.

Материал и методы. В опытах на 164 кошках (самцы) исследовали влияние ГБО (3 ата, 50 мин) на кровоток (МКТ), напряжение кислорода (PO_2), содержание аммиака (Ам), глутамина (Гн), глутамата (Гт), α -кетоглутарата (α -КГ), активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ), глутаминсинтетазы (ГС), фосфатзависимой глутаминазы (ФЗГ) в сенсомоторной коре головного мозга (СКГМ); содержание Ам, Гн и показатели кислородного режима в артериальной крови и венозной крови сагиттального синуса при геморрагическом шоке, вызванном дробным кровопусканием (a.femoralis, 10 мл/кг/10 мин в среднем объеме $24 \pm 0,8$ мл/кг). Кровопускание прекращали при снижении систолического артериального давления до $60,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. ГБО начинали на 10 минуте постгеморрагического периода и проводили в режиме 3 ата, 60 мин.

Результаты. Снижение МКТ и PO_2 в СКГМ развиваются уже на 10-й минуте, прогрессируя в стадию декомпенсации геморрагического шока (60 ± 14 мин). Накопление Ам в СКГМ в стадию декомпенсации геморрагического шока происходит на фоне стимуляции активности ФЗГ и ГДГ, угнетения активности ГС и дефицита α -кетоглутарата. ГБО, не устраняя гипоксию в СКГМ, предотвращает: развитие стадии декомпенсации у животных с геморрагическим шоком, патологическое накопление Ам и снижение активности ГС в СКГМ, увеличивая инкрецию из нее в кровь глутамина. В условиях ГБО сохраняется стимулирующее влияние гипоксии на активность ГДГ, но концентрация глутамата остается в пределах нормы, как и активность ФЗГ.

Закключение. Гипербарическая оксигенация, не устраняя гипоксию в СКГМ, которая развивается при геморрагическом шоке, предотвращает нарушение обмена в ней аммиака, вызванное острой невозмещенной кровопотерей.

Ключевые слова: гипероксия; кровопотеря; головной мозг; кислород; аммиак; метаболизм

Summary

Purpose. To study the effect of hyperbaric oxygenation (HBO) on the oxygen regime and ammonia metabolism in the neurons of cat cortex in hemorrhagic shock.

Material and methods. Experiments were performed on 164 cats (males). The effect of HBO (3 ATA, 50 min) on cerebral blood flow (CBF), oxygen tension (PO_2), the content of ammonia (Am), glutamine (Gn), glutamate (Gt), α -ketoglutarate (α -KG), the activity of glutamate dehydrogenase (GDH), glutamine synthetase (GS), phosphate-dependent glutaminase (PDG) activity was studied in the sensorimotor cortex (SMC); the content of Am, GN and oxygen parameters in arterial (AB) blood and venous blood (VB) of the sagittal sinus in hemorrhagic shock caused by fractional bloodletting of their femoral artery at a rate of 10ml/kg/10 min in an average volume of 24 ± 0.8 ml/kg, which was stopped with a decrease in systolic blood

Адрес для корреспонденции:

Павел Николаевич Савилов
E-mail: p_savilov@mail.ru

Correspondence to:

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

pressure to the level of 60.0 ± 1.5 mm Hg. HBO was commenced on post-hemorrhagic minute 10 following the regimen of 3 ATA for 60 min.

Results. The decrease in CBF and PO_2 in SMC develops as early as the 10th minute of hemorrhagic shock, progressing to the stage of hemorrhagic shock decompensation (60 ± 14 min). Accumulation of Am in the SMC at the stage of hemorrhagic shock decompensation associated with stimulation of PDG and GDG activity, inhibition of hemorrhagic shock activity and deficiency of α -KG. HBO, without eliminating hypoxia in SMC, prevented the development of the decompensation stage in animals with GS, pathological accumulation of Am, and a decrease in the activity of hemorrhagic shock. HBO increases the Gn increment from the SMC, into the blood. Under HBO conditions, the stimulating effect of hypoxia on GDG activity remains, but the concentration of glutamate remains within the normal range, as does the activity of PDG.

Conclusion. Hyperbaric oxygenation, without eliminating hypoxia in SMC, which develops in hemorrhagic shock, prevents a violation of the exchange of ammonia in it, caused by acute non-compensated blood loss.

Keywords: hyperoxia; blood loss; brain; oxygen; ammonia; metabolism

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-64-76

Введение

Несмотря на большое количество экспериментальных исследований и клинических наблюдений, механизмы развития геморрагического шока (ГШ) продолжают привлекать внимание исследователей. При этом открываются как не известные ранее механизмы адаптации организма к острой массивной кровопотере [1, 2], так и демонстрируется эффективность новых методов ее лечения [3, 4]. В тоже время многие вопросы остаются не изученными, например, метаболизм аммиака в структурах головного мозга на начальном этапе развития ГШ, когда происходит максимальная активация адаптационно-метаболических реакций организма в ответ на острую кровопотерю [5]. Одним из эффективных методов устранения нарушения обмена аммиака в организме при патологии печени является гипербарическая оксигенация (ГБО) [7, 8]. Между тем вопрос о влиянии лечебных режимов ГБО на обмен аммиака в головном мозге при критических состояниях организма остается открытым. Согласно одним исследованиям, гипероксия оказывает выраженный лечебный эффект у больных с патологией головного мозга [8, 9], тогда как по другим данным, определенные режимы гипероксии нарушают мозговой кровоток, провоцируя развитие судорожного синдрома [10].

Цель исследования — изучение влияния ГБО на кислородный режим и обмен аммиака в нейронах сенсомоторной коры головного мозга при геморрагическом шоке, вызванном острой невозмещенной кровопотерей.

Материал и методы

Опыты провели на 164 кошках (самцы) массой $3,5 \pm 0,07$ кг, наркотизированных тиопенталом натрия (20 мг/кг). Работу с экспериментальными животными проводили с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР от 12.08.77 г.

Introduction

Despite a large number of experimental studies and clinical observations, the mechanisms of development of hemorrhagic shock continue to attract the attention of researchers. At the same time, previously unknown mechanisms of adaptation of the body to acute massive blood loss are clarifying [1, 2], and the effectiveness of new methods of its treatment are demonstrating [3, 4]. At the same time, many questions remain unexplored, for example, the metabolism of ammonia in the brain structures at the initial stage of HSh development, when the maximum adaptive metabolic reactions of the body in response to acute blood loss are activated [5]. Hyperbaric oxygenation (HBO) is one of the most effective approaches to fight altered ammonia metabolism in the body in liver pathology [6, 7]. Meanwhile, the effects of treatment regimens of HBO ammonia exchange in the brain in critical conditions remain understudied. There are also many ambiguities on impact of hyperoxia on various brain areas in a critical illness. According to some studies, hyperoxia has a significant therapeutic effect in patients with brain pathology [8, 9]; according to other studies, certain modes of hyperoxia disrupt brain blood flow, provoking the development of convulsive syndrome [10].

The purpose of this study was to study the effect of HBO on the oxygen regime and ammonia exchange in neurons of the sensorimotor cortex of the brain in hemorrhagic shock caused by acute non-compensated blood loss.

Materials and Methods

Experiments were carried out on 124 cats (males) weighing 3.5 ± 0.07 kg, anesthetized with thiopental-Na (20 mg/kg). Work with experimental animals was carried out taking into account the «Rules of working with experimental animals», approved by the Order of the Ministry of Health of the USSR from 12.08.77 (No. 755). Hemorrhagic shock was caused by acute non-compensated blood loss. It was performed by fractional bloodletting from the right femoral artery (speed 10 ml/kg/10 min, av-

(№ 755). Геморрагический шок вызывали острой невзвешенной кровопотерей. Ее проводили дробным кровопусканием из правой бедренной артерии (скорость 10 мл/кг/10 мин, средний объем $24 \pm 0,8$ мл/кг). Кровопотерю прекращали при снижении систолического артериального давления (сисАД) до уровня $60,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. ГБО (3 ата (303,6 кПа) — 60 мин) начинали на 10-й минуте после кровопускания. Артериальное давление измеряли прямым способом после катетеризации левой бедренной артерии. Животных распределили на 5 серий опытов. 1 серия (исходное состояние, контроль) — здоровые животные, сисАД = $154,5 \pm 3,0$ мм рт. ст.; 2 серия — животные, исследованные через 10 мин после кровопускания и стабилизации сисАД на уровне $60,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. (начальная фаза компенсации геморрагического шока); 3 серия — животные, жизнеспособные через 70 мин после кровопускания при сисАД = $54,7 \pm 2,3$ мм рт. ст. (продолженная фаза компенсации геморрагического шока); 4 серия — животные, у которых в течение 60 ± 14 мин после кровопускания развилась фаза декомпенсации геморрагического шока (сисАД = $9,8 \pm 1,5$ мм рт. ст.); 5 серия — животные, которых через 10 мин после кровопускания (начальная фаза компенсации геморрагического шока) помещали в барокамеру и проводили сеанс ГБО. (После декомпрессии — сисАД = $74,3 \pm 6,2$ мм рт. ст.). Объектом исследования служили: ткань сенсомоторной коры головного мозга (СКГМ), артериальная кровь (бедренная артерия) и кровь сагиттального венозного синуса. В СКГМ исследовали мозговой кровоток методом водородного клиренса [11], напряжение кислорода (mPO_2) — полярографическим методом [12]. С помощью микроанализатора крови ВМС 3 Мк2 (Радиометр) в артериальной и венозной крови определяли напряжение кислорода (aPO_2 и vPO_2), содержание оксигемоглобина ($aHbO_2$ и $vHbO_2$), вычисляли содержание кислорода в крови (aO_2 и vO_2). Величину доставки кислорода (DO_2) в мозг определяли, как произведение мозгового кровотока на aO_2 . Экстракцию кислорода из крови мозгом ($(a-v)O_2$ вычисляли как артерио-венозную разницу по его содержанию в притекающей (артериальной) и оттекающей (венозной) крови. Потребление кислорода мозгом (VO_2) определяли как произведение мозгового кровотока на $(a-v)O_2$. Для определения содержания азотистых метаболитов, мозг замораживали в жидком азоте, гомогенизировали 1 минуту в 0,6N растворе $HClO_4$ в соотношении 1:6. Гомогенат сенсомоторной коры головного мозга экстрагировали на холоду 10 мин и осаждали центрифугированием в центрифуге «ЦБР-1» ($t = 0 - (-4^\circ)C$) при 22000 g в течение 15 мин. Содержание аммиака в ткани головного мозга определяли микродиффузионным методом [13], глутамина — методом кислотного гидролиза [14], α -кетоглутарата и глутамата — ферментативным методом с глутаматдегидрогеназой [15]. Содержание аммиака в плазме крови определяли фенолгипохлоритным методом [16], глутамина — методом кислотного гидролиза [14]. Рассчитывали артерио-венозную разницу по аммиаку (ABPам) и глутамину (ABPгн). В митохондриальной фракции СКГМ определяли активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ) [17] и фосфатзависимой глутамины (ФЗГ) [18], в гомогенате СКГМ — активность глутаминсинтетазы (ГС) [19]. Выделение митохондриальной фракции проводили

erage volume $24 \pm 0,8$ ml/kg). Blood loss was stopped with a decrease in systolic blood pressure (sysBP) to the level of 60.0 ± 1.5 mm Hg. HBO (3 ATA (303.6 kPa) — 60 min) began on the 10th minute after bloodletting. Arterial blood pressure was measured directly after catheterization of the left femoral artery. Animals are divided into 5 series of experiments: series 1 (original state, control) — healthy animals, sysBP = 154.5 ± 3.0 mm Hg; series 2 — animals studied 10 minutes after bloodletting and stabilization of the sysBP at the level of 60.0 ± 1.5 mmHg (initial phase of hemorrhagic shock compensation); series 3 — animals viable 70 min after bleeding (prolonged phase of hemorrhagic shock compensation) when sysBP = 54.7 ± 2.3 mm Hg; series 4 — animals studied within 60 ± 14 min after bloodletting during the developed phase of hemorrhagic shock and decompensation with sysBP value 9.8 ± 1.5 mm Hg; series 5 — animals, which were evaluated after 10-min bloodletting (initial phase of hemorrhagic shock compensation) in a pressure chamber and subjected to the HBO session (after decompression, sysBP = 74.3 ± 6.2 mm Hg). The objects of the study included: the tissue of the sensorimotor cortex (SMC), arterial blood (femoral artery) and blood of the sagittal venous sinus. In SMC we studied cerebral blood flow (CBF) by the method of the hydrogen clearance [11], oxygen tension (cPO_2) was evaluated by the polarographic method [12]. Using the microprobe of the blood of VMS 3 MK2 (Radiometer) in arterial and venous blood, we measured oxygen tension (aPO_2 and vPO_2), the content of oxyhemoglobin ($aHbO_2$ and $vHbO_2$), and calculated the oxygen content in the blood (aO_2 and vO_2). The amount of oxygen delivery (DO_2) to the brain was determined as the product of μt per aO_2 . Oxygen extraction — $(a-v)O_2$ — from the blood by the brain was calculated as an arterio-venous difference in its content (concentration of oxyhemoglobin + content of oxygen physically dissolved in plasma) in the flowing in (arterial) and flowing out (venous) blood. The oxygen consumption of the brain (vO_2) was determined as the product of the ILC by $(a-v)O_2$. For the determination of nitrogenous metabolites, the brain was frozen in liquid nitrogen, homogenized for 1 minute in 0.6 N $HClO_4$ solution at a ratio of 1:6. Sensorimotor cortex homogenate was extracted in the cold for 10 min and deposited by centrifugation in CVR-1 centrifuge ($t = 0 - (-4^\circ)C$) at 22000 g for 15 min. Ammonia content in brain tissue was determined by microdiffusion [13], glutamine — by acid hydrolysis [14], α -ketoglutarate and glutamate — by the enzymatic method with glutamate dehydrogenase [15]. Plasma ammonia was determined by the phenylhypochlorite method [16], l-glutamine — by the method of acid hydrolysis [14]. The arterio-venous difference in ammonia (AVDam) and glutamine (AVDgn) was calculated. In mitochondrial fractions of the nervous tissue, the activity of glutamate dehydrogenase (GDH) [17] and phosphate-dependent glutaminase (PDG) [18], as well as the homogenate glutamin synthetase activity (GS) were determined [19]. The mitochondrial fraction was isolated by differential centrifugation [20]. The protein content in the homogenate and mitochondria was determined by the Lowry method [21].

Statistical analysis was performed using a personal computer with the help of statistical software package «Statistica 5.5» and «Microsoft Excel XP». The research results (independent samples) were processed statistically using the Student's parametric t -test with preliminary

Таблица 1. Кислородный режим в сенсомоторной коре головного мозга кошек в пролонгированную фазу компенсации геморрагического шока ($M \pm m$).**Table 1. Oxygen regime in the sensomotor cortex of cats in the prolonged phase of hemorrhagic shock compensation ($M \pm m$).**

Parameters	Values of parameters in the study series		
	Original state, <i>n</i> =10	Phase of HSh compensation	
		The initial, 10 min after blood loss, <i>n</i> =10	Prolonged, 70 min after blood loss, <i>n</i> =10
		1	2
	Blood		
aPO ₂ , kPa	14.94±1.02	15.32±1.21	17.60±1.04
vPO ₂ , kPa	7.05±0.72	6.43±0.82	5.68±0.73**
(a-v)PO ₂ , kPa	7.89±1.18	8.90±1.48	11.92±1.41**
aHbO ₂ , %	97.2±0.71	97.5±0.36	98.0±0.37
vHbO ₂ , %	73.6±5.25	67.1±6.15	56.0±7.55**
(a-v)HbO ₂ , %	23.6±6.48	30.4±6.20	42.0±7.34**
aO ₂ , mmol/l	8.25±0.22	7.45±0.34	6.96±0.28*
vO ₂ , mmol/l	6.17±0.45	5.02±0.46	3.58±0.49**
(a-v)O ₂ , mmol/l	2.08±0.51	2.43±0.52	3.38±0.62**
	Sensomotor cortex		
cPO ₂ , %	100	61.3±7.70*	54.1±2.60*
CBF, ml/kg/s	15.8±2.37	10.8±2.44	7.63±1.52**
DO ₂ , mkmol/kg/s	131.0±19.9	80.3±18.50	53.1±10.76*
VO ₂ , mkmol/kg/s	32.8±9.41	26.2±8.17	25.8±6.94

Note. For tabl. 1–3: HSh — hemorrhagic shock; c — cortex; CBF — cerebral blood flow; DO₂ — oxygen delivery; VO₂ — oxygen consumption; aO₂ and vO₂ — oxygen content, respectively, in arterial and venous blood; aHbO₂ and vHbO₂ — the content of oxyhemoglobin, respectively, in arterial and venous blood; (a-v) — arterio-venous difference. * — $P < 0.05$; ** — $P < 0.01$ — significance of differences in comparison with the original state;

Примечание. Для табл. 1–5: Parameters — параметры; Values of ... in the study series — значения... в сериях исследований; Original state — исходное состояние; Phase of — фаза; The initial — начальная; after blood loss — после кровопотери; Prolonged — пролонгированная. Для табл. 1–3: HSh — геморрагический шок; c — кортекс; CBF — мозговой кровоток; DO₂ — доставка кислорода; VO₂ — потребление кислорода; aO₂ и vO₂ — содержание кислорода, соответственно, в артериальной и венозной крови; aHbO₂ и vHbO₂ — содержание оксигемоглобина, соответственно в артериальной и венозной крови; (a-v) — артерио-венозная разница. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с исходным состоянием.

методом дифференциального центрифугирования [20]. Содержание белка в гомогенате и митохондриях определяли по методу Лоури [21].

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 5.5» и «Microsoft Excel XP». Результаты исследований (независимые выборки) обрабатывали статистически с использованием параметрического t -критерия Стьюдента с предварительным определением асимметрии, эксцесса и проверки гипотезы о нормальном выборочном распределении [22].

Результаты и обсуждение

Как показали исследования (табл. 1), у одной части животных с острой невозмещенной кровопотерей на 10-й минуте развития геморрагического шока отметили снижение cPO₂ на 39% по сравнению с контролем (1 серия). При этом показатели кислородного режима в притекающей и оттекающей от СКГМ крови достоверно не менялись, как и мозговой кровоток и DO₂ (табл. 1). Если развивалась пролонгированная фаза компенсации геморрагического шока (3 серия) происходило снижение мозгового кровотока на 52% ниже контроля (1 серия). Величина cPO₂ достоверно не отличалась от аналогичного показателя начальной фазы компенсации ГШ (2 серия) и оставалась на 46% ниже исходного состояния (табл. 1). Одновременно с этим в крови, протекающей через мозг (табл. 1), vPO₂

determination of asymmetry, excess, and verification of the hypothesis of a normal distribution of variables [22].

Results and Discussion

As shown in table 1, one portion (44%) of animals with acute non-compensated blood loss at the 10th minute of hemorrhagic shock development showed a decrease in cPO₂ by 39% compared to the control (series 1). At the same time, the parameters of the oxygen regime in the blood flowing in and out of the SMC did not significantly change, as did the cerebral blood flow with DO₂ (table.1). If the extended phase of hemorrhagic shock compensation developed (series 3, 70 minutes of the post-hemorrhagic period), the cerebral blood flow decreased by 52% below the control (series 1).

The value of cPO₂ did not differ significantly from the same indicator of the initial phase of HSh (series 2) compensation and remained 46% lower than the initial state (table 1). Simultaneously, in the blood that flowed through the brain, vPO₂ decreased by 19%, so (a-v)PO₂ was 51% higher than the original state (series 1) (table 1). The value of vHbO₂ became 24% lower than the control (series 1), so (a-v)HbO₂ 78% higher than it (table 1). The values of aO₂ and vO₂ in the prolonged phase of hemorrhagic shock compensation (series 3) decreased relative to the initial state (series 1) by 16% and 42%, as a result (a-v)O₂ exceeded it by 63% (table 1).

Таблица 2. Кислородный режим в сенсомоторной коре головного мозга кошек в фазу декомпенсации (агония) геморрагического шока ($M \pm m$).**Table 2. Oxygen regime in the sensorimotor cortex of cats in the phase of decompensation (agony) of hemorrhagic shock ($M \pm m$).**

Parameters	Values of parameters in the study series		
	Original state, $n=9$	The initial phase of HSh compensation, 10 min after blood loss, $n=9$	Phase of HSh decompensation 60 ± 14 min after blood loss, $n=9$
	1	2	4
Blood			
aPO ₂ , kPa	15.73 $\pm$ 0.94	16.72 $\pm$ 0.82	15.83 $\pm$ 0.89
vPO ₂ , kPa	5.69 $\pm$ 0.22	4.56 $\pm$ 0.32*	5.16 $\pm$ 0.69
(a-v)PO ₂ , kPa	10.04 $\pm$ 0.88	12.16 $\pm$ 0.92	10.67 $\pm$ 0.69
aHbO ₂ , %	97.3 $\pm$ 0.41	97.8 $\pm$ 0.23	93.8 $\pm$ 0.85*
vHbO ₂ , %	65.20 $\pm$ 3.57	48.10 $\pm$ 4.68*	36.6 $\pm$ 6.70**
(a-v)HbO ₂ , %	32.10 $\pm$ 2.37	49.7 $\pm$ 4.67*	57.20 $\pm$ 6.94**
aO ₂ , mmol/l	8.00 $\pm$ 0.22	7.00 $\pm$ 0.31	6.60 $\pm$ 0.22*
vO ₂ , mmol/l	5.28 $\pm$ 0.29	3.21 $\pm$ 0.326*	2.32 $\pm$ 0.43*
(a-v)O ₂ , mmol/l	2.72 $\pm$ 0.32	3.79 $\pm$ 0.45	4.28 $\pm$ 0.54*
Sensorimotor cortex			
cPO ₂ , %	100	67.10 $\pm$ 4.36*	42.20 $\pm$ 7.04*
CBF, ml/kg/s	16.20 $\pm$ 1.85	8.22 $\pm$ 0.89*	4.58 $\pm$ 0.50*
DO ₂ , mkmol/kg/s	129.0 $\pm$ 15.2	57.60 $\pm$ 6.78*	30.2 $\pm$ 3.44**
VO ₂ , mkmol/kg/s	44.00 $\pm$ 7.41	31.10 $\pm$ 5.17	19.6 $\pm$ 3.26*

Note. * — $P < 0.05$; ** — $P < 0.01$ — significance of differences in comparison with the original state;**Примечание.** * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с исходным состоянием.

снижалось на 19%, результате чего (a-v)PO₂ становилась на 51% выше исходного состояния (1 серия). Величина vHbO₂ становилась на 24% ниже контроля (1 серия), поэтому (a-v)HbO₂ превышала его на 78% (табл. 1). В свою очередь величины aO₂ и vO₂ в пролонгированную фазу компенсации геморрагического шока (3 серия) снижались относительно исходного состояния (1 серия) на 16 и 42%, в результате (a-v)O₂ превышала его на 63% (табл. 1).

У другой части нелеченых животных с геморрагическим шоком (табл. 2) в начальную в фазу компенсации (2 серия) наблюдали снижение vPO₂ на 20% относительно контроля (1 серия), однако достоверного изменения (a-v)PO₂ не происходило. Вместе с тем, снижение величины vHbO₂ на 26% относительно 1 серии определяло увеличение (a-v)HbO₂ на 55% по сравнению с исходным состоянием (1 серия). Это сопровождалось (табл. 2) снижением в сенсомоторной коре головного мозга cPO₂, мозгового кровотока и DO₂ на 40, 21 и 30%, соответственно, по сравнению с контролем (1 серия). У животных этой группы в течении 60 $\pm$ 14 мин постгеморрагического периода развивалась стадия декомпенсации геморрагического шока (4 серия), которая характеризовалась 4-х кратным падением DO₂ в сенсомоторной коре головного мозга, 3-х кратным снижением мозгового кровотока, 2-х кратным снижением cPO₂ относительно контроля (1 серия). В крови при этом величина vPO₂ оставалась на 20% ниже исходного состояния (1 серия); aHbO₂ и vHbO₂ были снижены относительно него на 4% и 26%, в результате (a-v)HbO₂ повышалась на 78% (табл. 2). В свою очередь снижение vO₂ на

In another part of the untreated animals with hemorrhagic shock at the initial stage of the compensation phase (series 2), a 20% decrease of vPO₂ relative to the control (series 1) was observed, but there was no significant change of (a-b) HbO₂. However, the decline of vHbO₂ by 26% relative to series 1 determined the increase in (a-v)HbO₂ by 55% compared to the initial value (series 1) (table 2). This was accompanied by a 40%, 21% and 30% decrease, vs. the control (series 1), in SMC values of cPO₂, cerebral blood flow and DO₂, respectively (table 2). The animals of this group developed the decompensated stage of hemorrhagic shock within 60 $\pm$ 14 min of posthemorrhagic period (series 4). As can be seen from table 2, the phase of decompensation of hemorrhagic shock was characterized by a 4-fold drop in DO₂ in SMC, 3-fold decrease in cerebral blood flow, 2 — fold decrease in cPO₂ relative to the control (series 1), i.e. decompensated brain hypoxia developed. In the blood, the magnitude of the vPO₂ remained 20% below its initial state (series 1), aHbO₂ and vHbO₂ were reduced relative to it by 4% and 26%; therefore, (a-v)HbO₂ increased by 78% (table 2). A 56% decrease of vO₂ in the decompensation phase of hemorrhagic shock resulted in a 56% increase of (a-v)O₂ relative to the initial level (table 2).

Among the compensatory mechanisms triggered by acute blood loss, there are three «hemic» mechanisms for compensating oxygen deficiency in the body: arterial-hyperoxemic, venous-hypoxemic, and combined. The arterial-hyperoxemic mechanism of hypoxia compensation is associated with hyperventilation of the lungs and is typical for mild and moderate blood loss. It is characterized by

56% в фазу декомпенсации геморрагического шока приводило к увеличению на 57% $(a-v)O_2$ относительно исходного состояния (табл. 2).

Среди компенсаторных механизмов, запускаемых при острой кровопотере, различают три «гемических» механизма компенсации дефицита кислорода в организме: артериально-гипероксемический, венозно-гипоксемический и сочетанный. Артериально-гипероксемический тип связан с гипервентиляцией легких, характерен для легкой и средней тяжести кровопотери и характеризуется повышением aPO_2 и $aHbO_2$. Венозно-гипоксемический механизм обеспечивается сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо в результате снижения рН крови и накопления 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Он проявляется снижением vPO_2 и $vHbO_2$. Патфизиологический смысл этих реакций заключается в увеличении количества кислорода, поступающего из крови в ткани. Сопоставление полученных результатов показывает, что повышение диффузии кислорода из артериальной крови в нейроны СКГМ, развивающееся в ответ на ишемию головного мозга, не предотвращает развитие в них гипоксии на 10-й минуте развития геморрагического шока. Иными словами, синдром централизации кровообращения при острой невозмещенной кровопотере не предупреждает развитие гипоксии СКГМ при снижении сисАД до $60,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. При этом обнаружили следующую особенность ранней адаптации СКГМ к массивной кровопотере. Если у животных на 10-й мин постгеморрагического периода увеличение $(a-v)PO_2$ не сопровождалось изменением концентрации HbO_2 при прохождении крови через мозговые сосуды, то на 70-й минуте постгеморрагического периода поддержания в пределах нормы vO_2 у этих животных обеспечивалось попыткой сформировать артериально-гипероксемическую (тенденция к повышению aPO_2 и $aHbO_2$) компенсаторную реакцию, на фоне развития венозно-гипоксемической (снижение vPO_2 и $vHbO_2$) компенсаторной реакции. В результате к 70-й минуте геморрагического шока развивалась пролонгированная фаза компенсации. Она характеризовалась увеличением экстракции мозгом кислорода из крови, на что указывает увеличение $(a-v)PO_2$, $(a-v)HbO_2$ и $(a-v)O_2$ (табл. 1). Однако, сочетанный тип компенсаторных механизмов адаптации к гипоксии является крайней степенью их напряжения и отличается неустойчивостью [23]. Поэтому животные с пролонгированной фазой компенсации геморрагического шока после острой невозмещенной кровопотери все равно погибали в течении 1,5–4 часов.

Если же у животных с геморрагическим шоком включение венозно-гипоксемической реакции (снижение vPO_2 и $vHbO_2$, увеличение $(a-v)HbO_2$) компенсации начиналось на 10-й

increased aPO_2 and $aHbO_2$. The venous-hypoxemic mechanism is provided by the shift of the dissociation curve of oxyhemoglobin to the right as a result of a decrease in blood pH and the accumulation of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. It is characterized by a decrease of vPO_2 and $vHbO_2$. The pathophysiological meaning of these reactions is to increase the amount of oxygen coming from the blood into the tissue. Comparison of the results shows that increased diffusion of oxygen from the arterial blood into the neurons of SMC, developing in response to cerebral ischemia, does not prevent the development of hypoxia in them at the 10th minute into hemorrhagic shock development. In other words, the syndrome of blood circulation centralization, developing in acute blood loss, does not prevent the development of hypoxia of SMC with a decrease in systolic BP to 60.0 ± 1.5 mm Hg. The following feature of early adaptation of SMC to massive blood loss was found. If in the animals at the 10th min of the post-hemorrhagic period, increased $(a-v)PO_2$ was not accompanied by a change in the concentration of HbO_2 during the passage of blood through the cerebral vessels, then at the 70th minute of the post-hemorrhagic period, the maintenance of normal VO_2 in these animals was provided by an attempt to form an arterial-hyperoxemic (a tendency to increase aPO_2 and $aHbO_2$) compensatory reaction following the venous-hypoxemic (decrease in vPO_2 and $vHbO_2$) one. As a result, a prolonged compensation phase was developed by the 70th minute of hemorrhagic shock. It was characterized by an increase in extraction of oxygen from the blood by brain, as indicated by an increase in $(a-b)PO_2$, $(a-v)HbO_2$, and $(a-v)O_2$ (table 1). However, the combined type of compensatory mechanisms of adaptation to hypoxia is an extreme degree of their stress and is characterized by instability [23]. Therefore, in our studies, animals with a prolonged phase of compensation for hemorrhagic shock after acute non-compensated blood loss still developed agony and died within 1.5–4.0 hours.

If in animals with hemorrhagic shock, the activation of venous-hypoxemic reaction (decrease in vPO_2 and $vHbO_2$, increase in $(a-v)HbO_2$) of compensation began at the 10th min of the post-hemorrhagic period, they, as it turned out, had low resistance to blood loss. They had a decompensation phase at 60 ± 14 minutes of the post-hemorrhagic period and died. During this period, the venous-hypoxemic reaction was maintained as a result of a significant increase in $(a-b)O_2$ (table 1), but it was not enough to preserve the life-compatible VO_2 of the brain tissue.

The use of HBO at the 10th minute of hemorrhagic shock development stimulated the development of arterial-hyperoxemic reaction of the body to blood loss (table 3). Therefore, despite the rapid desaturation of oxygen from the brain tissue and blood in the early (5–10 min) posthyperoxic period,

Таблица 3. Влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на кислородный режим в сенсомоторной коре головного мозга кошек при геморрагическом шоке ($M \pm m$)**Table 3. Effect of hyperbaric oxygenation (HBO) on oxygen regime in the sensomotor cortex of cats in hemorrhagic shock ($M \pm m$)**

Parameters	Values of parameters in the study series		
	Original state, $n=10$	The initial phase of HSh compensation, 10 min after blood loss, $n=10$	HSh+HBO 70 min after blood loss, $n=10$
	1	2	5
Blood			
aPO ₂ , kPa	13.82±0.82	16.80±0.67*	18.47±0.92**
vPO ₂ , kPa	5.71±0.28	5.52±0.41	5.31±0.41
(a-v)PO ₂ , kPa	8.11±0.67	11.88±0.81*	13.16±1.17*
aHbO ₂ , %	96.6±0.52	98.3±0.11*	98.3±0.22*
vHbO ₂ , %	69.2±3.77	65.3±2.52	60.1±4.64
(a-v)HbO ₂ , %	26.4±3.21	33.0±2.58	38.2±4.69*
aO ₂ , mmol/l	7.63±0.22	6.65±0.18*	6.34±0.23*
vO ₂ , mmol/l	5.50±0.28	4.28±0.18*	3.75±0.30*
(a-v)O ₂ , mmol/l	2.13±0.20	2.37±0.19	2.59±0.30
Sensomotor cortex			
cPO ₂ , %	100	58.8±6.71*	57.8±12.7*
CBF, ml/kg/s	14.4±0.90	9.30±0.70*	8.70±1.00*
DO ₂ , mkmol/kg/s	110.0±7.76	61.6±4.95*	55.3±6.74*
VO ₂ , mkmol/kg/s	30.7±3.53	21.9±2.41	22.5±3.66

Note. * — $P < 0.05$; ** — $P < 0.01$ — significance of differences in comparison with the original state.

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с исходным состоянием.

мин постгеморрагического периода, то они, как оказалось, имели низкую резистентность к кровопотере. У них наступала фаза декомпенсации на 60±14 мин постгеморрагического периода и они погибали. Сохранения к этому сроку венозно-гипоксемической реакция в результате значительного увеличения (a-v)O₂ (табл. 1) оказалось недостаточно для сохранения совместимого с жизнью потребления кислорода (VO₂) мозговой тканью.

Применение ГБО на 10-й минуте развития геморрагического шока стимулировала развитие артериально-гипероксемической реакции организма на кровопотерю (табл. 3). Поэтому, несмотря на быструю десатурацию кислорода из ткани мозга и крови в раннем (5–10 мин) постдекомпрессионном периоде, величины aPO₂, aHbO₂ и (a-v)O₂ у оксигенированных кошек на 70-й минуте развития геморрагического шока превышали исходное состояние (1 серия), соответственно, на 34, 2 и 62% (табл. 3). Однако, на фоне сниженного (на 40%) мозгового кровотока это оказалось недостаточным, чтобы нормализовать доставку кислорода к нейронам СКГМ. PO₂ в ней оставалось ниже контроля (1 серия) на 50%, свидетельствуя о развитии постгипероксической гипоксии (табл. 3). Между тем, в отличие от нелеченых животных с геморрагическим шоком, у которых 2-х кратное снижение DO₂ в мозге служило пусковым фактором развития венозно-гипоксемической реакции, у оксигенированных животных в постгипероксическом периоде эта реакция отсутствовала: vPO₂ и vHbO₂ достоверно не отличались от исходного состояния (табл. 3). Можно предположить, что гипернасыщение

the values of aPO₂, aHbO₂ and (a-v)O₂ in oxygenated cats at the 70th minute of hemorrhagic shock development (series 5) exceeded the initial state (series 1), respectively, by 34%, 2%, and 62% (table 3). However, on the basis of reduced (40%) cerebral blood flow, it was not enough to normalize the delivery of oxygen to the brain, where PO₂ remained below the norm (series 1) by 50%. This indicates the development of posthyperoxic hypoxia (table 3). Meanwhile, unlike untreated animals with hemorrhagic shock, in which a 2-fold decrease in DO₂ in the brain served as a trigger for the development of venous-hypoxemic reaction, in oxygenated animals with hemorrhagic shock in the posthyperoxic period, this reaction was absent: vPO₂ and vHbO₂ did not differ significantly from the norm (table 3). We can assume that prior (during the session), over-oxygenation of the brain had made the engagement of the venous-hypoxemic compensation mechanism of hypoxia immediately after decompression unnecessary. It should be noted that the reaction of compensation of oxygen deficit in the brain of oxygenating animals with hemorrhagic shock was characterized by stability during the posthyperoxic period. It is no coincidence that 100% daily survival of oxygenated animals with acute non-compensated blood loss was observed in that group after decompression.

Studies of ammonia metabolism in SMC of cats in hemorrhagic shock have shown (table 4) that at the initial stage (10th min) of the formation of the extended phase of hemorrhagic shock compensation AVDam remained unreliable, although the concentration of ammonia in the SMC neurons was increased by 44% (table 5). However, by the 70th minute, in the animals of this series negative

Таблица 4. Влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на содержание аммиака и глутамина (ммоль/л) в артериальной и венозной крови сагитального синуса головного мозга кошек при геморрагическом шоке ($M \pm m$)

Table 4. Effect of hyperbaric oxygenation (HBO) on ammonia and glutamine (mmol/l) in arterial and venous blood of the sagittal sinus of the cat brain in hemorrhagic shock ($M \pm m$)

Parameters	Values of parameters in the study series		
	Original state, <i>n</i> =10	The initial phase of HSh compensation, 10 min after blood loss, <i>n</i> =10	Prolonged compensation phase of HSh, 70 min after blood loss, <i>n</i> =10
	1	2	3
a-ammonium	0.142±0.016	0.138±0.017	0.142±0.013
v-ammonium	0.138±0.021	0.138±0.018	0.162±0.030
AVDam	nd	nd	-0.021±0.006
a-glutamine	0.388 ±0.039	0.405±0.069	0.560±0.057*
v-glutamine	0.424±0.061	0.470±0.066	0.488±0.050
AVDgn	nd	-0.065±0.015	0.072±0.026
Indicators	Original state, <i>n</i> =10	The initial phase of HSh compensation, 10 min after blood loss, <i>n</i> =10	HSh decompensation phase (60±14 min), <i>n</i> =10
	1	2	4
a-ammonium	0.145±0.016	0.166±0.015	0.271±0.027**
v-ammonium	0.149±0.018	0.135±0.017	0.221±0.021
AVDam	nd	0.031±0.010	0.050±0.013
a-glutamine	0.296 ±0.033	0.263±0.037	0.329±0.045
v-glutamine	0.288±0.026	0.288±0.032	0.355±0.033
AVDgn	nd	nd	nd
Indicators	Original state, <i>n</i> =10	The initial phase of HSh compensation, 10 min after blood loss, <i>n</i> =10	HSh +HBO 70 min after blood loss, <i>n</i> =10
	1	2	5
a-ammonium	0.167±0.010	0.171±0.023	0.183±0.025
v-ammonium	0.181±0.025	0.164±0.026	0.197±0.026
AVDam	nd	nd	nd
a-glutamine	0.430 ±0.052	0.447±0.026	0.430±0.074
v-glutamine	0.460±0.044	0.474±0.065	0.489±0.066
AVDgn	nd	nd	-0.059±0.028

Note. AVDam, AVDgn — accordingly, the arterio-venous difference in ammonia and glutamine; nd — the difference is unreliable. * — $P < 0.05$ — significance of differences in comparison with the original state.

Примечание. AVDam и AVDgn — соответственно артерио-венозная разница по аммиаку и глутамину; nd — разница недостоверна. * — $p < 0,05$ — достоверность различий относительно исходного состояния.

мозга кислородом во время сеанса делало излишним включение сразу после декомпрессии венозно-гипоксемического механизма компенсации гипоксии. У оксигенированных животных с геморрагическим шоком реакции компенсации дефицита кислорода в СКГМ отличались стабильностью в постдекомпрессионном периоде. Не случайно в этой группе после декомпрессии отметили 100% суточная выживаемость.

Исследования обмена аммиака в СКГМ кошек при геморрагическом шоке показали (табл. 4), что на начальном этапе (2 серия) формирования пролонгированной фазы компенсации геморрагического шока сохранялась недостоверная АВРам, хотя концентрация аммиака в нейронах СКГМ при этом увеличивалась на 44% относительно исходного состояния (табл. 5). Однако, к 70-й минуте развития геморрагического шока (3 серия) у животных формировалась отрицательная АРВам (табл. 4), что указывает на повышенную инкрецию аммиака из нейронов коры в кровь. Благодаря этому концентрация аммиака в СКГМ стабилизировалась, продолжая

AVDam formed (table 4). This indicates an increased increment of ammonia from the neurons of the cortex into the bloodstream. As a result, the concentration of ammonia in SMC stabilized at the level of the initial stage of hemorrhagic shock compensation, exceeding the norm by 49% (table 5).

If animals with acute blood loss at 60±14 min of hemorrhagic shock developed agony (series 4), then they had positive AVDam formed as early as 10 minutes into the post-hemorrhagic period that remained until agony (table 4). This indicates a pathological retention of ammonia in the SMC neurons (table 5). Therefore, positive AVDam and venous-hypoxic response, emerging in the 10th minute of the hemorrhagic shock development, can be regarded as a poor prognostic marker.

The arterial hyperammonemia (table 4) discovered in this study should be considered as an additional reason for the pathological accumulation of ammonia by SMC neurons in cats during the agonal stage of hemorrhagic shock (series 4, table 5). One of the reasons for its development is a violation of ammonia-free liver function in this pathology

Таблица 5. Содержание азотистых метаболитов (ммоль/кг влажной ткани) и активность ферментов азотистого метаболизма (нмоль/мг белка·с) в сенсомоторной коре головного мозга кошек при геморрагическом шоке и гипербарической оксигенации ($M \pm m$).

Table 5. The content of nitrogenous metabolites (mmol/kg of wet tissue) and the activity of nitrogenous metabolism enzymes (nmol/mg protein·s) in the sensomotor cortex of cats hemorrhagic shock and hyperbaric oxygenation ($M \pm m$).

Parameters	Values of parameters in the study series				
	Norm. <i>n</i> =10	The initial phase of HSh compensation, 10 min after blood loss, <i>n</i> =9	Prolonged compensation phase of HSh. 70 min after blood loss, <i>n</i> =9	HSh decompensation phase 60±14 min, after blood loss, <i>n</i> =9	Blood loss+ HBO, <i>n</i> =10
	1	2	3	4	5
Ammonium	0.97±0.074	1.40±0.10**	1.45±0.09**	1.70±0.12**	1.23±0.14
Glutamine	5.22±0.35	6.27±0.22*	5.97±0.49	5.59±0.44	6.85±0.52*
Glutamate	9.11±0.32	10.72±0.55*	10.51±0.51*	9.55±0.35	9.24±0.55
α -kG	59.70±8.54	50.00±9.87	51.30±7.75	28.9±5.42**	44.8±9.53
	<i>n</i> =10	<i>n</i> =10	<i>n</i> =10	<i>n</i> =10	<i>n</i> =9
GS	1.02±0.04	0.93±0.12	0.74±0.12*	0.65±0.15*	1.12±0.16
GDH	9.72±0.54	10.72±0.55	13.50±1.47*	12.30±0.82*	11.60±0.76*
PDG	7.83±0.75	8.95±0.40	8.98±0.46	11.17±0.80*	7.71±0.86

Note. * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$ — significance of differences with respect to the norm; HSh — hemorrhagic shock; ABL — acute blood loss; α -KG — α -ketoglutarate, GS — glutamine synthetase, GDG — glutamate dehydrogenase, PDG — phosphate dependent glutaminase.

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверность различий относительно нормы; HSh — геморрагический шок; ABL — острая кровопотеря; α -KG — α -кетоглутарат; GS — глутаминсинтетаза; GDG — глутаматдегидрогеназа; PDG — фосфат-зависимая глутаминаза.

превышать исходные значения на 49% (табл. 5). Если же у животных с острой кровопотерей на 60±14 мин геморрагического шока развивалась стадия декомпенсации (4 серия), то у них уже на 10-й минуте постгеморрагического периода (2 серия) формировалась положительная АВРам (табл. 4). Это указывает на патологическую ретенцию аммиака в нейронах СКГМ (табл. 5), поэтому, положительную АВРам, на 10-й минуте развития геморрагического шока, как и венозно-гипоксемическую реакцию организма на острую кровопотерю, можно рассматривать как прогностически неблагоприятные признаки.

Другой причиной патологического накопления аммиака нейронами СКГМ кошек в стадию декомпенсации геморрагического шока (4 серия, табл. 5) следует рассматривать как артериальную гипераммониемию (табл. 4), одной из причин которой является нарушение аммиакобезвреживающей функции печени [23]. Известно, что высокие концентрации аммиака могут оказывать токсическое влияние на нервные клетки [24], вызывая развитие дефицита α -кетоглутарата в результате его восстановительного аминирования с образованием глутамата, который в повышенных концентрациях приобретает эксайтотоксичность [26].

На 10-й и 70-й минутах постгеморрагического периода содержание глутамата в СКГМ превышало контроль (1 серия), соответственно, на 17 и 15% (табл. 5). При этом активность ГДГ, катализирующей аминирование α -кетоглутарата, на 10-й минуте (2 серия) достоверно не менялась, а на 70-й минуте геморрагического шока (3 серия) превышала контроль на 38% (табл. 5).

[23]. It is known that high concentrations of ammonia may provide a toxic effect on nerve cells [24], causing deficiency of α -ketoglutarate as a result of its reductive amination to form glutamate, which in elevated concentrations becomes excitotoxic [26].

In our studies, at minutes 10 and 70 of the post-hemorrhagic period, the content of glutamate in SMC was higher than normal (series 1), respectively, by 17% and 15 % (table 5). At the same time, the activity of GDG, catalyzing the amination of α -ketoglutarate, did not change significantly at the 10th minute (series 2), while at the 70th minute of hemorrhagic shock (prolonged compensation phase, series 3), it exceeded the norm by 38% (table 5). During the stage of hemorrhagic shock decompensation, the increased (by 27%) activity of GDG in the SMC neurons was not accompanied by reliable changes in the concentration of glutamate, whereas the concentration of α -ketoglutarate in SMC was reduced by 52% (table 5). Comparison of the results suggests that the pathological accumulation of ammonia in the brain tissue in hemorrhagic shock activates one of the intracellular reactions of its neutralization: restorative amination of α -ketoglutarate, the decrease in the concentration of which in the neurons of the sensomotor cortex accompanies the development of agony. Absence of an increase in the concentration of glutamate in SMC demonstrates its involvement in conjugated metabolic reactions, for example, transamination with pyruvate.

One of the ways to neutralize ammonia in the cell is the formation of glutamine, catalyzed by GS. From table 4, we can see that a part of animals with blood loss in the initial phase of hemorrhagic shock compensation (series 2) formed negative AVDgn indicating

В стадию декомпенсации геморрагического шока (4 серия) увеличение активности ГДГ в нейронах СКГМ (на 27%) относительно контроля не сопровождалось достоверными изменениями концентрации глутамата, тогда как концентрация α -кетоглутарата в СКГМ становилась на 52% ниже (табл. 5). Сопоставление полученных результатов позволяет говорить о том, что патологическое накопление аммиака в мозговой ткани активирует одну из внутриклеточных реакций его нейтрализации: восстановительное аминирование α -кетоглутарата. Снижение концентрации последнего в нейронах сенсомоторной коры сопровождается развитием агонии. Отсутствие при этом увеличения концентрации глутамата в СКГМ указывает на его вовлечение в сопряженные метаболические реакции, например — переаминирование с пироватом.

Одним из путей нейтрализации аммиака в клетке является образование глутамина, катализируемое ГС. Как видно из табл. 4, у части животных в начальную фазу компенсации геморрагического шока (2 серия) формировалась отрицательная АВРгн. Это указывает на повышенный выход глутамина из нейронов СКГМ в кровь. При этом концентрация глутамина в СКГМ превышала норму на 20% (табл. 4). Если на 70-й минуте постгеморрагического периода формировалась пролонгированная фаза компенсации геморрагического шока (3 серия), это сопровождалось формированием положительной АВРгн (табл. 4). При этом содержание глутамина в СКГМ достоверно не отличалось от контроля (1 серия), несмотря на снижение (на 27%) в этот период активности ГС (табл. 5).

Сопоставление полученных результатов позволяет говорить о том, что в начальную фазу компенсации геморрагического шока в нейронах СКГМ увеличивается сродство аммиака и глутамата к ГС на фоне рефрактерности ФЗГ к гипоксии. Это не устраняет накопления в нейронах СКГМ аммиака, но предотвращает развитие в них дефицита глутамина на фоне его повышенной инкреции из нейронов коры в кровоток. С переходом в пролонгированную фазу компенсации геморрагического шока (3 серия) торможение образования глутамина в результате снижения на 27% активности ГС происходит на фоне сохранения его дезамидирования, в реакции, катализируемой ФЗГ. Однако, относительное преобладание дезамидирования глутамина над его образованием в нейронах СКГМ не приводит к накоплению в них аммиака и снижению концентрации глутамина. Первое достигается повышенной инкрецией аммиака из нейронов в кровь, второе — ретенционной задержкой глутамина в нейронах.

Если у животных на 60 ± 14 мин постгеморрагического периода развивалась стадия деком-

an increased release of glutamine from cortical neurons into the blood. The concentration of glutamine in SMC exceeded the norm by 20% (table 4). If 70 minutes into the post-hemorrhagic period, the prolonged phase of hemorrhagic shock compensation formed (series 3), it was accompanied by the formation of a positive AVDgn (table 4). At the same time, the content of glutamine in SMC did not differ significantly from the norm (series 1), despite a decrease (by 27%) of GS activity during this period (table 5).

Comparison of the results obtained suggests that during the initial phase of hemorrhagic shock compensation, in SMC neurons the affinity of ammonia and glutamate for GS increases due to PDG refractoriness to hypoxia. This does not eliminate the accumulation of ammonia in the SMC neurons, but prevents the development of glutamine deficiency in them due to its increased increment from cortex neurons into the bloodstream. During transition to the long-term phase of hemorrhagic shock compensation (series 3), inhibition of glutamine formation due to 27% decrease of GS activity is not accompanied by a change in the rate of its deamidation in the reaction catalyzed by PDG. However, the relative predominance of glutamine deamidation over its formation in SMC neurons does not lead to accumulation of ammonia in them or a decrease in the concentration of glutamine. The first is achieved by increased increment of ammonia from neurons into the blood, the second — by retention of glutamine in them.

If animals developed the hemorrhagic shock decompensation phase by 60 ± 14 min of the post-hemorrhagic period (series 4), they had no changes in AVDgn at the 10th minute into the post-hemorrhagic period (table 4). The concentration of glutamine in SMC neurons in the decompensated stage of hemorrhagic shock (series 4) did not differ significantly from the norm, but against the background of reduced (by 36%) GS activity there was a 43% increase of PDG activity in the brain (table 5). In other words, the development of agony in hemorrhagic shock was accompanied by an absolute predominance of glutamine desamidation over its formation in SMC neurons. The former presumably is a result of accumulation of inorganic phosphate in bloodless brain [23], which is a stimulator of PDG activity. The latter may be explained by the accumulation of alanine, which is an allosteric inhibitor of GS, by SMC neurons during hemorrhagic shock [23]. Being one of the reasons for the progressive accumulation of ammonia by SMC neurons during the decompensated stage of hemorrhagic shock (series 4), the predominance of glutamine deamidation over its formation in them was not accompanied by a decrease in the concentration of glutamine (table 5). Data show the alteration of its inclusion in other reactions associated with metabolism of glutamine, for example, the formation of glutathione.

пенсации (4 серия), то у них на 10-й минуте постгеморрагического периода изменения АВРгн отсутствовали (табл. 4). Концентрация глутамин в нейронах СКГМ в стадию декомпенсации геморрагического шока (4 серия) достоверно не отличалась от исходного состояния, но при этом, на фоне сниженной (на 36%) активности ГС, имело место увеличение на 43% активности ФЗГ мозговой ткани (табл. 5). Иными словами, развитие стадии декомпенсации сопровождалось абсолютным преобладанием в нейронах СКГМ дезамидирования глутамин над его образованием. Первое можно рассматривать, как результат накопления в анемизированном головном мозге неорганического фосфата [23], являющегося, стимулятором активности ФЗГ. Причиной второго может служить накопление при геморрагическом шоке нейронами СКГМ аланина, являющегося аллоsterическим ингибитором ГС [23]. Будучи одной из причин прогрессирующего накопления аммиака нейронами СКГМ в стадию декомпенсации геморрагического шока (4 серия), преобладание дезамидирования глутамин над его образованием в них не сопровождалось снижением концентрации в них глутамин (табл. 5). Это указывает на нарушение его включения в реакции, сопряженные с метаболизмом глутамин, например — образованием глутатиона.

Если животные подвергались воздействию ГБО (5 серия), то содержание аммиака в нейронах СКГМ достоверно не отличалось от нормы (табл. 4), как и его содержание в протекающей через мозг крови. АВРам оставалась недостаточной (табл. 3). Вместе с тем, у оксигенированных кошек (5 серия) происходило увеличение концентрации глутамин в нейронах СКГМ на 31%, несмотря на формирование отрицательной АВРгн (табл. 3). При этом активность ГС и ФЗГ находилась в пределах нормы (табл. 4). Можно предположить, что в процессе гипероксического влияния на анемизированный организм в СКГМ создаются условия для активной нейтрализации аммиака через образование глутамин с дальнейшей инкрецией последнего в кровоток. К таким условиям следует отнести устранение гипербарическим кислородом накопления в головном мозге анемизированного организма аллоsterического ингибитора ГС — аланина и стимулирующее влияние ГБО на образование АТФ в нервной ткани [23]. Известно, что АТФ необходим для образования глутамин [24]. В свою очередь, стимулируя образование АТФ в нейронах анемизированного мозга, гипербарический кислород предотвращает накопление в них неорганического фосфата [23], являющегося стимулятором активности ФЗГ.

Предотвращая накопление нейронами коры головного мозга НАДН [23], ГБО устраняет, тем

If animals with hemorrhagic shock were exposed to hyperoxic effects (series 5), the ammonia content in SMC neurons did not differ significantly from the norm (table 4), as well as its content in the blood flowing through the brain. AVDam remained unreliable (table 3). However, oxygenated cats with hemorrhagic shock formed negative AVDgn (table 4) while the glutamine concentration in the SMC neurons increased by 31%, whereas the activity of GS and PDG in them was within the norm (table 4). It can be surmised that during hyperoxia in the anemic body, conditions for active neutralization of ammonia through the formation of glutamine with further increment of the latter into the bloodstream are developing in SMS. Such conditions include the elimination by hyperbaric oxygen of accumulation of allosteric inhibitor GS — alanine — in the brain of a bloodless body and the stimulating effect of HBO on the formation of ATP in nervous tissue in blood loss [23]. Glutamine formation is related to ATP-dependent metabolic reactions [24]. Hyperbaric oxygen, stimulating the formation of ATP in the neurons of the anemic brain, prevents the accumulation of inorganic phosphate [23], which is a stimulant of PDG activity.

Preventing the accumulation of NADH by neurons of the cerebral cortex [23], HBO eliminates the shift of the GDG reaction towards the reductive amination of α -ketoglutarate, which is observed with an increase in the concentration of this metabolite in the cell [23]. This explains the absence of changes in the concentration of α -ketoglutarate in the SMC neurons of oxygenated cats with GSH against the background of an increased (by 19%) activity of GDG (table 4). The lack of significant differences between the high activity of GDG in posthyperoxic (series 5) and prehyperoxic (series 2) periods (table 4) indicates the morbid type of refractoriness of a given enzyme to hyperoxia. This is the case when the enzyme, which changed its activity during adaptation of the cell to the action of an emergency (pathogenic) stimulus, retains this change both in hyperoxic conditions and after it [26]. Increased activity of GDG in the SMC neurons of oxygenated cats with GS was not accompanied by the accumulation of glutamate (table 4), which indicates its active involvement in metabolic reactions like formation of glutamine.

Conclusion

Alterations in oxygen regime and ammonia exchange in the cats' SMC in hemorrhagic shock start from the 10th minute of the post-hemorrhagic period and progresses depending on the individual resistance of animals to acute non-compensated blood loss. The predictors of development of fast (60±14 min. of the post-hemorrhagic period) decompensation of hemorrhagic shock include: the formation on minute 10 post-hemorrhage of only venous-hypoxemic compensatory reaction of the body to the blood loss and appearance of a positive difference in am-

самым, сдвиг ГДГ-реакции в сторону восстановительного аминирования α -кетоглутарата, которое может наблюдаться при увеличении концентрации этого метаболита в клетке [23]. Это объясняет отсутствие у оксигенированных кошек изменения концентрации α -кетоглутарата в нейронах СКГМ на фоне повышенной (на 19%) активности ГДГ (табл. 4). Отсутствие достоверного различия между повышенной активностью ГДГ в постгипероксическом (5 серия) и предгипероксическом (2 серия) периодах (табл. 4), позволяет говорить о морбическом типе рефрактерности данного энзима к гипероксии. Это случай, когда фермент, изменивший свою активность при адаптации клетки к действию чрезвычайного (патогенного) раздражителя, сохраняет это изменение как в условиях гипероксического воздействия, так и после него [26]. Повышение активности ГДГ в нейронах СКГМ оксигенированных кошек с ГШ не сопровождалось накоплением глутамата (табл. 4), что позволяет говорить о его активном вовлечении в сопряженные метаболические реакции, в частности — образование глутамина.

Заключение

Нарушение кислородного режима и обмена аммиака в СКГМ кошек при геморрагическом шоке начинаются на 10-й минуте постгеморрагического периода и прогрессируют в зависимости от индивидуальной устойчивости животных к острой невозмещенной кровопотере. Предикторами развития быстрой стадии декомпенсации геморрагического шока (60±14 мин постгеморрагического периода) являются: формирование на 10-й минуте постгеморрагического периода только венозно-гипоксемической компенсаторной реакции организма на кровопотерю и появление положительной разницы по аммиаку между артериальной кровью и кровью венозного сагиттального синуса. Для стадии декомпенсации геморрагического шока при острой невозмещенной кровопотере характерно: подавление компенсаторной артериально-гипероксемической реакции организма, прогрессирование гипоксии нейронов СКГ с формированием в них дефицита α -кетоглутарата на фоне патологического накопления аммиака. Причинами накопления аммиака являются: стимуляция образования аммиака при дезамидировании глутамина, нарушение нейтрализации аммиака через образование глутамина; ретенция аммиака в нейронах СКГМ в условиях артериальной гипераммониемии.

Применение ГБО в режиме 3 ата, 60 мин на 10-й минуте развития геморрагического шока, стимулируя артериально-гипероксемическую реакцию адаптации организма к острой невозмещенной кровопотере, не устраняет гипоксию

monia concentration between arterial blood and venous blood of the sagittal sinus. The stage of hemorrhagic shock decompensation in acute non-compensated blood loss is characterized by suppression of compensatory arterial-hyperoxemic reaction of the body, progression of SCG neurons' hypoxia with the formation of α -ketoglutarate deficiency following pathological accumulation of ammonia. The reasons for the latter include stimulation of ammonia formation during glutamine desamidation, alteration of ammonia neutralization through the formation of glutamine; retention of ammonia in SMC neurons in the arterial hyperammonemia environment.

The use of HBO in the mode of 3 ATA, for 60 min starting from the 10th minute of the of hemorrhagic shock development, stimulating the arterial-hyperoxemic reaction of the body's adaptation to acute non-compensated blood loss, does not abrogate hypoxia in SMC neurons. Despite this, hyperbaric oxygen prevents both the stimulating effect of hypoxia on glutamine deamidation and its inhibitory effect on glutamine formation in SMC neurons. This is accompanied by hyperoxic stimulation of glutamine increment from SMC neurons into the blood. Preservation of the stimulating effect of hypoxia on GDH activity in the post-hyperoxic period, in contrast to non-oxygenated animals, is not accompanied by the development of α -ketoglutarate deficiency in SMC neurons and their accumulation of glutamate. The results obtained refute the idea of hyperbaric oxygen as an exclusively antihypoxic therapeutic factor [27], and allow us to consider it as universal adaptogenic regulator of metabolic processes in the cell [28], which increases the sanogenic potential of the body under the conditions of hemorrhagic shock developed due to acute non-compensated blood loss.

нейронов СКГМ. Несмотря на это, гипербарический кислород предотвращает как стимулирующее влияние гипоксии на дезамидирование глутамина, так и ее ингибирующее влияние на образование глутамина в нейронах СКГМ. Это сопровождается гипероксической стимуляцией инкреции глутамина из нейронов СКГМ в кровь. Сохранение в постгипероксическом периоде стимулирующего влияния гипоксии на активность ГДГ не сопровождается развитием в нейронах СКГМ дефицита α -кетоглутарата и накоплением ими глутамата. Полученные результаты опровергают представление о гипербарическом кислороде, как исключительно антигипоксическом лечебном факторе [27], и позволяют говорить о нем как об универсальном адаптогенном регуляторе метаболических процессов в клетке [28], повышающем саногенный потенциал организма в условиях геморрагического шока, развивающегося на фоне острой невозмещенной кровопотери.

Литература

1. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: региональный кровоток и микроциркуляция (Обзор часть I). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 66–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-66-89
2. Яковлев В.Н., Савилов П.Н., Булгакова Я.В. Метаболизм глутамата в структурах головного мозга при экспериментальном геморрагическом шоке. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (1): 6–16. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-6-16
3. Бояринов Г.А., Симулис И.С., Никольский В.О., Дерюгина А.В., Бояринова Л.Я., Гордеев А.С., Кузнецов А.Б. Роль трансфузии озонированной эритроцитарной массы в восстановлении морфологических изменений миокарда при кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (3): 27–35. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-27-35.
4. Рыжков И.А., Зарзхетский Ю.В., Новодержкина И.С. Влияние перфторана на регуляцию кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2015; 14 (6): 19–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-19-27.
5. Иовенко И.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Царев А.В., Кузьминова Е.А., Клименко К.А., Дубовская Л.Л., Селезнева У.В. Интенсивная терапия кровопотери, коагулопатии и гиповолемического шока при политравме *Медицина неотложных состояний*. 2016; 75 (4): 64–71.
6. Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на азотистый метаболизм в селезенке при резекции печени на фоне хронического тетрахлорметанового гепатита. *Биологический журнал Армении* 2017; 69 (1): 39–46
7. Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на образование мочевины оперированной печенью *Медицина Кыргызстана* 2018; 1: 92–97.
8. Лебедева Е.А., Беляевский С.А., Каминский М.Ю., Скобло М.Л., Хан Е.А. Эффективность и безопасность целевого применения эпотина альфа, цитофлавина и гипербарической оксигенации в интенсивном лечении тяжелой сочетанной травмы *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 4: 73.
9. Звягин Г.В., Зезикова Е.И., Ромасенко М.В. Организация и принципы работы отделения ГБО в структуре многопрофильного стационара скорой медицинской помощи *Многопрофильный стационар*. 2019; 6; 1 (9): 23–26.
10. Лучаков Ю.И., Москвин А.Н., Шабанов П.Д. Влияние кровотока на насыщение ткани мозга кислородом при гипербарической оксигенации *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015; 13 (4): 37–41.
11. Гречин В.В. Изучение локального кровотока в глубоких структурах и коре головного мозга. Методы клинической нейрофизиологии — Л.: Наука, 1977: 163–176.
12. Березовский В.А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. Киев: Наукова думка, 1975.
13. Силакова А.И., Трубин Г.П., Явликоса А.И. Микрометод определения аммиака и глутамина в тканевых трихлоруксусных экстрактах. *Вопросы медицинской химии*. 1962; 8 (5): 538–544.
14. Harris M. Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination. *J. Clin. Invest.* 1943; 22 (4): 569–576.
15. Bernt E., Bergmeyer H.U. L-glutamatbestimmung mit GDH und NAD Methoden der enzym. Analyse-Herausg. H.U. Bergmeyer-Weinheim/Bergs Verlag. Chemie 1974; 2: 1749–1752.
16. Keller H., Muller-Beisenritz M., Neumann E. Eine Methode zur Ammoniakbestimmung in Capillarblut. *Klin. Wsch.*: 1967; 15: 314–319.
17. Schmidt E., Schmidt F.W. Glutamate dehydrogenase Methoden der enzym. Analyse-Herausg. H.U. Bergmeyer-Weinheim/Bergs Verlag. Chemie 1983; 3: 216–227.
18. Beaton J.R., Ozava G. Activity of liver glutaminases in vitamin B6-deficient rats *J. Biol. Chem.* 1955; 214 (2): 685–691. PMID: 14381406
19. Пушкин А.В., Евстигнеева З.Г., Кретович В.Л. Определение активности глутаминсинтетазы в экстрактах из семян гороха по образованию ортофосфата *Прикладная биохимия и микробиология* 1972; 3 (1): 96–90.
20. Jonson D., Lardy I. Method in Enzimology — N.Y. 1972; 10: 94–102.
21. Hartree E.F. Determination of protein a modification of the Lowry method that gives a linear photometric respons *Anal. Biochem.* 1972; 43 (2): 422–427. PMID: 4115981.
22. Glantz St. A. Primer of Biostatistics N.Y.: McGraw-Hill Inc, 1994. ISBN 0-07-024268-2
23. Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптация. Саногенез Воронеж: ВГМА: 2006: 190. ISBN5-91132-003-7.
24. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака М.: ЛКИ, 2007. ISBN 978-5-382-00524-9
25. Лопачев А.В., Лопачева О.М., Аккуратов Е.Е., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. Карнозин защищает первичную культуру клеток мозжечка от острой токсичности NMDA. *Нейрохимия* 2017; 34 (1): 49–53.
26. Ssaviolov P. Der Arginaseaktivitätszustand von hepatocyten bei verschiedenen Arten der Leberschädigung und Hyperoxia *Österreichisches Multiscience Journal* 2019; 1 (20): 37–42.
27. Орлов Ю.П. О токсичности кислорода и роли сукцинатов, как природного фактора защиты СПб: Тактик-Студио, 2017. ISBN: 978-5-91644-123-129.
28. Saviolov P. Some aspects of Leonov's teachings on the hyperoxic sanogenesis *Norwegian Journal of development of the International Science* 2019; 1 (33): 22–31.

Поступила 29.07.19

References

1. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part I). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 66–89. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-66-89
2. Jakovlev V.N., Savilov P.N., Bulgakova Y.V. Glutamate Metabolism in Brain Structures in Experimental Hemorrhagic Shock. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (1): 6–16. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-1-6-16
3. Boyarinov G.A., Simutis I.S., Nikolsky V.O., Deryugina A.V., Boyarinova L.V., Gordetsov A.S., Kuznetsov A.B. The Role of Ozonized Erythrocytic Mass Transfusion in the Restoration of Myocardial Morphological Changes during Blood Loss (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (3): 27–35. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-27-35
4. Ryzhkov I.A., Zarzhetsky Y.V., Novoderzhkina I.S. Effect of perfluorane on the regulation of skin blood flow in acute blood loss: experimental study. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2015; 11 (6): 19–27. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2015-6-19-27
5. Jovenko I.A., Kobelyackij Yu.Yu., Caryov A.V., Kuz'miova E.A., Klimenko K.A., Dubovskaya L.L., Seleznyova U.V. Intensive therapy of blood loss, coagulopathy and hypovolemic shock in polytrauma *Meditsina neotlozhnyh sostoyaniy*. 2016; 75 (4): 64–71 [In Russ.]
6. Savilov P.N. The effect of hyperbaric oxygenation on nitrogen metabolism in the spleen during liver resection against chronic tetrachloromethane hepatitis. *Biologicheskij zhurnal Armenii*. 2017; 69 (1): 39–46 [In Russ.]
7. Savilov P.N. The effect of hyperbaric oxygenation on the formation of urea by the operated liver. *Medicina Kyrgyzstana*. 2018; 1: 92–97 [In Russ.]
8. Lebedeva E.A., Belyaevskij S.A., Kaminskij M.Yu., Skoblo M.L., Khan E.A. Efficiency and safety of the targeted use of epotin alpha, cytoflavin and hyperbaric oxygenation in the intensive treatment of severe concomitant injury. *Anestesiologiya i reanimatologiya*. 2015; 4: 73 [In Russ.]
9. Zvyagin G.V., Zezikova E.I., Romasenko M.V. Organization and principles of work of the hyperbaric oxygenation department in the structure of a multidisciplinary emergency hospital. *Mnogoprofilnyy stacionar*. 2019; 6; 1 (9): 23–26 [In Russ.]
10. Luchakov Yu.I., Moskvina A.N., Shabanov P.D. The effect of blood flow on the saturation of brain tissue with oxygen during hyperbaric oxygenation. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2015; 13 (4): 37–41 [In Russ.]
11. Grechin V.V. Study of local blood flow in deep structures and cerebral cortex. *Methods of clinical neurophysiology*. — L.: Nauka (Science), 1977: 163–176 [In Russ.]
12. Berezhovskiy V.A. Oxygen tension in the tissues of animals and humans. Kiev: Naukova Dumka, 1975 [In Russ., In Ukr.]
13. Silakova A.I., Trubin G.P., Yavlikova A.I. Micromethod for determination of ammonia and glutamine in tissue trichloroacetic extracts. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1962; 8 (5): 538–544 [In Russ.]
14. Harris M. Studies regenerating a glutamine-like substance in blood and spinal fluid, including a method for its quantitative determination. *J. Clin. Invest.* 1943; 22 (4): 569–576.
15. Bernt E., Bergmeyer H.U. L-glutamatbestimmung mit GDH und NAD Methoden der enzym. Analyse-Herausg. H.U. Bergmeyer-Weinheim/Bergs Verlag. Chemie 1974; 2: 1749–1752.
16. Keller H., Muller-Beisenritz M., Neumann E. Eine Methode zur Ammoniakbestimmung in Capillarblut. *Klin. Wsch.*: 1967; 15: 314–319.
17. Schmidt E., Schmidt F.W. Glutamate dehydrogenase Methoden der enzym. Analyse-Herausg. H.U. Bergmeyer-Weinheim/Bergs Verlag. Chemie 1983; 3: 216–227.
18. Beaton J.R., Ozava G. Activity of liver glutaminases in vitamin B6-deficient rats *J. Biol. Chem.* 1955; 214 (2): 685–691. PMID: 14381406
19. Pushkin A.V., Evstigneeva Z.G., Kretovich V.L. Determination of glutamine synthetase activity in extracts from pea seeds by the formation of orthophosphate. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya* 1972; 3 (1): 96–90 [In Russ.]
20. Jonson D., Lardy I. Method in Enzimology — N.Y. 1972; 10: 94–102.
21. Hartree E.F. Determination of protein a modification of the Lowry method that gives a linear photometric respons *Anal. Biochem.* 1972; 43 (2): 422–427. PMID: 4115981.
22. Glantz St. A. Primer of Biostatistics. N.Y.: McGraw-Hill Inc, 1994. ISBN 0-07-024268-2
23. Leonov A.N. Hyperoxia Adaptation. Sanogenesis Voronezh: Voronezh State Medical Academy: 2006: 190 [In Russ.] ISBN5-91132-003-7.
24. Kosenko E.A., Kaminskij Yu.G. Cellular mechanisms of ammonia toxicity M.: LCI. 2007 [In Russ.] ISBN 978-5-382-00524-9
25. Lopachyov A.V., Lopachyova O.M., Akkuratov E.E., Stvolinskij S.L., Fyodorova T.N. Carnosine Protects Primary Cerebellar Cell Culture From Acute Toxicity NMDA. *Nejrokhiimiya*. 2017; 34 (1): 49–53 [In Russ.]
26. Ssaviolov P. Der Arginaseaktivitätszustand von hepatocyten bei verschiedenen Arten der Leberschädigung und Hyperoxia *Österreichisches Multiscience Journal* 2019; 1 (20): 37–42.
27. Orlov Yu.P. On the toxicity of oxygen and the role of succinates as a natural defense factor. StPb: Tactic-Syudio, 2017 [In Russ.]. ISBN: 978-5-91644-123-129.
28. Saviolov P. Some aspects of Leonov's teachings on the hyperoxic sanogenesis *Norwegian Journal of development of the International Science* 2019; 1 (33): 22–31.

Received 29.07.19

Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор)

А. А. Кочкин¹, А. Г. Яворовский², Л. Б. Берикашвили¹, В. В. Лихванцев^{1,2}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Modern Vasopressor Therapy of Septic Shock (Review)

Alexander A. Kochkin¹, Andrey G. Yavorovskiy², Levan B. Berikashvili¹, Valery V. Likhvantsev^{1,2}

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

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

Резюме

Септический шок, как наиболее тяжелая форма течения сепсиса, характеризуется высокой летальностью, достигающей 40%, несмотря на использование самых современных стандартов диагностики и лечения. В патогенезе септического шока ведущая роль принадлежит вазоплегии, соответственно, и терапия обсуждаемого состояния предполагает использование вазоконстрикторов, наряду со стандартным назначением инфузионной терапии, антибиотиков и симптоматическим лечением. Выбор конкретного вазоактивного препарата — сложная задача для практикующего анестезиолога, т. к. наряду с, несомненно, положительными свойствами, каждый вазоконстриктор обладает своим спектром нежелательных побочных эффектов, что, конечно же, необходимо учитывать при определении тактики лечения.

Цель обзора: комплексная оценка многофакторного воздействия на пациента различных вазоконстрикторов для определения критериев выбора оптимального препарата (или комбинации препаратов) при септическом шоке.

Поиск проводили по базам данных PubMed и Scopus, окончательный отбор 89 источников осуществили в соответствии со следующими критериями: отношение к теме данного обзора и характер статьи — в окончательный анализ вошли только рандомизированные контролируемые исследования, рекомендации и аналитические обзоры.

Рассмотрели внешние и внутренние механизмы регуляции сосудистого тонуса, включая факторы вырабатываемые эндотелием (оксид азота, простаглицлин, эндотелин); вазоактивные метаболиты и аутокоиды — сигнальные молекулы локального действия (серотонин, простаглицлины, тромбоксан A2). Соответственно, проанализировали препараты, механизм действия которых связан с влиянием на адренергические (адреналин, дофамин, норадреналин, фенилэфрин, добутамин), вазопрессиновые (вазопрессин, терлипрессин, селепрессин) рецепторы, синтетические аналоги ангиотензина (ангиотензин II) и препараты, вазопрессорный эффект которых не связан с рецепторным аппаратом (метиленовый синий, левосимендан, гидрокортизон).

Заключение. Высокая эффективность норадреналина, его положительные гемодинамические эффекты делают этот препарат, во многом, универсальным средством для купирования септического шока. Однако рефрактерный шок обуславливает использование высоких доз норадреналина, что приводит к увеличению риска неблагоприятных реакций. Предотвратить подобные осложнения призвана сочетанная стимуляция адренергических и лиганда V — рецепторов терлипрессином. Однако, на сегодняшний день не существует четких рекомендаций по применению терлипрессина при септическом шоке, что ограничивает его использование в клинической практике.

Ключевые слова: сепсис; септический шок; вазопрессорная поддержка; вазоплегия

Summary

Septic shock, as the most severe form of sepsis, is characterized by high mortality reaching 40% despite the use of the most modern standards of diagnosis and treatment. In the pathogenesis of septic shock, vasoplegia plays a leading role, respectively, and therapy of the condition under discussion involves the use of vasoconstrictors, along with the standard prescription of infusion therapy, antibiotics and symptomatic treatment. The choice of a specific vasoactive drug is a difficult task for a practicing anesthetist, as along with undoubtedly

Адрес для корреспонденции:

Александр Александрович Кочкин
E-mail: favor2991@mail.ru

Correspondence to:

Alexander A. Kochkin
E-mail: favor2991@mail.ru

positive properties, vasoconstrictors each have their own spectrum of undesirable side effects, which, of course, must be taken into account when determining treatment tactics.

The aim of review: A comprehensive assessment of the multifactorial effect of various vasoconstrictors on the patient to determine the criteria for choosing the optimal drug (or a combination of drugs) in septic shock.

The search was carried out using PubMed and Scopus databases, the final selection of 89 articles was carried out in accordance with the following criteria: relevance to the topic of this review and the nature of the article — only randomized controlled trials, guidelines and analytical reviews were included in the final analysis.

External and internal mechanisms of vascular tone regulation are considered, including factors produced by endothelium (nitric oxide, prostacyclin, endothelin); vasoactive metabolites and autotoxins — signal molecules of local action (serotonin, prostaglandins, thromboxane A₂). Accordingly, drugs were analyzed the mechanism of action of which is related to the effect on adrenergic (adrenaline, dopamine, norepinephrine, phenylephrine, dobutamine), vasopressin (vasopressin, terlipressin, selevipressin) receptors, synthetic analogues of angiotensin (angiotensin II) and drugs the non-vasopressor effect of which is not linked with the receptor apparatus (methylene blue, levosimendan, hydrocortisone).

Conclusion. The high effectiveness of norepinephrine, its positive hemodynamic effects make the drug under discussion, in many ways, a universal remedy for the relief of septic shock. However, refractory shock may require the introduction of such high doses of norepinephrine that the occurrence of adverse reactions will become practically inevitable. The combined use of adrenergic and ligand V receptors, terlipressin, is intended to prevent these complications. However, to date, there are no clear recommendations on the use of terlipressin in septic shock, which limits its use in clinical practice.

Keywords: sepsis, septic shock; vasopressor support; vasoplegia

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-77-93

Введение

Летальность при сепсисе и септическом шоке в настоящее время достигает 40% и сохраняется на высоком уровне, несмотря на новые методы диагностики и лечения [1]. Клиническая картина раннего периода септического шока во многом обусловлена вазоплегическим синдромом [1], определяющее значение в лечении которого играет восполнение внутрисосудистого объема жидкости [2]. Однако, нарушение проницаемости сосудистой стенки, возникающее при сепсисе, приводит к снижению эффективности инфузионной терапии, а избыточная инфузия, сама по себе, может нанести серьезный вред пациенту [3]. Тяжелая вазоплегия, особенно характерная для септического шока, диктует необходимость применения вазопрессоров которые призваны поддерживать адекватную перфузию органов в условиях ограниченного применения массивной инфузионной терапии [4].

Септический шок является вариантом перераспределительного шока с вазоплегией, выраженность которой во многом предопределяет исход лечения [5]. Знание основных механизмов развития вазоплегии и методов ее коррекции с использованием вазопрессоров — необходимое условие успешной терапии обсуждаемого состояния.

Цель обзора — комплексная оценка многофакторного воздействия на пациента различных вазоконстрикторов для определения критериев выбора оптимального препарата (или комбинации препаратов) при септическом шоке.

Introduction

Mortality from sepsis and septic shock currently reaches 40% and remains at a high level despite new methods of diagnosis and treatment [1]. The clinical picture of the early period of septic shock is largely due to vasoplegic syndrome [1], the decisive role in the treatment of which belongs to replenishment of the intravascular volume [2]. However, the violation of vascular wall permeability that occurs during sepsis leads to a decrease in the effectiveness of infusion therapy, and excessive infusion, in itself, can cause serious harm to the patient [3]. This circumstance, as well as severe vasoplegia, especially characteristic of septic shock, necessitates the use of vasopressors that are designed to maintain adequate organ perfusion in conditions of limited use of massive infusion therapy [4].

Septic shock is a variant of redistributive shock with pronounced vasoplegia, which largely determines the outcome of treatment [5]. Knowledge of the basic mechanisms of development of vasoplegia and methods of its correction using vasopressors is a necessary condition for successful therapy of the state under discussion.

The purpose of the review: A comprehensive assessment of the multifactorial effect of various vasoconstrictors on the patient to determine the criteria for choosing the optimal drug (or a combination of drugs) in septic shock.

Methods of search and analysis of literary sources. Search for relevant articles was done with the help of PubMed and Scopus databases using the following keywords: [Sepsis]; [Septic shock]; [Vasopressors + septic shock]; [norepinephrine + septic shock]; [norepinephrine + complications];

Методы поиска и анализа литературных источников. Поиск соответствующих статей был проведен по базам данных PubMed и Scopus с использованием следующих ключевых слов: [Sepsis]; [Septic shock]; [Vasopressors + septic shock]; [norepinephrine + septic shock]; [norepinephrine + complications]; [terlipressin + septic shock]; [Dopamine + septic shock]; [Methylene blue + septic shock]; [catecholamine + septic shock]; [angiotensin II]; [selepressin], [Glucocorticoid + septic shock]. Окончательный отбор 89 статей осуществляли в соответствии со следующими критериям: отношение к теме данного обзора и характер статьи — в окончательный анализ вошли только рандомизированные контролируемые исследования, рекомендации и аналитические обзоры.

Механизмы развития вазоплегии при септическом шоке

Тонус сосудов определяется расположенными в их стенках гладкомышечными клетками (ГМКС) [1], основным регулятором деятельности которых является изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) [6]. Внешняя регуляция осуществляется благодаря влиянию симпатической иннервации и вазоактивных гормонов [6]. А внутренние регуляторы сосудистого тонуса включают в себя [6]:

1. факторы вырабатываемые эндотелием (оксид азота, простациклин, эндотелин) [7];
2. вазоактивные метаболиты (образовавшиеся в результате ацидоза, гипоксии, или других повреждающих факторов) например — пероксид водорода;
3. аутокоиды — сигнальные молекулы локального действия (серотонин, простагландины, тромбоксан A_2).

Оксид азота (NO). При септическом шоке происходит активация NO — синтаз [8], что увеличивает выработку NO в несколько раз и приводит к неконтролируемой вазодилатации, ингибированию пролиферации ГМКС [8–10]. Течение шока усугубляется тем, что чрезмерная выработка NO снижает реактивность адренергических рецепторов [11].

Простагландины. При септическом шоке увеличивается образование изоформы циклооксигеназы 2 типа и усиливается синтез простациклина [12], что способствует неконтролируемой вазодилатации [13, 14].

Эндотелин 1 (ET1). Возникающие при сепсисе гипоксия, ишемия, стресс стимулируют образование ET1. Данный пептид действует как вазоконстриктор [15, 16], но в условиях воспалительного процесса, ET1 может приводить к негативным эффектам путем активации сигнальных путей, усиливающих синтез интер-

[terlipressin + septic shock]; [Dopamine + septic shock]; [Methylene blue + septic shock]; [catecholamine + septic shock]; [angiotensin II]; [selepressin], [Glucocorticoid + septic shock]. The final selection of 89 articles was carried out in accordance with the following criteria: relevance to the topic of this review and the nature of the article — only randomized controlled trials, guidelines and analytical reviews were included in the final analysis. Selected publications were analyzed by the authors of this article and presented in «References».

Mechanisms for the Development of Vasoplegia in Case of Septic Shock

Vascular tone is determined by smooth muscle cells (VSMC) [1] located in their walls, the main regulator of their activity is a change in the intracellular concentration of calcium ions (Ca^{2+}) [6]. External regulation is carried out due to the influence of sympathetic innervation and vasoactive hormones [6]. The internal regulators of vascular tone include [6]:

1. factors produced by endothelium (nitric oxide, prostacyclin, endothelin) [7];
2. vasoactive metabolites (formed as a result of acidosis, hypoxia, or other damaging factors, for example, hydrogen peroxide);
3. autoids — signal molecules of local action (serotonin, prostaglandins, thromboxane A_2).

Nitric oxide (NO). In case of septic shock, NO synthase is activated [7], which increases the production of NO by several times and leads to uncontrolled vasodilation, and inhibition of VSMC proliferation [8–10]. The condition is exacerbated by the fact that excessive production of NO reduces the reactivity of adrenergic receptors [11].

Prostaglandins. In case of septic shock, the formation of type 2 cyclooxygenase isoform increases and prostacyclin synthesis is enhanced [12], which contributes to uncontrolled vasodilation [13, 14].

Endothelin 1 (ET1). Hypoxia, ischemia, and stress that occur during sepsis stimulate the formation of ET1. This peptide acts as a vasoconstrictor [15, 16], but in the inflammatory process, ET1 can lead to negative effects by activating signaling pathways that enhance the synthesis of interleukin-1 [5], tumor necrosis factor α [17], and interleukin-6 [18].

Acidosis resulting from insufficiency of tissue perfusion, hypoxia and mitochondrial dysfunction leads to even greater progression of shock and the development of multiple organ failure [19]. A distinct acidosis can lead to a decrease in the sensitivity of blood vessels to catecholamine vasoconstrictors [20, 21].

Oxygen free radicals. Decoupling of the interaction of endothelial enzymes NO synthases can cause an increase of reactive oxygen species formation and enhance mitochondrial dysfunction [22]. The decomposition of superoxide anion, which is ex-

лейкина-1 [5], фактора некроза опухолей α [17] и интерлейкина-6 [18].

Ацидоз возникающий вследствие недостаточности тканевой перфузии, гипоксии и митохондриальной дисфункции приводит к прогрессированию шока и развитию полиорганной недостаточности [19]. Выраженный ацидоз может приводить к снижению чувствительности сосудов к катехоламинам вазопрессорам [20, 21].

Свободные радикалы кислорода. Нарушение взаимодействия эндотелиальных ферментов NO-синтаз может вызвать увеличение образования активных форм кислорода и усилить митохондриальную дисфункцию [22]. Супероксидный анион разлагает NO, избыточно образующийся при шоке, и вызывает гиперпродукцию пероксинитрита [23]. Пероксинитрит, действуя как мощный окислитель, провоцирует развитие клеточной дисфункции и вазоплегии [24].

Сероводород. При сепсисе значительно увеличивается образование сероводорода (H_2S), он легко диффундирует в ГМКС и способствует развитию вазоплегического шока через ряд кислород-зависимых механизмов, активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов [25, 26]. Но, в тоже время, H_2S , взаимодействуя с NO, может ослаблять действие последнего [27].

Неэндотелиальный механизм. Чрезмерная активация калиевых каналов приводит к гиперполяризации мембраны ГМКС, что сопровождается закрытием потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов и развитием вазодилатации. Кроме этого ионы K^+ опосредованно потенцируют сосудистую дисфункцию, гипоксию, снижение pH и увеличение концентрации лактата в крови [28].

Снижение чувствительности сосудов к вазопрессорам может формироваться за счет нескольких механизмов [29]. Так, неконтролируемая устойчивая гиперактивация симпатической нервной системы приводит к потере сердечно-сосудистой изменчивости (неадекватная тахикардия при относительно низком артериальном давлении (АД)), чрезмерной выработке катехоламинов и, как следствие, десенситизации катехоламиновых рецепторов. Данная триада увеличивает потребность в экзогенных катехоламинах для поддержания целевых показателей гемодинамики [30].

Гипочувствительность на клеточном уровне при септическом шоке возникает за счет десенситизации: адренергических рецепторов, рецепторов к вазопрессину 1 типа, ангиотензину типа 1, что происходит уже на начальной фазе шока [31]. Но, видимо, рецепторы вазопрессина менее чувствительны к аго-

цессивно формируясь во время NO шока, приводит к гиперпродукции пероксинитрита [23]. Пероксинитрит, действуя как мощный окислитель, провоцирует развитие клеточной дисфункции и вазоплегии [24].

Hydrogen sulfide. In sepsis, the formation of hydrogen sulfide (H_2S) significantly increases; it easily diffuses into VSMC and promotes the development of vasoplegic syndrome through a number of oxygen-dependent mechanisms and the activation of ATP-sensitive potassium channels [25, 26]. But, at the same time, H_2S , interacting with NO, can weaken the effect of the latter [27].

Non-endothelial mechanism. Excessive activation of potassium channels leads to hyperpolarization of the VSMC membrane, which is accompanied by the closure of voltage-gated Ca^{2+} channels and the development of vasodilation. In addition, K^+ ions indirectly potentiate vascular dysfunction, hypoxia, a decrease in pH, and an increase in blood lactate level [28].

A decrease in the sensitivity of blood vessels to vasoconstrictors can be formed due to several mechanisms [29]. Thus, uncontrolled sustained hyperactivation of the sympathetic nervous system leads to a loss of cardiovascular variability (inadequate tachycardia with a relatively low blood pressure (BP)), excessive production of catecholamines and, as a consequence, desensitization of catecholamine receptors. This triad increases the need for exogenous catecholamines to maintain hemodynamic targets [30].

Hyposensitivity at the cellular level in case of septic shock appears due to desensitization of: adrenergic receptors, type 1 vasopressin receptors, type 1 angiotensin, which occurs already in the initial phase of shock [31]. But apparently, vasopressin receptors are less sensitive to agonistic stimulation due to low concentrations of vasopressin in the blood during shock conditions [30, 32, 33].

The intracellular mechanism of hypersensitivity is largely due to NO [34]. It activates calcium-sensitive and ATP-sensitive potassium channels, myosin light chain phosphatase and the formation of cyclic GMP, which contributes to the development of vasodilation [11]. Other mechanisms also involved in vasodilation include the prostacyclin and cyclooxygenase pathways of the second type [35].

Vasopressors Therapy in Case of Septic Shock

Vasopressors therapy is used to correct hypotension with the ineffectiveness of fluid [5] maintenance — the inability to maintain MAP > 65 mm Hg after a correction of hypovolemia (starting FM at a dose of 30 ml/kg, during the first three hours [36] of septic shock with the achievement of CVP > 120 mm H_2O) [2]. The earlier use of vasoconstrictors, even before the end of fluid maintenance, was

нистической стимуляции из-за низких концентраций вазопрессина в крови при шоковых состояниях [30, 32, 33].

Внутриклеточный механизм гипочувствительности во многом обусловлен NO [34]. Он активирует кальций-чувствительные и АТФ-чувствительные калиевые каналы, фосфатазу легкой цепи миозина и образование циклического гуанозинмонофосфата, что способствует развитию вазодилатации [11]. Другие механизмы, также участвующие в вазодилатации, включают пути активации простаглицина и циклооксигеназы второго типа [35].

Вазопрессорная терапия при септическом шоке

Вазопрессорная терапия применяется для коррекции гипотензии при неэффективности инфузионной терапии (ИТ) [5] — невозможности поддержания АДср > 65 мм рт. ст. после коррекции гиповолемии (стартовая ИТ в дозе 30 мл/кг, в течение первых трех часов [36] септического шока с достижением ЦВД > 120 мм H₂O) [2]. Оправдано и более раннее применение вазопрессоров — еще до окончания инфузионной терапии — с целью уменьшения объема инфузионной терапии в первые сутки септического шока [37], а также для уменьшения риска развития полиорганной недостаточности и увеличения выживаемости [38].

Вазопрессорные препараты можно разделить на четыре группы:

1. адренергические (адреналин, дофамин, норадреналин, фенилэфрин, добутамин);
2. препараты, воздействующие на вазопрессиновые рецепторы (вазопрессин, терлипессин, селепрессин);
3. препараты, воздействующие на рецепторы ангиотензина 1 типа (синтетический ангиотензин II);
4. препараты, вазопрессорный эффект которых не связан с рецепторным аппаратом (метиленовый синий, левосимендан, гидрокортизон).

Адренергические вазопрессоры

Адреналин — мощный неселективный α - и β -агонист. В низких дозах (до 0,1 мкг/кг/мин) преобладают β -эффекты, что приводит к повышению сократимости миокарда и, как следствие, к увеличению частоты сердечных сокращений. При использовании более высоких доз адреналина, преобладает α -1-опосредованный сосудосуживающий эффект [39]. Его эффективность сопоставима с другими вазопрессорами, сила иноконстрикции сравнима с комбинацией норадреналина и добутамина [39]. Не выявлено различий в летальности при

justified in order to reduce the volume of fluid maintenance on the first day of septic shock [37], as well as to reduce the risk of multiple organ failure and increase survival [38].

Vasopressors can be divided into four groups:

1. Adrenergic (adrenaline, dopamine, norepinephrine, phenylephrine, dobutamine),
2. drugs acting on vasopressin receptors (vasopressin, terlipressin, selepressin),
3. drugs affecting angiotensin type 1 receptors (synthetic angiotensin II).
4. angiotonic drugs are not associated with the receptor apparatus (methylene blue, levosimendan, hydrocortisone).

Adrenergic Vasoconstrictors

Adrenaline is a potent non-selective α - and β -agonist. At low doses (up to 0.1 μ g / kg / min), β -effects predominate, which leads to an increase in contractility and, as a result, to an increase in heart rate. When higher doses of adrenaline are used, the α -1-mediated vasoconstrictor effect predominates [39]. Efficiency is comparable with other vasoconstrictors, the strength of inoconstriction is comparable to the combination of noradrenaline and dobutamine [39]. There were also no differences in mortality in comparison with norepinephrine (NA) [40, 41], or a combination of NA with dobutamine [42].

Despite this, the use of adrenaline in septic shock is recommended only in the form of a second-line vasoconstrictor — for stopping hypotension when introduction of NA does not allow reaching the hemodynamic targets [2]. This is due to the fact that the drug has a number of negative effects on the circulatory system: it increases the heart rate — and, therefore, increases the myocardial oxygen demand, increases the risk of heart rhythm disturbances [40, 41], and is capable of causing hyperlactatemia [2].

Dopamine is a biochemical precursor to NA. Having a cardiotonic effect, it increases MAP due to an increase in the stroke volume and heart rate [2]; in small and medium doses it stimulates β -adrenergic receptors, in large doses- α -adrenergic receptors.

The widespread use of the drug in septic shock is not recommended [2, 40, 43]. This is due to the fact that the use of dopamine often causes rhythm disturbances, as it was shown in a study of De Backer D. et al in 2010 (24.1% and 12.4%, $P < 0.001$) [44]. In addition, a significant increase of heart rate leads to an increase in myocardial oxygen demand, making the risk of ischemia higher.

In septic shock, the use of dopamine is allowed only as an alternative to NA in case of patients with a low risk of tachyarrhythmias and in the presence of absolute or relative bradycardia [2]. The use of the drug for «nephroprotection», as was recently recommended [45], is now recognized as unjustified [2], since there is no convincing evidence

применении адреналина в сравнении с норадреналином (НА) [40, 41], либо комбинацией НА с добутамином [42].

Несмотря на это, применение адреналина при септическом шоке рекомендовано лишь в виде вазопрессора второй линии — для купирования гипотензии в случае если введение НА не позволяет достичь целевых параметров гемодинамики [2]. Обусловлено это тем, что препарат обладает рядом негативных эффектов на систему кровообращения: увеличивает частоту сердечных сокращений — а, следовательно, увеличивает потребность миокарда в кислороде, увеличивает риск нарушений ритма сердца [40, 41], и способен вызывать гиперлактатемию [2].

Допамин является биохимическим предшественником НА. Обладая кардиотоническим действием, увеличивает АД ср за счет увеличения ударного объема и частоты сердечных сокращений [2], в малых и средних дозах стимулирует β -адренорецепторы, в больших дозах — α -адренорецепторы.

Повсеместное применение препарата при септическом шоке не рекомендовано [2, 40, 43]. Обусловлено это тем, что, как было показано в исследовании De Backer D. et al. в 2010 г., применение допамина чаще, чем применение НА, вызывает нарушения ритма: (24,1 и 12,4%, соответственно, $p < 0,001$) [44]. Кроме того, значительное увеличение частоты сердечных сокращений приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и риску его ишемии.

При септическом шоке применение допамина, как альтернативы НА, допускается только у пациентов с низким риском тахикардий и при наличии абсолютной или относительной брадикардии [2]. Использование этого препарата для «нефропротекции», как это рекомендовалось еще совсем недавно [45], сегодня признано неоправданным [2], так как нет убедительных доказательств его эффективности в отношении улучшения почечного кровотока, увеличения темпа диуреза и снижения потребности в заместительной почечной терапии [44, 46].

Фенилэфрин — агонист $\alpha 1$ -адренергических рецепторов. Применение фенилэфрина при сепсисе ограничено ситуациями, при которых использование НА может привести к увеличению риска жизнеугрожающих аритмий; при достаточно высоком сердечном выбросе, но с сохраняющейся при этом гипотензией; либо как дополнительного препарата при рефрактерной гипотензии [47]. Его применение в данных случаях объясняется тем, что фенилэфрин по сравнению с НА эффективнее снижает частоту сердечных сокращений и повышает системное сосудистое сопротивление без изменения других гемодинамических

of its effectiveness in improving renal blood flow, increasing the rate of urine output, and reducing the need for renal replacement therapy [44,46].

Phenylephrine is an agonist of $\alpha 1$ -adrenergic receptors. The use of phenylephrine in case of sepsis is limited to situations in which the use of NA can lead to an increased risk of life-threatening arrhythmias; with a sufficiently high cardiac output, but with persistent hypotension; or as an additional drug for refractory hypotension [47]. Its use in these cases is explained by the fact that phenylephrine, in comparison with NA, more effectively reduces the heart rate and increases systemic vascular resistance without changing other hemodynamic parameters, which was identified by Jain G. et al. in 2010 ($P < 0.001$) [48]. However, it should be noted that in patients who have a cardiac pathology, the drug leads to a decrease of cardiac output [47], and vasoconstriction of the internal organs that it potentiates can aggravate their ischemia [42].

Noradrenaline (NA) is a derivative of dopamine, has a very powerful vasopressor effect and is a first-line drug for the correction of hypotension in case of septic shock [2, 5]. The administration of NA leads to mobilization of the vascular volume, the appearance of a moderate inotropic effect [49], which increases the final diastolic volume, and the cardiac index [50]. In this case, there is no increase in the heart rate, and, consequently, myocardial oxygen demand does not increase [2, 44]. In addition, the choice of NA as a first-line drug is associated with a lower risk of arrhythmias [42] and lower mortality compared to dopamine [40, 42], as confirmed by a study of Avni T. et al. (2015) which demonstrated a decrease in mortality by 11% (RR 0.89: 95% CI 0.81–0.98, high reliability) [40].

The high potency and positive hemodynamic effects make NA largely universal for stopping hypotension caused by septic shock [2]. However, when the dose is exceeded by 0.5 mg/kg/min, the effectiveness of the drug decreases and an exponential increase in the dose of NA is necessary for a further increase in MAP [51–53]. Refractory shock may require the administration of doses that exceed the recommended ones (up to 1 μ g/kg/min), which increases the risk of norepinephrine-mediated unfavorable responses.

Auchet T. et al. (2017) determined that the emergence of finger necrosis due to the use of NA is possible when using a dose of 1 μ g/kg/min for 1 hour, and serious changes develop in 6% of patients in this case [54]. When using doses of NA more than 2 μ g/kg/min, irreversible microcirculation disorders can occur, leading to ischemia of the fingers and requiring amputation. There is also evidence that high doses of NA can lead to lip ischemia [55].

In their study, Cox J. et al. (2015) found that the use of high doses of NA is also a significant risk factor for the development of pressure bed sores by septic patients ($r = 0.119$; $P = 0.04$) [56]. Exceeding a

параметров, что было выявлено Jain G. et al. в 2010 г. ($p < 0,001$) [48]. При этом следует помнить, что у пациентов с сердечной патологией фенилэфрин приводит к снижению сердечного выброса [47], а потенцируемая им вазоконстрикция внутренних органов может усугубить их ишемию [42].

Норадреналин является производным допамина, обладает очень мощным вазопресорным эффектом и является препаратом первой линии для коррекции гипотензии при септическом шоке [2, 5]. Введение НА приводит к мобилизации сосудистого объема, возникновению умеренного инотропного эффекта [49], увеличивает конечный диастолический объем и сердечный индекс [50]. При этом не происходит увеличение частоты сердечных сокращений, а, следовательно, не возрастает потребность миокарда в кислороде [2, 44]. Кроме этого, выбор НА в качестве препарата первой линии связан с меньшим риском возникновения аритмий [42], и ассоциирован с более низкой летальностью, в сравнении с допамином [40, 42], что подтверждается исследованием Avni T. et al. (2015 г.) в котором продемонстрировано снижение летальности на 11% (RR 0,89: 95% CI 0,81–0,98, высокая достоверность) [40].

Высокая эффективность препарата, положительные гемодинамические эффекты делают НА во многом универсальным средством для купирования гипотензии, вызванной септическим шоком [2]. Однако, при превышении дозы 0,5 мг / кг / мин происходит снижение эффективности препарата и для дальнейшего увеличения АДср необходимо экспоненциальное увеличение дозы НА [51–53]. Рефрактерный шок может потребовать введения доз, превышающих рекомендуемые (до 1 мкг/кг/мин), что увеличивает риск норадреналин-опосредованных неблагоприятных реакций.

Auchet T. et al. (2017 г.) определили, что возникновение некроза пальцев, обусловленного применением НА, возможно при использовании дозы 1 мкг/кг/мин в течении 1 часа, а серьезные изменения микроциркуляции развиваются у 6% пациентов [54]. При использовании НА в дозе более 2 мкг/кг/мин могут возникать необратимые нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии пальцев рук и требующие их ампутации. Также имеются сведения о том, что высокие дозы НА могут приводить к ишемии губ [55].

В своем исследовании Cox J. et al. (2015 г.) выявили, что использование высоких доз НА, является значительным фактором риска развития пролежней у септических пациентов ($r=0,119$; $p=0,04$) [56]. Превышение дозы 0,6 мкг/кг/мин приводит к развитию пролежней у 50% пациентов [57, 58].

dose of 0.6 $\mu\text{g/kg/min}$ leads to the development of pressure sores by 50% of patients [57, 58].

A high dose of NA in excess of 1 $\mu\text{g/kg/min}$ is an independent predictor of high mortality among patients with septic shock [59, 60]. During the Auchet T. et al. study (2017) it was determined that with infusion of NA at a dose of more than 1 $\mu\text{g/kg/min}$, mortality reaches 65.1% [54], and according to Jenkins C. R. (2009), at a dose of more than 2 $\mu\text{g/kg/min}$, it is 96.4% [61].

Current recommendations state that a dose exceeding 1 $\mu\text{g/kg/min}$ should be avoided, and the use of NA should be discontinued as soon as possible in order to reduce the risks of developing uncontrolled vasoconstriction, intestinal, skin and finger necrosis [55].

The data make us think about using a second vasopressor to reduce the dose of NA in order to level its side effects associated with the use in high concentrations. However, no modern guidelines provide clear recommendations as to what dose of NA should be used for the second vasoconstrictor and what should be the starting dose of the second drug, depending on the initial dose of NA infusion [62].

Dobutamine is a synthetic catecholamine, which is a strong agonist of β -1 adrenergic receptors and a weak agonist of β -2 adrenergic receptors, at the same time it has a mild α -1 effect, which is manifested at doses of more than 15 $\mu\text{g/kg/min}$ [47]. Current recommendations indicate the use of dobutamine among the patients with persistent hypoperfusion [63] that persists after adequate infusion therapy and the use of angiotonic drugs [2].

With the administration of the drug in a dose not exceeding 2.5 $\mu\text{g/kg/min}$, there is an increase in the stroke volume and blood pressure without changing the heart rate. A further increase in dose provides an increase in indicators only by increasing the heart rate [39].

The role of dobutamine in septic shock is ambiguous. Administration of the drug even in low doses can increase the myocardial oxygen demand and provoke rhythm disturbances [47]. Efficiency has been proven only with systolic dysfunction [64], and with diastolic dysfunction, dynamic left ventricular obstruction, indicators of heart activity, on the contrary, may worsen [39]. The alleged cause of the heterogeneous dobutamine responses is the ever-changing picture of septic shock and the ongoing pathophysiological processes during each stage. Along with this, changes occur in adrenergic receptors, leading to a decrease in their sensitivity and, as a consequence, to a change in the response to catecholamines [39].

Drugs Acting on Vasopressin Receptors

Vasopressin (AVP) is an endogenous peptide hormone of the infundibular body, interacting with

Высокая доза НА, превышающая 1 мкг/кг/мин является независимым предиктором высокой летальности у пациентов с септическим шоком [59, 60]. В ходе исследования Auchet T. et al. (2017 г.) определили, что при инфузии НА в дозе более 1 мкг/кг/мин летальность достигает 65,1% [54], а по сведениям Jenkins C. R. (2009 г.) при дозе более 2 мкг/кг/мин она составляет 96,4% [61].

Современные рекомендации гласят, что дозы, превышающей 1 мкг/кг/мин следует избегать, а применение НА должно быть прекращено как можно раньше с целью снижения рисков развития неконтролируемой вазоконстрикции, некрозов кишечника, кожи и пальцев [55].

Приведенные данные заставляют задуматься о применении второго вазопрессорного препарата для снижения дозы НА с целью нивелирования его побочных эффектов, связанных с применением в высоких концентрациях. Однако ни одно современное руководство не дает четких рекомендаций относительно того, при какой дозе НА должен быть применен второй вазопрессор и какой должна быть стартовая доза второго препарата в зависимости от начальной дозы инфузии НА [62].

Добутамин — синтетический катехоламин, являющийся сильным агонистом β -1 адренорецепторов и слабым агонистом β -2 адренорецепторов, в то же время имеет мягкий α -1 эффект, который проявляется при дозах более 15 мкг / кг / мин [47]. Современные рекомендации говорят о применении добутамина у пациентов со стойкой гипоперфузией [63], сохраняющейся после проведенной адекватной инфузионной терапии и при использовании вазопрессорных препаратов [2].

При введении препарата в дозе, не превышающей 2,5 мкг/кг/мин, происходит увеличение ударного объема и АД без изменения частоты сердечных сокращений. Дальнейшее увеличение дозы обеспечивает рост показателей только за счет увеличения частоты сердечных сокращений [39].

Роль добутамина при септическом шоке неоднозначна. Введение препарата даже в низких дозах может увеличить потребность миокарда в кислороде, и провоцировать нарушения ритма [47]. Его эффективность доказана только при систолической дисфункции миокарда [64], а при диастолической дисфункции, динамической левожелудочковой обструкции показатели деятельности сердца, напротив, могут ухудшиться [39]. Предполагаемой причиной гетерогенных ответов на введение добутамина являются изменения картины септического шока и происходящих патофизиологических процессов в каждой его период. Наряду с этим происходят изменения в адренергических

type I vasopressin receptors in VSMC that causes a vasoconstrictor effect [65]. However, when interacting with type 2 vasopressin receptors, it can lead to fluid retention in the body, thrombosis of the microvasculature, and vasodilation [66].

The course of septic shock suggests a relative deficiency of endogenous AVP, its elimination due to exogenous intake increases vascular tone, which explains the expediency of its use in case of this disease [67]. Currently, the drug is recommended as a supplement to NA in order to reduce the dose of the latter while maintaining hemodynamic targets [2], or to increase blood pressure to the target value, provided that NA monotherapy was not effective [2]. Exceeding the recommended dose (0.03 units/min), in view of the pronounced side effects (myocardial ischemia, impaired microcirculation of internal organs and fingers), is an extreme measure and is used in the absence of the effect of using other vasoconstrictors [68].

AVP, even at a minimum dose, effectively increases blood pressure in patients with resistant hypotension in septic shock [69, 70], due to the preservation of vasoconstrictor activity in acidosis and, apparently, less sensitivity to V1 receptor stimulation.

The study of Bihari S. et al. (2014) evaluating the addition of AVP to NA as the second vasoactive drug to patients at the early stages of septic shock showed that it was possible to achieve the target MAP faster in comparison with NA monotherapy (5.7 hours and from 7.6 hours, $P=0.058$, respectively), and led to faster resolution of organ dysfunction [71]. These statements suggest that correction of AVP deficiency at an early stage reduces the time spent by patients in septic shock [72].

A number of studies have not revealed a decrease in mortality when using AVP compared with NA [2, 73, 74]. However, a recently conducted and fairly large randomized study by Russell J. A. et al. (2008) discovered that patients receiving the drug have a tendency to decrease mortality compared to patients receiving NA (32.2% versus 40.5%, $P=0.12$). However, this difference was not recognized as significant enough. Meanwhile, the use of AVP has a number of positive effects: it reduces the incidence of acute kidney injury in septic shock by 18.8% compared with NA monotherapy ($P=0.03$). Accordingly, there was a decrease in the need for substitutive renal therapy compared with the control group [75].

Unfortunately, the drug is not registered in Russia and therefore is not used in clinical practice.

Terlipressin (TP) has similar effects to vasopressin, has a longer duration [76], and is more selective for type I vasopressin receptors [70]. This contributes to a more pronounced vasoconstriction with the least side effects [73, 77, 78]. Hemodynamic efficiency with continuous infusion of both drugs is equivalent [79].

рецепторах, приводящие к снижению их чувствительности и, как следствие, к изменению ответа на катехоламины [39].

Препараты действующие на вазопрессиновые рецепторы

Вазопрессин (AVP) — эндогенный пептидный гормон задней доли гипофиза, взаимодействуя с рецепторами к вазопрессину I типа в ГМКС вызывает вазоконстрикторный эффект [65]. Однако при взаимодействии с вазопрессиновыми рецепторами 2 типа он может приводить к задержке жидкости в организме, тромбозам микроциркуляторного русла, вазодилатация [66].

Течение септического шока предполагает относительный дефицит эндогенного AVP, его устранение за счет экзогенного поступления повышает тонус сосудов, что объясняет целесообразность применения вазопрессина [67]. В настоящее время препарат рекомендован в качестве дополнения к НА с целью уменьшения дозы последнего при поддержании целевых показателей гемодинамики [2], или для увеличения АД до целевого значения, при условии, что монотерапия НА оказалась не эффективной [2]. Превышение рекомендуемой дозы (0,03 ед/мин), ввиду выраженных побочных эффектов (ишемия миокарда, нарушение микроциркуляции внутренних органов, пальцев), является крайней мерой и используется при отсутствии эффекта от использования других вазопрессоров [68].

AVP, даже в минимальной дозе, эффективно повышает АД у пациентов с резистентной гипотензией при септическом шоке [69, 70], благодаря сохранению его вазоконстрикторной активности при ацидозе.

Исследование Bihari S. et al. (2014 г.), оценивающее добавление AVP к НА пациентам на ранних стадиях септического шока, показало, что применение второго вазоактивного препарата позволило быстрее достичь целевого АДср в сравнении с монотерапией НА (5,7 часов и 7,6 ч соответственно, $p=0,058$), и привело к более быстрому разрешению органной дисфункции [71]. Эти данные позволяют предположить, что коррекция дефицита AVP на ранней стадии сокращает время нахождения пациентов в состоянии септического шока [72].

Ряд проведенных исследований не выявил различий летальности при использовании AVP либо НА [2, 73, 74]. Однако, не так давно проведенное достаточно крупное рандомизированное исследование Russell J. A. et al. (2008 г.) показало, что в группе пациентов, получавших вазопрессин, имелась тенденция к снижению летальности в сравнении с группой пациентов, получавших НА (32,2% против 40,5%, $p=0,12$). Между тем, применение AVP

TP, stabilizing and normalizing hemodynamics, improves tissue perfusion, promotes greater blood oxygenation, increases the rate of urine output, reduces the level of lactate in the blood, thereby reducing the frequency of complications. A small dose of the drug can be recommended as a first-line vasoconstrictor support in cases of refractory hypotension in septic shock [70]. Comparison of continuous TP infusion with NA monotherapy did not reveal a large difference in the achievement of MAP sufficient for adequate tissue perfusion [70]. Side effects associated with the introduction of these drugs according to Choudhury A. et al. (2017), were also comparable in the studied groups (70.5% versus 44.4%, $P=0.06$) [80].

The long half-life allows the use of TP in the form of a bolus injection, but at the same time, the risk of excessive vasoconstriction increases, which reduces the delivery of oxygen to peripheral tissues. Continuous infusion with an equivalent effect is not accompanied by a pronounced decrease in cardiac output [73], which makes this type of administration preferable.

Small doses of TP (1.3 µg/kg/h) as an adjunct to NA reduce the time to reach the target hemodynamic parameters compared with NA monotherapy [73, 81]. With a high need for angiotonic support, the addition of NA infusion, continuous TP infusion at the above dose reduces the need for the main vasoconstrictor, thereby reducing the risk of developing NA-mediated complications [81]. In addition, there is evidence that the use of terlipressin improves renal hemodynamics; this may be useful for the restoration of renal function in case of its dysfunction [80].

However, a meta-analysis by Zhu Y. et al. (2019), which included 10 studies (928 patients), did not reveal the effect of TP on reducing mortality compared to catecholamines (RR=0.94; 95% CI from 0.85 to 1.05; $I^2=0\%$; $P=0.28$). At the same time, it was shown that the target group had an ALV shorter than the control group [82].

A variety of combination options with other vasoconstrictors and TP dosing regimens make the study group not entirely correct and do not currently determine the optimal strategy for the use of this drug, as well as objectively evaluate side effects and possible complications. This limits the widespread use of terlipressin in the treatment of shock conditions [2].

Selepressin is a synthetic selective fast-release type 1 vasopressin receptor agonist. Similar to vasopressin it is an effective angiotonic drug in case of resistant septic shock [83]. However, unlike it, the side effects of AVP are deprived, so when it is applied, water retention does not occur and the procoagulant von Willebrand factor is not released [29]. Currently, there is only one RCT devoted to the use of selepressin by patients with septic shock [83]. Ac-

приводит к ряду положительных эффектов: снижению частоты острого почечного повреждения при септическом шоке на 18,8% по сравнению с монотерапией НА ($p=0,03$). Соответственно уменьшается потребность в заместительной почечной терапии [75].

К сожалению, препарат в России не зарегистрирован и поэтому в клинической практике не используется.

Терлипрессин (ТР) обладает сходными с вазопрессином эффектами, более продолжительным действием [76] и более избирателен к рецепторам вазопрессина I типа [70]. Это способствует более выраженной вазоконстрикции с наименьшими побочными эффектами при его применении [73, 77, 78]. Гемодинамическая эффективность при непрерывной инфузии обоих препаратов равнозначна [79].

ТР, стабилизируя и нормализуя гемодинамику, улучшает перфузию тканей, способствует оксигенации крови, повышает темп диуреза, уменьшает содержание лактата в крови, снижая тем самым частоту осложнений. Малая доза препарата может быть рекомендована в качестве вазопрессорной поддержки первой линии в случаях рефрактерной гипотензии при септическом шоке [70]. Сравнение непрерывной инфузии ТР с монотерапией НА не выявило различий в частоте достижения АДср, достаточного для адекватной перфузии тканей [70]. Побочные эффекты, связанные с введением этих препаратов, по сведениям Choudhury A. et al. (2017 г.), были сопоставимы в исследуемых группах (70,5 против 44,4%, соответственно, $p=0,06$) [80].

Длительный период полувыведения позволяет использовать ТР в виде болюсного введения, но при этом возрастает риск чрезмерной вазоконстрикции и снижения доставки кислорода к периферическим тканям. Непрерывная инфузия ТР при равнозначном гипертензивном эффекте не сопровождается выраженным снижением сердечного выброса [73], что делает данный тип введения предпочтительным.

Небольшие дозы ТР (1,3 мкг/кг/ч) в качестве дополнения к НА сокращают время достижения целевых параметров гемодинамики по сравнению с монотерапией НА [73, 81]. При высокой потребности в вазопрессорной поддержке дополнение инфузии НА непрерывной инфузией ТР в вышеуказанной дозе уменьшает расход основного вазопрессора, тем самым снижается риск развития НА-опосредованных осложнений [81]. Кроме того, имеются данные, что использование терлипрессина улучшает почечное кровообращение, это может быть полезным для восстановления почечных функций в случае их нарушений [80].

Согласно Russell J. A. et al. (2017), the use of a vasoconstrictor at a dose of 2.5 ng/kg/min effectively increased MAP, while at the same time reducing the need for NA. The effect of selevpressin on the development of multi-organ failure and 7-day mortality also demonstrate a positive effect (54% versus 23%, $P<0.02$). When assessing a 28-day mortality, there was no difference between the groups, which is possibly a consequence of limiting the infusion of the study drug for a period of 7 days [83]. Moreover, during the study, undesirable effects associated with excessive stimulation of vasopressin receptors of the first type — cyanosis, peripheral ischemia, myocarditis — were recorded. Taking into account the uniqueness and paucity of the study, it is not possible to conduct an in-depth analysis of complications, and additional large-scale studies are required to identify the potentially positive and negative medical claims, including comparing the effects of selevpressin and AVP. Despite the many potential positive effects, including the possible ability to improve the treatment of patients with septic shock, the drug is not registered in Russia and its use is not allowed.

Drugs Affecting Angiotensin Type 1 Receptors

Angiotensin II is a synthetic analogue of the endogenous angiotensin produced in the body when the renin-angiotensin system of the aldosterone system is activated as a result of renal hypoperfusion [84]. The drug causes direct vasoconstriction by binding to angiotensin type I receptors in VSMC, increases the intracellular calcium concentration in VSMC, potentiates an increase in the secretion of NA, vasopressin, which leads to a vasoconstrictor effect. However, excessive production of proinflammatory cytokines can lead to deactivation of AT II, which contributes to refractory hypotension.

Most of the studies have been devoted to the use of AT II in various doses as an additional vaso-pressor agent, as an addition to NA in refractory septic shock. The effects of monotherapy with AT have not been studied. A presumably effective initial dose of administration is 2–10 ng/kg/min [51].

The administration of AT II in refractory septic shock can effectively increase blood pressure and reduce the need for a dose of NA [51, 85]. But when using the drug, there is also a risk of a number of side effects such as the occurrence of hypertension, alkalosis, cyanosis, excessive vasoconstriction and arrhythmia, but their probability is quite comparable with the frequency of occurrence of these complications when using NA monotherapy.

The study by Khanna A. et al (2017) did not reveal a decrease in 28-day mortality when using AT II as compared with NA (46% and 54%, respectively,

Однако, мета-анализ проведенный Zhu Y. et al. (2019 г.), включающий 10 исследований (928 пациентов), не выявил различий летальности в группах пациентов, получавших ТР либо катехоламин (ОР=0,94; 95% ДИ от 0,85 до 1,05; I=0%; $p=0,28$). Вместе с тем, было показано, что в первой группе продолжительность ИВЛ была меньше [82].

Разнообразие вариантов комбинации с другими вазопрессорами и режимов дозирования ТР не позволяют в настоящий момент определить оптимальную стратегию применения данного препарата, а также объективно оценить его побочные эффекты и осложнения. Это ограничивает широкое применение терлипессина при шоковых состояниях [2].

Селепрессин — синтетический селективный агонист вазопрессиновых рецепторов 1а типа короткого действия. Аналогично вазопрессину является эффективным вазопрессорным препаратом при резистентном септическом шоке [83]. Однако в отличие от него лишен побочных эффектов AVR, так при его применении не происходит задержка воды и не высвобождается прокоагулянтный фактор Вильдебранта [29]. В настоящий момент имеется лишь одно РКИ, посвященное применению селепрессина у пациентов с септическим шоком [83]. По данным Russell J. A. et al. (2017 г.), использование этого вазопрессора в дозе 2,5 нг/кг/мин эффективно повышало АД ср, одновременно с этим снижая потребность в НА. Применение селепрессина уменьшало частоту развития полиорганной недостаточности и 7-дневную летальность так же демонстрируют положительный эффект (23 против 54% в контрольной группе, $p<0,02$). При оценке 28-дневной летальности различий между группами не выявили, что, возможно, является следствием ограничения инфузии исследуемого препарата сроком в 7 дней [83]. При этом в ходе исследования были зарегистрированы нежелательные эффекты связанные с чрезмерной стимуляцией вазопрессиновых рецепторов первого типа — цианоз, периферическая ишемия, миокардит. Учитывая единичность исследования и малый объем выборки провести полноценный анализ осложнений применения препарата не представляется возможным. Для выявления свойств препарата требуются дополнительные крупномасштабные исследования, сравнивающие эффекты селепрессина и AVR. Несмотря на множество потенциально положительных эффектов, в том числе — возможность улучшить результаты лечения пациентов с септическим шоком, препарат на территории России не зарегистрирован и применение его не разрешено.

$P = 0.12$) [50]. As part of the study, it was not planned to compare the incidence of AKI and the need for SRT, however, it was found that the need for SRT was lower in the group of AT II compared with placebo [51].

The paucity and lack of comparative studies with other non-adrenergic vasoconstrictors in combination with unproven economic efficiency limits the use of AT II in the world practice. In Russian Federation, the drug is not registered at all.

Angiotonic Drugs That Are Not Associated With The Receptor Apparatus

Methylene blue is a water-soluble stain that inhibits the formation of NO synthases and guanylate cyclase [86], which limits the overproduction of NO thereby contributing to an increase in vascular tone in case of septic shock. The drug has a short half-life, therefore, its administration is carried out in the form of a continuous infusion.

The use of methylene blue in septic shock leads to an increase in systemic vascular resistance and an increase of MAP [87]. The use of the drug as a second angiotonic agent reduces the dose of NA inputted, which reduces the risk of NA mediated harmful effects [88]. The administration of methylene blue poses a potential risk of excessive suppression of NO synthases, which can lead to a decrease in cardiac output and increase mortality of patients with septic shock [29].

The effectiveness of methylene blue at the moment remains unknown, and the effect on mortality is poorly understood, which limits the widespread use of the drug in refractory septic shock. In addition, despite the ongoing research in the world and the potential beneficial properties of the drug, its use in Russian Federation is not allowed.

Glucocorticoid therapy is a controversial method of shock treating; the effect of drugs on mortality is ambiguous.

The administration of hydrocortisone is not accompanied by an increase in direct angiotonic or inotropic activity, but leads to a faster resolution of shock. Therapy increases the responsiveness of adrenergic receptors [29], suppresses the excessive pro-inflammatory reaction, reduces the production of NO thereby leading to a decrease in vasodilation, and increases the production of AT II [89]. The optimal timing of initiation of glucocorticoid therapy remains unknown, but the question of the need for this therapy is relevant for patients receiving two or more angiotonic drugs [2]. The recommended dose of hydrocortisone in case of the refractory septic shock is 100 mg every 8 hours or 50 mg every 6 hours, it is also possible to administer the drug in the form of a continuous infusion at a dose of 200 mg/day [2].

Препараты, воздействующие на рецепторы ангиотензина I типа

Ангиотензин II — синтетический аналог эндогенного ангиотензина, образующегося в организме при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие гипоперфузии почек [84]. Препарат вызывает прямую вазоконстрикцию, связываясь с рецепторами ангиотензина I типа в ГМКС, увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция в ГМКС, потенцирует увеличение секреции НА, вазопрессина, что приводит к вазоконстрикторному эффекту. Однако чрезмерная выработка провоспалительных цитокинов может приводить к дезактивации АТ II, что способствует рефрактерной гипотензии.

Большинство проведенных исследований было посвящено применению АТ II в различных дозах в роли дополнительного к НА вазопрессорного агента при рефрактерном септическом шоке. Эффекты монотерапии АТ II не изучены. Предположительно эффективной начальной дозой введения является 2–10 нг/кг/мин [51].

Введение АТ II при рефрактерном септическом шоке позволяет эффективно повысить АД, и снизить потребность в дозе вводимого НА [51, 85]. Но при использовании препарата существует риск возникновения таких побочных эффектов, как гипертензия, алкалоз, цианоз, чрезмерная вазоконстрикция и аритмии, но их вероятность вполне сопоставима с частотой возникновения подобных осложнений при применении монотерапии НА.

Исследование Khanna A. et al. (2017 г.) не выявило различий по 28-дневной летальности при использовании АТ II либо НА (46 и 54% соответственно, $p=0,12$) [51]. В рамках проведенного исследования не планировали сравнение частоты возникновения ОПП и потребности в ЗПТ, однако было установлено, что потребность в ЗПТ была ниже в группе применения АТ II, чем в группе с плацебо [51].

Малочисленность и отсутствие сравнительных исследований с другими не адренергическими вазопрессорами в совокупности с недоказанной экономической эффективностью ограничивает применение АТ II в мировой практике. В России же препарат и вовсе не зарегистрирован.

Препараты, вазопрессорный эффект которых не связан с рецепторным аппаратом

Метиленовый синий — водорастворимый краситель, который ингибирует образование синтаз NO и гуанилатциклазы [86], что

Conclusion

The high effectiveness of norepinephrine, its positive hemodynamic effects make the drug under discussion, in many ways, a universal remedy for the relief of septic shock. However, refractory shock may require the introduction of high doses of norepinephrine, which will inevitably lead to an increased risk of norepinephrine — mediated adverse reactions. The combined use of adrenergic and nonadrenergic drugs for the relief of refractory septic shock, and especially V-receptor ligands, is designed to prevent these complications. In Russia, the only drug approved for clinical use of the non-catecholamine series is the V-positive drug, terlipressin. However, to date, there are no clear recommendations on the use of terlipressin in septic shock, which limits its use in clinical practice.

ограничивает гиперпродукцию NO тем самым способствует повышению тонуса сосудов при септическом шоке. Препарат имеет короткий период полувыведения, поэтому его введение осуществляется в виде непрерывной инфузии.

Применение метиленового синего при септическом шоке приводит к увеличению системного сосудистого сопротивления и повышению АДср [87]. Использование препарата как второго вазопрессорного агента позволяет снизить дозу вводимого НА, что снижает риск НА опосредованных неблагоприятных эффектов [88]. Введение метиленового синего сопряжено с опасностью чрезмерного подавления NO-синтаз, что может приводить к снижению сердечного выброса и увеличению летальности у пациентов с септическим шоком [29].

Эффективность метиленового синего в настоящей момент не доказана, а влияние на летальность малоизучено, что ограничивает широкое применение препарата при рефрактерном септическом шоке. Кроме того, несмотря на проводимые в мире исследования и потенциально полезные свойства препарата, его применение на территории России не разрешено.

Глюкокортикоидная терапия является методом лечения шока с недоказанной эффективностью, влияние препаратов этой группы на летальность неоднозначно.

Введение гидрокортизона не сопровождается прямыми вазопрессорными или инотропными эффектами, но приводит к более быстрому разрешению шока. Гидрокортизон увеличивает «отзывчивость» адренергических рецепторов [29], подавляет чрезмерную провоспалительную реакцию [89], снижает продукцию NO, тем самым уменьшает степень вазодилатации и увеличивает продукцию АТ II [86]. Оптимальные сроки начала глюкокортикоидной терапии остаются неизвестными, но

вопрос о необходимости данной терапии актуален для пациентов, получающих 2 и более вазопрессорных препарата [2]. Рекомендательные дозы гидрокортизона при рефрактерном септическом шоке составляют 100 мг каждые 8 часов или 50 мг каждые 6 часов, возможно также введение препарат в виде непрерывной инфузии в дозе 200 мг/сутки [2].

Заключение

Высокая эффективность НА, его положительные гемодинамические эффекты делают этот препарат, во многом, универсальным средством для купирования септического шока.

Рефрактерный шок обуславливает использование высоких доз НА, что приводит к увеличению риска неблагоприятных реакций. Предотвратить подобные осложнения призвано сочетанное использование адренергических и неадренергических препаратов, в частности — лигандов V-рецепторов. На территории России единственным разрешенным к клиническому применению вазопрессорным препаратом некахоламинового ряда, является терлипрессин. Однако, на сегодняшний день не существует четких рекомендаций по применению терлипрессина при септическом шоке, что ограничивает его использование в клинической практике.

Литература

- Burgdorff A.-M., Bucher M., Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res.* 2018; 46 (4): 1303–1310. PMID: 29332515, DOI: 10.1177/0300060517743836
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304–377. PMID: 28101605, DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Malbrain M.L., Marik P.E., Witters I., Cordemans C., Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 361–380. PMID: 25432556, DOI: 10.5603/AIT.2014.0060
- Colling K.P., Banton K.L., Beilman G.J. Vasopressors in Sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19 (2): 202–207. PMID: 29336676, DOI: 10.1089/sur.2017.255
- Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Под редакцией академика РАН Б.Р. Гельфанда — 4-е издание, дополненное и переработанное — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2017 г. ISBN 978-5-8948-1988-4
- Lambden S., Creagh-Brown B.C., Hunt J., Summers C., Forni L.G. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care.* 2018; 22: 174–181. DOI: 10.1186/s13054-018-2102-1
- Ильина Я. Ю., Фот Е. В., Изотова Н. Н., Сметкин А. А., Волков Д. А., Яковенко Э. А., Чернова Т. В., Кузьков В. В., Киров М. Ю. Взаимосвязь эндотелиального гликокаликса с гемодинамикой и метаболизмом у пациентов с септическим шоком и при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (6): 10–19. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-10-19
- Seddon M.D., Chowienczyk P.J., Brett S.E., Casadei B., Shah A.M. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo. *Circulation.* 2008; 117 (15): 1991–1996. PMID: 18391107, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744540
- Lange M., Enkhbaatar P., Nakano Y., Traber D.L. Role of nitric oxide in shock: the large animal perspective. *Front Biosci.* 2009; 14: 1979–1989. PMID: 19273179, DOI: 10.2741/3357
- Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327 (6122): 524–526. PMID: 3495737, DOI: 10.1038/327524a0
- Landry D.W., Oliver J.A. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 588–595. DOI: 10.1056/NEJMra002709
- Riedo F.X., Munford R.S., Campbell W.B., Reisch J.S., Chien K.R., Gerard R.D. Deacylated lipopolysaccharide inhibits plasminogen activator inhibitor-1, prostacyclin, and prostaglandin E2 induction by lipopolysaccharide but not by tumor necrosis factor- α . *J Immunol.* 1990; 144 (9): 3506–3512. PMID: 2109778
- Parkington H.C., Coleman H.A., Tare M. Prostacyclin and endothelium dependent hyperpolarization. *Pharmacol Res.* 2004; 49 (6): 509–514. PMID: 15026028, DOI: 10.1016/j.phrs.2003.11.012
- Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 1999; 79 (4): 1193–1226. PMID: 10508233, DOI: 10.1152/physrev.1999.79.4.1193

References

- Burgdorff A.-M., Bucher M., Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res.* 2018; 46 (4): 1303–1310. PMID: 29332515, DOI: 10.1177/0300060517743836
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304–377. PMID: 28101605, DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Malbrain M.L., Marik P.E., Witters I., Cordemans C., Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 361–380. PMID: 25432556, DOI: 10.5603/AIT.2014.0060
- Colling K.P., Banton K.L., Beilman G.J. Vasopressors in Sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19 (2): 202–207. PMID: 29336676, DOI: 10.1089/sur.2017.255
- Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment / Edited by academician B.R. Gelfand — 4th edition, revised and revised — Moscow: Medical Information Agency LLC. 2017 [In Russ.] ISBN 978-5-8948-1988-4
- Lambden S., Creagh-Brown B.C., Hunt J., Summers C., Forni L.G. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care.* 2018; 22: 174–181. DOI: 10.1186/s13054-018-2102-1
- Irina Ya. Yu., Fot E. V., Izotova N. N., Smetkin A. A., Volkov D. A., Yakovenko E. A., Chernova T. V., Kuzkov V. V., Kirov M. Yu. The relationship of endothelial glycocalyx with hemodynamics and metabolism in patients with septic shock and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2018; 15 (6): 10–19 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-10-19
- Seddon M.D., Chowienczyk P.J., Brett S.E., Casadei B., Shah A.M. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo. *Circulation.* 2008; 117 (15): 1991–1996. PMID: 18391107, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744540
- Lange M., Enkhbaatar P., Nakano Y., Traber D.L. Role of nitric oxide in shock: the large animal perspective. *Front Biosci.* 2009; 14: 1979–1989. PMID: 19273179, DOI: 10.2741/3357
- Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327 (6122): 524–526. PMID: 3495737, DOI: 10.1038/327524a0
- Landry D.W., Oliver J.A. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 588–595. DOI: 10.1056/NEJMra002709
- Riedo F.X., Munford R.S., Campbell W.B., Reisch J.S., Chien K.R., Gerard R.D. Deacylated lipopolysaccharide inhibits plasminogen activator inhibitor-1, prostacyclin, and prostaglandin E2 induction by lipopolysaccharide but not by tumor necrosis factor- α . *J Immunol.* 1990; 144 (9): 3506–3512. PMID: 2109778
- Parkington H.C., Coleman H.A., Tare M. Prostacyclin and endothelium dependent hyperpolarization. *Pharmacol Res.* 2004; 49 (6): 509–514. PMID: 15026028, DOI: 10.1016/j.phrs.2003.11.012
- Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 1999; 79 (4): 1193–1226. PMID: 10508233, DOI: 10.1152/physrev.1999.79.4.1193
- Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor pep-

15. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332 (6163): 411–415. PMID: 2451132, DOI: 10.1038/332411a0
16. Luscher T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 2000; 102 (19): 2434–2440. PMID: 11067800, DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2434
17. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 2: 32–39. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39
18. Yeager M.E., Belchenko D.D., Nguyen C.M., Colvin K.L., Ivy D.D., Stenmark K.R. Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 46 (1): 14–22. PMID: 21778413, DOI: 10.1165/rncmb.2010-0506OC
19. Kimmoun A., Novy E., Auchet T., Ducrocq N., Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care*. 2015; 19: 175–187. PMID: 25887061, DOI: 10.1186/s13054-015-0896-7
20. Russell J.A. Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (4): 226–244. PMID: 21892977, DOI: 10.1186/cc8224
21. Velissaris D., Karamouzou V., Ktenopoulos N., Pierrakos C., Karanikolas M. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: a literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015: 605–830. PMID: 26294968, DOI: 10.1155/2015/605830
22. Förstermann U., Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113 (13): 1708–1714. PMID: 16585403, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532
23. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., Hooper M.H., Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe Sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017; 151 (6): 1229–1238. PMID: 27940189, DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036
24. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N., Pacher P. Role of peroxynitrite in the cardiovascular dysfunction of septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11 (2): 196–207. PMID: 23506498, DOI: 10.2174/157016111311020009
25. Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6 (11): 917–935. PMID: 17948022, DOI: 10.1038/nrd2425
26. Koentzer J.R., Isbell T.S., Patel H.D., Benavides G.A., Dickinson D.A., Patel R.P., Darley-Usmar V.M., Lancaster J.R. Jr., Doeller J.E., Kraus D.W. Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O₂-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292 (4): H1953–60. PMID: 17237242, DOI: 10.1152/ajpheart.01193.2006
27. Ali M.Y., Ping C.Y., Mok Y.Y., Ling L., Whiteman M., Bhatia M., Moore P.K. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br J Pharmacol*. 2006; 149 (6): 625–634. PMID: 17016507, DOI: 10.1038/sj.bjp.0706906
28. Keung E.C., Li Q. Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in Guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest*. 1991; 88 (5): 1772–1777. PMID: 1939661, DOI: 10.1172/JCI115497
29. Levy B., Fritz C., Tahon E., Jacquot A., Auchet T., Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 52–62. PMID: 29486781, DOI: 10.1186/s13054-018-1967-3
30. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11: 139–149. PMID: 23506493, DOI: 10.2174/157016111311020004
31. Ghosh S., Liu M.S. Changes in alpha-adrenergic receptors in dog livers during endotoxic shock. *J Surg Res*. 1983; 34 (3): 239–245. PMID: 6300552, DOI: 10.1016/0022-4804(83)90066-5
32. Barrett L.K., Singer M., Clapp L.H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med*. 2007; 35: 33–40. PMID: 17133186, DOI: 10.1097/01.CCM.0000251127.45385.CD
33. Morales D., Madigan J., Cullinane S., Chen J., Heath M., Oz M., Oliver J.A., Landry D.W. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation*. 1999; 100: 226–229. PMID: 10411844, DOI: 10.1161/01.cir.100.3.226
34. Spink J., Cohen J., Evans T.J. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase. Activation by nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem*. 1995; 270 (49): 29541–7. PMID: 7493996, DOI: 10.1074/jbc.270.49.29541
35. Boillot A., Massol J., Maupoil V., Grelier R., Bernard B., Capellier G., Berthelot A., Barale F. Myocardial and vascular adrenergic alterations in a rat model of endotoxin shock: reversal by an antitumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody. *Crit Care Med*. 1997; 25: 504–511. PMID: 9118669, DOI: 10.1097/00003246-199703000-00021
36. Саничева Ю.Ю., Лихванцев В.В., Петровская Э.Л., Лопатин А.Ф. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. Москва: Москва; 2015. 35 с. ISBN 978-5-98511-299-3
37. Rachoin J.-S. and Dellinger R. Timing of norepinephrine in septic patients: NOT too little too late. *Crit Care*. 2014; 18 (6): 691–692. PMID: 25672524, DOI: 10.1186/s13054-014-0691-x
38. Arslantas M.K., Gul F., Kararmaz A., Sungur F., Ayanoglu H.O., Cinel I. Early administration of low dose norepinephrine for the prevention of organ dysfunctions in patients with sepsis. *Intensive Care Med Exp*. tide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332 (6163): 411–415. PMID: 2451132, DOI: 10.1038/332411a0
39. Dubin A., Lattanzio B., Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine — from healthy subjects to septic shock patients. *Rev*
16. Luscher T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*. 2000; 102 (19): 2434–2440. PMID: 11067800, DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2434
17. Илина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 2: 32–39 [In Russ.] DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39
18. Yeager M.E., Belchenko D.D., Nguyen C.M., Colvin K.L., Ivy D.D., Stenmark K.R. Endothelin-1, the unfolded protein response, and persistent inflammation: role of pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 46 (1): 14–22. PMID: 21778413, DOI: 10.1165/rncmb.2010-0506OC
19. Kimmoun A., Novy E., Auchet T., Ducrocq N., Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care*. 2015; 19: 175–187. PMID: 25887061, DOI: 10.1186/s13054-015-0896-7
20. Russell J.A. Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (4): 226–244. PMID: 21892977, DOI: 10.1186/cc8224
21. Velissaris D., Karamouzou V., Ktenopoulos N., Pierrakos C., Karanikolas M. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: a literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015: 605–830. PMID: 26294968, DOI: 10.1155/2015/605830
22. Förstermann U., Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113 (13): 1708–1714. PMID: 16585403, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532
23. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., Hooper M.H., Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe Sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017; 151 (6): 1229–1238. PMID: 27940189, DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036
24. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N., Pacher P. Role of peroxynitrite in the cardiovascular dysfunction of septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11 (2): 196–207. PMID: 23506498, DOI: 10.2174/157016111311020009
25. Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6 (11): 917–935. PMID: 17948022, DOI: 10.1038/nrd2425
26. Koentzer J.R., Isbell T.S., Patel H.D., Benavides G.A., Dickinson D.A., Patel R.P., Darley-Usmar V.M., Lancaster J.R. Jr., Doeller J.E., Kraus D.W. Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O₂-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292 (4): H1953–60. PMID: 17237242, DOI: 10.1152/ajpheart.01193.2006
27. Ali M.Y., Ping C.Y., Mok Y.Y., Ling L., Whiteman M., Bhatia M., Moore P.K. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br J Pharmacol*. 2006; 149 (6): 625–634. PMID: 17016507, DOI: 10.1038/sj.bjp.0706906
28. Keung E.C., Li Q. Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in Guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest*. 1991; 88 (5): 1772–1777. PMID: 1939661, DOI: 10.1172/JCI115497
29. Levy B., Fritz C., Tahon E., Jacquot A., Auchet T., Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 52–62. PMID: 29486781, DOI: 10.1186/s13054-018-1967-3
30. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11: 139–149. PMID: 23506493, DOI: 10.2174/157016111311020004
31. Ghosh S., Liu M.S. Changes in alpha-adrenergic receptors in dog livers during endotoxic shock. *J Surg Res*. 1983; 34 (3): 239–245. PMID: 6300552, DOI: 10.1016/0022-4804(83)90066-5
32. Barrett L.K., Singer M., Clapp L.H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med*. 2007; 35: 33–40. PMID: 17133186, DOI: 10.1097/01.CCM.0000251127.45385.CD
33. Morales D., Madigan J., Cullinane S., Chen J., Heath M., Oz M., Oliver J.A., Landry D.W. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation*. 1999; 100: 226–229. PMID: 10411844, DOI: 10.1161/01.cir.100.3.226
34. Spink J., Cohen J., Evans T.J. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase. Activation by nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem*. 1995; 270 (49): 29541–7. PMID: 7493996, DOI: 10.1074/jbc.270.49.29541
35. Boillot A., Massol J., Maupoil V., Grelier R., Bernard B., Capellier G., Berthelot A., Barale F. Myocardial and vascular adrenergic alterations in a rat model of endotoxin shock: reversal by an antitumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody. *Crit Care Med*. 1997; 25: 504–511. PMID: 9118669, DOI: 10.1097/00003246-199703000-00021
36. Саничева Ю.Ю., Лихванцев В.В., Петровская Э.Л., Лопатин А.Ф. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. Москва: Москва; 2015. 35 с. ISBN 978-5-98511-299-3
37. Rachoin J.-S. and Dellinger R. Timing of norepinephrine in septic patients: NOT too little too late. *Crit Care*. 2014; 18 (6): 691–692. PMID: 25672524, DOI: 10.1186/s13054-014-0691-x
38. Arslantas M.K., Gul F., Kararmaz A., Sungur F., Ayanoglu H.O., Cinel I. Early administration of low dose norepinephrine for the prevention of organ dysfunctions in patients with sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2015; 3 (1): A417–418. PMID: PMC4798466, DOI: 10.1186/2197-425X-3-S1-A417-418
39. Dubin A., Lattanzio B., Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine — from healthy subjects to septic shock patients. *Rev*

- 2015; 3 (1): A417–418. PMCID: PMC4798466, DOI: 10.1186/2197-425X-3-S1-A417-418
39. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine — from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017; 29 (4): 490–498. PMID: 29340539, DOI: 10.5935/0103-507X.20170068
 40. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0129305. PMID: 26237037, DOI: 10.1371/journal.pone.0129305
 41. Myburgh J.A., Higgins A., Jovanovska A., Lipman J., Ramakrishnan N., Santamaria J. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (12): 2226–2234. PMID: 18654759, DOI 10.1007/s00134-008-1219-0.
 42. Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, Hou P.C. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1047–1059. PMID: 26203253, DOI: 10.2147/TCRM.S80060
 43. Nagendran M, Maruthappu M, Gordon A.C., Gurusamy K.S. Comparative safety and efficacy of vasopressors for mortality in septic shock: A network meta-analysis. *J Intensive Care Soc*. 2016; 17 (2): 136–145. PMID: 28979478, DOI: 10.1177/1751143715620203
 44. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J.L. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362 (9): 779–789. PMID: 20200382, DOI: 10.1056/NEJMoa0907118
 45. Galley H.F. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet*. 2000; 356 (9248): 2112–2113. PMID: 11191531, DOI: 10.1016/S0140-6736 (00)03484-X
 46. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent J.L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012; 40 (3): 725–730. PMID: 22036860, DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee
 47. Stratton L, Berlin D.A., Arbo J.A. Vasopressors and Inotropes in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017; 35 (1): 75–91. PMID: 27908339, DOI: 10.1016/j.emc.2016.09.005.
 48. Jain G, Singh D.K. Comparison of phenylephrine and norepinephrine in the management of dopamine-resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2010; 14 (1): 29–34. PMID: 20606906, DOI: 10.4103/0972-5229.63033.
 49. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Громова Е.Г. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. Москва: ИД «АБВпресс». 2018: 416 с. ISBN 978-5-903018-55-0
 50. Beurton A, Ducrocq N, Auchet T, Joineau-Groubatch F, Falanga A, Kimmoun A, Girerd N, Fay R, Vanhuysse F, Tran N, Levy B. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock. *Shock*. 2016; 46 (2): 214–218. PMID: 26849625, DOI: 10.1097/SHK.0000000000000579
 51. Khanna A, English S.W., Wang X.S., Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse L.W., Altaaweel L, Albertson T.E., Mackey C., McCurdy M.T., Boldt D.W., Chock S, Young P.J., Krell K, Wunderink R.G., Ostermann M, Murugan R, Gong M.N., Panwar R, Hästbacka J, Favory R, Venkatesh B, Thompson B.T., Bellomo R, Jensen J, Kroll S, Chawla L.S., Tidmarsh G.F., Deane A.M. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017; 377 (5): 419–430. PMID: 28528561, DOI: 10.1056/NEJMoa1704154
 52. Bassi E, Park M, Azevedo L.C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013; 2013: 654–708. PMID: 24151551, DOI: 10.1155/2013/654708
 53. Jentzer J.C., Coons J.C., Link C.B., Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20 (3): 249–260. PMID: 25432872, DOI: 10.1177/1074248414559838
 54. Auchet T, Regnier M.-A., Girerd N, Levy B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann Intensive Care*. 2017; 7: 43–51. PMID: 28425079, DOI: 10.1186/s13613-017-0261-x
 55. Shin J.Y., Roh S.G., Lee K.M., Yang K.M. Ischemic Necrosis of Upper Lip, and All Fingers and Toes After Norepinephrine Use. *J Craniofac Surg*. 2016; 27 (2): 453–454. PMID: 26854781, DOI: 10.1097/SCS.0000000000002463.
 56. Cox J, Roche S. Vasopressors and development of pressure ulcers in adult critical care patients. *Am J Crit Care*. 2015; 24 (6): 501–510. PMID: 26523008, DOI: 10.4037/ajcc2015123
 57. Medina-Concepción A, del Cristo Acosta-Ramos M, Pérez-García I, García-Díaz A, Plasencia-Hernández C, Díaz-Melián A, Jiménez-Sosa A. Effect of infused norepinephrine dosage on pressure ulcers in perianesthesia care unit patients: a pilot study. *J Perianesth Nurs*. 2011; 26 (1): 25–34. PMID: 21276546, DOI: 10.1016/j.jopan.2010.11.002
 58. Theaker C, Mannan M, Ives N, Soni N. Risk factors for pressure sores in the critically ill. *Anaesthesia*. 2000; 55 (3): 221–224. PMID: 10671839, DOI: 10.1046/j.1365-2044.2000.01216.x
 59. Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamoto T, Ohta Y, Morimoto T. Effect of norepinephrine dosage on mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care*. 2018; 6: 12–18. PMID: 29497535, DOI: 10.1186/s40560-018-0280-1
 60. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Meyssignac B, Vigne C, Zieleskiewicz L, Leone M. Norepinephrine: not too much, too long. *Shock*. 2015; 44 (4): 305–309. PMID: 26125087, DOI: 10.1097/SHK.0000000000000426
 61. Jenkins C.R., Gomersall C.D., Leung P, Joynt G.M. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study. *Bras Ter Intensiva*. 2017; 29 (4): 490–498. PMID: 29340539, DOI: 10.5935/0103-507X.20170068
 40. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0129305. PMID: 26237037, DOI: 10.1371/journal.pone.0129305
 41. Myburgh J.A., Higgins A., Jovanovska A., Lipman J., Ramakrishnan N., Santamaria J. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (12): 2226–2234. PMID: 18654759, DOI 10.1007/s00134-008-1219-0.
 42. Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, Hou P.C. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1047–1059. PMID: 26203253, DOI: 10.2147/TCRM.S80060
 43. Nagendran M, Maruthappu M, Gordon A.C., Gurusamy K.S. Comparative safety and efficacy of vasopressors for mortality in septic shock: A network meta-analysis. *J Intensive Care Soc*. 2016; 17 (2): 136–145. PMID: 28979478, DOI: 10.1177/1751143715620203
 44. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J.L. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362 (9): 779–789. PMID: 20200382, DOI: 10.1056/NEJMoa0907118
 45. Galley H.F. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet*. 2000; 356 (9248): 2112–2113. PMID: 11191531, DOI: 10.1016/S0140-6736 (00)03484-X
 46. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent J.L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012; 40 (3): 725–730. PMID: 22036860, DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee
 47. Stratton L, Berlin D.A., Arbo J.A. Vasopressors and Inotropes in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017; 35 (1): 75–91. PMID: 27908339, DOI: 10.1016/j.emc.2016.09.005.
 48. Jain G, Singh D.K. Comparison of phenylephrine and norepinephrine in the management of dopamine-resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2010; 14 (1): 29–34. PMID: 20606906, DOI: 10.4103/0972-5229.63033.
 49. Dmitrieva N.V., Petuhova I.N., Gromova E.G. Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment. Moscow: Publishing House ABVpress. 2018: 416p [In Russ.]. ISBN 978-5-903018-55-0
 50. Beurton A, Ducrocq N, Auchet T, Joineau-Groubatch F, Falanga A, Kimmoun A, Girerd N, Fay R, Vanhuysse F, Tran N, Levy B. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock. *Shock*. 2016; 46 (2): 214–218. PMID: 26849625, DOI: 10.1097/SHK.0000000000000579
 51. Khanna A, English S.W., Wang X.S., Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse L.W., Altaaweel L, Albertson T.E., Mackey C., McCurdy M.T., Boldt D.W., Chock S, Young P.J., Krell K, Wunderink R.G., Ostermann M, Murugan R, Gong M.N., Panwar R, Hästbacka J, Favory R, Venkatesh B, Thompson B.T., Bellomo R, Jensen J, Kroll S, Chawla L.S., Tidmarsh G.F., Deane A.M. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017; 377 (5): 419–430. PMID: 28528561, DOI: 10.1056/NEJMoa1704154
 52. Bassi E, Park M, Azevedo L.C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013; 2013: 654–708. PMID: 24151551, DOI: 10.1155/2013/654708
 53. Jentzer J.C., Coons J.C., Link C.B., Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20 (3): 249–260. PMID: 25432872, DOI: 10.1177/1074248414559838
 54. Auchet T, Regnier M.-A., Girerd N, Levy B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann Intensive Care*. 2017; 7: 43–51. PMID: 28425079, DOI: 10.1186/s13613-017-0261-x
 55. Shin J.Y., Roh S.G., Lee K.M., Yang K.M. Ischemic Necrosis of Upper Lip, and All Fingers and Toes After Norepinephrine Use. *J Craniofac Surg*. 2016; 27 (2): 453–454. PMID: 26854781, DOI: 10.1097/SCS.0000000000002463.
 56. Cox J, Roche S. Vasopressors and development of pressure ulcers in adult critical care patients. *Am J Crit Care*. 2015; 24 (6): 501–510. PMID: 26523008, DOI: 10.4037/ajcc2015123
 57. Medina-Concepción A, del Cristo Acosta-Ramos M, Pérez-García I, García-Díaz A, Plasencia-Hernández C, Díaz-Melián A, Jiménez-Sosa A. Effect of infused norepinephrine dosage on pressure ulcers in perianesthesia care unit patients: a pilot study. *J Perianesth Nurs*. 2011; 26 (1): 25–34. PMID: 21276546, DOI: 10.1016/j.jopan.2010.11.002
 58. Theaker C, Mannan M, Ives N, Soni N. Risk factors for pressure sores in the critically ill. *Anaesthesia*. 2000; 55 (3): 221–224. PMID: 10671839, DOI: 10.1046/j.1365-2044.2000.01216.x
 59. Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamoto T, Ohta Y, Morimoto T. Effect of norepinephrine dosage on mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care*. 2018; 6: 12–18. PMID: 29497535, DOI: 10.1186/s40560-018-0280-1
 61. Jenkins C.R., Gomersall C.D., Leung P, Joynt G.M. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study.

- too long. *Shock*. 2015; 44 (4): 305–309. PMID: 26125087, DOI: 10.1097/SHK.0000000000000426.
61. Jenkins C.R., Gomersall C.D., Leung P., Joynt G.M. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2009; 37 (2): 286–289. PMID: 19400494, DOI: 10.1177/0310057X0903700212.
 62. Wu J.Y., Stollings J.L., Wheeler A.P., Semler M.W., Rice T.W. Efficacy and Outcomes After Vasopressin Guideline Implementation in Septic Shock. *Ann Pharmacother*. 2017; 51 (1) 13–20. PMID: 27630192, DOI: 10.1177/1060028016669163
 63. Козлов И. А., Тюрин И. Н., Раутбарт 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
 64. Enrico C., Kanoore Edul V.S., Vazquez A.R., Pein M.C., Pérez de la Hoz R.A., Ince C., Dubin A. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2012; 27 (6): 630–638. PMID: 23084135, DOI: 10.1016/j.jccr.2012.08.002
 65. Sato R., Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care*. 2015; 3: 48–54. PMID: 26566443, DOI: 10.1186/s40560-015-0112-5
 66. Marks J.A., Pascual J.L. Selepressin in septic shock: sharpening the VASST effects of vasopressin? *Crit Care Med*. 2014; 42 (7): 1747–1748. PMID: 24933060, DOI: 10.1097/CCM.0000000000000420.
 67. Russell J.A., Fjell C., Hsu J.L., Lee T., Boyd J., Thair S., Singer J., Patterson A.J., Walley K.R. Vasopressin compared with norepinephrine augments the decline of plasma cytokine levels in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 356–364. PMID: 23796235, DOI: 10.1164/rccm.201302-0355OC
 68. Dünser M.W., Mayr A.J., Tür A., Pajk W., Barbara F., Knotzer H., Ulmer H., Hasibeder W.R. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 2003; 31 (5): 1394–1398. PMID: 12771608, DOI: 10.1097/01.CCM.0000059722.94182.79.
 69. Patel B.M., Chittock D.R., Russell J.A., Walley K.R. Beneficial affects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*. 2002; 96 (3): 576–582. PMID: 11873030, DOI: 10.1097/0000542-200203000-00011
 70. Xiao X., Zhang J., Wang Y., Zhou J., Zhu Y., Jiang D., Liu L., Li T. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *J Surg Res*. 2016; 200 (1): 274–282. PMID: 26253455, DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.016
 71. Bihari S., Prakash S., Bersten A. Low-dose vasopressin in addition to noradrenaline may lead to faster resolution of organ failure in patients with severe sepsis/septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2014; 42 (2): 671–674. PMID: 25233186
 72. Hammond D.A., Ficek O.A., Painter J.T., McCain K., Cullen J., Brotherton A.L., Kakkera K., Chopra D., Meena N. Prospective, open-label trial of early, concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (5): 531–538. PMID: 29600824, DOI: 10.1002/phar.2105.
 73. Morelli A., Ertmer C., Rehberg S., Lange M., Orecchioni A., Cecchini V., Bachetoni A., D'Alessandro M., Van Aken H., Pietropaoli P., Westphal M. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care*. 2009; 13 (4): R130–143. PMID: 19664253, DOI: 10.1186/cc7990
 74. Zhou F.H., Song Q. Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil Med Res*. 2014; 1: 6–12. PMID: 25722864, DOI: 10.1186/2054-9369-1-6
 75. Russell J.A., Walley K.R., Singer J., Gordon A.C., Hebert P.C., Cooper D.J., Holmes C.L., Mehta S., Granton J.T., Storms M.M., Cook D.J., Presneil J.J., Ayers D. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358 (9): 877–887. PMID: 18305265, DOI: 10.1056/NEJMoa067373.
 76. O'Brien A., Clapp L., Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet*. 2002; 359 (9313): 1209–1210. PMID: 11955542, DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08225-9
 77. Svoboda P., Scheer P., Kantorova I., Doubek J., Dudra J., Radvan M., Radvanova J. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock. *Hepato-gastroenterology*. 2012; 59 (116): 1043–1047. PMID: 22580654, DOI: 10.5754/hge10550
 78. Asfar P., Hauser B., Ivanyi Z., Ehrmann U., Kick J., Albicini M., Vogt J., Wachter U., Bruckner U.B., Radermacher P., Bracht H. Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism. *Crit Care Med*. 2005; 33 (2): 373–380. PMID: 15699842, DOI: 10.1097/01.ccm.0000152253.45901.fb
 79. Morelli A., Donati A., Ertmer C., Rehberg S., Kampmeier T., Orecchioni A., Di Russo A., D'Egidio A., Landoni G., Lombrano M.R., Botticelli L., Valentini A., Zangrillo A., Pietropaoli P., Westphal M. Effects of vasopressinergic agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (5): R217–226. PMID: 21929764, DOI: 10.1186/cc10453
 80. Choudhury A., Kedarisetty C.K., Vashishtha C., Saini D., Kumar S., Maiwall R., Sharma M.K., Bhadoria A.S., Kumar G., Joshi Y.K., Sarin S.K. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int*. 2017; 37 (4): 552–561. PMID: 27633962, DOI: 10.1111/liv.13252.
 - Anaesth Intensive Care*. 2009; 37 (2): 286–289. PMID: 19400494, DOI: 10.1177/0310057X0903700212.
 82. Wu J.Y., Stollings J.L., Wheeler A.P., Semler M.W., Rice T.W. Efficacy and Outcomes After Vasopressin Guideline Implementation in Septic Shock. *Ann Pharmacother*. 2017; 51 (1) 13–20. PMID: 27630192, DOI: 10.1177/1060028016669163
 83. Kozlov I. A., Tyurin I. N., Rautbart S. A. Early hemodynamic predictors of fatal outcome of abdominal sepsis. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 15 (2): 6–15 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15
 84. Enrico C., Kanoore Edul V.S., Vazquez A.R., Pein M.C., Pérez de la Hoz R.A., Ince C., Dubin A. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2012; 27 (6): 630–638. PMID: 23084135, DOI: 10.1016/j.jccr.2012.08.002
 85. Sato R., Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care*. 2015; 3: 48–54. PMID: 26566443, DOI: 10.1186/s40560-015-0112-5
 86. Marks J.A., Pascual J.L. Selepressin in septic shock: sharpening the VASST effects of vasopressin? *Crit Care Med*. 2014; 42 (7): 1747–1748. PMID: 24933060, DOI: 10.1097/CCM.0000000000000420.
 87. Russell J.A., Fjell C., Hsu J.L., Lee T., Boyd J., Thair S., Singer J., Patterson A.J., Walley K.R. Vasopressin compared with norepinephrine augments the decline of plasma cytokine levels in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 356–364. PMID: 23796235, DOI: 10.1164/rccm.201302-0355OC
 88. Dünser M.W., Mayr A.J., Tür A., Pajk W., Barbara F., Knotzer H., Ulmer H., Hasibeder W.R. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 2003; 31 (5): 1394–1398. PMID: 12771608, DOI: 10.1097/01.CCM.0000059722.94182.79.
 89. Patel B.M., Chittock D.R., Russell J.A., Walley K.R. Beneficial affects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*. 2002; 96 (3): 576–582. PMID: 11873030, DOI: 10.1097/0000542-200203000-00011
 90. Xiao X., Zhang J., Wang Y., Zhou J., Zhu Y., Jiang D., Liu L., Li T. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *J Surg Res*. 2016; 200 (1): 274–282. PMID: 26253455, DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.016
 91. Bihari S., Prakash S., Bersten A. Low-dose vasopressin in addition to noradrenaline may lead to faster resolution of organ failure in patients with severe sepsis/septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2014; 42 (2): 671–674. PMID: 25233186
 92. Hammond D.A., Ficek O.A., Painter J.T., McCain K., Cullen J., Brotherton A.L., Kakkera K., Chopra D., Meena N. Prospective, open-label trial of early, concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (5): 531–538. PMID: 29600824, DOI: 10.1002/phar.2105.
 93. Morelli A., Ertmer C., Rehberg S., Lange M., Orecchioni A., Cecchini V., Bachetoni A., D'Alessandro M., Van Aken H., Pietropaoli P., Westphal M. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care*. 2009; 13 (4): R130–143. PMID: 19664253, DOI: 10.1186/cc7990
 94. Zhou F.H., Song Q. Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil Med Res*. 2014; 1: 6–12. PMID: 25722864, DOI: 10.1186/2054-9369-1-6
 95. Russell J.A., Walley K.R., Singer J., Gordon A.C., Hebert P.C., Cooper D.J., Holmes C.L., Mehta S., Granton J.T., Storms M.M., Cook D.J., Presneil J.J., Ayers D. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358 (9): 877–887. PMID: 18305265, DOI: 10.1056/NEJMoa067373.
 96. O'Brien A., Clapp L., Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet*. 2002; 359 (9313): 1209–1210. PMID: 11955542, DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08225-9
 97. Svoboda P., Scheer P., Kantorova I., Doubek J., Dudra J., Radvan M., Radvanova J. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock. *Hepato-gastroenterology*. 2012; 59 (116): 1043–1047. PMID: 22580654, DOI: 10.5754/hge10550
 98. Asfar P., Hauser B., Ivanyi Z., Ehrmann U., Kick J., Albicini M., Vogt J., Wachter U., Bruckner U.B., Radermacher P., Bracht H. Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism. *Crit Care Med*. 2005; 33 (2): 373–380. PMID: 15699842, DOI: 10.1097/01.ccm.0000152253.45901.fb
 99. Morelli A., Donati A., Ertmer C., Rehberg S., Kampmeier T., Orecchioni A., Di Russo A., D'Egidio A., Landoni G., Lombrano M.R., Botticelli L., Valentini A., Zangrillo A., Pietropaoli P., Westphal M. Effects of vasopressinergic agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (5): R217–226. PMID: 21929764, DOI: 10.1186/cc10453
 100. Choudhury A., Kedarisetty C.K., Vashishtha C., Saini D., Kumar S., Maiwall R., Sharma M.K., Bhadoria A.S., Kumar G., Joshi Y.K., Sarin S.K. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int*. 2017; 37 (4): 552–561. PMID: 27633962, DOI: 10.1111/liv.13252.

81. Morelli A., Ertmer C., Lange M., Dunser M., Rehberg S., Van Aken H., Pietropaoli P., Westphal M. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth.* 2008; 100 (4): 494–503. PMID: 18308741, DOI: 10.1093/bja/aen017
82. Zhu Y., Huang H., Xi X., Du B. Terlipressin for septic shock patients: a meta-analysis of randomized controlled study. *Journal of Intensive Care.* 2019; 7: 16–24. DOI: 10.1186/s40560-019-0369-1
83. Russell J.A., Vincent J.L., Kjolbye A.L., Olsson H., Blemings O., Spapen H., Carl P., Laterre P.-F., Grundermar L. Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 213–222. PMID: 28807037. DOI: 10.1186/s13054-017-1798-7.
84. Gutteling J., Armand R.J. Girbes. Vasoactive medication and RCTs: an impossible marriage. *ICU Management & Practice.* 2018; 18 (3): 164–170.
85. Chawla L.S., Busse L., Brasha-Mitchell E., Davison D., Honig J., Alo-taibi Z., Seneff M.G. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care.* 2014; 18 (5): 534–542. PMID: 25286986, DOI: 10.1186/s13054-014-0534-9
86. Jentzer J.C., Vallabhajosyula S., Khanna A.K., Chawla L.S., Busse L.W., Kashani K.B. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest.* 2018; 154 (2): 416–426 PMID: 29329694, DOI: 10.1016/j.chest.2017.12.021.
87. Kwok E.S., Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med.* 2006; 21: 359–363. PMID: 17095500, DOI: 10.1177/0885066606290671
88. Kirov M.Y., Evgenov O.V., Evgenov N.V., Egorina E.M., Sovershaev M.A., Sveinbjörnsson B., Nedashkovsky E.V., Bjertnaes L.J. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1860–1867. PMID: 11588440, DOI: 10.1097/00003246-200110000-00002
89. Волков В.Е., Волков С.В. Роль глюкокортикоидных гормонов и вазопрессоров в комплексной терапии септического шока. *Acta medica Eurasica.* 2018; 4: 1–8
90. Zhu Y., Huang H., Xi X., Du B. Terlipressin for septic shock patients: a meta-analysis of randomized controlled study. *Journal of Intensive Care.* 2019; 7: 16–24. DOI: 10.1186/s40560-019-0369-1
91. Russell J.A., Vincent J.L., Kjolbye A.L., Olsson H., Blemings O., Spapen H., Carl P., Laterre P.-F., Grundermar L. Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 213–222. PMID: 28807037. DOI: 10.1186/s13054-017-1798-7.
92. Gutteling J., Armand R.J. Girbes. Vasoactive medication and RCTs: an impossible marriage. *ICU Management & Practice.* 2018; 18 (3): 164–170.
93. Chawla L.S., Busse L., Brasha-Mitchell E., Davison D., Honig J., Alo-taibi Z., Seneff M.G. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care.* 2014; 18 (5): 534–542. PMID: 25286986, DOI: 10.1186/s13054-014-0534-9
94. Jentzer J.C., Vallabhajosyula S., Khanna A.K., Chawla L.S., Busse L.W., Kashani K.B. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest.* 2018; 154 (2): 416–426 PMID: 29329694, DOI: 10.1016/j.chest.2017.12.021.
95. Kwok E.S., Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med.* 2006; 21: 359–363. PMID: 17095500, DOI: 10.1177/0885066606290671
96. Kirov M.Y., Evgenov O.V., Evgenov N.V., Egorina E.M., Sovershaev M.A., Sveinbjörnsson B., Nedashkovsky E.V., Bjertnaes L.J. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1860–1867. PMID: 11588440, DOI: 10.1097/00003246-200110000-00002
97. Волков В.Е., Волков С.В. Роль глюкокортикоидных гормонов и вазопрессоров в комплексной терапии септического шока. *Acta medica Eurasica.* 2018; 4: 1–8 [In Russ.]

Received 23.11.19

Поступила 23.11.19

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 21.04.2020

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 продления рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

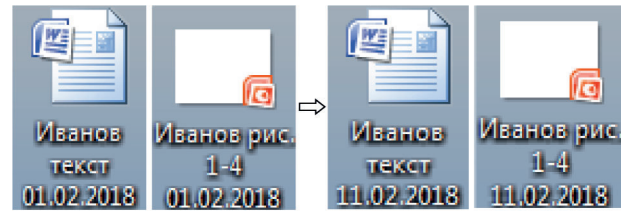
— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии в очно-заочной форме — 1 раз в 2 месяца (в январе, марте, мае, июле, сентябре и ноябре) не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

Отправка материалов для публикации

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде



электронных файлов на сайт журнала: www.reanimatology.com, или по адресу редакции: journal_or@mail.ru. Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

Пример:

Внимание! Полностью автоматизированный перевод с русского языка на английский имеет низкое качество и не принимается. НКО Фонд «Медицина критических состояний» оказывает содействие в переводе материалов для публикации с русского языка на английский (справки по адресу редакции: journal_or@mail.ru).

Материал статей включает: 1) титульный лист 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов на последней странице, подтверждающими их авторство и согласие с содержанием рукописи (последняя страница предоставляется в виде скана); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо.

Форма сопроводительного письма:

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим Вас рассмотреть возможность публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи) в журнале «Общая реаниматология».

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов журнала «Общая реаниматология» и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.

Сопроводительное письмо должно быть напечатано на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

Требования к печати

Вид: ориентация книжная, выравнивание по ширине, формат А4.

Шрифт: Times New Roman 12-го размера черного цвета.

Интервалы и отступы: межстрочный интервал в тексте — 1,5; межстрочный интервал в подписях к таблицам и иллюстрациям, в примечаниях — 1; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки — 1,25 см; поля — 2,5 см со всех сторон.

Нумерация страниц: в правом нижнем углу.

Формат файлов: текст, таблицы, подписи к таблицам и иллюстрациям — Word; графики, диаграммы — Exel, Power Point; рисунки — jpeg; схемы — **ТОЛЬКО В РЕДАКТИРУЕМОМ ФОРМАТЕ** (Word; Power Point); фотографии — высокого разрешения, сохраненные в любом формате.

Рекомендуемое разрешение при сканировании: изображения с использованием линий и рисунки — 1200 dpi; фотографии, радиографии — не менее 300 dpi; фотографии, радиографии с текстом — не менее 600 dpi.

Единицы измерения должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), температура — шкале Цельсия.

Формулы должны иметь четкую разметку всех элементов: строчных и прописных, а также латинских и греческих букв; подстрочных и надстрочных индексов. В случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, O — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

Названия

При описании аппаратуры в скобках указываются фирма и страна производитель.

Пример: Световой зонд одноканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

При упоминании лекарств и препаратов используются международные непатентованные названия (INN). Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся с указанием фирмы-изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Пример: таривид (офлоксацин, «Хехст Мэрион Руссель»).

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид, при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы.

Пример: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*; *E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*.

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*); кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

Виды и рекомендуемый объем рукописи

Обзорная статья, мета-анализ: не более 25-и страниц включая не более 10-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 80-и наименований.

Заказанная или переводная статья: по договоренности.

Оригинальная статья: не более 15-и страниц, включая не более 6-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 25-и наименований.

Краткая статья: не более 10-и страниц, включая не более 4-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 15-и наименований.

Дискуссионная статья (включает 1—2 вопроса для обсуждения): не более 5-и страниц, включая не более 2-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не более 20-и наименований.

Письмо в редакцию: не более 600-а слов. Письма, адресованные сотрудникам редакции, не публикуются.

Внимание! В библиографии рекомендуется приводить не менее 70% источников 5-летней давности, включая текущий год.

Структурные разделы статей и рекомендации по их написанию

Все структурные разделы начинаются с нового абзаца. Их названия выделяются жирным шрифтом.

Далее см. на сайте www.reanimatology.com.



ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

13-14 ноября 2020 года, Москва, Российский университет дружбы народов

Информационное письмо

Имеем честь пригласить Вас и врачей Ваших подведомственных учреждений принять участие в **XXII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»**.

Мероприятие состоится **13 и 14 ноября 2020 года** (13 ноября в Российском университете дружбы народов (РУДН) по адресу: Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; 14 ноября в НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР по адресу: Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2).

На Конференции запланировано выступление ведущих Российских и зарубежных анестезиологов-реаниматологов. В рамках Конференции пройдут пленарные и секционные заседания, мастер-классы по следующим тематикам:

- Механизмы развития критических состояний.
- Травма, кровопотеря, шок.
- Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ, экстракорпоральная оксигенация.
- Острые расстройства гемодинамики, вспомогательное кровообращение.
- Структурно-функциональные и метаболические изменения ЦНС при критических состояниях.
- Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис.
- Экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии.
- Анестезиология-реаниматология в специализированных областях (педиатрия, акушерство и гинекология, сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия и др.).
- Проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии.
- Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии.
- Образовательные технологии в анестезиологии-реаниматологии.
- Организационные и правовые вопросы анестезиологии-реаниматологии.

Планируется проведение сателлитных симпозиумов и совместных заседаний с медицинскими научными обществами:

- Обществом по изучению шока (Россия)
- Национальным Советом по реанимации

В рамках Конференции будут представлены результаты фундаментальных и прикладных научных исследований, проводимых на базе Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии.

К участию приглашаются **анестезиологи-реаниматологи, инфекционисты, нейрохирурги, специалисты скорой помощи, акушер-гинекологи**. Участие в Конференции бесплатное. Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.

До встречи на XXII Всероссийской Конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»!

С уважением,
Артём Николаевич Кузовлев
заместитель директора-руководитель Научно-исследовательского института
общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР,
доктор медицинских наук





Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Федеральный
научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии» (ФНКЦ РР)

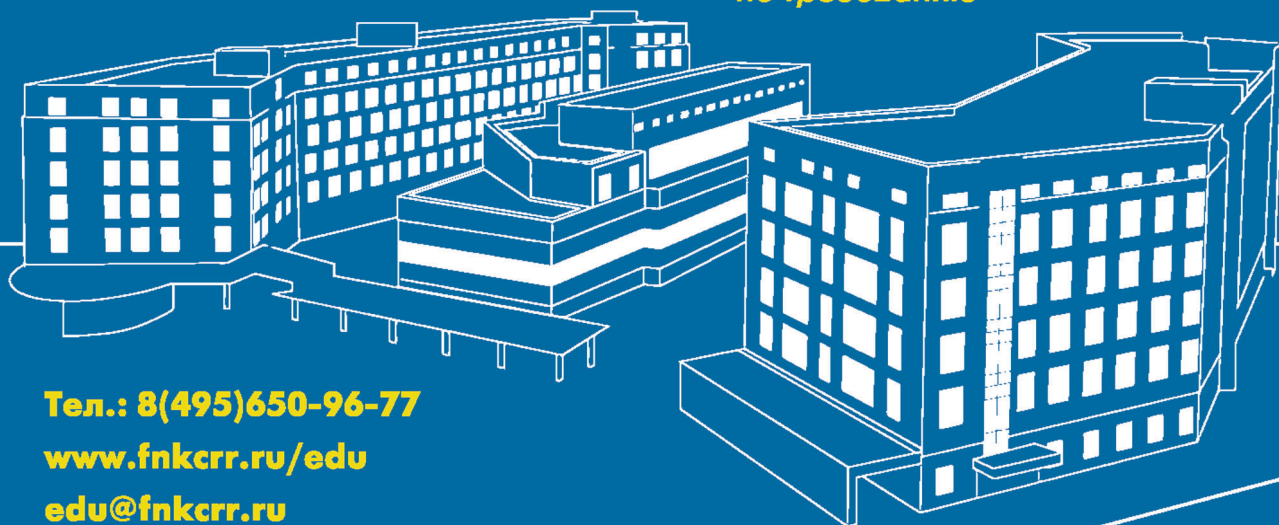
Симуляционный центр ФНКЦ РР

Лаборатория перспективных симуляционных технологий

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
- / Подготовка инструкторов первой помощи
- / Базовая сердечно-легочная реанимация
- / Расширенная сердечно-легочная реанимация
- / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
- / Трудный дыхательный путь
- / Респираторная поддержка
- / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
- / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
- / Обучение преподавателей симуляционных центров

*Все образовательные программы
обеспечены баллами НМО
Возможно формирование
образовательных циклов
по требованию*



Тел.: 8(495)650-96-77
www.fnkrr.ru/edu
edu@fnkrr.ru