



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

№ 5

Москва
Moscow
2020

KIDS



SAVE



LIVES

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, RSCI на платформе WoS CA, DOAJ и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов докторских работ

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнала «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»



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Publisher: Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists

РЕДАКТОРЫ

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

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

В. Т. ДОЛГИХ, зам. гл. ред., д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ 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 ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

А. Е. БАУТИН, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Россия)

Л. БОСКАРТ, 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.布鲁塞尔, Бельгия)

А. М. ГОЛУБЕВ, д. м. н., профессор, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ, д.м.н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, 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), РИНЦ, RSCI (WoS CA), DOAJ, 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 Reanmatology): 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

Издатель:

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Publisher:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

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)

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSc, V.A. Negovsky Research Institute of Reanmatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Vladimir T. DOLGIH, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanmatology, 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 Reanmatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

Andrey E. BAUTIN, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, 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)

Arkady M. GOLUBEV, MD, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Andrey V. GRECHKOV, 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)

Igor B. ZABOLOTSKIH, MD, PhD, DSc, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

М. Н. ЗАМЯТИН, д. м. н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
Б. ЗАУТЕЛЬ, д. м. н., профессор, клиника анестезиологии-реаниматологии Гамбургского Университета (г. Гамбург, Германия)
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)
М. Ю. КИРОВ, д. м. н., профессор, Северный Государственный медицинский Университет (г. Архангельск, Россия)
И. А. КОЗЛОВ, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимировского (г. Москва, Россия)
П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Кафара, Университет Питтсбурга (США)
Дж. ЛАНДОНИ, профессор, Университет Вита-Салюте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)
К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)
Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)
С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА, д. м. н., Балтийский Федеральный университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)
В. И. РЕШЕТНИК, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)
Д. М. САБИРОВ, д. м. н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан)
Б. Д. САНИОВА, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)
Н. Д. УШАКОВА, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)
А. М. ЧЕРНЫШ, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (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: 02.11.2020

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)
Bernd SAUGEL, MD, Professor, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
Jean-Marc CAVAILLON, DSc, European Shock Society (ESS), Institute Pasteur (Paris, France)
Nikolai A. KARPUN, MD, PhD, DSc, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)
Mikhail Yu. KIROV, MD, DSc, Professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)
Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)
Patrick M. KOCHANEK, MD, FCCM, Professor, P.Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)
Giovanni LANDONI, MD, Associate Professor, Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy
Konstantin M. LEBEDINSKY, MD, DSc, Professor, I. I. Mechanikov North-Western Medical University (St. Petersburg, Russia)
Jerry P. NOLAN, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)
Svetlana A. PEREPELITSA, MD, DSc, I. Kant Baltic Federal University (Kalininograd, Russia)
Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Medical Dental University (Russia)
Djurabay M. SABIROV, DSc, Professor, Tashkent Institute of Post-graduate Medical Education (Tashkent, Uzbekistan)
Beata D. SANIOVA, MD, PhD, DSc, Professor, University Hospital (Martin, Slovak Republic)
Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSc, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander M. CHERNYSH, PhD, DS., Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanmatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (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: 02.11.2020

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

«Абсолютная бесперспективность» не абсолютна: о целесообразности пересмотра существующего критерия прекращения реанимационных мероприятий по времени
А. А. Биркун

Социально ориентированные программы, KIDS SAVE LIVES (Дети спасают жизни), World Restart a Heart (Перезапусти сердце) и другие кампании для повышения выживаемости при внебольничной остановке сердца
Надин Ротт, Эндрю Локки, Федерико Семераро, Бернд Беттигер

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

Оценка нутриционного статуса пациентов ОРИТ с помощью ультразвукового исследования мышц и подкожно-жировой клетчатки

Р. Е. Лахин, М. В. Никитин, Е. Ю. Струков, А. А. Емельянов, А. Г. Климов, Б. Н. Богомолов, А. И. Левшинков, А. В. Щеголев

Фасциальная блокада мышцы, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер (клиническое наблюдение)
В. Х. Шарипова, И. В. Фокин, Ф. К. Саттарова, Ф. О. Парнибаев

Выбор препарата инфузационной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей
В. В. Лазарев, Ж. Д. Сулайманова, Л. Е. Цыпин, Г. П. Брюсов, Т. В. Еришева

Послеоперационная наружная трансабдоминальная гиперлимфорея (клиническое наблюдение)
И. В. Ярема, С. А. Фурсов, С. А. Пульников, Г. А. Баранов, А. В. Добряков, Н. С. Козлов, А. А. Долженко, Г. М. Королюк

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние лития хлорида на активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септическим шоком
О. А. Гребенчиков, И. С. Касаткина, К. К. Каданцева, М. А. Мешков, А. А. Баева

Морфологические и функциональные характеристики миокарда и микроциркуляторного русла кожи через 24 часа после отравления клозапином
И. А. Рыжков, А. С. Бабкина, З. И. Цоколаева, С. Н. Калабушев, В. В. Антонова, М. В. Сергеева, А. В. Ершов

CONTENTS

EDITORIAL

- 4 The «Absolute Futility» Isn't Absolute: Concerning the Necessity of Reconsideration of Existing Time-Based Criterion for Stopping Resuscitation Attempt
Alexei A. Birkun

- 8 Community Programmes, KIDS SAVE LIVES, World Restart a Heart and Other Campaigns to Increase Survival after Out-of-Hospital Cardiac Arrest
Nadine Rott, Andrew Lockey, Federico Semeraro, Bernd W. Böttiger

CLINICAL STUDIES AND PRACTICE

- 13 Nutritional Status Assessment in ICU Patients Using Ultrasound Imaging of Muscles and Subcutaneous Fat
Roman E Lakhin., Maxim V. Nikitin, Egor Yu Strukov., Alexander A Emelyanov, Alexey G. Klimov, Boris N. Bogomolov, Anatoly I. Levshankov, AlexeyV. Schegolev

- 22 Erector Spinae Plane Fascial Block in Multiple Rib Fractures (Case Report)
Visolat Kh. Sharipova, Ivan V. Fokin, Farida K. Sattarova, Farhod O. Parpibayev

- 30 Choice of Drug for Intravenous Fluid Therapy in the Early Postoperative Period in Children
Vladimir V. Lazarev, Zhanara D. Sulaimanova, Leonid E. Tsypin, Gleb P. Brusov, Tatiana V. Eryasheva

- 37 Postoperative External Transabdominal Severe Lymphorrhea (Case Report)
Ivan V. Yarema, Sergey A. Fursov, Sergey A. Pulnikov, Grigory A. Baranov, Andrey V. Dobryakov, Nikolay S. Kozlov, A A. Dolzhenko, Galina M. Korolyuk

EXPERIMENTAL STUDIES

- 45 The Effect of Lithium Chloride on Neutrophil Activation on Exposure to Serum of Patients with Septic Shock
Oleg A. Grebenchikov, Irina S. Kasatkina, Kristina K. Kadantseva, Mikhail A. Meshkov, Anastasiya A. Bayeva

- 56 Morphology and Function of Myocardium and Skin Microcirculation 24 Hours after Clozapine Poisoning
Ivan A. Ryzhkov, Anastasia S. Babkina, Zoya I. Tsokolaeva, Sergey N. Kalabushev, Viktoriya V. Antonova, Mariya V. Sergeeva, Anton V. Ershov

«Абсолютная бесперспективность» не абсолютна: о целесообразности пересмотра существующего критерия прекращения реанимационных мероприятий по времени (редакционная статья)

А. А. Биркун

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

The «Absolute Futility» isn't Absolute: Concerning the Necessity of Reconsideration of Existing Time-Based Criterion for Stopping Resuscitation Attempt (Editorial)

Alexei A. Birkun

S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky Crimean Federal University,
5/7 Lenin Blvd, 295006 Simferopol, Russia

Для цитирования: А. А. Биркун. «Абсолютная бесперспективность» не абсолютна: о целесообразности пересмотра существующего критерия прекращения реанимационных мероприятий по времени. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 4–7. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-4-7> [На русск. и англ.]

For citation: Alexei A. Birkun. The «Absolute Futility» isn't Absolute: Concerning the Necessity of Reconsideration of Existing Time-Based Criterion for Stopping Resuscitation Attempt (Editorial). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanatology*. 2020; 16 (5): 4–7. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-4-7> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Несмотря на прогресс современной реаниматологии, оптимальная продолжительность попытки сердечно-легочной реанимации (СЛР) при оказании медицинской помощи до сих пор не определена.

Представляется целесообразным инициировать открытую дискуссию отечественного научно-медицинского сообщества по вопросу разработки единых законодательно закрепленных критерии прекращения реанимационных мероприятий с учетом передового научного опыта и действующих международных рекомендаций с последующим внесением согласованных изменений в клинические рекомендации по СЛР.

Ключевые слова: реанимация; длительность; остановка сердца; асистолия; рекомендации; закон

Информация о конфликте интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Summary

Despite the progress in the modern resuscitation science, optimal duration of a cardiopulmonary resuscitation (CPR) attempt is not defined yet.

It seems appropriate to initiate an open discussion within the Russian medical research community, concerning the development of uniform legislated criteria for stopping resuscitation, considering the best scientific evidence and current international guidelines, with subsequent introduction of harmonized amendments to the clinical practice guidelines for CPR.

Keywords: CPR; duration; cardiac arrest; asystole; guidelines; legislation

Conflict of interest. The author declares that there is no conflict of interest.

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-4-7>

Несмотря на прогресс современной реаниматологии, оптимальная продолжительность попытки сердечно-легочной реанима-

Despite the progress in the modern resuscitation science, optimal duration of a cardiopulmonary resuscitation (CPR) attempt is not defined

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

ции (СЛР) при оказании медицинской помощи до сих пор не определена [1]. Ряд исследований свидетельствует, что расширенные реанимационные мероприятия в некоторых случаях позволяют сохранить жизнь и здоровье человека по истечении получаса и более после остановки сердца и начала реанимации [2–5].

В 2012 году Goldberger и соавт. опубликовали результаты анализа более 64 тыс. случаев внутригоспитальной остановки сердца, согласно которым в больницах с большей продолжительностью попыток СЛР вероятность выживания пациентов с остановкой сердца существенно выше [3].

Shih и соавт. (2007) установили, что при длительности внутригоспитальной СЛР 30 минут и более доля случаев восстановления спонтанного кровообращения может составлять 51%, а уровень выживаемости до выписки из стационара (survival to discharge) — 4,5% [2]. Cha и соавт. (2015) сообщают, что при СЛР в течение получаса и более уровень выживаемости достигает 5,6% [4]. Кроме того, доля пациентов с благоприятным неврологическим статусом, выживших после реанимации длительностью более 30 минут, может превышать 78%, и этот показатель не отличается существенно от доли неврологически интактных пациентов при менее продолжительной реанимации [3].

По мнению экспертов Европейского совета по реанимации (ЕСР), длительность попытки СЛР должна зависеть от обстоятельств конкретного случая остановки сердца и определяться клиническими суждениями специалиста [6]. Согласно действующим рекомендациям ЕСР [1, 6], основанием для прекращения попытки СЛР является наличие асистолии в течение более 20 минут, несмотря на продолжающиеся расширенные реанимационные мероприятия, при отсутствии обратимых причин остановки сердца. Следовательно, до тех пор, пока у пациента сохраняется потенциально дефибриллируемый сердечный ритм и (или) есть потенциально обратимая причина остановки сердца, которую можно попытаться устраниć в процессе СЛР, попытка реанимации не должна иметь ограничений по времени [6].

Действующая в Российской Федерации система реанимационной помощи в целом не предусматривает принятие решения о прекращении попытки СЛР, исходя из данных кардиомониторинга и суждений о наличии обратимых причин остановки сердца.

В соответствии со ст. 66 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [7] и Постановлением Правительства Российской Федерации №950 от 20.09.2012 [8] реанимационные

yet [1]. Multiple studies suggest that advanced life support (ALS) may sometimes save both life and health of a patient after half an hour and more from the moment of patient's collapse and resuscitation commencement [2–5].

In 2012, Goldberger et al. have published the results of analysis of over 64 thousand cases of in-hospital cardiac arrest, showing significantly higher likelihood of survival at hospitals with longer median duration of resuscitation attempts when compared with hospitals where attempts were shorter [3].

Shih et al. (2007) showed the rate of return of spontaneous circulation was 51% and the proportion of survived to discharge patients was 4.5% when resuscitation continued for 30 minutes or more [2]. Cha et al. (2015) reported 5.6% patients survived when resuscitation was attempted for ≥ 30 minutes [4]. Furthermore, the proportion of patients who survived to discharge with favorable neurological status after resuscitation attempted for longer than 30 minutes may exceed 78%, without significant difference compared to the proportion of survivors with favorable neurological status in whom duration of resuscitation was shorter [3].

According to the opinion of experts of the European Resuscitation Council (ERC), the duration of CPR attempt depends on the circumstances of each individual case of cardiac arrest, and the decision should be based on a clinical judgement [6]. According to the effective ERC guidelines [1, 6], an asystole for more than 20 minutes in the absence of potentially reversible cause of cardiac arrest and despite ongoing ALS should be considered as an indication to stop the CPR attempt. Accordingly, there should be no time limitation to the CPR attempt, as long as the patient has a shockable rhythm or there is a potentially reversible cause of cardiac arrest that can be managed during CPR [6].

So far, the system of resuscitation care in the Russian Federation generally does not allow for making a decision for ceasing an attempt of CPR based on the cardiac rhythm assessment or perceptions of potentially reversible causes of cardiac arrest.

According to the clause 66 of the Federal law no. 323-FZ «On the fundamentals of health protection of citizen in the Russian Federation» [7] and the Decree of the Government of the Russian Federation no. 950 dated 20.09.2012 [8], resuscitation procedures should be stopped «in case of being judged as absolutely futile», in particular, «when resuscitation procedures, intended to restore vital functions, are ineffective throughout the duration of 30 minutes».

As a consequence, in some cases, an attempt of CPR may be judged as futile and may be terminated despite the probability of saving one's life.

While the effective Russian clinical practice guidelines for CPR in children [9] and the draft of

мероприятия должны быть прекращены «в случае признания их абсолютно бесперспективными», в частности, «при неэффективности реанимационных мероприятий, направленных на восстановление жизненно важных функций, в течение 30 минут».

Как следствие, в ряде случаев СЛР может быть признана бесперспективной и прекращена, несмотря на вероятность спасения человеческой жизни.

Тогда как действующие клинические рекомендации по СЛР у детей [9] и проект рекомендаций по СЛР у взрослых [10] ссылаются непосредственно на вышеупомянутое нормативное положение, клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при внезапной сердечной смерти [11] предлагают использовать в качестве подтверждения неэффективности реанимации «30 минут полного отсутствия любой электрической активности сердца, полного отсутствия сознания и спонтанного дыхания» (без упоминания о потенциально обратимых причинах остановки сердца). Отсутствие унифицированной формулировки приводит к разногласиям [12] и может оказывать негативное влияние на качество медицинской помощи.

Представляется целесообразным инициировать открытую дискуссию отечественного научно-медицинского сообщества по вопросу

the guidelines for CPR in adults [10] are referring directly to the above-mentioned statutory statement, the clinical practice guidelines (protocol) for emergency medical care in sudden cardiac arrest [11] are proposing the following criterion for inefficiency of resuscitation: «30 minutes of complete absence of any electrical activity of heart, complete absence of consciousness and spontaneous breathing» (not mentioning the potentially reversible causes of cardiac arrest). The lack of a unified statement results in disagreements [12], and may negatively impact the quality of medical care.

It seems appropriate to initiate an open discussion within the Russian medical research community, concerning the development of uniform legislated criteria for stopping resuscitation, considering the best scientific evidence and current international guidelines, with subsequent introduction of harmonized amendments to the clinical practice guidelines for CPR.

разработки единых законодательно закрепленных критериев прекращения реанимационных мероприятий с учетом передового научного опыта и действующих международных рекомендаций, с последующим внесением согласованных изменений в клинические рекомендации по СЛР.

Литература

1. Bossaert L.L., Perkins G.D., Askitopoulou H., Raffay V.I., Greif R., Haywood K.L., Mentzelopoulos S.D., Nolan J.P., Van de Voorde P., Xanthos T.T. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation*. 2015; 95: 302–311. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.033
2. Shih C.L., Lu T.C., Jerng J.S., Lin C.C., Liu Y.P., Chen W.J., Lin F.Y. A web-based Utstein style registry system of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in Taiwan. *Resuscitation*. 2007; 72 (3): 394–403. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.07.020
3. Goldberger Z.D., Chan P.S., Berg R.A., Kronick S.L., Cooke C.R., Lu M., Banerjee M., Hayward R.A., Krumholz H.M., Nallamothu B.K. Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: an observational study. *Lancet*. 2012; 380 (9852): 1473–1481. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60862-9
4. Cha W.C., Lee E.J., Hwang S.S. The duration of cardiopulmonary resuscitation in emergency departments after out-of-hospital cardiac arrest is associated with the outcome: A nationwide observational study. *Resuscitation*. 2015; 96: 323–327.
5. Youness H., Al Halabi T., Hussein H., Awab A., Jones K., Keddissi J. Review and Outcome of Prolonged Cardiopulmonary Resuscitation. *Crit. Care Res. Pract.* 2016; 2016: 7384649. DOI: 10.1155/2016/7384649
6. Soar J., Nolan J.P., Böttiger B.W., Perkins G.D., Lott C., Carli P., Pellis T., Sandroni C., Skrifvars M.B., Smith G.B., Sunde K., Deakin C.D. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015; 95: 100–147. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.016
7. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 08.01.2020) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895. — Загл. с экрана. — Проверено 03.02.2020.
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 20.09.2012 №950 «Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критерии и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека» [Электронный ресурс]. — Режим доступа:
1. Bossaert L.L., Perkins G.D., Askitopoulou H., Raffay V.I., Greif R., Haywood K.L., Mentzelopoulos S.D., Nolan J.P., Van de Voorde P., Xanthos T.T. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation*. 2015; 95: 302–311. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.033
2. Shih C.L., Lu T.C., Jerng J.S., Lin C.C., Liu Y.P., Chen W.J., Lin F.Y. A web-based Utstein style registry system of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in Taiwan. *Resuscitation*. 2007; 72 (3): 394–403. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.07.020
3. Goldberger Z.D., Chan P.S., Berg R.A., Kronick S.L., Cooke C.R., Lu M., Banerjee M., Hayward R.A., Krumholz H.M., Nallamothu B.K. Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: an observational study. *Lancet*. 2012; 380 (9852): 1473–1481. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60862-9
4. Cha W.C., Lee E.J., Hwang S.S. The duration of cardiopulmonary resuscitation in emergency departments after out-of-hospital cardiac arrest is associated with the outcome: A nationwide observational study. *Resuscitation*. 2015; 96: 323–327.
5. Youness H., Al Halabi T., Hussein H., Awab A., Jones K., Keddissi J. Review and Outcome of Prolonged Cardiopulmonary Resuscitation. *Crit. Care Res. Pract.* 2016; 2016: 7384649. DOI: 10.1155/2016/7384649
6. Soar J., Nolan J.P., Böttiger B.W., Perkins G.D., Lott C., Carli P., Pellis T., Sandroni C., Skrifvars M.B., Smith G.B., Sunde K., Deakin C.D. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015; 95: 100–147. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.016
7. Federal Law of 21.11.2011 No. 323-FZ (as amended on 27.12.2019, as amended on 13.01.2020) «On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation» (as amended and supplemented, entered into force on 08.01.2020) [Electronic resource — In Russ.]. — Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895. — Title from the screen. — Retrieved 03.02.2020.
8. Decree of the Government of the Russian Federation of 20.09.2012 No. 950 «On the approval of the Rules for determining the moment of death of a person, including the criteria and procedure for determining the death of a person, the Rules for terminating resuscitation measures and the form of the protocol for establishing the death of a person» [Electronic resource — In Russ.]. — Access mode:

- <http://base.garant.ru/70231774>. — Загл. с экрана. — Проверено 03.02.2020.
9. Клинические рекомендации по сердечно-легочной реанимации у детей. Российской национальный совет по реанимации. Объединение детских анестезиологов и реаниматологов России [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://niiogramm.ru/docs/dokumenty/uchebno-metodicheskie-materialy/%D0%A1%D0%9B%D0%A0_%D0%BF%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%BC%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%8F_28-10-2014.pdf. — Загл. с экрана. — Проверено 03.02.2020.
10. Проект клинических рекомендаций «Остановка сердца и сердечно-легочная реанимация». Национальный совет по реанимации. 2019 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://3561f811-3ffd-43b6-a2ad-995b2f78d2e6.filesusr.com/ugd/359dbd_e8be002099e14bad9205e294ed04fd2e.docx?dn=%D0%A2%D0BA%B5%1D0%D%20%D0%9A%D0%A0%20%D0%BC%D0%80%D0%9B%D0%99%202019.docx. — Загл. с экрана. — Проверено 03.02.2020.
11. Руксин В.В. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при внезапной сердечной смерти. В кн.: Багненко С.Ф., Хубугия М.Ш., Мирошниченко А.Г., Миннуллин И.П. (ред.). Национальное руководство «Скорая медицинская помощь». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 24–32.
12. Босиков Д.В., Иванова А.А., Потапов А.Ф. Сердечно-легочная реанимация на догоспитальном этапе: критерии прекращения реанимационных мероприятий (разбор клинического случая). *Сибирский медицинский журнал*. 2018; 33 (1): 73–78.
- <http://base.garant.ru/70231774>. — Title from the screen. — Retrieved 02/03/2020.
9. Draft clinical guidelines «Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation». National Resuscitation Council. 2019 [Electronic resource] — In Russ.]. — Access mode: https://3561f811-3ffd-43b6-a2ad-995b2f78d2e6.filesusr.com/ugd/359dbd_e8be002099e14bad9205e294ed04fd2e.docx?dn=%D0%A2%D0BA%B5%1D0%D%20%D0%9A%D0%A0%20%D0%BC%D0%80%D0%9B%D0%99%202019.docx. — Title from the screen. — Retrieved 02/03/2020.
10. Draft of clinical guidelines «Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation». National Council for resuscitation. 2019 [Electronic resource] — [In Russ.]. — Mode of access: https://3561f811-3ffd-43b6-a2ad-995b2f78d2e6.filesusr.com/ugd/359dbd_e8be002099e14bad9205e294ed04fd2e.docx?dn=%D0%A2%D0BA%D1%81%D1%82%D0%9A%D0%A0%20%D0%BC%D0%80%D0%9B%D0%99%202019.docx. — Title from the screen. — Retrieved 03.02.2020.
11. Ruksin V.V. Clinical guidelines (protocol) for the provision of emergency medical care in sudden cardiac death. In: Baginenko S.F., Khubutis M.Sh., Miroshnichenko A.G., Minnullin I.P. (ed.). National leadership «Ambulance». M.: GEOTAR-Media; 2015: 24–32. [In Russ.].
12. Bosikov D.V., Ivanova A.A., Potapov A.F. Cardiopulmonary resuscitation at the prehospital stage: criteria for terminating resuscitation measures (analysis of a clinical case). *Sibirskij meditsinskij zhurnal*. 2018; 33 (1): 73–78. [In Russ.].

Received 05.02.20

Поступила 05.02.20

Социально ориентированные программы, KIDS SAVE LIVES (Дети спасают жизни), World Restart a Heart (Перезапусти сердце) и другие кампании для повышения выживаемости при внебольничной остановке сердца (редакционная статья)

Надин Ротт¹, Эндрю Локи², Федерико Семераро³, Бернд Беттигер¹

¹ Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Университетская больница, г. Кельн,
Керпенер штрассе, 62, 50937, г. Кельн, Германия

² Отделение неотложной терапии, Королевская больница Колдердейла,
Галифакс, HX3 0PW, Соединенное Королевство

³ Отделение анестезии, интенсивной терапии и неотложной медицинской помощи, больница Маджоре,
Болонья, ларго Нигризоли, 2, 40133, Италия

Community Programmes, KIDS SAVE LIVES, World Restart a Heart and Other Campaigns to Increase Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Nadine Rott¹, Andrew Lockey², Federico Semeraro³, Bernd W. Böttiger¹

¹ Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital of Cologne,
62 Kerpener Str., 50937 Cologne, Germany

² Emergency Department, Calderdale Royal Hospital,
Halifax HX3 0PW, United Kingdom

³ Department of Anaesthesia, Intensive Care and EMS, Maggiore Hospital,
2 Largo Nigrisoli, 40133 Bologna, Italy

Для цитирования: Надин Ротт, Эндрю Локи, Федерико Семераро, Бернд Беттигер. Социально ориентированные программы, KIDS SAVE LIVES (Дети спасают жизни), World Restart a Heart (Перезапусти сердце) и другие кампании для повышения выживаемости при внебольничной остановке сердца. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 8–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-8-12> [На русск. и англ.]

For citation: Nadine Rott, Andrew Lockey, Federico Semeraro, Bernd W. Böttiger. Community Programmes, KIDS SAVE LIVES, World Restart a Heart and Other Campaigns to Increase Survival after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (5): 8–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-8-12> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Внезапная внебольничная остановка сердца (ВОС) — третья по частоте причина смерти в развитых странах.

Обучение основам СЛР лиц без медицинского образования — наиболее важная стратегия повышения выживаемости при остановке сердца. Программы, включающие такое обучение, весьма эффективны, однако полного охвата населения достичь очень трудно вследствие их необязательного статуса. В связи с этим, по мнению экспертов, СЛР необходимо ввести в школьную программу в качестве обязательного предмета. Именно этого мы ждем от политиков, ответственных за систему здравоохранения и образование, во всех странах. Пока наша цель не достигнута, мы призываем всех помочь нам убедить ответственных лиц и принять участие в таких кампаниях, как KIDS SAVE LIVES и World Restart a Heart.

Ключевые слова: остановка сердца; сердечно-легочная реанимация; World Restart a Heart; реанимация лицами без медицинского образования; KIDS SAVE LIVES

Summary

Sudden out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) is the third leading cause of death in industrialized nations.

While educating lay bystanders in CPR is clearly the most important way to increase survival in this third leading cause of death and the community programs are helpful, it is less easy to reach the entire population if programs are not obligatory. Therefore experts see the need for obligatory inclusion of CPR education in

Адрес для корреспонденции:

Надин Ротт
E-mail: nadine.rotte@uk-koeln.de
Бернд Беттигер
E-mail: bernd.boettiger@uk-koeln.de

Correspondence to:

Nadine Rott
E-mail: nadine.rotte@uk-koeln.de
Bernd Böttiger
E-mail: bernd.boettiger@uk-koeln.de

schools. And this is exactly our clear expectation to all politicians involved in health care and school politics worldwide. Until this is reality in all countries, we invite everyone to help to convince the responsible politicians and to take part in campaigns like KIDS SAVE LIVES and WRAH.

Keywords: *cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; World Restart a Heart; lay resuscitation; KIDS SAVE LIVES*

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-8-12>

Внезапная внебольничная остановка сердца (ВОС) — третья по частоте причина смерти в развитых странах [1]. Смертельных исходов можно было бы избежать, если бы прохожие и случайные свидетели обладали навыками сердечно-легочной реанимации (СЛР) [2]. После остановки сердца в отсутствие активного кровотока мозг может существовать без выраженных изменений лишь в течение 3–5 минут. К сожалению, в подавляющем большинстве таких случаев сотрудники службы неотложной медицинской помощи могут прибыть на место значительно позже. Случайные свидетели, не являющиеся врачами, способны стать тем «спасательным кругом», который позволит избежать смерти мозга. Известно, что большинство случаев остановки сердца (более 60% из которых случается дома) происходит в присутствии других лиц [2, 3]. Имеются убедительные доказательства того, что СЛР, которую оказывают случайные свидетели, повышает частоту выживания по меньшей мере в 2–3 раза. Таким образом, СЛР, оказываемая случайными свидетелями, является наиболее эффективным вмешательством при ВОС. К сожалению, частота оказания СЛР в разных странах значительно отличается и в большинстве случаев не превышает 20% [4].

В связи с этим в последние годы проводится много кампаний и социально ориентированных программ на местном и международном уровне, направленных на повышение информированности и эффективное обучение практическим навыкам в данной области широких слоев населения.

Одним из простых, экономичных и перспективных способов повышения частоты оказания СЛР является обучение школьников. Наиболее крупной международной кампанией, действующей в этом направлении, является инициатива KIDS SAVE LIVES (Дети спасают жизнь) [5, 6]. Лучший способ широкого внедрения практических навыков среди школьников заключается в обучении школьных учителей основам проведения и преподавания СЛР. Знания, получаемые от учителей, передаются потом по цепочке от одного ребенка к другому [7], причем наилучшие результаты достигаются при начале обучения в возрасте 12 лет и его продолжении в объеме лишь 2 часов в год на протяжении последующих лет учебы в

Sudden out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) is the third leading cause of death in industrialized nations [1]. Many of these lives could very easily be saved if bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR) rates were better [2]. Following cardiac arrest with no blood flow, the brain can survive for only 3 to 5 minutes without any damage. However, emergency medical service systems will likely take much more time to arrive in most cases. Thus, laypeople witnessing the cardiac arrest will have to help bridge this time corridor and save the brain. It is well known and scientifically proven that initiation of CPR by lay bystanders increases survival rates at least 2- to 3-fold, and the majority of cardiac arrests are witnessed (and more than 60% occur at home) [2, 3]. This means that lay bystander CPR is much more effective than any other therapeutic measure or intervention following OHCA. Despite this, lay bystander CPR rates differ vastly between countries and are still below 20% in many cases [4].

For this reason, in recent years there have been a number of national and international campaigns and community programs targeting lay people in order to improve their awareness and their knowledge, competence and practical skills on this topic.

One easy, very cost-effective and sustainable way to increase lay CPR rates is to educate schoolchildren in CPR. This has therefore become a worldwide campaign with the KIDS SAVE LIVES initiative [5, 6]. The best way to spread this into as many schools as possible is education of school-teachers of how to do and teach CPR. The children that are then educated can serve as multipliers themselves [7], and it is easiest to learn something this important beginning at the age of 12 years — for just two hours per year, ideally every year until they leave school. The KIDS SAVE LIVES initiative was endorsed by the World Health Organization (WHO) in 2015.

This approach has shown impressive success in some countries, e.g. in Denmark, where the rate of lay bystander CPR more than doubled and survival rates following OHCA tripled after a few years [2], and promoting it in other countries can save hundred thousands of lives each year all over the world [8].

Another globally important campaign is the Word Restart A Heart (WRAH) initiative. Established first in Europe as the European Restart A Heart Day in 2013 by the European Resuscitation Council (ERC), and transformed into a worldwide

школе. Инициатива KIDS SAVE LIVES получила поддержку ВОЗ в 2015 году.

В некоторых странах данный подход привел к впечатляющим результатам. Так, в Дании через несколько лет частота оказания СЛР случайными очевидцами повысилась вдвое, а ее эффективность — втрое [2]. Можно полагать, что внедрение данной инициативы в других странах позволит спасти сотни тысяч жизней по всему миру [8].

Еще одной важной международной кампанией стала инициатива World Restart a Heart (Перезапусти сердце). Старт кампании был дан в Европе в 2013 году, когда под эгидой Европейского Совета по Реанимации был проведен европейский день Restart a Heart. Позднее это событие проводилось в 2018 году во многих странах под эгидой ILCOR (Международный комитет по взаимодействию в области реанимации) и сейчас получило ежегодный статус. Главная цель мероприятия — повысить информированность населения в отношении остановки сердца путем проведения обучающих тренингов по СЛР и кампаний в социальных сетях под лозунгом «Любой человек может спасти жизнь. Все, что для этого нужно, — это две руки». К овладению предлагается методика «CHECK-CALL-COMPRESS» (ПРОВЕРИТЬ показатели жизнедеятельности — ПОЗВАТЬ на помочь специалистов по неотложной медицине — ПРОВЕСТИ непрямой массаж сердца в режиме 100-120 нажатий на грудную клетку в минуту с глубиной компрессий 5-6 см непрерывно до прибытия врача). Данное мероприятие проводится ежегодно 16 октября (или в ближайшие к этой дате недели) и помечается в социальных сетях хэштегом #worldrestartaheart. В 2018 году с помощью социальных сетей в нем участвовали 12,7 млн человек, а обучение СЛР прошли 675000 человек. В 2019 году наблюдались еще более впечатляющие результаты: 206 млн участников, поставивших хэштег, и 5,4 млн прошедших обучение СЛР [9].

Смысл всех проведенных кампаний прост: успешной СЛР легко обучить, реанимационные мероприятия можно с легкостью преподавать и эффективно оказывать. При этом единственный вред, который могут нанести случайные очевидцы, — это ничего не сделать. Все, что нужно для спасения жизни, это две руки. Спасти жизнь — очень просто, «как дважды два», как для взрослых, так и для детей. Простая методика ППП (ПРОВЕРИТЬ—ПОЗВАТЬ—ПРОВЕСТИ), которую продвигали в вышеупомянутых кампаниях и многих инициативах на местном уровне, может спасти сотни тысяч жизней по всему миру при условии максимального повышения информированности населения. Один из способов такого повыше-

event by the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) in 2018, it is an annual event to raise awareness for cardiac arrest by mass training in CPR and social media campaigns with the motto «All citizens of the world can save a life – All that is needed is two hands». The proposed measures are: «CHECK — CALL — COMPRESS»; CHECK for signs of life, CALL the emergency medical service system and COMPRESS the thorax with 100–120/min and 5–6 cm depth in adults without interruptions until help arrives. It is celebrated on 16 October and/or in the weeks around each year and is represented on social media by #worldrestartaheart. In 2018, 12.7 million people were reached via social media and 675,000 were trained in CPR. In 2019, up to 206 million people were reached via social media and 5.4 million were trained in CPR worldwide [9].

The message from all these campaigns is clear and simple: Successful CPR is easy to learn, easy to perform and straightforward to teach. Lay people cannot do anything wrong — the only wrong thing would be to do nothing. And all you need to save a life is two hands. Saving a life is child's play, for children and for adults. The simple and unified global message «CHECK — CALL — COMPRESS» used in both campaigns and in many other community programs can save hundreds of thousands of lives worldwide by spreading awareness as widely as possible (e. g., schoolchildren are asked to teach their families as homework after being trained in school).

While educating lay bystanders in CPR is clearly the most important way to increase survival in this third leading cause of death and the community programs are helpful, it is less easy to reach the entire population if programs are not obligatory. Therefore experts see the need for obligatory inclusion of CPR education in schools. And this is exactly our clear expectation to all politicians involved in health care and school politics worldwide. Until this is reality in all countries, we invite everyone to help to convince the responsible politicians and to take part in campaigns like KIDS SAVE LIVES and WRAH (please see and use the LINKs below).

Important LINKs:

- A breath-taking picnic at <https://bit.ly/2MY0XJd>
- Denmark Case – everyone can save a life at <https://bit.ly/2UsHvoq>
- European Resuscitation Council at www.erc.edu
- German Anaesthesiologists at www.einlebenretten.de
- German National Resuscitation Alliance at www.wiederbelebung.de
- German Resuscitation Council at www.grc-org.de
- Italian Resuscitation Council at [https://www ircouncil.it/](http://www ircouncil.it/)

ния — предложить школьникам, уже прошедшем тренинг, обучить своих родственников основам СЛР в качестве домашнего задания.

Обучение основам СЛР лиц без медицинского образования — наиболее важная стратегия повышения выживаемости при остановке сердца. Программы, включающие такое обучение, весьма эффективны, однако полного охвата населения достичь очень трудно вследствие их необязательного статуса. В связи с этим, по мнению экспертов, СЛР необходимо ввести в школьную программу в качестве обязательного предмета. Именно этого мы ждем от политиков, ответственных за систему здравоохранения и образование, во всех странах. Пока наша цель не достигнута, мы призываем всех помочь нам убедить ответственных лиц и принять участие в таких кампаниях, как KIDS SAVE LIVES и World Restart a Heart (см. ссылки, приведенные ниже).

Важные ссылки:

- «Пикник, захватывающий дыхание» <https://bit.ly/2MY0XJd>
- Пример Дании: любой может спасти жизнь <https://bit.ly/2UsHvoq>
- Европейский совет по реанимации www.erc.edu
- Ассоциация анестезиологов Германии www.einlebenretten.de
- Немецкий национальный альянс по реанимации www.wiederbelebung.de
- Немецкий совет по реанимации www.grc-org.de
- Итальянский совет по реанимации <https://www.ircouncil.it/>
- KIDS SAVE LIVES («Дети спасают жизни») <https://kids-save-lives.net/>
- KIDS SAVE LIVES («Дети спасают жизни»): спасти жизнь – просто как дважды два <https://bit.ly/2eijhYV>
- Спасение жизни www.lifesaver.org.uk
- Спасение жизни в виртуальной реальности www.lifesavervr.org.uk

Литература

1. Taniguchi D., Baernstein A., Nichol G. Cardiac arrest: a public health perspective. *Emerg Med Clin North Am.* 2012; 30: 1–12.
2. Wissenberg M., Lippert F.K., Folke F., Weeke P., Malta Hansen C., Frischknecht Christensen E., Jans H., Anders Hansen P., Lang-Jensen T., Olesen J.B., Lindhardsen J. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013; 310: 1377–1384. DOI: 10.1001/jama.2013.278483.
3. Kragholm K., Wissenberg M., Mortensen R.N., Hansen S.M., Malta Hansen C., Thorsteinsson K., Rajan S., Lippert F., Folke F., Gislason G., Køber L., Fonager K., Jensen S.E., Gerds T.A., Tørp-Pedersen C., Rasmussen B.S. Bystander Efforts and 1-Year Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1737–1747. PMID: 28467879. DOI: 10.1056/NEJMoa1601891.
4. Gräsner J.T., Wnent J., Herlitz J., Perkins G.D., Lefering R., Tjelmeland I., Koster R.W., Masterson S., Rossell-Ortiz F., Maurer H. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe — Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation.* 2020; 148: 218–226.
5. Böttiger B.W., Semeraro E., Wingen S. «Kids Save Lives»: Educating Schoolchildren in Cardiopulmonary Resuscitation Is a Civic Duty

- KIDS SAVE LIVES at <https://kids-save-lives.net/>
- KIDS SAVE LIVES— Saving a life is a child's play at <https://bit.ly/2eijhYV>
- Lifesaver at www.lifesaver.org.uk
- Lifesaver Virtual Reality VR at www.lifesavervr.org.uk
- Live Long And Prosper at <https://youtu.be/iaDDZfa0sH0>
- Polish world record at <http://www.wosp.org.pl/uczymy-ratowac/rekord>
- Resuscitation Council UK at <https://www.resus.org.uk>
- Teacher training course of the German Resuscitation Council (GRC) for modular resuscitation lessons in schools, in English language at <https://bit.ly/33wCtfU>
- Virtual Reality CPR at <https://bit.ly/2MeYta6>
- World Restart a Heart at www.ilcor.org/wrah

- Живите долго и счастливо <https://youtu.be/iaDDZfa0sH0>
- Мировой рекорд в Польше <http://www.wosp.org.pl/uczymy-ratowac/rekord>
- Британский совет по реанимации <https://www.resus.org.uk>
- Курс Немецкого совета по реанимации по обучению преподавателей проведению модульных занятий по СЛР в школах (на английском языке) <https://bit.ly/33wCtfU>
- СЛР в режиме виртуальной реальности <https://bit.ly/2MeYta6>
- Международная инициатива Restart a Heart («Перезапусти сердце») www.ilcor.org/wrah

References

1. Taniguchi D., Baernstein A., Nichol G. Cardiac arrest: a public health perspective. *Emerg Med Clin North Am.* 2012; 30: 1–12.
2. Wissenberg M., Lippert F.K., Folke F., Weeke P., Malta Hansen C., Frischknecht Christensen E., Jans H., Anders Hansen P., Lang-Jensen T., Olesen J.B., Lindhardsen J. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013; 310: 1377–1384. DOI: 10.1001/jama.2013.278483.
3. Kragholm K., Wissenberg M., Mortensen R.N., Hansen S.M., Malta Hansen C., Thorsteinsson K., Rajan S., Lippert F., Folke F., Gislason G., Køber L., Fonager K., Jensen S.E., Gerds T.A., Tørp-Pedersen C., Rasmussen B.S. Bystander Efforts and 1-Year Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1737–1747. PMID: 28467879. DOI: 10.1056/NEJMoa1601891.
4. Gräsner J.T., Wnent J., Herlitz J., Perkins G.D., Lefering R., Tjelmeland I., Koster R.W., Masterson S., Rossell-Ortiz F., Maurer H. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe — Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation.* 2020; 148: 218–226.
5. Böttiger B.W., Semeraro E., Wingen S. «Kids Save Lives»: Educating Schoolchildren in Cardiopulmonary Resuscitation Is a Civic Duty

- That Needs Support for Implementation. JAHA 2017; 6: e005738. PMID: 28292747. PMCID: PMC5524048. DOI: 10.1161/JAHA.117.005738.
6. Böttiger B.W., Lockey A., Georgiou M., Greif R., Monsieurs K.G., Mpotos N., Nikolaou N., Nolan J., Perkins G., Semeraro F., Wingen S. KIDS SAVE LIVES: ERC Position statement on schoolteachers' education and qualification in resuscitation. Resuscitation 2020; 151: 87–90. PMID: 32339597. PMCID: PMC7194866. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.04.021.
7. Böttiger B.W., Bossaert L.L., Castrén M., Cimpoesu D., Georgiou M., Greif R., Grünfeld M., Lockey A., Lott C., Macarochie I., Melierte R., Monsieurs K.G., Nolan J.P., Perkins G.D. Board of European Resuscitation Council (ERC). Kids Save Lives — ERC position statement on school children education in CPR.: «Hands that help — Training children is training for life». Resuscitation 2016; 105: A1 _3. PMID: 27339096. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.005.
8. Böttiger B.W., Lockey A. World Restart a Heart initiative: all citizens of the world can save a life. Lancet. 2018; 392: 1305. PMID: 30322572. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)31774-4.
9. Böttiger B.W., Lockey A., Aickin R., Carmona M., Cassan P., Castrén M., Chakra Rao S., De Caen A., Escalante R., Georgiou M., Hoover A., Kern K.B., Khan A.M.S., Levi C., Lim S.H., Nadkarni V., Nakagawa N.V., Nation K., Neumar R.W., Nolan J.P., Mellin-Olsen J., Pagani J., Sales M., Semeraro F., Stanton D., Toporas C., van Grootenhuis H., Wang T-L., Wi-jesuriya N., Wong G., Perkins G.P Up to 206 Million People Reached and Over 5.4 Million Trained in Cardiopulmonary Resuscitation Worldwide: The 2019 International Liaison Committee on Resuscitation World Restart a Heart Initiative J Am Heart Assoc. 2020 Aug 4; 9 (15): e017230. PMID: 32750297. DOI: 10.1161/JAHA.120.017230. Epub 2020 Jul 30.
- That Needs Support for Implementation. JAHA 2017; 6: e005738. PMID: 28292747. PMCID: PMC5524048. DOI: 10.1161/JAHA.117.005738.
6. Böttiger B.W., Lockey A., Georgiou M., Greif R., Monsieurs K.G., Mpotos N., Nikolaou N., Nolan J., Perkins G., Semeraro F., Wingen S. KIDS SAVE LIVES: ERC Position statement on schoolteachers' education and qualification in resuscitation. Resuscitation 2020; 151: 87–90. PMID: 32339597. PMCID: PMC7194866. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.04.021.
7. Böttiger B.W., Bossaert L.L., Castrén M., Cimpoesu D., Georgiou M., Greif R., Grünfeld M., Lockey A., Lott C., Macarochie I., Melierte R., Monsieurs K.G., Nolan J.P., Perkins G.D. Board of European Resuscitation Council (ERC). Kids Save Lives — ERC position statement on school children education in CPR.: «Hands that help — Training children is training for life». Resuscitation 2016; 105: A1 _3. PMID: 27339096. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.005.
8. Böttiger B.W., Lockey A. World Restart a Heart initiative: all citizens of the world can save a life. Lancet. 2018; 392: 1305. PMID: 30322572. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)31774-4.
9. Böttiger B.W., Lockey A., Aickin R., Carmona M., Cassan P., Castrén M., Chakra Rao S., De Caen A., Escalante R., Georgiou M., Hoover A., Kern K.B., Khan A.M.S., Levi C., Lim S.H., Nadkarni V., Nakagawa N.V., Nation K., Neumar R.W., Nolan J.P., Mellin-Olsen J., Pagani J., Sales M., Semeraro F., Stanton D., Toporas C., van Grootenhuis H., Wang T-L., Wi-jesuriya N., Wong G., Perkins G.P Up to 206 Million People Reached and Over 5.4 Million Trained in Cardiopulmonary Resuscitation Worldwide: The 2019 International Liaison Committee on Resuscitation World Restart a Heart Initiative J Am Heart Assoc. 2020 Aug 4; 9 (15): e017230. PMID: 32750297. DOI: 10.1161/JAHA.120.017230. Epub 2020 Jul 30.

Поступила 16.07.20

Received 16.07.20

Оценка нутриционного статуса пациентов ОРИТ с помощью ультразвукового исследования мышц и подкожно-жировой клетчатки

Р. Е. Лахин, М. В. Никитин, Е. Ю. Струков, А. А. Емельянов,
А. Г. Климов, Б. Н. Богомолов, А. И. Левшанков, А. В. Щеголев

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Россия, г. Санкт-Петербург

Nutritional Status Assessment in ICU Patients Using Ultrasound Imaging of Muscles and Subcutaneous Fat

Roman E. Lakhin, Maxim V. Nikitin, Egor Yu. Strukov, Alexander A. Emelyanov, Alexey G. Klimov, Boris N. Bogomolov, Anatoly I. Levshankov, Alexey V. Schegolev

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation,
6 Akademika Lebedeva Str., 194044 Saint Petersburg, Russia

Для цитирования: Р. Е. Лахин, М. В. Никитин, Е. Ю. Струков, А. А. Емельянов, А. Г. Климов, Б. Н. Богомолов, А. И. Левшанков, А. В. Щеголев. Оценка нутриционного статуса пациентов ОРИТ с помощью ультразвукового исследования мышц и подкожно-жировой клетчатки. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 13–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-13-21> [На русск. и англ.]

For citation: Roman E. Lakhin, Maxim V. Nikitin, Egor Yu. Strukov, Alexander A. Emelyanov, Alexey G. Klimov, Boris N. Bogomolov, Anatoly I. Levshankov, Alexey V. Schegolev. Nutritional Status Assessment in ICU Patients Using Ultrasound Imaging of Muscles and Subcutaneous Fat. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (5): 13–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-13-21> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Для оценки нутриционного статуса в последние годы используют ультразвуковое исследование мышц и подкожно-жировой клетчатки, однако единых подходов при выборе мышц для него пока не существует.

Цель работы — ультразвуковое исследование вариабельности толщины различных мышц и подкожно-жировой клетчатки для выявления оптимальных кожно-мышечных структур при оценке нутриционного статуса.

Материалы и методы. Проспективное обсервационное исследование 14 пациентов. Всем пациентам выполнили ультразвуковое исследование толщины мышц: *m. rectus femoris*; *m. tibialis anterior*; *m. biceps brachii*; *m. deltoideus* и *m. sternocleidomastoideus*, а также толщины кожи и подкожно-жировой клетчатки над мышцей. Этапы исследования: при поступлении в ОРИТ, через 7, 14, 21, 28, 42 суток после поступления. На 7-, 14- и 21-е сутки выполнили тест с инфузионной нагрузкой 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия. На 5- и 10-е сутки выполнили тест с позиционированием пациента на бок.

Результаты. Выявили, что *m. tibialis anterior* изменяет свои размеры при повороте пациента на бок на 2%, *m. deltoideus* — на 6%, *m. sternocleidomastoideus* — на 10%, *m. rectus femoris* — 20,5%, а *m. biceps brachii* — на 26%. При инфузии 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия вариабельность размера *m. tibialis anterior* составила — 2%, *m. deltoideus* — 2%, *m. sternocleidomastoideus* — 6%, *m. biceps brachii* — 8%. *m. rectus femoris* — 12%.

Толщина подкожно-жировой клетчатки над *m. biceps brachii* и *m. rectus femoris* изменялась в большей степени, чем передне-задний размер самих мышц ($p < 0,05$).

Заключение. Оптимальными мышцами для ультразвуковой оценки нутриционного статуса являются *m. deltoideus* и *m. tibialis anterior*, поскольку на их размеры позиционирование пациента и проводимая инфузионная терапия влияет меньше. Внутривенное введение жидкости увеличивает вариабельность толщины подкожно-жировой клетчатки.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование; мышцы; нутриционный статус; атрофия мышцы; толщина мышцы; интенсивная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Адрес для корреспонденции:

Роман Евгеньевич Лахин
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru

Correspondence to:

Roman E. Lahn
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru

Summary

Ultrasound imaging of muscles and subcutaneous fat has been used in recent years to assess the nutritional status, but there are no common approaches for selecting muscles for it.

The aim of the study was to examine the variability of thickness of different muscles and subcutaneous fat using ultrasonography to identify optimal cutaneous and muscle landmarks for the assessment of nutritional status.

Materials and methods. It was a prospective observational study with participation of 14 patients. All patients underwent ultrasound examination of thickness of the following muscles: *m. rectus femoris*; *m. tibialis anterior*; *m. biceps brachii*; *m. deltoideus* and *m. sternocleidomastoideus*, as well as the thickness of skin and subcutaneous fat over the muscles. The ultrasound assessment was done on admission to ICU, on days 7, 14, 21, 28, 42. On days 7, 14 and 21 the intravenous load test of 1000 ml of 0.9% sodium chloride solution was performed. On days 5 and 10 the test with the patients in the lateral decubitus position was carried out.

Results. We found that *m. tibialis anterior* changed its size when patients were turned laterally by 2%, *m. deltoideus* by 6%, *m. sternocleidomastoideus* by 10%, *m. rectus femoris* by 20.5%, and *m. biceps brachii* by 26%. After infusion of 1,000 ml of 0.9% sodium chloride solution, the variability of *m. tibialis anterior* size was 2%, *m. deltoideus* 2%, *m. sternocleidomastoideus* 6%, *m. biceps brachii* 8%, *m. rectus femoris* 12%.

The thickness of subcutaneous fat over *m. biceps brachii* and *m. rectus femoris* changed more than the anteroposterior size of the muscles ($P<0.05$).

Conclusion. The *m. deltoideus* and *m. tibialis anterior* are optimal for ultrasound assessment of the nutritional status because their size is less affected by the patient's positioning and infusion therapy. Intravenous fluid infusion increases the variability of subcutaneous fat thickness.

Keywords: intensive care; thickness of muscle; ultrasound; nutritional status; muscle atrophy; muscle thickness

Conflict of interests. The authors claim no conflict of interest.

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-13-21>

Введение

Нутриционная поддержка пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является самостоятельным и обязательным компонентом интенсивной терапии, влияющим на исход заболевания или травмы [1, 2]. Несмотря на проводимую терапию, пациенты в критическом состоянии теряют массу тела. Снижение массы тела у пациентов ОРИТ может достигать 5–15% в течение первой недели [1, 3]. Потеря массы, истощение приводят к нарушениям метаболизма и иммунитета, которые в значительной степени снижают эффективность лечения пациентов в критическом состоянии, увеличивают частоту развития осложнений, продолжительность их пребывания в ОРИТ и связанные с этим расходы на лечение [1, 4].

Проводимая нутриционная терапия должна контролироваться. Недостаточная нутритивная поддержка, так же, как и избыточная, ведут к ухудшению результатов лечения [5]. Появились данные, что попытки ввести пациентам в ОРИТ избыточное количество калорий опасны, поскольку ведут к увеличению частоты развития септических осложнений и летальности [1, 2, 5, 6]. Для оценки нутриционного статуса пациента принято использовать комплекс соматометрических и клинико-лабораторных параметров. Наиболее часто проводят мониторинг динамики массы тела, общего белка, альбумина сыворотки крови, лимфоцитов в периферической крови [1, 7]. Кроме росто-весовых показателей,

Introduction

Nutritional support of patients in intensive care units (ICU) is an independent and essential component of intensive care that affects the outcome of illness or injury [1, 2]. Despite the treatment, the critically ill patients have been losing weight. Weight loss in ICU patients can be as high as 5–15% during the first week of stay [1, 3]. Weight loss and muscle wasting lead to metabolic and immune disorders, which significantly reduce the effectiveness of treatment of critically ill patients, increase morbidity, the length of ICU stay and associated treatment costs [1, 4].

Nutritional therapy should be monitored. Insufficient nutrient support, as well as excessive one, worsens treatment results [5]. There are reports suggesting that attempts to provide ICU patients with excess calories can be harmful because they lead to increased rate of septic complications and mortality [1, 2, 5, 6]. A set of anthropometric, clinical and laboratory parameters is used to assess the patient's nutritional status. Changes of body mass, total protein, serum albumin, lymphocyte count in peripheral blood are most often monitored for this purpose [1, 7]. In addition to growth and weight, anthropometric estimation of nutritional status requires skinfold thickness (at the level of III rib, paraumbilical region, above triceps) and shoulder circumference measurement. The additional laboratory parameters include blood transferrin, lactate, triglycerides, magnesium, calcium, phosphorus, iron, and creatinine height index [1]. Most likely, the use of any single anthropometric or laboratory parameter will not provide a comprehensive

для антропометрической оценки нутриционного статуса может быть использован метод определения толщины кожной складки (на уровне III ребра, параумбиликальной области, над трицепсом) и измерение окружности плеча. Дополнительно оцениваемыми лабораторными параметрами являются: трансферрин, лактат, триглицериды крови, магний, кальций, фосфор, железо крови, креатининоростовой индекс [1]. По всей вероятности, использование какого-либо одного антропометрического или лабораторного показателя не будет являться объективным отражением нутриционного статуса пациента. Кроме того, в ОРИТ при лимите времени необходимы методики, выполняемые непосредственно у постели пациента для возможности быстрой и желательно простой оценки нутриционного статуса.

В клинической практике появились ультразвуковые методики оценки нутриционного статуса [8–12]. Они основаны на оценке состояния подкожно-жировой клетчатки и мышц. Единых подходов к оценке в настоящее время пока не существует. Чаще всего для оценки нутриционного статуса используют исследование толщины, площади сечения или структуры *m. quadriceps femoris (rectus femoris)*, *m. tibialis anterior*, *m. extensor digitorum longus*, *m. biceps brachii*, *m. deltoideus*, *m. sternocleidomastoides* [13–16]. Измерение мышечной массы с помощью ультразвука подвержено техническим ошибкам, вызванным упругостью и сжимаемостью мышц, выбором места измерения, положением датчика, способностью обеспечить полную релаксацию или состояние сокращения мышц, а также — состояние покоя пациента и состояние гидратации тканей [14].

Цель работы — ультразвуковое исследование вариабельности толщины различных мышц и подкожно-жировой клетчатки для выявления оптимальных кожно-мышечных структур при оценке нутриционного статуса.

Материал и методы

Проспективное обсервационное исследование одобрено этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ, выполнено на базе ОРИТ клиник Военно-медицинской академии. Критериями включения в исследование были: возраст пациентов 18–75 лет; госпитализация в ОРИТ; проведение энтерального питания. Критерии исключения: повреждение кожных покровов в области ультразвукового исследования.

Всего в исследовании включили 14 пациентов. Общую характеристику пациентов по возрасту, росту, весу при поступлении, основной патологии представили в табл. 1.

Этапы исследования: при поступлении в ОРИТ, через 7, 14, 21, 28, 42 суток после поступления (рис. 1).

assessment of patient's nutritional status. In addition, the time-limited environment of ICU requires using bedside techniques for a rapid and preferably simple assessment of the nutritional status.

Ultrasound imaging for the nutritional status assessment has been used in clinical practice [8–12]. These techniques are based on the measurement of subcutaneous fat and muscles. At present, there are no unified approaches to such assessment. Most often, thickness, cross-sectional area or structure of *m. quadriceps femoris (rectus femoris)*, *m. tibialis anterior*, *m. extensor digitorum longus*, *m. biceps brachii*, *m. deltoideus*, *m. sternocleidomastoides* are used for estimation of nutritional status [13–16]. The ultrasound muscle mass measurement is subject to technical errors caused by muscle elasticity and compressibility, measurement site selection, position of the sensor, ability to achieve complete muscular relaxation or contraction, as well as the patient's rest and adequate tissue hydration [14].

The aim of the study was the examination of the variability of thickness of different muscles and subcutaneous fatty tissue by ultrasonography to identify the optimal cutaneous and muscular landmarks for the accurate assessment of the nutritional status.

Materials and Methods

The prospective observational study was approved by the Institutional Review Board of the Military Medical Academy named after S. M. Kirov. This study was conducted in the ICUs of clinical hospitals of the Military Medical Academy. The criteria for inclusion were the age of patients 18–75 years old, hospitalization to the ICU, and enteral feeding. The criterion for exclusion was skin damage in the area of ultrasound imaging.

A total of 14 patients were included into the study. The general characterization of patients by age, height, weight on admission, main condition is presented in Table 1.

The study measurements were done on admission to ICU and on Days 7, 14, 21, 28, 42 after admission (Fig. 1).

The thickness of *m. rectus femoris*, *m. tibialis anterior*, *m. biceps brachii*, *m. deltoideus* and *m. sternocleidomastoides*, as well as the thickness of skin and subcutaneous fatty tissue over the respective muscles was measured in all patients using the M7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.) ultrasound machine (Fig. 2).

On Days 7, 14 and 21 we performed the intravenous saline load test. After the ultrasound examination of muscles 1,000 ml of 0.9% sodium chloride solution was injected intravenously; repeated ultrasound examination of muscles was done 3 hours after the injection. Variability of results associated with the saline load was estimated.

On Days 5 and 10 we performed the lateral decubitus test. After the ultrasound examination of the muscles, the patient turned to the lateral decubitus position and repeated ultrasound examination of the muscles was carried out immediately after the changing position. We evaluated the variability of results associated with the positioning of the patient.

Таблица 1. Характеристики обследованных пациентов.
Table 1. Characteristics of the patients.

Characteristics	Value
Age, years, <i>Me</i> (<i>Q1; Q3</i>)	62 (51.75; 76.75)*
Height, cm, <i>Me</i> (<i>Q1; Q3</i>)	173.5 (168; 175)*
Weight on the day of admission, kg, <i>Me</i> (<i>Q1; Q3</i>)	78.5 (69.25; 81.25)*
Condition	
pneumonia, <i>n</i> (%)	5 (35.7)**
cerebrovascular accident, <i>n</i> (%)	4 (28.6)**
traumatic brain injury, <i>n</i> (%)	1 (7.1)**
acute myocardial infarction, <i>n</i> (%)	2 (14.3)**
post-resuscitation disease, <i>n</i> (%)	2 (14.3)**

Note. * — data are presented as *Me* (*Q1; Q3*). ** — data are presented as number of cases and percentage of total cases.

Примечание. Characteristics — показатель; value — значения; age, year — возраст, лет; height — рост; weight on the day of admission — вес при поступлении; pathology — основная патология; pneumonia — пневмония; cerebrovascular accident — нарушение мозгового кровообращения; traumatic brain injury — черепно-мозговая травма; acute myocardial infarction — острый инфаркт миокарда; post-resuscitation disease — постреанимационная болезнь. * — data are presented as *Me* (*Q1; Q3*), данные представлены как *Me* (*Q1; Q3*). ** — data are presented by simple indication of quantity and fraction (in percentage), данные представлены простым указанием количества и доли (в процентах).

Всем пациентам с помощью ультразвукового аппарата Миндрей M7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.) выполняли исследование толщины мышц *m. rectus femoris*, *m. tibialis anterior*, *m. biceps brachii*, *m. deltoideus* и *m. sternocleidomastoideus*, а также толщины кожи и подкожно-жировой клетчатки над мышцей (рис. 2).

На 7-, 14- и 21-е сутки выполнили тест с инфузционной нагрузкой. После проведения ультразвукового исследования мышечной системы внутривенно вводили 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия, повторное ультразвуковое исследование мышц осуществляли через 3 часа после введения. Оценивали вариабельность результатов, связанную с инфузционной нагрузкой.

На 5- и 10-е сутки выполнили тест с позиционированием пациента на бок. После проведения ультразвукового исследования мышечной системы выполняли поворот пациента на бок, повторное ультразвуковое исследование мышц осуществляли сразу после поворота. Оценивали вариабельность результатов, связанную с позиционированием пациента.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics 25.0. Для проверки характера распределения данных использовали критерий Шапиро-Уилка. Поскольку более 80% признаков не починались закону нормального распределения, количественные данные представили медианой с интерквартильным интервалом *Me* (*Q1; Q3*). Качественные данные представили в виде количества и доли (в процентах). Для попарного сравнения в связанных выборках использовали критерий знаковых рангов Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика исследуемых мышц. Ультразвуковое исследование мышечной системы пациентов в ОРИТ имело свои

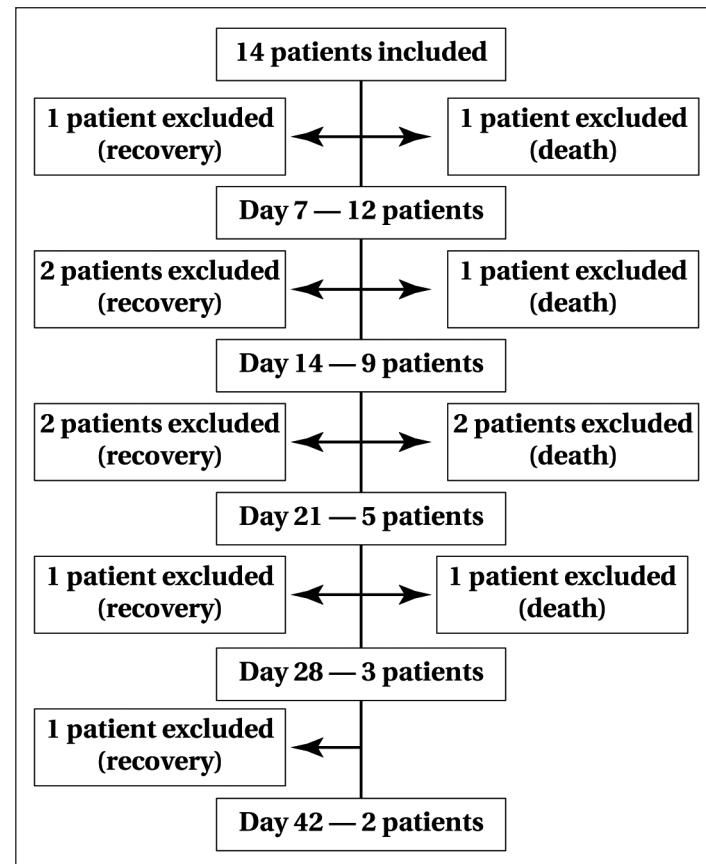
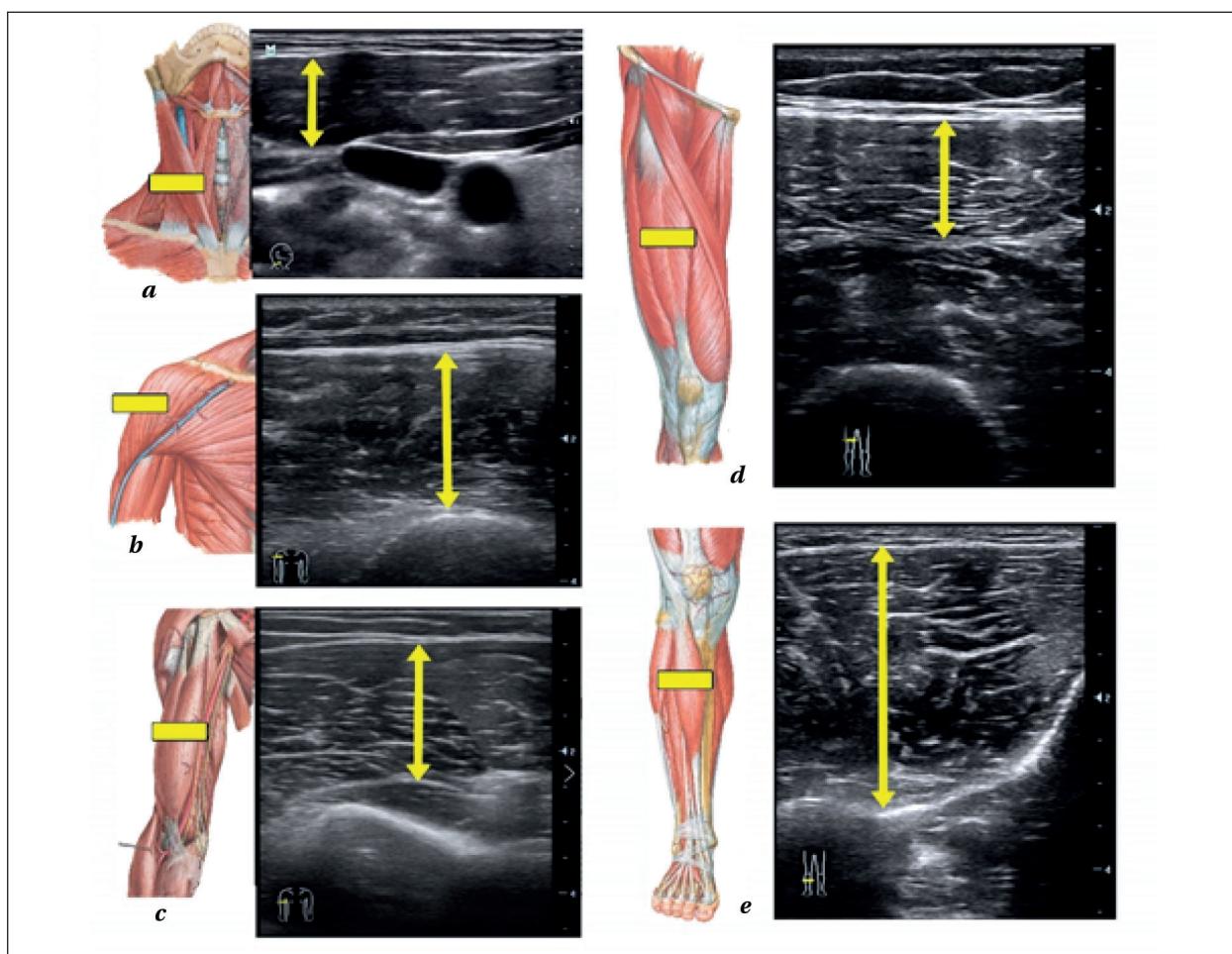


Рис. 1. Распределение пациентов по этапам исследования.

Fig. 1. Patient distribution during the study.

Примечание. Included/excluded — включены/исключены; recovery — выздоровление; death — летальный исход.

The statistical analysis of the results was performed using the IBM SPSS Statistics 25.0 software. Shapiro-Wilks' criterion was used to check the normality of data distribution. As distribution of more than 80 % of the data was not normal, quantitative data were presented as a median with interquartile interval *Me* (*Q1; Q3*). Qualitative data were presented as number and percentages. Wilcoxon's signed-rank criterion was used for paired

**Рис. 2. Положение зонда и ультразвуковое изображение.**

a — sternocleidomastoid muscle; *b* — deltoid muscle; *c* — biceps muscle; *d* — rectus femoris muscle; *e* — tibialis anterior muscle.
Fig. 2. The position of probe and ultrasound images.

a — sternocleidomastoid muscle; *b* — deltoid muscle; *c* — biceps muscle; *d* — rectus femoris muscle; *e* — tibialis anterior muscle.

особенности. Всем пациентам проводили аппаратную респираторную поддержку: 3 пациентам вентиляцию легких проводили через интубационную трубку, 11 пациентам — через трахеостомическую канюлю. Трахеостома и повязка вокруг нее создавали трудности при установке датчика в традиционном для исследования месте и проведении измерений. *M. sternocleidomastoideus* находится в окружении мягких тканей и не прилегает к костной основе, что делает эту мышцу подвижной, легко смещаемой и сдавливаемой датчиком. Это ведет к искажению результатов и большой вариабельности данных. Поворот головы в противоположную от исследования сторону приводит к натяжению *m. sternocleidomastoideus* и ее размер уменьшается.

M. biceps brachii — также подвижная мышца, зависящая от многих факторов. Ее исследование проводили в средней трети плеча, до разделения длинной и короткой головки мышцы. Стремились позиционировать датчик так, чтобы плечевая кость лежала позади наибольшей толщины двуглавой

comparisons in related samples. Differences were considered significant at $P<0.05$.

Results and Discussion

General characteristics of the muscles under study. The ultrasound investigation of the patients' muscles in ICU was not an ordinary task. All patients were on respiratory support: 3 patients were intubated, while 11 patients had tracheostomy tubes. The tracheostoma and its dressing made it difficult to properly position the probe. The *M. sternocleidomastoideus* is located amid soft tissues and does not adjoin the bone, which makes this muscle mobile, easily displaceable and compressible by the probe. This leads to skewed results and high variability of data. Turning the head to the opposite side causes a tension of *m. sternocleidomastoideus* and reduction of its size.

M. biceps brachii is also a mobile muscle depending on many factors. Its examination was performed in the middle third of the shoulder, until the division of the long and short head of the muscle. The aim was to position the probe so that the

Таблица 2. Оценка возможности проведения ультразвукового исследования исследуемых мышц.
Table 2. Evaluation of feasibility of ultrasound examination of muscles.

Muscle	Measurements, n	Feasibility of measurement, n (%) [*]
<i>m. sternocleidomastoideus</i>	90	64 (71%)
<i>m. deltoideus</i>	90	90 (100%)
<i>m. biceps brachii</i>	90	72 (80%)
<i>m. rectus femoris</i>	90	73 (81%)
<i>m. tibialis anterior</i>	90	90 (100%)

Note. * — data are presented as number of successful measurements and percentage of total attempts.

Примечание. Для табл. 2–4: muscle — мышца; measurements — количество измерений; feasibility of measurement — возможность измерения. * — data are presented by simple indication of quantity and fraction (in percentage), данные представлены простым указанием количества и доли (в процентах).

мышцы. При полипозиционировании датчика выявили высокую вариабельность толщины двуглавой мышцы, зависящую от ее расположения по отношению к плечевой кости, степени сдавления датчиком. На результаты измерения сильное влияние оказывала также манжета аппарата измерения неинвазивного давления — из-за периодических сдавлений происходила постепенная атрофия мышцы, это, в свою очередь, сказывалось на показателях исследования. При развитии дистрофических изменений мышцы пульсовая волна плечевой артерии приводила ее к колебаниям, что могло влиять на результаты.

При проведении исследования столкнулись еще одной с проблемой — гипертонусом верхних конечностей, обусловленном неврологическими расстройствами. Мышечные волокна *m. biceps brachii* при сокращении влияли на толщину мышцы и делали показатель толщины двуглавой мышцы необъективным, поэтому при развитии гипертонуса ультразвуковое исследование не проводили (табл. 2).

Исследование *m. deltoideus* проводили на уровне хирургической шейки плечевой кости. Доступ для ультразвуковой оценки *m. deltoideus* был возможен во всех случаях исследования.

Для оценки *m. quadriceps femoris* выбрали наиболее часто встречающуюся в литературе для подобных исследований *m. rectus femoris*. Проведение ультразвукового исследования *m. rectus femoris* в традиционном месте было возможно не всегда. Причиной затруднения при проведении исследования явилась наклейка на передней поверхности бедра у пациентов, которым проводили экстракорпоральную гемокоррекцию с бедренным сосудистым доступом.

Ультразвуковое исследование *m. tibialis anterior* проводили при поперечном сканировании мышцы в области максимального передне-заднего размера. Ультразвуковая оценка *m. tibialis anterior* была возможна во всех случаях исследования.

Вариабельность размера мышц при позиционировании пациента. Поскольку пациентам, длительно находившимся на лечении в ОРИТ, выполняли процедуры по профи-

humerus was located behind the thickest part of the biceps brachii. Multiple probe positioning revealed a high variability in the thickness of the biceps muscle, as determined by its location relative to the humerus and the compression by the probe. The measurement results were also strongly influenced by the cuff of the non-invasive pressure measuring device: due to repeated compressions, a gradual muscle atrophy occurred, which affected the obtained data. The pulse wave of the brachial artery led to fluctuations of the dystrophic muscle, which also could affect the results.

Another issue encountered in the study was the hypertonicity of the upper limbs due to neurological disorders. The muscle fibers of *m. biceps brachii* during contraction affected the thickness of the muscle and made the measurement results incorrect, therefore, no ultrasound examination was performed in case of hypertonicity (Table 2).

The *m. deltoideus* measurement was performed at the level of the surgical neck of the humerus. *M. deltoideus* was easily accessible for the ultrasound evaluation in all cases.

The quadriceps femoris muscle was assessed using the *m. rectus femoris* which is the commonest landmark used for this purpose according to the available literature. It was not always possible to perform an ultrasound examination of *m. rectus femoris* in a conventional site.

The reason for this limitation was the sticker on the anterior thigh surface in patients who were undergoing extracorporeal hemocorrection with femoral vascular access.

The *m. tibialis anterior* ultrasound was performed by transverse scanning of the muscle in the area of maximum antero-posterior size. Ultrasound evaluation of *m. tibialis anterior* was feasible in all cases.

Variability of muscle size on changing the patient's position. Since patients with prolonged stay in ICU received procedures to prevent pressure sores in the sacral area (regular turning the patient sideways), the muscle size variation when changing patient's position was assessed. *M. tibialis anterior* was found to have remained practically unchanged on turning the patient sideways, while some changes were revealed in *m. deltoideus*, *m. sternocleidomas-*

Таблица 3. Оценка вариабельности размеров мышц при позиционировании пациента на бок.
Table 3. Assessment of muscle size variability with the patient turned to the decubitus position.

Muscle	Before turning, mm, $Me(Q1; Q3)^*$	After turning, mm, $Me(Q1; Q3)^*$	Change after turning, %**	P^{***}
<i>m. sternocleidomastoideus, n=48</i>	6.7 (5.4; 9.0)	7.3 (5.9; 9.9)	10	0.065
<i>m. deltoideus, n=52</i>	8.0 (6.0; 10.6)	8.5 (6.4; 11.2)	6	0.226
<i>m. biceps brachii, n=47</i>	18.1 (16.1; 22.0)	22.8 (20.3; 27.7)	26	0.001
<i>m. rectus femoris, n=44</i>	14.0 (12.0; 18.9)	16.9 (14.5; 22.8)	20	0.000
<i>m. tibialis anterior, n=52</i>	20.3 (18.6; 22.0)	20.7 (19.0; 22.4)	2	0.734

Note. * — data are presented as $Me(Q1; Q3)$. ** — data are presented as percentage of change. *** — Wilcoxon signed-rank test

Примечание. Before/after turning — до/после поворота; change after turning — степень изменения после поворота на бок.
* — data are presented as $Me(Q1; Q3)$, данные представлены как $Me(Q1; Q3)$. ** — data are presented by simple indication of fraction (in percentage), данные представлены простым указанием доли (в процентах). *** — Wilcoxon signed-rank test — критерий знаковых рангов Уилкоксона.

лактике пролежней в области крестца с поворотом пациента на бок, оценили степень изменения размеров мышц при позиционировании пациента на бок. Выявили, что *m. tibialis anterior* практически не изменяет размеры при повороте пациента на бок, за ней, по степени изменчивости, следуют *m. deltoideus*, *m. sternocleidomastoideus*, *m. rectus femoris* и наиболее изменяется — *m. biceps brachii* (табл. 3). Стабильность размеров *m. tibialis anterior* при позиционировании пациента можно объяснить тем, что у мышцы есть свое фасциальное ложе, фиксированное к костной структуре, которое практически полностью окружает *m. tibialis anterior*. Изменение размеров *m. biceps brachii* были обусловлены не только поворотом на бок, но и затруднениями при выполнении исследования. Мыщца сдвигалась в сторону от плечевой кости и проведение измерения требовало смещения и сдавления *m. biceps brachii* датчиком — все это искажало результаты.

Вариабельность подкожно-жировой клетчатки и размера мышц после инфузационной нагрузки. Выявили, что толщина подкожно-жировой клетчатки над мышцами изменяется в большей степени, чем передне-задний размер самих мышц. Статистические значимые различия выявили при сравнении изменений размеров мышц *m. biceps brachii* и *m. rectus femoris* и толщины подкожно-жировой клетчатки над ними (табл. 4). Среди исследуемых мышц *m. biceps brachii* и *m. rectus femoris* максимально увеличивались в размерах после инфузационной нагрузки (на 8% и 12% соответственно). Мышцами, на размеры которых инфузационная нагрузка влияла в меньшей мере, были *m. deltoideus* и *m. tibialis anterior*.

Ультразвуковое исследование мышц и подкожно-жировой клетчатки уже показало себя как хороший инструмент для оценки нутриционного статуса как здорового человека, так и пациента ОРИТ [9–13]. Наиболее часто с этой целью исследуют *m. rectus femoris*, *m. quadriceps femoris*, *m. biceps brachii*, *m. tibialis anterior* [13–16], хотя имеются работы, в которых изучают *m. temporalis*, *m. adductor pollicis* и

toideus, *m. rectus femoris* with the most variable being *m. biceps brachii* (Table 3). The stability of the size of the *m. tibialis anterior* when repositioning the patient can be explained by the fact that the muscle has its own fascial bed, fixed to the bone, which almost completely encloses the *m. tibialis anterior*. The size change of *m. biceps brachii* was not only caused by different patient position, but also by difficulties in measurement performance. The muscle was pushed away from the humerus and the measurement required the *m. biceps brachii* to be shifted and squeezed by the probe which skewed the results.

The variability of subcutaneous fat and muscle size after the saline load. The thickness of subcutaneous fat over the muscles was found to change more significantly than the anteroposterior size of the muscles themselves. Significant static differences were revealed by comparing the changes in the size of *m. biceps brachii* and *m. rectus femoris* muscles and the thickness of associated subcutaneous fat (Table 4). Among the investigated muscles, *m. biceps brachii* and *m. rectus femoris* had maximal increase in size after the saline load (by 8% and 12% respectively). The sizes of *m. deltoideus* and *m. tibialis anterior* were less affected by the saline infusion.

Ultrasound examination of muscles and subcutaneous fat has already proved to be a good tool to assess the nutritional status of both healthy humans and ICU patients [9–13]. The most frequently investigated for this purpose are *m. rectus femoris*, *m. quadriceps femoris*, *m. biceps brachii*, *m. tibialis anterior* [13–16], although there are publications examining *m. temporalis*, *m. adductor pollicis* and other muscles [17, 18]. There are no definite guidelines for ultrasound evaluation of the patient's nutritional status due to the high variability of results. Several studies and reviews recommend accumulating data for single technique selection [14, 19, 20]. We found no comparative performance studies of ultrasound evaluation of different muscles.

The obtained data show that *m. deltoideus* and *m. tibialis anterior* are the most accessible muscles for examination in ICU patients while *m. sternocleidomastoideus* is the most difficult to access. Difficulties in access were due to tracheostoma, its dressing and fixation tape.

Таблица 4. Оценка вариабельности исследуемых структур после инфузионной нагрузки 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Table 4. Assessment of the variability of the studied structures after the infusion of 1000 ml of 0.9% sodium chloride solution.

Muscle	Change					
	in muscle size, mm		in the thickness of subcutaneous fat over muscle, %			
	Before infusion*	After infusion*	P**	Before infusion*	After infusion*	P**
<i>m. sternocleidomastoideus</i> , n=44	6.6 (5.4; 0.9)	7.1 (5.7; 9.5)	0.207	2.2 (1.8; 3.0)	2.4 (2.0; 3.3)	0.127
<i>m. deltoideus</i> , n=50	8.2 (6.0; 10.6)	8.4 (6.1; 10.8)	0.553	3.2 (2.4; 4.2)	3.3 (2.4; 4.3)	0.746
<i>m. biceps brachii</i> , n=44	18.4 (16.1; 22.0)	19.9 (17.4; 23.8)	0.001	7.2 (6.4; 8.8)	8.1 (7.2; 9.9)	0.002
<i>m. rectus femoris</i> , n=48	13.2 (12.0; 18.9)	15.7 (13.4; 21.2)	0.000	7.0 (6.0; 9.5)	8.3 (7.1; 11.2)	0.000
<i>m. tibialis anterior</i> , n=50	20.5 (18.6; 22.0)	20.9 (19.0; 22.4)	0.485	6.8 (6.2; 7.3)	7.0 (6.4; 7.6)	0.446

Note. * — data are presented as Me (Q1;Q3). ** — Wilcoxon signed-rank test.

Примечание. Change — изменение; in muscle size — размера мышц; in the thickness of subcutaneous fat on muscle — толщины подкожно-жировой клетчатки над мышцей; before/after infusion — до/после инфузии. * — data are presented as Me (Q1;Q3), данные представлены как Me (Q1;Q3). ** — Wilcoxon signed-rank test — критерий знаковых рангов Уилкоксона.

другие мышцы [17, 18]. Однозначных рекомендаций по ультразвуковой оценке нутриционного статуса пациента не существует, поскольку вариабельность полученных результатов довольно высока. В ряде исследований и обзоров рекомендуют накапливать данные, выбирать единые методики [14, 19, 20]. Сравнительных исследований, сопоставляющих эффективность ультразвуковой оценки различных мышц, нами найдено не было.

Полученные данные выявили, что наиболее доступными мышцами для исследования у пациентов в ОРИТ являются *m. deltoideus* и *m. tibialis anterior*, самой труднодоступной — *m. sternocleidomastoideus*. Трудности доступа были обусловлены наличием трахеостомы, повязок вокруг нее и ленты фиксации.

Важные факторы проводимой интенсивной терапии в ОРИТ, которые оказали влияние на вариабельность размеров мышц — это поворот пациента и инфузионная нагрузка. Для профилактики пролежней пациенты длительное время находились в положении на боку, поэтому оптимальными для исследования являются те мышечные структуры, на которые позиционирование не оказывает своего влияния или оказывает в минимальной степени. Такими мышцами стали *m. tibialis anterior* и *m. deltoideus*. Высокая степень вариабельности размеров *m. biceps brachii* и *m. rectus femoris* была обусловлена «соскальзыванием» мышц с костной основы, особенно на фоне развития дистрофии мышц. Инфузионная нагрузка также приводила к изменению размера мышц, особенно при исследовании *m. rectus femoris*. В этой мышце кроме изменений размера визуализировали снижение эхогенности, что свидетельствовало о накоплении жидкости в мышечной ткани.

Important factors of ICU treatment which affected the variability of muscle size were the patient's rotation and the intravenous load. In order to prevent bedsores, the patients were placed in a decubitus position, so the optimal muscle landmarks for examination are those which are minimally affected by changing the patient position. These include *m. tibialis anterior* and *m. deltoideus*. High variability in *m. biceps brachii* and *m. rectus femoris* size was caused by the «slipping» of muscles from the underlying bone, especially when muscular dystrophy was present. The intravenous load also altered the size of muscles, particularly *m. rectus femoris*. In this muscle, in addition to changes in size, a decrease in echogenicity was visualized, which indicated the accumulation of fluid in muscle tissue.

Conclusion

The study results showed that *m. deltoideus* and *m. tibialis anterior* are optimal for ultrasound assessment of the nutritional status in long-stay ICU patients. These muscles were almost always available for visualisation and less affected by patient positioning and infusion therapy. Intravenous fluid infusion increased the variability of subcutaneous fat thickness, therefore, it is reasonable to limit the assessment of the patient's nutritional status to the examination of muscles only.

Заключение

Результаты исследования показали, что *m. deltoideus* и *m. tibialis anterior* являются оптимальными мышцами для ультразвуковой оценки нутриционного статуса у пациентов, находящихся на длительном лечении в ОРИТ. Эти мышцы практически всегда были доступны для визуализации, на них в мень-

шей степени оказывают влияние позиционирование пациента и проводимая инфузионная терапия. Внутривенное введение жидкости увеличивало вариабельность толщины

Литература

- Singer P, Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casar M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- Луфт В.М. Современные возможности нутриционной поддержки больных в интенсивной медицине. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2010; 3: 42–51.
- Puthucheary Z.A., McPhail M.J., Hart N. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013; 310 (15): 1591–1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481.
- Lim S.L., Ong K.C., Chan Y.H., Loke W.C., Ferguson M., Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, re-admission and 3-year mortality. *Clin Nutr.* 2012; 31 (3): 345–350. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.001.
- Berger M.M., Pichard C. Feeding should be individualized in the critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2019; 25 (4): 307–313. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000625. PMID: 31145118.
- Хорошилов И.Е. Персонифицированный подход к нутриционной поддержке пациентов с недостаточным и избыточным питанием. *Фарматека.* 2018; 2 (355): 48–52. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.2.48-52.
- Костюченко Л.Н. Нарушения трофологического статуса и методы их определения у больных с заболеваниями органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009; 6: 13–20.
- Mourtzakis M., Wischmeyer P. Bedside ultrasound measurement of skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014; 17 (5): 389–395. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000088.
- Chiba T., Lloyd D.A., Bowen A., Condon-Meyers A. Ultrasonography as a method of nutritional assessment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989; 13 (5): 529–534. DOI: 10.1177/0148607189013005529. PMID: 2691712.
- Hendrickson N., Davison J., Schiller L., Willey M. Reliability and Validity of A-Mode Ultrasound to Quantify Body Composition. *J Orthop Trauma.* 2019; 33 (9): 472–477. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001498.
- Paris M., Mourtzakis M. Assessment of skeletal muscle mass in critically ill patients: considerations for the utility of computed tomography imaging and ultrasonography. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19 (2): 125–130. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000259.
- Mourtzakis M., Parry S., Connolly B., Puthucheary Z. Skeletal Muscle Ultrasound in Critical Care: A Tool in Need of Translation. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14 (10): 1495–1503. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-967PS.
- Formenti P., Umbrello M., Coppola S., Froio S., Chiunello D. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU *Ann Intensive Care.* 2019; 9 (1): 57. DOI: 10.1186/s13613-019-0531-x.
- Ong C., Lee J.H., Leow M.K.S., Puthucheary Z.A. Skeletal Muscle Ultrasonography in Nutrition and Functional Outcome Assessment of Critically Ill Children: Experience and Insights from Pediatric Disease and Adult Critical Care Studies *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41 (7): 1091–1099. DOI: 10.1177/0148607116683143.
- Mateos-Angulo A., Galán-Mercant A., Cuesta-Vargas A.I. Ultrasound Muscle Assessment and Nutritional Status in Institutionalized Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients.* 2019; 11 (6). pii: E1247. DOI: 10.3390/nu11061247.
- Jenkins N.D., Miller J.M., Buckner S.L., Cochrane K.C., Bergstrom H.C., Hill E.C., Smith C.M., Housh T.J., Cramer J.T. Test-Retest Reliability of Single Transverse versus Panoramic Ultrasound Imaging for Muscle Size and Echo Intensity of the Biceps Brachii. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41 (6): 1584–1591. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.01.017.
- Hasegawa Y., Yoshida M., Sato A., Fujimoto Y., Minematsu T., Sugama J., Sanada H. Temporal muscle thickness as a new indicator of nutritional status in older individuals. *Geriatr Gerontol Int.* 2019; 19 (2): 135–140. DOI: 10.1111/ggi.13570.
- Valente K.P., Silva N.M., Faioli A.B., Barreto M.A., Moraes R.A., Guandalini V.R. Thickness of the adductor pollicis muscle in nutritional assessment of surgical patients. *Einstein (Sao Paulo).* 2016; 14 (1): 18–24. DOI: 10.1590/S1679-45082016AO3596.
- Fivez T., Hendrickx A., Van Herpe T., Vlaeselaers D., Desmet L., Van den Berghe G., Mesotten D. An Analysis of Reliability and Accuracy of Muscle Thickness Ultrasonography in Critically Ill Children and Adults *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (7): 944–949. DOI: 10.1177/0148607115575033.
- Wilson D.V., Moorey H., Stringer H., Sahbudin I., Filer A., Lord J.M., Sapey E. Bilateral Anterior Thigh Thickness: A New Diagnostic Tool for the Identification of Low Muscle Mass? *J Am Med Dir Assoc.* 2019; 20 (10): 1247–1253.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.04.005.

Поступила 11.05.20

поджожно-жировой клетчатки, поэтому оценку нутриционного статуса пациента целесообразно ограничить только исследованием мышечных структур.

References

- Singer P, Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casar M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- Luft V.M. Modern possibilities of nutritional support for patients in intensive care. *Vestnik anesteziology i reanimatologii.* 2010; 3: 42–51. [In Russ.].
- Puthucheary Z.A., McPhail M.J., Hart N. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013; 310 (15): 1591–1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481.
- Lim S.L., Ong K.C., Chan Y.H., Loke W.C., Ferguson M., Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, re-admission and 3-year mortality. *Clin Nutr.* 2012; 31 (3): 345–350. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.001.
- Berger M.M., Pichard C. Feeding should be individualized in the critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2019; 25 (4): 307–313. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000625. PMID: 31145118.
- Khoroshilov I. E. A personalized approach to nutritional support for malnourished and overnourished patients. *Pharmateka.* 2018; 2 (355): 48–52. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.2.48-52. [In Russ.].
- Kostyuchenko L.N. Disturbances of trophological status and methods of their determination in patients with diseases of the digestive system. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2009; 6: 13–20. [In Russ.].
- Mourtzakis M., Wischmeyer P. Bedside ultrasound measurement of skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014; 17 (5): 389–395. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000088.
- Chiba T., Lloyd D.A., Bowen A., Condon-Meyers A. Ultrasonography as a method of nutritional assessment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989; 13 (5): 529–534. DOI: 10.1177/0148607189013005529. PMID: 2691712.
- Hendrickson N., Davison J., Schiller L., Willey M. Reliability and Validity of A-Mode Ultrasound to Quantify Body Composition. *J Orthop Trauma.* 2019; 33 (9): 472–477. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001498.
- Paris M., Mourtzakis M. Assessment of skeletal muscle mass in critically ill patients: considerations for the utility of computed tomography imaging and ultrasonography. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19 (2): 125–130. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000259.
- Mourtzakis M., Parry S., Connolly B., Puthucheary Z. Skeletal Muscle Ultrasound in Critical Care: A Tool in Need of Translation. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14 (10): 1495–1503. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-967PS.
- Formenti P., Umbrello M., Coppola S., Froio S., Chiunello D. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU *Ann Intensive Care.* 2019; 9 (1): 57. DOI: 10.1186/s13613-019-0531-x.
- Ong C., Lee J.H., Leow M.K.S., Puthucheary Z.A. Skeletal Muscle Ultrasonography in Nutrition and Functional Outcome Assessment of Critically Ill Children: Experience and Insights from Pediatric Disease and Adult Critical Care Studies *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41 (7): 1091–1099. DOI: 10.1177/0148607116683143.
- Mateos-Angulo A., Galán-Mercant A., Cuesta-Vargas A.I. Ultrasound Muscle Assessment and Nutritional Status in Institutionalized Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients.* 2019; 11 (6). pii: E1247. DOI: 10.3390/nu11061247.
- Jenkins N.D., Miller J.M., Buckner S.L., Cochrane K.C., Bergstrom H.C., Hill E.C., Smith C.M., Housh T.J., Cramer J.T. Test-Retest Reliability of Single Transverse versus Panoramic Ultrasound Imaging for Muscle Size and Echo Intensity of the Biceps Brachii. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41 (6): 1584–1591. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.01.017.
- Hasegawa Y., Yoshida M., Sato A., Fujimoto Y., Minematsu T., Sugama J., Sanada H. Temporal muscle thickness as a new indicator of nutritional status in older individuals. *Geriatr Gerontol Int.* 2019; 19 (2): 135–140. DOI: 10.1111/ggi.13570.
- Valente K.P., Silva N.M., Faioli A.B., Barreto M.A., Moraes R.A., Guandalini V.R. Thickness of the adductor pollicis muscle in nutritional assessment of surgical patients. *Einstein (Sao Paulo).* 2016; 14 (1): 18–24. DOI: 10.1590/S1679-45082016AO3596.
- Fivez T., Hendrickx A., Van Herpe T., Vlaeselaers D., Desmet L., Van den Berghe G., Mesotten D. An Analysis of Reliability and Accuracy of Muscle Thickness Ultrasonography in Critically Ill Children and Adults *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (7): 944–949. DOI: 10.1177/0148607115575033.
- Wilson D.V., Moorey H., Stringer H., Sahbudin I., Filer A., Lord J.M., Sapey E. Bilateral Anterior Thigh Thickness: A New Diagnostic Tool for the Identification of Low Muscle Mass? *J Am Med Dir Assoc.* 2019; 20 (10): 1247–1253.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.04.005.

Received 11.05.20

Фасциальная блокада мышцы, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер (клиническое наблюдение)

В. Х. Шарипова¹, И. В. Фокин¹, Ф. К. Саттарова², Ф. О. Парпибаев³

¹ Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, 100115 г. Ташкент, Чиланзарский р-н, ул. Фархад, д. 2

² Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100007, Паркентская ул., д. 51А

³ Больница им. Ибн Сина, Кувейт, 13115, г. Аль-Кувейт, Сабах медицинский район

Erector Spinae Plane Fascial Block in Multiple Rib Fractures (Case Report)

Visolat Kh. Sharipova¹, Ivan V. Fokin¹, Farida K. Sattarova², Farhod O. Parpibayev³

¹ Republican Research Centre for Emergency Medicine,

2 Farhad Str., Chilanzar district, 100115 Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Institute for Continuous Postgraduate Medical Education,

51A Parkentskaya Str., 100007 Tashkent, Uzbekistan

³ Ibn Sina Hospital,

Kuwait, 13115 Al-Kuwait, Sabah Medical Area

Для цитирования: В. Х. Шарипова, И. В. Фокин, Ф. К. Саттарова, Ф. О. Парпибаев. Фасциальная блокада мышцы, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 22–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-22-29> [На русск. и англ.]

For citation: Visolat Kh. Sharipova, Ivan V. Fokin, Farida K. Sattarova, Farhod O. Parpibayev. Erector Spinae Plane Fascial Block in Multiple Rib Fractures (Case Series). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (5): 22–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-22-29> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: повысить клиническую эффективность фасциальной блокады мышцы, выпрямляющей спину (МВС), при обезболивании пациентов со множественными переломами ребер.

Материалы и методы. Наблюдали 4-х пациентов с множественными переломами ребер, которым с целью обезболивания катетеризировали МВС в фасциальной плоскости с последующим длительным введением местного анестетика. Для оценки эффективности фасциальной блокады МВС использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) оценки боли, показатели продуктивности кашля и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), модифицированную 3-компонентную шкалу. Распространение местного анестетика (10% раствор лидокаина) и контраста (раствор юнигексола, 350 мг йода/мл) определяли методом компьютерной томографии и сопоставляли с данными регистрации снижения болевой чувствительности по уровням грудных позвонков.

Результаты. После выполнения фасциальной блокады МВС у пациентов с множественными переломами ребер отметили уменьшение боли по ВАШ в покое — на 3–4 балла и при кашле — на 3–6 баллов, увеличение показателей продуктивности кашля — на 1 балл и модифицированной 3-компонентной шкалы — на 1–3 балла. Отметили распространение раствора местного анестетика преимущественно в крациально-каудальном и в переднем направлении к пространству между поперечными отростками без выраженного растекания в латеральном и медиальном направлениях. Во всех 4 наблюдениях раствор местного анестетика и контраста распространился от кончика катетера в крациальном направлении на несколько уровней грудных позвонков дальше, чем в каудальном направлении.

Заключение. Фасциальная блокада МВС у пациентов с множественными переломами ребер является достаточно эффективным методом обезболивания. Выполнение катетеризации фасциальной плоскости МВС необходимо проводить на уровне позвонка, соответствующего нижележащему сломанному ребру. Полученные данные могут служить основанием для проведения дальнейших исследований с включением большего количества пациентов.

Ключевые слова: фасциальная блокада; мышца, выпрямляющая спину; обезболивание; множественные переломы ребер

Summary

The aim of the study: to improve the efficacy of erector spinae plane (ESP) fascial block for pain management in patients with multiple rib fractures.

Адрес для корреспонденции:

Иван Викторович Фокин
E-mail: vafanya@yandex.com

Correspondence to:

Ivan V. Fokin
E-mail: vafanya@yandex.com

Materials and methods. We observed 4 patients with multiple rib fractures who were treated with ESP fascial block with subsequent prolonged administration of local anesthetic for pain relief. To evaluate the efficacy of the ESP block, the visual analogue scale (VAS) for pain intensity, cough performance index and forced vital capacity (FVC), as well as a modified 3-item scale were used. The distribution of local anesthetic (10% lidocaine solution) and contrast (iohexol solution, 350 mg iodine/ml) media was analyzed by computed tomography and correlated with the data on reduced pain perception according to the thoracic vertebrae (Th) levels.

Results. After the ESP block in patients with multiple rib fractures, we found a decrease in VAS pain intensity at rest by 3–4 points and on coughing by 3–6 points, an increase in cough performance by 1 point and in the modified 3-item scale by 1–3 points. The distribution of the local anesthetic solution was registered mainly in the cranial-caudal and anterior direction to the intertransversal space without significant leakage in lateral and medial directions. In all 4 cases the local anesthetic and contrast media spread from the catheter tip cranially several levels of thoracic vertebrae farther than in caudal direction.

Conclusion. ESP block in patients with multiple rib fractures is a reasonably effective method of pain relief. Catheterization of the fascial plane of erector spinae muscle should be performed at the level of vertebra corresponding to the underlying fractured rib. The data obtained may serve as a basis for further studies with more patients included.

Keywords: *fascial block; erector spinae muscle; analgesia; multiple rib fractures*

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-22-29>

Введение

В 2016 г. Фореро М. с соавт. впервые опубликовали данные о применении новой методики аналгезии грудной клетки, дав ей название «Erector Spine Plane block» [1]. Мы предложили использовать перевод данного термина с некоторыми дополнениями, который звучит как «фасциальная блокада мышцы, выпрямляющей спину (МВС)». На сегодняшний день фасциальная блокада МВС применяется как метод обезболивания не только грудной клетки, но и всего туловища [2–5]. Эта методика показана не только для достаточно эффективного обезболивания пациентов со множественными переломами ребер [6], но и как альтернатива эпидуральной и паравертебральной блокаде [7, 8].

В литературе описаны два основных направления изучения этого метода обезболивания. Во-первых, исследуется распространение красителя после выполнения фасциальной блокады МВС при секции и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) с контрастированием. Данные подобных исследований противоречивы. Одни исследователи отмечают прохождение раствора красителя или контраста к центральным ветвям и корешкам спинальных нервов [1, 9], тогда как Иванусик с соавт. показывают, что распространения красителя к центральным ветвям спинальных нервов не происходит [10].

Во-вторых, оценивают эффекты фасциальной блокады МВС с введением раствора местного анестетика и контраста, выполненной по различным показаниям, с последующим изучением данных МРТ или КТ [11–13].

Мы не обнаружили как описаний оценки эффективности фасциальной блокады МВС по

Introduction

In 2016, Forero M. et al. first published data on using a new chest analgesia technique, erector spinae plane block [1]. We prefer using slightly modified name for it, which is «erector spinae ESP fascial block». Currently, the ESP fascial block is used not only for chest, but also for the other body parts analgesia [2–5]. This technique is indicated for effective analgesia in multiple rib fractures and as an alternative to the epidural and paravertebral blocks [7, 8].

Researchers investigating this technique mainly focus on two aspects. Firstly, the dye distribution after ES muscle fascial block during dissection and based on contrast-enhanced MRI and CT has been studied. The results of research are controversial. According to several reports, the dye or contrast could spread involving ventral rami and spinal nerve roots [1, 9], while Ivanusic et al. showed no spread of dye to the ventral rami of spinal nerves [10].

Secondly, the effects of ESP fascial block with local anesthetic or contrast injection and subsequent study of MRI or CT data have been assessed [11–13].

We could not identify any efficacy assessment of ESP fascial block using VAS, spirometry parameters and cough performance as well as attempts to compare the pain intensity and tomographic data visualizing the spreading of local anesthetic and contrast after their injection through the preinstalled catheter rather than through needle.

Aim of the study: to improve the clinical efficacy of the ESP fascial block for analgesia in patients with multiple rib fractures.

Materials and Methods

The study was performed in the surgical and CT departments of the Republican scientific center for emergency medical care (Tashkent, Uzbekistan). Four patients

визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показателям функции внешнего дыхания и продуктивности кашля, так и попыток сопоставления выраженности боли с томографическими данными визуализации распространения местного анестетика и контраста после их введения через ранее установленный катетер, а не через иглу.

Цель исследования — повысить клиническую эффективность фасциальной блокады МВС при обезболивании пациентов с множественными переломами ребер.

Материал и методы

Исследование провели на базе Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи в операционно-анестезиологическом отделении и отделении компьютерной томографии (г. Ташкент, Узбекистан). В него включили 4-х пациентов (3 мужчины, 1 женщина) с основным диагнозом: закрытая травма грудной клетки, множественные переломы ребер. Все пациенты были в ясном сознании и дали согласие на проведение продленной фасциальной блокады МВС с целью обезболивания и последующее выполнение КТ грудной клетки с контрастированием. Обследовали: женщину 53 лет с переломами V–VI–VII ребер слева по средней подмышечной линии со смещением костных отломков (П1); мужчину 42 лет с переломами II–III–IV–V ребер слева по передней подмышечной линии и левой лопатки (П2); мужчину 48 лет с переломами III–IV–V ребер по задней подмышечной линии и VI–VII ребер по лопаточной линии справа со смещением костных отломков (П3); мужчину 66 лет с переломами VIII–IX–X ребер справа по средней подмышечной линии со смещением костных отломков (П4).

После поступления пациентов в клинику назначали стандартное системное обезболивание, включающее инъекционные НПВС с кратностью приема от 2 до 3 раз в сутки и наркотические аналгетики при болях сильной интенсивности. Во всех случаях наркотический аналгетик не вводили за 6 часов до или в течение выполнения блокады.

У каждого пациента в первые сутки поступления в условиях палаты пробуждения под стандартным мониторингом (АД, Рs, SpO₂) в положении сидя выполняли катетеризацию фасциальной плоскости МВС под ультразвуковым контролем. В асептических условиях под местной анестезией с ультразвуковой навигацией кончик иглы Туохи 18G подводили к поперечному отростку, после определения фасциальной плоскости между ВМС и поперечными отростками одновременно с введением 1–2 мл физиологического раствора вводили катетер 20 G в краниальном направлении на 4–5 см. В каждом случае катетеризацию на стороне повреждения проводили на 3 см латеральней от срединной линии, на 1 поперечный отросток выше или ниже, а также на уровне крайнего нижнего сломанного ребра: П1 — VTh 6; П2 — VTh 5; П3 — VTh 8; П4 — VTh 10. Через катетер вводили раствор в объеме 20 мл, который состоял из местного анестетика лидокаина 10% — 2 мл, дексаметазона 0,4% — 1 мл, контрастного препарата юнгексола (350 мг йода/мл) — 3 мл и 0,9% NaCl

(3 males and 1 female) diagnosed with blunt chest trauma and multiple rib fractures were enrolled. All patients were fully conscious and gave their consent for a prolonged ESP fascial block for analgesia and subsequent contrast-enhanced chest CT. The study participants were a 53-year-old woman with V–VI–VII rib fractures along the left midaxillary line with displacement of bone fragments (Pt1); a 42-year-old man with II–III–IV–V rib fractures along the left anterior axillary line and left scapular line (Pt2); a 48-year-old man with III–IV–V rib fractures along the posterior axillary line and VI–VII rib fractures along the right scapular line with bone fragments displacement (Pt3); a 66-year-old man with VIII–IX–X rib fractures along the right midaxillary line with bone fragments displacement (Pt4).

After admission to the clinic, patients were prescribed standard systemic analgesia, including injections of NSAIDs 2–3 times per day and narcotic analgesics for severe pain. In all cases, no narcotic analgesics were injected 6 hours before or during the block.

On the first day of admission, each patient in the post anesthesia care unit with conventional monitoring (BP, pulse, SpO₂) underwent catheterization of the fascial plane of the ES muscle under ultrasonic control in the sitting position. In aseptic conditions, under local anesthesia with ultrasonic guidance, the Tuohy 18G needle tip was advanced to the transverse process; after the fascial plane between the ES muscle and transverse process was determined, a 20 G catheter was introduced for 4–5 cm cranially simultaneously with the injection of 1–2 ml of normal saline. In each case, the catheterization on the affected side was performed 3 cm laterally from the midline, 1 transverse process above or below, as well as at the level of the lowest broken rib: in Pt1 — Th6; Pt2 — Th5; Pt3 — Th8; Pt4 — Th10. Twenty ml of mixture containing local anesthetic lidocaine 10% (2 ml), dexamethasone 0.4% (1 ml), Iohexol contrast media (350 mg iodine/ml, 3 ml), and 0.9% NaCl (normal saline) (14 ml) was injected through the catheter. After completion of all stages of the study, an elastomeric pump was connected to the catheter to administer a solution of local lidocaine anesthetic 1% (250 ml) at a rate of 5 ml/h for 2 days to ensure a prolonged anesthesia.

Before and an hour after the block, the subjective level of pain at rest and on coughing using the VAS, reduction of cutaneous pain perception along the scapular line in the caudal and cranial direction along the respective vertebrae using pin prick test were assessed.

To study the respiratory parameters before and an hour after the block, each patient underwent spirometry with registration of forced vital capacity (FVC) reported as percentage of predicted values based on patient's gender, age, height, and weight. FVC was measured using the CONTEC Spirometer SP10BT portable device in a sitting position. The changes in modified PIC Score were also evaluated. The PIC Score integrates VAS scores at rest, cough performance and maximal inspiratory volume during incentive spirometry. The PIC Score was first introduced into clinical practice at Welspun Clinic, Erk, Pennsylvania, USA in 2014. Our modified 3-item scale also included VAS assessment of pain intensity at rest and cough performance, but the maximal inspiratory volume was replaced by FVC, which better represents the lung biomechanical properties. The patients' condition was assessed over time using the total score combining the

Таблица 1. Модифицированная 3-компонентная шкала.
Table 1. Modified 3-item score.

Pain VAS, points	Spirometry FVC, points (% of predicted)	Cough performance, points
3* mild	4 (>80)	3 heavy
2** moderate	3 (60–80)	2 mild
1*** strong	2 (40–59)	1 absent
	1 (<40)	

Note. * — corresponds to VAS 1–4; ** — corresponds to VAS 5–7; *** — corresponds to VAS 8–10.

Примечание. Для табл. 1, 2: VAS — ВАШ; FVC — ФЖЕЛ; points — баллы; cough — кашель; performance — продуктивность кашля; pain — боль; of predicted — от должного; mild — слабая; moderate — средняя; strong/heavy — сильная/-ый; absent — отсутствует. * — соответствует ВАШ 1–4; ** — соответствует ВАШ 5–7; *** — соответствует ВАШ 8–10.

(физиологического раствора) — 14 мл. После завершения всех этапов исследования для продленного обезболивания к катетеру подключали эластомерную помпу для введения раствора местного анестетика лидокаина 1% — 250 мл со скоростью 5 мл/ч в течение 2-х суток.

До выполнения и через час после выполнения блокады у пациентов оценивали субъективный уровень боли по ВАШ в покое и при кашле, и степень снижения кожной болевой чувствительности по лопаточной линии в каудальном и краиальном направлении вдоль соответствующих позвонков, посредством булавочного укола.

Для изучения биомеханики внешнего дыхания до и через час после проведения блокады каждому больному выполняли спирометрию с регистрацией форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в процентном отношении от должной для пола, возраста, роста и веса пациента. Измерение ФЖЕЛ проводили на портативном аппарате фирмы «CONTEC» Spirometer SP10BT в сидячем положении. Оценивали также динамику показателей модифицированной нами шкалы PIC Score. Шкала — PIC Score — интегрирует показатели баллов ВАШ в покое, продуктивность кашля и объем максимального вдоха с применением аппарата для побудительной спирометрии. Впервые PIC Score была внедрена в клиническую практику в клинике Велспан, Ерк, Пенсильвания, США в 2014 г. Модифицированная нами 3-компонентная шкала также включает в себя оценку боли по ВАШ в покое и продуктивности кашля, но вместо объема максимального вдоха, в ней представлена ФЖЕЛ, так как этот показатель полнее отражает биомеханику легких. Состояние пациента в динамике оценивали по сумме баллов 3-х блоков показателей. Размерность шкалы варьирует от 3 до 10 баллов, причем 10 баллов является целевым значением для пациента (табл. 1).

Для изучения распространения местного анестетика в фасциальной плоскости МВС через 30 минут после введения раствора контраста и местного анестетика больному выполняли мультислайсную КТ грудной клетки на аппарате Siemens Somatom Perspective в спиральном режиме с шириной среза 2 мм и последующей мультипланарной и 3D реконструкцией. Анализ распространения раствора контраста и местного анестетика проводил врач КТ с многолетним стажем работы. На полученных КТ сканах регистрировали максимальное каудальное и краиальное распространение рентгеноконтрастного раствора по отношению к позвонкам вдоль МВС, отмечали преимущественное направление распространения контрастного раствора. Анализи-

three above-mentioned ones. The score range varied from 3 to 10 points, with 10 points being the target value for the patient (Table 1).

To study the spread of local anesthetic in the fascial plane of the ES muscle 30 minutes after the injection of contrast media and local anesthetic, the patients underwent a multislice chest CT scan on Siemens Somatom Perspective in a spiral mode (slice width 2 mm) and subsequent multiplanar and 3D reconstruction. The analysis of contrast media and local anesthetic distribution was performed by an experienced CT specialist. Maximum caudal and cranial spread of X-ray contrast solution in relation to vertebrae was registered on the obtained CT scans along the ES muscle, and the prevailing direction of contrast media distribution was noted. The distribution of contrast media and local anesthetic to the space between transverse processes was also analyzed.

Results and Discussion

In all cases, we noted a decrease in pain intensity by VAS both at rest and on coughing in an hour after the ESP fascial block (Table 2). None of the patients required additional narcotics after the block.

Reduction of pain intensity at rest and in cough after the ESP fascial block was found in other studies as well. Thus, in one of the first descriptions of the block made by Hamilton et al. [6], a patient with multiple rib fractures and numerical rating score (NRS) of pain 6 out of 10 at rest and 10 out 10 on movements, had these scores reduced to 0 and 1, respectively, after the procedure. Another paper presented 3 patients with rib fractures who underwent the ESP fascial block resulting into significant reduction of pain intensity in the area of fractured ribs at rest and on movements in all 3 patients [14]. A retrospective cohort study by Adhikari et al. corresponding to these data reported 79 patients with multiple rib fractures who exhibited ESP fascial block [15]. The authors showed that in the first 3 hours after the block the pain intensity on NRS decreased by 39%.

Cough performance improved in all 4 patients (Table 2). FVC slightly improved only in the first two cases, in the third case it remained unchanged and in Pt4 it even slightly decreased. The ambiguous FVC changes were probably related not only to the pain impact but also to the altered respiration mechanics in general [16, 17]. This suggestion was confirmed by Adhikari et al., who noted an increase

Таблица 2. Динамика клинических данных у пациентов с множественными переломами ребер.
Table 2. Clinical parameters changes in patients with multiple rib fractures.

Parameter	Values before and after the ESP fascial block							
	Pt 1		Pt 2		Pt 3		Pt 4	
	before	after 1 h	before	after 1 h	before	after 1 h	before	after 1 h
VAS at rest, points	5	1	4	1	3	0	5	2
VAS on coughing, points	10	4	10	6	10	6	8	5
Cough performance, points	1	2	2	3	2	3	2	3
FVC (%)	34	41	40	47	60	60	48	45
3-item score, points	4	7	7	8	8	9	6	8

Примечание. Parameter — параметр; at rest — в покое; on coughing — при кашле; values before and after the ESP fascial block — значения до и после блокады фасциальной плоскости МВС; Pt — пациент.

ровали также распространение раствора контраста и местного анестетика в пространство между по-перечными отростками.

Результаты и обсуждение

Во всех случаях отмечали снижение болевой интенсивности по ВАШ как в покое, так и при кашле через час после выполнения фасциальной блокады МВС (табл. 2). Ни одному из пациентов после выполнения блокады не потребовалось введения наркотического анальгетика.

Уменьшение интенсивной боли в покое и при кашле после блокады фасциальной плоскости МВС отмечено и в других исследованиях. Так, в одном из первых описаний Гамильтоном с соавт. [6] выполнения блокады фасциальной плоскости МВС больному с множественными переломами ребер и показателями боли по цифровой рейтинговой шкале в покое — 6 из 10 и при движении — 10 из 10, отмечено снижение этих показателей до 0 и 1, соответственно. В другой статье описаны 3 пациента с переломами ребер, которым выполнена фасциальная блокада МВС, после которой у всех 3-х пациентов отмечалось значительное снижение болевой интенсивности в области переломов ребер в покое и при движении [14]. С этими данными согласуется ретроспективное когортное исследование Адхикири и соавт. [15], где описываются 79 пациентов с множественными переломами ребер, которым выполнялась фасциальная блокада МВС. Авторы показали, что в первые 3 часа после блокады интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале снижается на 39%.

Показатели продуктивности кашля улучшились у всех 4-х пациентов (табл. 2). ФЖЕЛ незначительно улучшалась только в первых двух случаях, в третьем случае — оставалась на прежнем уровне, а в четвертом — даже незначительно снижалась. Неочевидная динамика ФЖЕЛ была, вероятно, связана не только с болевым компонентом, но и с изменением механики дыхания в целом [16, 17]. Это мнение подтверждается исследованием Адхикири с соавт., которые у пациентов с множественными переломами ребер отмечают увеличение объема вдоха при побудительной спирометрии в сред-

in inspiration volume by an average of 545 ml (95% CI, 319, 770 ml) during incentive spirometry in patients with multiple rib fractures, however, only after 24 hours and later [15].

The use of scales such as PIC Score or a modified 3-item scale in practice allows tracking the changes of patient condition and getting unbiased treatment results [16–18].

The modified 3-item score of the general patient assessment, presented in Table 1, indicate positive clinical changes evident in the first hour after the ESP fascial block.

In all cases, the chest CT scans showed that the contrast media and local anesthetic spread not only in one fascial plane related to the ES muscle. Contrast media and local anesthetic were predominantly deposited in the thickness of ES muscle spreading along in cranial and caudal direction without noticeable lateral and medial leakage (Fig. a). The local anesthetic also spread anteriorly to the transverse processes and deposited mainly near the tip of the catheter, covering from 2 to 5 segments (Fig. b).

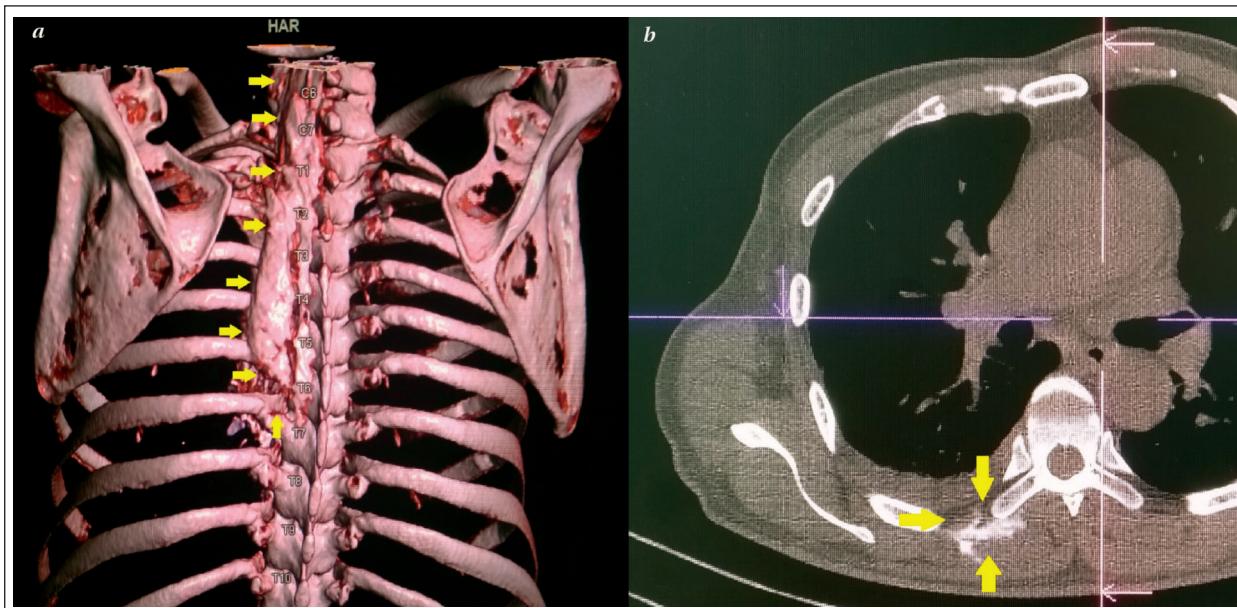
There was a trend in association of pattern of the contrast media and local anesthetic solution distribution as determined by chest CT with a pain perception at various vertebral levels (Table 3).

All patients noted a wider range of reduction in pain perception (yellow zone in Table 3), which is essential when multiple rib fractures at different levels are present.

Reduced pin prick pain perception in all four patients was 2 levels farther than the distribution area of contrast media and local anesthetic anteriorly between transverse processes (comparison of yellow and green zones in Table 3).

The greater coverage of levels of pain perception reduction may be due to the time difference between the two study stages. The CT scan was performed 30 minutes after the contrast media and local anesthetic injection, and the pain perception study was done an hour after the solution was introduced. Thus, the spread of local anesthetic in cranial and caudal directions took an hour.

In the first patient (Pt1), according to the recommendations of Forero M. et al. [1], we performed a fascial plane puncture at the level of the thoracic vertebrae corresponding to the middle of the dam-



Компьютерная томография с контрастированием.

Contrast-enhanced computed tomography.

Note. *a* — 3D model, yellow arrows show distribution of contrast media and local anesthetic; *b* — Yellow arrows show distribution of contrast media and local anesthetic anteriorly into the intertransversal space.

Примечание. *a* — 3D моделирование, желтыми стрелками показано распространение раствора контраста и местного анестетика; *b* — желтыми стрелками показано распространение раствора контраста и местного анестетика в переднем направлении к пространству между поперечными отростками позвонков.

нем на 545 мл (ДИ 95%: 319, 770 мл), но только в более поздние сроки, начиная с 24 часов [15].

Применение в лечебной практике таких шкал, как PIC Score или модифицированной 3-компонентной шкалы позволяет проследить динамику состояния пациентов и объективизировать результаты лечения [16–18].

Данные модифицированной 3-компонентной бальной шкалы оценки состояния больного, представленные в табл. 1, указывают на положительную клиническую динамику уже в первый час после блокады фасциальной плоскости МВС.

На КТ грудной клетки раствор контраста и местного анестетика во всех случаях распространялся не только в одной фасциальной плоскости по отношению к МВС. Большая часть раствора контраста и местного анестетика локализовалась в толще МВС с преимущественным распространением вдоль этой мышцы в краинальном и каудальном направлении, без выраженного растекания в латеральном и медиальном направлении (рис. *a*). Местный анестетик распространялся также в переднем направлении к поперечным отросткам и локализовался преимущественно около кончика катетера, захватывая при этом от 2 до 5 сегментов (рис. *b*).

Характеристику распространения раствора контраста и местного анестетика по данным КТ грудной клетки сопоставили с его влияни-

aged ribs and observed predominantly cranial spread of local anesthetic. Based on these data, we have decided to place the catheter at the level of the underlying damaged rib and below in the future.

We noticed that in all 4 cases, the contrast media of local anesthetic predominantly spread in the cranial direction from the tip of the catheter 1–2 levels farther than in the caudal direction, which should be taken into account when performing the catheterization.

The limitation of our case series was the small sample volume and limited time for the assessment of clinical efficacy of the ESP fascial block (1 hour). The short duration of the study might have prevented the identification of significant changes in respiratory function. To eliminate these limitations, it is necessary to increase the sample size and modify the study structure.

Conclusion

The ESP fascial block for the anesthesia of patients with multiple rib fractures reduces the severity of pain assessed by VAS at rest and on coughing by more than 50% and increases the cough performance one hour after the performance, which is accompanied by an increase in score on a modified three-item scale despite the lack of FVC changes.

The results of the case series confirm the clinical efficacy of this technique and support further study of the efficacy of the ESP fascial block in patients with multiple rib fractures.

Таблица 3. Сопоставление результатов действия местного анестетика и компьютерной томографии с контрастированием.

Table 3. Linking between the local anesthetic efficacy and contrast-enhanced CT scan findings.

Level	Pt1		Pt2		Pt3		Pt4		Level
C6									C6
C7									C7
Th1									Th1
Th2									Th2
Th3				*					Th3
Th4		*			x				Th4
Th5									Th5
Th6		x							Th6
Th7						*			Th7
Th8					x				Th8
Th9							*		Th9
Th10							x		Th10
Th11									Th11
Th12									Th12

Note. Grey — fractured rib; yellow — reduced pain perception; light blue — distribution of local anesthetic solution in cranial and caudal direction along the ES muscle; green — distribution of the local anesthetic solution anteriorly between the transverse processes. x — the level of fascial plane catheterization of the ES muscle; * — placement of the catheter tip.

Примечание. Level — уровень; серый — переломы ребер; желтый — уменьшение болевой чувствительности; голубой — распространение раствора местного анестетика в краинальном и каудальном направлении вдоль МВС; зеленый — распространение раствора местного анестетика кпереди между поперечными отростками. x — уровень катетеризации фасциальной плоскости МВС; * — уровень расположения кончика катетера.

ем на уровень болевой чувствительности по отношению к позвонкам (табл. 3).

У всех пациентов отметили широкий охват снижения болевой чувствительности (желтая зона в табл. 3), что имеет существенное значение при большом количестве переломов ребер на различных уровнях.

Снижение болевой чувствительности к булавочному уколу у всех четырех пациентов на 2 уровня превышало уровень распространения контрастного раствора местного анестетика в переднем направлении между поперечными отростками (сравнение желтой и зеленой зон в табл. 3).

Больший охват уровней снижения болевой чувствительности, возможно, связан с разницей по времени проведения двух этапов исследования. КТ проводили через 30 минут после введения раствора контраста и местного анестетика, а контроль болевой чувствительности — через час после введения раствора. Таким образом, распространение местного анестетика в краинальном и каудальном направлениях продолжалось в течение часа.

У первого пациента (П1), согласно рекомендациям Forero M. с соавт. [1], мы провели пункцию фасциальной плоскости на уровне грудного позвонка соответствующего середине поврежденных ребер и получили преимущественное распространение местного анестетика в краинальном направлении. Учитывая эти данные, в последующих случаях мы решили устанавливать катетер на уровне нижележащего поврежденного ребра и ниже.

Отметили, что во всех 4-х случаях контрастный раствор местного анестетика преимущественно распространялся в краинальном направлении от кончика катетера на 1–2 уровня дальше, чем в каудальном направлении, что следует учитывать при выполнении катетеризации.

Ограничением выполненного клинического наблюдения явились малый объем выборки и ограничение времени оценки клинической эффективности блокады МВС одним часом. Непродолжительность исследования, возможно, не позволила выявить существенных изменений функции внешнего дыхания. Для устранения приведенных ограничений необходимо увеличение объема выборки и изменение структуры исследования.

Заключение

Фасциальная блокада МВС при обезболивании пациентов с множественными переломами ребер уменьшает выраженность боли по ВАШ в покое и при кашле более, чем на 50%, и увеличивает продуктивность кашля через час после ее выполнения, что сопровождается увеличением суммы баллов по модифицированной трехкомпонентной шкале, несмотря на отсутствие динамики показателей ФЖЕЛ.

Результаты клинического наблюдения подтверждают клиническую эффективность данного метода и являются основанием для дальнейшего изучения эффективности фасциальной блокады МВС у пациентов с множественными переломами ребер.

Литература

- Forero M, Adhikary S.D., Lopez H, Tsui C, Chin K.J. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2016; 41 (5): 621–627. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000451. PMID: 27501016.
- Maria B.L., Alvaro G.C., Jose M.L., Enrique D.S., Carlos L.C., Francisco P.S. Erector Spinae Block. A narrative review. *Central Eur J Clin Res.* 2018; 1 (1): 28–39. DOI: 10.2478/cejcr-2018-0005. PMID: 30292068.
- Tulgar S., Selvi O., Ozer Z. Clinical experience of ultrasound guided single and bi-level erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing thoracotomy. *Journal of Clinical Anesthesia* 2018; 50: 22–23. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.06.034. PMID: 29940470.
- Chin K.J., Adhikary S.D., Sarwani N., Forero M. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia*. 2017; 72: 452–460. DOI: 10.1111/anae.13814. PMID: 28188621.
- Chung K., Kim E.D. Continuous erector spinae plane block at the lower lumbar level in a lower extremity complex regional pain syndrome patient. *J Clin Anesth* 2018; 48: 30–31. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.04.012. PMID: 29727760.
- Hamilton D.L., Manickam B. Erector spinae plane block for pain relief in rib fractures. *Br J Anaesth.* 2017; 118 (3): 474–475. DOI: 10.1093/bja/aew013. PMID: 28203765.
- Venkatesan T., Hillen E., Sanjib A. An update on regional analgesia for rib fractures. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018. 31 (5): 601–607. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000637. PMID: 30020155.
- Forero M., Rajarathnam M., Adhikary S., Chin K.J. Continuous Erector Spinae Plane Block for Rescue Analgesia in Thoracotomy After Epidural Failure: A Case Report. *A case reports.* 2017; 8 (10): 254–256. PMID: 28252539. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000478.
- Adhikary S.D., Bernard S., Lopez H., Chin K.J. Erector spinae plane block versus retrolaminar block: a magnetic resonance imaging and anatomical study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2018; 43: 756–762. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000798. PMID: 29794943.
- Ivanusic J., Konishi Y., Barrington M.J. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43: 567–571. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000789. PMID: 29746445.
- Tulgar S., Balaban O. Spread of local anesthetic in erector spine plane block at thoracic and lumbar levels. *Reg Anesth Pain Med.* 2019; 44: 134–135. DOI: 10.1136/rappm-2018-000027. PMID: 30640667.
- Forero M., Rajarathnam M., Adhikary S.D., Chin K.J. Erector spinae plane block for the management of chronic shoulder pain: a case report. *Can J Anesth.* 2018; 65: 288–293. DOI: 10.1007/s12630-017-1010-1. PMID: 29134518.
- Schwartzmann A., Peng P., Maciel M.A., Forero M. Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. *Can J Anaesth.* 2018; 65 (10): 1165–1166. DOI: 10.1007/s12630-018-1187-y. PMID: 30076575.
- Lufit J., Mantuani D., Herring A.A., Dixon B., Clattenburg E., Nagdev A. Successful emergency pain control for posterior rib fractures with ultrasound-guided erector spinae plane block. *Am J Emerg Med.* 2018; 36 (8): 1391–1396. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.12.060. PMID: 29301653.
- Adhikary S.D., Liu W.M., Fuller W.M., Cruz-Eng H., Chin K.J. The effect of erector spinae plane block on respiratory and analgesic outcomes in multiple rib fractures: a retrospective cohort study. *Anesthesia*. 2019; 74: 585–593. DOI: 10.1111/anae.14579. PMID: 30740657.
- Witt C.E., Bulger E.M. Comprehensive approach to the management of the patient with multiple rib fractures: a review and introduction of a bundled rib fracture management protocol. *Trauma Surgery & Acute Care Open* 2017; 2 (1): e000064. DOI: 10.1136/tsaco-2016-000064. PMID: 29766081.
- Todd S.R., McNally M.M., Holcomb J.B., Kozar R.A., Kao L.S., Gonzalez E.A., Cocanour C.S., Vercruyse G.A., Lygas M.H., Brasseaux B.K., Moore A.F. A multidisciplinary clinical pathway decreases rib fracture-associated infectious morbidity and mortality in high-risk trauma patients. *Am J Surg.* 2006; 192: 806–811. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.048. PMID: 17161098.
- Martin T.J., Eltorai A.S., Dunn R., Varone A., Joyce M.F., Kheirbek T., Adams C., Eltorai A.E. Clinical management of rib fractures and methods for prevention of pulmonary complications: A review. *Injury*. 2019. 50 (6): 1159–1165. DOI: 10.1016/j.injury.2019.04.020. PMID: 31047683.

Поступила 04.06.20

References

- Forero M, Adhikary S.D., Lopez H, Tsui C, Chin K.J. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2016; 41 (5): 621–627. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000451. PMID: 27501016.
- Maria B.L., Alvaro G.C., Jose M.L., Enrique D.S., Carlos L.C., Francisco P.S. Erector Spinae Block. A narrative review. *Central Eur J Clin Res.* 2018; 1 (1): 28–39. DOI: 10.2478/cejcr-2018-0005. PMID: 30292068.
- Tulgar S., Selvi O., Ozer Z. Clinical experience of ultrasound guided single and bi-level erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing thoracotomy. *Journal of Clinical Anesthesia* 2018; 50: 22–23. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.06.034. PMID: 29940470.
- Chin K.J., Adhikary S.D., Sarwani N., Forero M. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia*. 2017; 72: 452–460. DOI: 10.1111/anae.13814. PMID: 28188621.
- Chung K., Kim E.D. Continuous erector spinae plane block at the lower lumbar level in a lower extremity complex regional pain syndrome patient. *J Clin Anesth* 2018; 48: 30–31. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.04.012. PMID: 29727760.
- Hamilton D.L., Manickam B. Erector spinae plane block for pain relief in rib fractures. *Br J Anaesth.* 2017; 118 (3): 474–475. DOI: 10.1093/bja/aew013. PMID: 28203765.
- Venkatesan T., Hillen E., Sanjib A. An update on regional analgesia for rib fractures. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018. 31 (5): 601–607. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000637. PMID: 30020155.
- Forero M., Rajarathnam M., Adhikary S., Chin K.J. Continuous Erector Spinae Plane Block for Rescue Analgesia in Thoracotomy After Epidural Failure: A Case Report. *A case reports.* 2017; 8 (10): 254–256. PMID: 28252539. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000478.
- Adhikary S.D., Bernard S., Lopez H., Chin K.J. Erector spinae plane block versus retrolaminar block: a magnetic resonance imaging and anatomical study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2018; 43: 756–762. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000798. PMID: 29794943.
- Ivanusic J., Konishi Y., Barrington M.J. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43: 567–571. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000789. PMID: 29746445.
- Tulgar S., Balaban O. Spread of local anesthetic in erector spine plane block at thoracic and lumbar levels. *Reg Anesth Pain Med.* 2019; 44: 134–135. DOI: 10.1136/rappm-2018-000027. PMID: 30640667.
- Forero M., Rajarathnam M., Adhikary S.D., Chin K.J. Erector spinae plane block for the management of chronic shoulder pain: a case report. *Can J Anesth.* 2018; 65: 288–293. DOI: 10.1007/s12630-017-1010-1. PMID: 29134518.
- Schwartzmann A., Peng P., Maciel M.A., Forero M. Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. *Can J Anaesth.* 2018; 65 (10): 1165–1166. DOI: 10.1007/s12630-018-1187-y. PMID: 30076575.
- Lufit J., Mantuani D., Herring A.A., Dixon B., Clattenburg E., Nagdev A. Successful emergency pain control for posterior rib fractures with ultrasound-guided erector spinae plane block. *Am J Emerg Med.* 2018; 36 (8): 1391–1396. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.12.060. PMID: 29301653.
- Adhikary S.D., Liu W.M., Fuller W.M., Cruz-Eng H., Chin K.J. The effect of erector spinae plane block on respiratory and analgesic outcomes in multiple rib fractures: a retrospective cohort study. *Anesthesia*. 2019; 74: 585–593. DOI: 10.1111/anae.14579. PMID: 30740657.
- Witt C.E., Bulger E.M. Comprehensive approach to the management of the patient with multiple rib fractures: a review and introduction of a bundled rib fracture management protocol. *Trauma Surgery & Acute Care Open* 2017; 2 (1): e000064. DOI: 10.1136/tsaco-2016-000064. PMID: 29766081.
- Todd S.R., McNally M.M., Holcomb J.B., Kozar R.A., Kao L.S., Gonzalez E.A., Cocanour C.S., Vercruyse G.A., Lygas M.H., Brasseaux B.K., Moore A.F. A multidisciplinary clinical pathway decreases rib fracture-associated infectious morbidity and mortality in high-risk trauma patients. *Am J Surg.* 2006; 192: 806–811. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.048. PMID: 17161098.
- Martin T.J., Eltorai A.S., Dunn R., Varone A., Joyce M.F., Kheirbek T., Adams C., Eltorai A.E. Clinical management of rib fractures and methods for prevention of pulmonary complications: A review. *Injury*. 2019. 50 (6): 1159–1165. DOI: 10.1016/j.injury.2019.04.020. PMID: 31047683.

Received 04.06.20

Выбор препарата инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей

В. В. Лазарев^{1,2}, Ж. Д. Сулайманова^{1,2}, Л. Е. Цыпин^{1,2}, Г. П. Брюсов², Т. В. Еряшева²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского
университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 119537, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117

Choice of Drug for Intravenous Fluid Therapy in the Early Postoperative Period in Children

Vladimir V. Lazarev^{1,2}, Zhanara D. Sulaimanova^{1,2},
Leonid E. Tsypin^{1,2}, Gleb P. Brusov², Tatiana V. Eryasheva²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russia

² Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University,
117 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow, Russia

Для цитирования: В. В. Лазарев, Ж. Д. Сулайманова, Л. Е. Цыпин, Г. П. Брюсов, Т. В. Еряшева. Выбор препарата инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей. Общая реаниматология. 2020; 16 (5): 30–36.
<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-30-36> [На русск. и англ.]

For citation: Vladimir V. Lazarev, Zhanara D. Sulaimanova, Leonid E. Tsypin, Gleb P. Brusov, Tatiana V. Eryasheva. Choice of Drug for Intravenous Fluid Therapy in the Early Postoperative Period in Children. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology* 2020; 16 (5): 30–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-30-36> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Выбор препарата стартовой инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде актуален с позиции клинической эффективности, определяющей также и экономическую целесообразность комплекса лечебных мероприятий.

Цель исследования. Сравнительная оценка сукцинатсодержащего раствора и раствора 0,9% NaCl в качестве препарата стартовой инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей.

Материалы и методы. Провели проспективное рандомизированное исследование методом случайной выборки у 43 пациентов с оценкой по ASA II–III после плановых хирургических вмешательств, длительностью 1–3 часа. В 1-й группе «N», (n=23) дети в раннем послеоперационном периоде (в течение 3 ч после операции) получали непрерывную инфузию раствора 0,9% NaCl, во 2-й группе «R», (n=20) — инфузию в режиме 2,3 (1,6; 2,8) сукцинатсодержащим раствором. Межгрупповое и внутригрупповое различие на этапах исследования оценивали по динамике водно-электролитного и кислотно-основного состояния (КОС), основного обмена и значений фазового угла — расчетного интегрального показателя состояния мембранных структур. Данные регистрировали на 5 этапах исследования: 1 — сразу при поступлении в ОРИТ (исходные данные), 2 — через 60 минут, 3 — через 90 минут, 4 — через 120 минут, 5 — через 180 минут от момента поступления в ОРИТ.

Результаты. Концентрация калия в плазме крови значимо различалась между группами через 60 ($p=0,01$) и 180 минут ($p=0,04$) после начала инфузии препаратов. В группе N на 2-м этапе отмечали снижение показателя на 7%, а в группе R увеличение на 2,1%, по отношению к исходному значению. К концу исследования концентрация калия снижалась в группе N на 6,9% и в группе R — на 6,5%. Внутригрупповые различия были значимы в группе N на 2-м ($p=0,02$) и 5-м ($p=0,01$) этапах. В группе R ни на одном этапе не выявили значимых различий от исходных значений. Во всех случаях значения показателя находились в пределах референсных значений. В группе N на 2-м этапе содержание натрия достоверно повышалось от значений 1-го этапа на 2,1% ($p=0,01$). В группе R на 5-м этапе наблюдали значимое снижение содержания Cl⁻ на 2,7% ($p=0,01$). Динамика показателей КОС характеризовалась тенденцией к смешанному ацидозу на 2-м этапе в обеих группах, отмечали одинаковое значимое снижение pH на 1,3% от исходного значения, а к 5-му этапу — снижение pH было более выражено в группе N — на 1,2% от исходного значения, в группе R — на 0,9%, соответственно ($p=0,01$). В группе N выявили снижение значения фазового угла на 8,6% на 2-м этапе и на 6% к 5-му этапу исследования ($p=0,01$). В группе R значимых различий в динамике значений фазового угла не обнаружили.

Адрес для корреспонденции:

Владимир Викторович Лазарев
E-mail: lazarev_vv@inbox.ru

Correspondence to:

Vladimir V. Lazarev
E-mail: lazarev_vv@inbox.ru

Заключение. Сукцинатсодержащий раствор благоприятнее влияет на водно-электролитный баланс, КОС плазмы крови, состояние клеточных мембран в сравнении с раствором 0,9% NaCl.

Ключевые слова: инфузионная терапия; 0,9% NaCl; анестезия; дети; стартовый раствор; сукцинат; Реамберин

Конфликт интересов. «ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не являлось инициатором проведения исследования и не оказывало влияния на определение структуры исследования, анализ полученного материала, интерпретацию результатов и написание статьи. Исследование проведено без стороннего финансового участия.

Summary

The choice of drug for initial fluid therapy in the early postoperative period is important in terms of clinical efficacy and cost-effectiveness of the combination treatment.

The aim of the study was to compare the effects of a succinate-containing solution and 0.9% NaCl solution when used as a drug of initial intravenous fluid therapy in early postoperative period in children.

Materials and methods. A prospective randomized trial was conducted with participation of 43 patients having ASA II–III score after elective surgical interventions with a duration of 1–3 hours. In Group I («N») ($n=23$) the patients received continuous infusion of 0.9% NaCl solution in the early postoperative period (within 3 hours after the operation), in Group 2 («R») ($n=20$) continuous infusion of a succinate-containing solution was administered in 2.3 (1.6; 2.8) mode. The inter- and intragroup differences during the study were estimated by the changes of water-electrolyte and acid-base balance, basal metabolism, and phase angle (estimated integral index of cellular membranes condition) values. The data were recorded during the 5 stages of the study: 1 — immediately upon ICU admission (baseline), 2 — 60 minutes, 3 — 90 minutes, 4 — 120 minutes, 5 — 180 minutes after the ICU admission.

Results. Significant differences in plasma potassium level between the groups 60 minutes ($P=0.01$) and 180 minutes ($P=0.04$) after the initiation of drugs infusion were found. In group N, at the 2nd stage, a 7% decrease in the potassium level was observed, while in group R, it increased by 2.1% as compared with the baseline. By the end of the study, potassium level decreased by 6.9% in group N and by 6.5% in group R. The intragroup differences were significant in Group N at the 2nd ($P=0.02$) and 5th ($P=0.01$) stages. In group R, no significant differences vs the baseline were found at any stage. In all cases, the values were within the reference values. In group N, at the 2nd stage the sodium concentration increased compared with the 1st stage by 2.1% ($P=0.01$). In group R, at the 5th stage, a significant decrease of Cl⁻ concentration by 2.7% ($P=0.01$) was observed. The acid-base status showed a trend towards mixed acidosis at the 2nd stage in both groups, with the similarly significant pH reduction by 1.3% vs the baseline, whereas at 5th stage the decrease of pH was more significant in Group N (by 1.2% vs the baseline) than in Group R (by 0.9%) ($P=0.01$). In group N, the phase angle value was found to decrease by 8.6% at the 2nd stage and by 6% at the 5th stage ($P=0.01$). In group R no significant differences in the phase angle values were found.

Conclusion. The succinate-containing solution has more favorable effect on the water-electrolyte and blood acid-base balance, as well as the state of cell membranes compared with the 0.9% NaCl solution.

Keywords: anesthesia; children; initial solution; succinate; 0.9% NaCl; fluid therapy; Reamberin

Conflict of interests. «НТФФ «Полисан» LLC did not initiate the research and did not affect the structure of the study, analysis of the material, interpretation of the results and creation of the paper. The research was conducted without third-party financial participation.

Введение

Уже более 200 лет в клинической практике используется раствор 0,9% NaCl, исторически именуемый «физиологическим», но по сути таковым не являющийся. Значительное число работ, посвященных его применению и характеризующих его качества, свидетельствуют о нежелательности использования препарата ввиду его способности вызывать метаболический ацидоз и нарушать гемостаз при вливании больших объемов [1–3]. Тем не менее, упоминания о возможности его использования в инфузионной терапии не оспариваются в ряде клинических рекомендаций различных профессиональных национальных сообществ [4, 5]. При этом сторонники применения в инфузионной терапии сбалансированных растворов представляют их преимущества перед несбалансированными, к каковым относится и

Introduction

The 0.9% NaCl solution has been used in clinical practice for more than 200 years. Its historical name (normal saline) suggests its physiological action but in fact it is not true. Numerous studies of its use and characteristics demonstrate such adverse effects of normal saline such as metabolic acidosis and impaired hemostasis when administering large volumes of NaCl [1–3]. Nevertheless, normal saline is still mentioned as a possible agent for fluid therapy in several guidelines issued by professional societies [4, 5]. At the same time, supporters of the use of balanced solutions in infusion therapy bring forward their advantages over non-balanced ones, including 0.9% NaCl, but do not specify which of them is the drug of choice [2, 6–8]. In particular, there is sufficient evidence that isotonic intravenous solutions are preferable for maintenance therapy in children, and hypotonic solutions can lead to hyponatremia.

0,9% NaCl, однако не дают однозначного ответа, какой из них является препаратом выбора [2, 6–8]. В частности имеются достаточные доказательства, что в педиатрии для поддерживающей терапии предпочтительны изотонические внутривенные растворы, поскольку гипотонические могут приводить к гипонатриемии с сопутствующими неблагоприятными последствиями [1, 6, 9]. Более того, современные технологии fast track хирургии, в том числе и в детской практике, предусматривают значительную роль анестезиологического обеспечения в ранней активизации и восстановлении пациента после операции и анестезии [10]. В этом аспекте становится особо значима проблема подбора препаратов анестезии и сопутствующей терапии, к которой относится введение инфузионных растворов, интраоперационно и в ранний послеоперационный период. Необходимо учитывать их способность оказывать минимальное угнетающее влияние на органы и системы, активизировать восстановление угнетенных анестезией и операцией функций. В связи с этим возможность применения в составе инфузионной терапии сукцинатсодержащих препаратов, к которым относится Реамберин, способный, по данным Мазиной Н. К. и соавтор. (2016), в качестве энергопротектора оказывать позитивное влияние на клинический исход [11], представляется актуальной и значимой. В другой работе эти же авторы отмечают, что фармакологические свойства препарата позволяют повысить клиническую эффективность медицинских вмешательств и снизить затраты более, чем на 50%, за счет сокращения сроков госпитализации, снижения частоты осложнений, потребности в дорогостоящих медикаментах [10]. Положительное влияние Реамберина на антиоксидантную систему, доставку кислорода, реологические свойства крови, летальность при различных критических состояниях отмечают и другие исследователи [13, 14].

Таким образом, представляется актуальным рассмотреть возможность использования сукцинатсодержащего раствора Реамберин в качестве препарата стартовой инфузионной терапии в раннем послеоперационном.

Цель исследования — сравнительная оценка сукцинатсодержащего раствора и раствора 0,9% NaCl в качестве препарата стартовой инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей.

Материал и методы

Провели проспективное рандомизированное исследование методом случайной выборки у 43 пациентов (ASA II–III) после плановых хирургических вмешательств, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) РДКБ ФГАОУ ВО

tremia with associated negative consequences [1, 6, 9]. Moreover, current fast-track surgical techniques, including those used in pediatric practice, envisage a significant role of anesthesiologic support in early mobilization and recovery of the patient after surgery and anesthesia [10]. In this respect, the issue of selection of drugs for anesthesia and related therapy including fluid infusion during the perioperative period becomes particularly important. These drugs are required to have minimal inhibitory effect on organs and systems, to accelerate the recovery of functions depressed by anesthesia and surgical intervention. According to Mazina N. et al. (2016), succinate-containing drugs (such as Reamberin) have energy saving properties, can positively affect the outcome in clinical setting and may be used as fluid therapy components [11]. In another paper the same group of authors point out that the pharmacological properties of the drug allow to increase the clinical efficiency of medical interventions and reduce costs by more than 50% by reducing the hospital stay duration, morbidity and the need for expensive medications [10]. Positive effect of Reamberin on the antioxidant system, oxygen delivery, blood flow, mortality in various critical conditions was also reported by other researchers [13, 14].

Therefore, it seems reasonable to consider using the succinate-containing solution (Reamberin) for initial intravenous fluid therapy in early postoperative period.

Aim of the study. Comparative assessment of succinate-containing solution and 0.9% NaCl solution for initial fluid therapy in early postoperative period in children.

Materials and Methods

Prospective randomized trial was conducted with participation of 43 patients (ASA II–III) after elective surgical interventions in the intensive care unit (ICU) of the Republican Children's Clinical Hospital of the N. I. Pirogov Russian Scientific Research Medical University of the Russian Ministry of Health during the period of 10.2018 — 07.2019. The operations were performed under the general combined endotracheal anesthesia. The induction was carried out with 8–4 vol.% (3.6–1.8 MAC) sevoflurane in 100% oxygen with a flow 8 L/min, 2 µg/kg 0.05% fentanyl intravenously as bolus, rocuronium 0.6 mg/kg with subsequent intubation of the trachea. In some cases, we performed catheterization of epidural space at the level of ThX–ThXI with epidural analgesia of 0.5% bolus ropivacaine, 0.3 ml/kg. Anesthesia maintenance during the operation was done with 2.5 vol.% sevoflurane inhalation in the air-oxygen mixture with O₂ content not more than 40%, analgesia was provided by continuous 0.05% fentanyl intravenous infusion at a dose of 3 µg/kg/h, or 0.2% ropivacaine, 0.2 ml/kg/h epidurally, neuromuscular block was induced with intravenous 1% rocuronium, 0.6 mg/kg/h. All the patients received perioperative fluid therapy with Sterofundin crystalloid solution 10–15 ml/kg/h through infusion pump (Infusomat, B. Braun Melsungen AG, Germany).

РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России в период с 10.2018 г. по 07.2019 г. Операции выполняли под общей комбинированной эндотрахеальной анестезией: индукцию проводили инсулфляцией севофлурана — 8–4 об.% (3,6–1,8 МАК) в потоке O_2 100% 8 л/мин, фентанилом 0,05% внутривенно (в/в) болюсно 2 мкг/кг, рокуронием — 0,6 мг/кг с последующей интубацией трахеи. В ряде случаев выполняли катетеризацию эпидурального пространства на уровне ThX–ThXI с эпидуральной аналгезией ропивакаином — 0,5% болюс из расчета 0,3 мл/кг. Поддержание анестезии во время операции: ингаляция севофлурана — 2,5 об.% в воздушно-кислородной смеси при O_2 не более 40%, аналгезия постоянной инфузией фентанила — 0,05% в режиме 3 мкг/кг/ч в/в или ропивакаина — 0,2% в режиме 0,2 мл/кг/ч в эпидуральное пространство, миоплегия в/в рокуронием — 1% в режиме 0,6 мг/кг/ч. Всем пациентам проводили perioperative инфузионную терапию кристаллоидным раствором Стерофондин с режимом инфузии 10–15 мл/кг/ч аппаратом Infusomat (B. Braun fms English 230 V).

В 1-й группе «N», ($n=23$), в раннем послеоперационном периоде (в течение 3 ч после операции) дети получали непрерывную инфузию 0,9% NaCl в режиме 2,9 (2,3; 3,8) мл/кг/ч, во 2-й группе «R», ($n=20$) — сукцинатсодержащего раствора Реамберин в режиме 2,3 (1,6; 2,8) мл/кг/ч через центральный или периферический венозный доступ. По оцениваемым показателям группы были сопоставимы между собой и не имели статистически значимых различий за исключением объема и режима введения исследуемых препаратов в ОРИТ, что было обусловлено ограничениями согласно инструкциям по их применению (табл. 1).

В исследовании оценивали: общую воду организма (ОВО), внеклеточную жидкость (ВнЖ) организма, внутриклеточную жидкость (ВЖ) организма, фазовый угол (ФУ) — арктангенс отношения реактивного и активного сопротивления для определенной частоты тока. Значение ФУ характеризует емкостные свойства клеточных мембран и жизнеспособность биологических тканей. Считается, что чем выше ФУ, тем «лучше» состояние тканей. Значения ФУ в диапазоне 5,4–7,8° классифицируются как нормальные, 4,4–5,4° — пониженные, менее 4,4° — низкие. Оценивали также основной обмен (ОО), — с помощью биоимпедансного анализатора ABC-02 «МЕДАСС» (Россия); электролиты крови (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}), КОС капиллярной крови (рН, pCO_2 , pO_2 , HCO_3^- , SBE, ABE). Данные КОС крови анализировали в экспресс-лаборатории, с помощью газоанализаторов ABL 800 FLEX, GEM Premier 4000 и GEM Premier 3500.

Оцениваемые показатели регистрировали на 5 этапах исследования: 1 — сразу при поступлении в ОРИТ (исходные данные), 2 — через 60 минут, 3 — через 90 минут, 4 — через 120 минут, 5 — через 180 минут от момента поступления в ОРИТ.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программных средств пакета IBM SPSS Statistics 23. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, оценивали на основании теста Шапиро–Уилка, представили в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения ($\pm\sigma$),

In group 1 («N») ($n=23$) in the early postoperative period (within 3 hours after surgery) children received a continuous infusion of 0.9% NaCl 2.9 (2.3; 3.8) ml/kg/h. In group 2 («R») ($n=20$) succinate-containing solution Reamberin was administered at a dose of 2.3 (1.6; 2.8) ml/kg/h through central or peripheral venous access. The groups were comparable in the studied parameters and had no significant differences except for the volume and mode of administration of the evaluated medications in ICU due to limitations specified in the instructions for medical use (Table 1).

The study assessed total body water (TBW), extracellular fluid (EF) of the body, intracellular fluid (IF) of the body, phase angle (PhA) equal to the arctangent of the ratio of net reactive current to the resistive current. The PhA characterizes the capacitive properties of cell membranes and the viability of biological tissues. It is believed that the higher the PhA, the «better» the condition of tissues. PhA values in the range of 5.4–7.8° are considered normal, 4.4–5.4° are classified as reduced, while those lower than 4.4° are deemed low. The following parameters were also evaluated: basal metabolism (BM) using the ABC-02 «MEDASS» bioimpedance analyzer (Russia); blood electrolytes (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}), capillary blood acid-base balance (pH, pCO_2 , pO_2 , HCO_3^- , SBE, ABE). Blood acid-base data were analyzed in a rapid response laboratory using ABL 800 FLEX, GEM Premier 4000 and GEM Premier 3500 gas analyzers.

The evaluated parameters were recorded at 5 stages of the study: 1 — immediately upon ICU admission (baseline), 2 — 60 minutes, 3 — 90 minutes, 4 — 120 minutes, 5 — 180 minutes after the admission to ICU.

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 23 software package. An assessment of the normality of data was evaluated using the Shapiro-Wilks' test, and at normal distribution of variables data were processed and presented as averages (M) and standard deviations ($\pm\sigma$), with the assessment of statistical significance of intergroup differences using Student's t test. If variables were not distributed normally, data were presented as medians (Me) and 1 and 3 quartiles (Q1; Q3), with subsequent analysis using non-parametric Wilcoxon's criterion (W -test), or Mann-Whitney criterion (U -test). The differences were considered significant at $P<0.05$.

Results and Discussion

There were significant differences in plasma potassium level between the groups at the 2nd ($P=0.01$) and 5th ($P=0.04$) stages of the study, i. e. 60 and 180 minutes after the start of initial solution infusion (Table 2). At the same time, in group N, at the 2nd stage potassium level decreased by 7%, and in group R it increased by 2.1% vs the baseline. By the end of the study, though, potassium level decreased in group N by 6.9% and in group R by 6.5%. In group N intragroup differences were significant at the 2nd ($P=0.02$) and 5th ($P=0.01$) stages, while in group R no significant differences from the baseline were found at any stage. In all cases, the potassium levels were within the reference values. No significant differences in the level of other electrolytes (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}) were registered between the groups. Nevertheless, in group N at the 2nd stage the level of

с оценкой статистической значимости их различий по *t*-критерию Стьюдента (*T*-тест). Анализ непараметрических данных, представленных в виде медианы (*Me*), 1 и 3 квартилей (Q1; Q3), осуществляли по критерию Вилкоксона (*W*-тест) и критерию Манна–Уитни (*U*-тест). Различия принимали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Концентрация калия в плазме крови имела статистически значимые отличия между группами на 2-м ($p=0,01$) и 5-м ($p=0,04$) этапах исследования, т. е. через 60 и 180 минут после начала инфузии стартового раствора (табл. 2). При этом в группе N на 2-м этапе отмечали снижение показателя на 7%, а в группе R — увеличение на 2,1% по отношению к исходному значению. К концу исследования концентрация калия снижалась в группе N на 6,9% и в группе R — на 6,5%. Отметили, что в группе N внутригрупповые различия были значимы на 2-м ($p=0,02$) и 5-м ($p=0,01$) этапах, в то время как в группе R ни на одном этапе не выявили статистически значимых различий от исходных значений. Во всех случаях значения показателя находились в пределах референсных значений. Концентрация остальных оцениваемых электролитов (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}) не имела значимых различий на этапах исследования между группами. Тем не менее, в группе N на 2-м этапе концентрация натрия значимо повышалась от значений 1-го этапа на 2,1% ($p=0,01$), а к концу исследования — уже не имела с ним значимых различий. В группе R на всех этапах исследования данный показатель не имел значимых различий с его исходными величинами. В группе R наблюдали значимое снижение содержания Cl^- на 2,7% ($p<0,05$) на 5-м этапе исследования.

Отмеченные изменения концентрации электролитов в плазме крови свидетельствовали о более благоприятной динамике ряда показателей при использовании раствора Реамберина в сравнении с раствором 0,9% NaCl.

При оценке водного баланса значимых различий между группами на этапах исследования выявили (табл. 3). Однако к 5-у этапу на фоне инфузии раствора 0,9% NaCl в группе N отмечали значимое увеличение от исходных значений ОВО — на 3%, ВнЖ — на 3,4% и ВЖ — на 2,7%. В группе R также значимо повышались значения ОВО — на 3,6%, ВнЖ — на 3,2% и ВЖ — на 3,8%.

Динамика показателей КОС крови в обеих группах на 2-м этапе характеризовалась значимым снижением pH на 1,3% от исходных значений (табл. 4). К 5-у этапу снижение pH от исходного значения было более выражено в группе N, чем в группе R — на 1,2%, и на 0,9%, соответственно ($p<0,01$). pCO_2 в группе N значимо увеличивалось от исходных значений на 2-м и 5-м

sodium significantly increased compared with the values of the 1st stage, by 2.1% ($P=0.01$), whereas by the end of the study there were no significant differences observed. In Group R, at all stages of the study this parameter did not differ significantly from the baseline. In Group R there was a significant decrease of Cl^- level by 2.7% ($P<0.05$) at the 5th stage of the study.

The observed changes of electrolyte plasma levels suggest more favorable changes in some parameters when using Reamberin solution in comparison with 0,9% NaCl solution.

When assessing the water balance, no significant differences between the groups were revealed (Table 3). However, by the 5th stage, a significant increase of TBW by 3%, EF by 3.4%, and IF by 2.7% from the baseline was observed in the group N. In group R there was also a significant increase in TBW by 3,6%, EF by 3,2% and IF by 3,8%.

The changes in acid-base parameters in both groups at the 2nd stage were characterized by a significant reduction of pH by 1.3% from the baseline (Table 4). By the 5th stage the pH reduction vs the baseline was more prominent in Group N than in Group R — by 1.2% and by 0.9%, respectively ($P<0.01$). pCO_2 in group N significantly increased compared with the baseline at the 2nd and 5th stages by 24.6% and 20.7%, respectively, and in group R by 24.4% and 22.4%, respectively, slightly exceeding the upper limit of reference values. pO_2 in group N significantly decreased by 42.4% at the 2nd stage and by 50.8% at the 5th stage. At the same stages, pO_2 in group R decreased by 46.5% and 41.5%, respectively. HCO_3^- , SBE and ABE significantly decreased in group N vs the baseline: at the 2nd stage by 9.3%, 37.8% and 56%, and at the 5th stage by 2.6%, 37.8% and 26.6%, respectively. Meanwhile, significant changes of HCO_3^- , SBE and ABE in R group took place only at the 2nd stage — 10.4%, 52.2% and 64% respectively, while at the 5th stage the differences were nonsignificant.

When assessing the state of cell structures in group N, a significant decrease in PhA was noted throughout entire study: by 8.6% at the 2nd stage and by 6% at the 5th stage ($P=0.01$) (Table 5). Although this parameter was within the normal reference range in those who received 0.9% NaCl solution, there was a significant trend towards lower values indicating reduced cell membrane capacitive properties and tissue viability. In group R no significant changes of this parameter from the baseline were found.

Throughout the entire study, the basal metabolism showed no significant inter- and intragroup differences, $P>0.05$.

The study found that significant differences between groups were only seen in plasma potassium levels, which tended to greater decline in children who received 0.9% NaCl solution. This can be

этапах — на 24,6 и на 20,7%, соответственно, а в группе R — на 24,4 и 22,4% соответственно, незначительно превышая верхнюю границу референсных значений. pO_2 в группе N значительно уменьшалось на 42,4% на 2 этапе и на 50,8% на 5 этапе. На этих же этапах в группе R происходило снижение pO_2 на 46,5% и на 41,5%, соответственно. В сравнении с исходными значениями в группе N значимо снижались HCO_3^- , SBE и ABE: на 2-м этапе — на 9,3, 37,8 и 56% и на 5-м этапе — на 2,6, 37,8 и 26,6% соответственно. В то же время значимые изменения показателей HCO_3^- , SBE и ABE в группе R происходили лишь на 2-м этапе — 10,4, 52,2 и 64% соответственно, а на 5-м этапе различия были статистически незначимы.

При оценке состояния клеточных структур в группе N отметили значимое снижение значения ФУ на протяжении всего наблюдения — на 8,6% на 2-м этапе и на 6% к 5-му этапу исследования ($p=0,01$) (табл. 5). И хотя этот показатель при использовании раствора 0,9% NaCl находился в пределах, характеризуемых, как нормальные, отмеченное значимое смещение его значений к более низким цифрам указывало на тенденцию к снижению емкостных свойств мембран клеток и жизнеспособности тканей. В группе R значимых изменений этого показателя от исходных значений не обнаружили.

Показатель основного обмена на всем протяжении исследования не имел межгрупповых и межэтапных внутригрупповых значимых различий, $p>0,05$.

В ходе исследования установили, что значимые различия между группами проявлялись только в динамике концентрации калия в плазме крови, имевшей тенденцию к снижению в большей степени у детей, которым применяли раствор 0,9% NaCl. Это вполне объясняется отсутствием калия в этом переливаемом препарате и его наличием в составе раствора Реамберин. В связи с этим важно отметить, что использованный режим инфузии препаратов в обеих группах не приводил к изменению концентрации калия за пределы референсных значений, что не может быть гарантированно, если раствор 0,9% NaCl будет вводиться быстрее и в большем объеме. При использовании раствора 0,9% NaCl отметили также значимое повышение содержания натрия в крови на всех этапах исследования, что, возможно, обусловлено большим содержанием натрия в данном препарате по сравнению с раствором Реамберин (154 ммоль/л и 147,2 ммоль/л, соответственно), а также большей скоростью и объемом введения.

Снижение значений ФУ после введения раствора 0,9 % NaCl, может быть следствием

easily explained by the absence of potassium in the intravenous fluid and its presence in the Reamberin solution. In this respect, it is important to note that the infusion regimen used in both groups did not alter the potassium level beyond the reference values, which cannot be ensured if the 0.9% NaCl solution is administered faster and in a larger volume. In those who received 0.9% NaCl solution, there was also a significant increase in blood sodium level at all stages of the study, which may be due to higher sodium content in this solution in comparison with Reamberin (154 mmol/l vs 147.2 mmol/l, respectively), as well as to higher rate and larger volume of infusion.

Reduced PhA after the infusion of 0.9% NaCl can be caused both by its direct action due to the disturbed water-electrolyte balance of the cell and indirect effect due to changes in acidity of the internal environment.

Although changes in several parameters revealed in patients receiving 0.9% NaCl solution in comparison with the Reamberin solution do not provide grounds to refuse from using this preparation as an initial solution for fluid therapy in the early postoperative period, they still indicate the necessity to use it with caution.

Conclusion

When choosing a drug for initial fluid therapy in the early postoperative period in children, it is necessary to take into account more favourable effect of Reamberin succinate-containing solution on the water-electrolyte and blood acid-base balance, as well as the state of cell membranes in comparison with 0.9% NaCl solution.

как его прямого действия за счет нарушения водно-электролитного баланса клетки, так и опосредованного — за счет изменения кислотности внутренней среды.

Изменения ряда показателей, выявленные при использовании раствора 0,9% NaCl по сравнению с раствором Реамберин, хоть и не дают оснований отказаться от применения данного препарата в качестве стартового раствора инфузционной терапии в раннем послеоперационном периоде, все же свидетельствуют о необходимости его использования с осторожностью.

Заключение

При выборе препарата стартовой инфузционной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей следует учесть, что сукцинатсодержащий раствор Реамберин благоприятнее влияет на водно-электролитный баланс, КОС плазмы крови, состояние клеточных мембран в сравнении с раствором 0,9% NaCl.

Литература

1. Steurer M.A., Berger T.M. Infusion therapy for neonates, infants and children. *Anaesthesia*. 2011; 60 (1): 10–22. PMID: 21181098. DOI: 10.1007/s00101-010-1824-5.
2. Boer C., Bossers S.M., Koning N.J. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth.* 2018; 120 (2): 384–396. PMID: 29406187. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.022.
3. Ouchi K., Sugiyama K. Hypotonic fluid reduce serum sodium compared to isotonic fluids during anesthesia induction in pediatric patients undergoing maxillofacial surgery-type of infusion affects blood electrolytes and glucose: an observational study. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 112. PMID: 27461484. PMCID: PMC4962346. DOI: 10.1186/s12887-016-0650-6.
4. Sümpelmann R., Becke K., Brenner S., Breschan C., Eich C., Höhne C., Jöhr M., Kretz F-J., Marx G., Pape L., Schreiber M., Strauss J., Weiss M. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. 2017; 27 (1): 10–18. DOI: 10.1111/pan.13007.
5. Feld L.G., Neuspil D.R., Foster B.A., Leu M.G., Garber M.D., Austin K., Basu R.K., Conway Jr.E.E., Fehr J.J., Hawkins C., Kaplan R.L., Rowe E.V., Waseem M., Moritz M.L. and subcommittee on fluid and electrolyte therapy. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*. 2018; 142 (6): 1–12. DOI: 10.1542/peds.2018-3083.
6. Moritz M.L., Ayus J.C. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics*. 2003; 111 (2): 227–230. PMID: 12563043. DOI: 10.1542/peds.111.2.227.
7. Delpachitra M.R., Namachivayam S.P., Millar J., Delzoppo C., Butt W.W. A Case-Control Analysis of Postoperative Fluid Balance and Mortality After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (7): 614–622. PMID: 28492405. DOI: 10.1097/PCC.00000000000001170.
8. Lobo D.N., Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury? *Kidney International*. 2014; 86 (6): 1096–1105. PMID: 24717302. PMCID: PMC4255073. DOI: 10.1038/ki.2014.105.
9. Oh G.J., Sutherland S.M. Perioperative fluid management and postoperative hyponatremia in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31 (1): 53–60. PMID: 25784018. DOI: 10.1007/s00467-015-3081-y.
10. De Luca U., Mangia G., Tesoro S., Martino A., Sammartino M., Calisti A. Guidelines on pediatric day surgery of the Italian Societies of Pediatric Surgery (SICP) and Pediatric Anesthesiology (SARNePI) (review). *Italian Journal of Pediatrics*. 2018; 44: 35. DOI: 10.1186/s13052-018-0473-1.
11. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В. Адьювантная энергопротекция Реамберином в практике интенсивной терапии и реанимации: эффективность по данным метаанализа (систематический обзор). *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (4): 314–319.
12. Мазина Н.К., Мазин П.В., Романцов М.Г. Фармакоэкономическое обоснование применения реамберина при ургентных состояниях. *Фундаментальные исследования*. 2012; 7 (1): 116–122.
13. Минина К.З., Демина Т.В., Килимнического О.И., Хомяков А.Н., Тютюнова Т.П., Степанова А.А. Реамберин в интенсивной терапии послеоперационного септического шока при челюстно-лицевой гнойной патологии. *Вестник Украинской медицинской стоматологической академии*. 9 (1): 305–307.
14. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Глущенко А.В. Реамберин в программе интенсивной терапии у пациентов с распространенным перitonитом. *Новости хирургии*. 2013; 21 (5): 58–64.

Поступила 27.05.20

References

1. Steurer M.A., Berger T.M. Infusion therapy for neonates, infants and children. *Anaesthesia*. 2011; 60 (1): 10–22. PMID: 21181098. DOI: 10.1007/s00101-010-1824-5.
2. Boer C., Bossers S.M., Koning N.J. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth.* 2018; 120 (2): 384–396. PMID: 29406187. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.022.
3. Ouchi K., Sugiyama K. Hypotonic fluid reduce serum sodium compared to isotonic fluids during anesthesia induction in pediatric patients undergoing maxillofacial surgery-type of infusion affects blood electrolytes and glucose: an observational study. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 112. PMID: 27461484. PMCID: PMC4962346. DOI: 10.1186/s12887-016-0650-6.
4. Sümpelmann R., Becke K., Brenner S., Breschan C., Eich C., Höhne C., Jöhr M., Kretz F-J., Marx G., Pape L., Schreiber M., Strauss J., Weiss M. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. 2017; 27 (1): 10–18. DOI: 10.1111/pan.13007.
5. Feld L.G., Neuspil D.R., Foster B.A., Leu M.G., Garber M.D., Austin K., Basu R.K., Conway Jr.E.E., Fehr J.J., Hawkins C., Kaplan R.L., Rowe E.V., Waseem M., Moritz M.L. and subcommittee on fluid and electrolyte therapy. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*. 2018; 142 (6): 1–12. DOI: 10.1542/peds.2018-3083.
6. Moritz M.L., Ayus J.C. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics*. 2003; 111 (2): 227–230. PMID: 12563043. DOI: 10.1542/peds.111.2.227.
7. Delpachitra M.R., Namachivayam S.P., Millar J., Delzoppo C., Butt W.W. A Case-Control Analysis of Postoperative Fluid Balance and Mortality After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (7): 614–622. PMID: 28492405. DOI: 10.1097/PCC.00000000000001170.
8. Lobo D.N., Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury? *Kidney International*. 2014; 86 (6): 1096–1105. PMID: 24717302. PMCID: PMC4255073. DOI: 10.1038/ki.2014.105.
9. Oh G.J., Sutherland S.M. Perioperative fluid management and postoperative hyponatremia in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31 (1): 53–60. PMID: 25784018. DOI: 10.1007/s00467-015-3081-y.
10. De Luca U., Mangia G., Tesoro S., Martino A., Sammartino M., Calisti A. Guidelines on pediatric day surgery of the Italian Societies of Pediatric Surgery (SICP) and Pediatric Anesthesiology (SARNePI) (review). *Italian Journal of Pediatrics*. 2018; 44: 35. DOI: 10.1186/s13052-018-0473-1.
11. Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin P.V. Adjuvant energy protection with Reamberin in the practice of intensive care medicine: efficacy according to meta-analysis (systematic review). *Anestesiologiya i reanimatologiya*. 2016; 61 (4): 314–319. [In Russ.]
12. Mazina N. K., Mazin P. V., Romantsov M. G. Pharmacoeconomic rationale for the use of Reamberin in urgent conditions. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012; 7 (1): 116–122. [In Russ.]
13. Minina K.Z., Demina T.V., Kilimnicheskogo O.I., Homyakov A.N., Tiotova T.P., Stepanova A.A. Reamberin in intensive care of postoperative septic shock in case of maxillofacial purulent pathology. *Vestnik Ukrainskoj meditsinskoy stomatologicheskoy akademii*. 9 (1): 305–307. [In Russ.]
14. Orlov Yu.P., Lukach V.N., Glushchenko A.V. Reamberin in the intensive care program for patients with advanced peritonitis. *Novosti khirurgii*. 2013; 21 (5): 58–64. [In Russ.]

Received 27.05.20

Послеоперационная наружная трансабдоминальная гиперлимфорея (клиническое наблюдение)

И. В. Ярема, С. А. Фурсов, С. А. Пульников, Г. А. Баранов, А. В. Добряков,
Н. С. Козлов, А. А. Долженко, Г. М. Королюк

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова,
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 2

Postoperative External Transabdominal Severe Lymphorrea (Case Report)

Ivan V. Yarema, Sergey A. Fursov, Sergey A. Pulnikov, Grigory A. Baranov,
Andrey V. Dobryakov, Nikolay S. Kozlov, A A. Dolzhenko, Galina M. Korolyuk

A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia
20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia

Для цитирования: И. В. Ярема, С. А. Фурсов, С. А. Пульников, Г. А. Баранов, А. В. Добряков, Н. С. Козлов, А. А. Долженко, Г. М. Королюк. Послеоперационная наружная трансабдоминальная гиперлимфорея (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 37–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-37-44> [На русск. и англ.]

For citation: Ivan V Yarema, S. A. Fursov, S. A. Pulnikov, G. A. Baranov, A. V. Dobryakov, N. S. Kozlov, A. A. Dolzhenko, Galina M. Korolyuk. Postoperative External Transabdominal Severe Lymphorrea (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanmatology*. 2020; 16 (5): 37–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-37-44> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Массивная лимфорея приводит к тяжелым нарушениям функции органов и систем и, вследствие удаления с лимфой из организма жизненно важных метаболитов, может закончиться летальным исходом.

Цель. Показать клиническую неэффективность консервативной терапии и позднего лигирования лимфатического протока при продолжительной и массивной послеоперационной лимфорее.

Результаты. Наблюдали больную после дистальной субтотальной резекции желудка с плоскостной резекцией поджелудочной железы, лимфодиссекции D2, дренирования брюшной полости по поводу низкодифференцированного рака нижней трети желудка (T4aN0M0) и тотальной гистеректомии, у которой через 3 дня после операции развилась наружная лимфорея через дренажи в брюшной полости. Богатая жирами диета, эндолимфатическое введение этамзилата натрия, прошивание лимфатического протока не привели к прекращению истечения лимфы. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, включая методы экстракорпоральной детоксикации, прогрессировали проявления полиорганной недостаточности и на 28-е сутки после операции констатировали смерть больной.

Заключение. Повреждение лимфатических сосудов и лимфоузлов может осложниться массивной лимфореей при выявлении источника которой необходимо как срочное оперативное вмешательство, направленное на остановку лимфоррагии так и коррекция гомеостаза с целью восполнения потерянных организмом метаболитов и предупреждения летального исхода.

Ключевые слова: лимфорея; синдром капиллярной утечки; лимфоцитопения; гипопротеинемия; эндолимфатическая лимфостатическая терапия

Summary

Massive lymphorrhea can cause severe dysfunction of organs and systems and result in death due to loss of vital metabolites from the body

Aim. To demonstrate low efficacy of conservative therapy and late lymph duct ligation in continuous massive postoperative lymphorrhea.

Results. We treated a patient with previous subtotal gastric resection with single-plane pancreatic resection, D2 lymph node dissection, peritoneal draining due to poorly differentiated carcinoma in the lower third of stomach and total hysterectomy who developed external lymphorrhea through peritoneal drainage tubes 3 days after surgery. A fat-rich diet, endolumphatic sodium etamsylate administration, and lymphatic duct ligation were not successful in terminating the lymph leakage. Despite the intensive care including extracorporeal detoxification, the multi-organ failure progressed and on day 28 after the surgery the patient was pronounced dead.

Адрес для корреспонденции:

Иван Васильевич Ярема
E-mail: i_yarema@mail.ru

Correspondence to:

Ivan V. Yarema
E-mail: i_yarema@mail.ru

Conclusion. Damage to lymph ducts and lymph nodes can be complicated by massive lymphorrhea. If the source of lymphorrhea can be identified, an urgent surgical intervention is warranted to stop the lymph leakage, as well as the restoration of homeostasis to replenish the lost metabolites and prevent death of the patient.

Keywords: lymphorrhea; capillary leakage syndrome; lymphocytopenia; hypoproteinemia; endolumphatic therapy to control lymphorrhea

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-37-44>

Введение

Оперативное вмешательство нередко сопровождается лимфореей. Мелкие кровеносные и лимфатические сосуды обычно не лигируют интраоперационно, и некоторые времена плазма крови и лимфа вытекает в рану. Объем послеоперационной лимфореи в различных условиях варьирует от нескольких миллилитров до нескольких литров в сутки. При системном повышении проницаемости капилляров в раннем послеоперационном периоде у больных может также развиться синдром капиллярной утечки [1, 2]. Этот синдром проявляется увеличением транспорта внутрисосудистой жидкости через трансэндотелиальные каналы клеток и межэндотелиальные щели в тканевые пространства, с последующей реабсорбцией жидкости из тканей организма, и обуславливает массивную лимфорею — одно из наиболее тяжелых осложнений хирургического вмешательства в раннем послеоперационном периоде. При этом в большей мере страдает сосудистый объем внеклеточного жидкостного сектора, что приводит к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) и сопровождается дефицитом как плазматического, так и глобулярного объемов. От ОЦК зависит сердечный выброс и микроциркуляция, которые обеспечивают доставку кислорода в ткани и удаление из них продуктов обмена. С учетом закономерностей перемещения жидкости между водными пространствами можно осуществлять патогенетическую и фармакологически обоснованную коррекцию нарушений гидробаланса [3–6]. Однако, инfusionная терапия, устранив гиповолемию и обеспечив доставку кислорода, во многих случаях сопровождается отеками за счет накопления жидкости в интерстиции, что затрудняет диффузию кислорода из сосудов к клеткам, а продолжающаяся лимфорея индуцирует полиорганную недостаточность вследствие нарушения перфузии тканей [7–10].

Цель. Показать клиническую неэффективность консервативной терапии и позднего лigationa лимфатического протока при продолжительной и массивной послеоперационной лимфорее.

Introduction

Surgical interventions are frequently accompanied by lymphorrhea. Small blood and lymphatic vessels usually are not ligated during the surgery, and often there is some plasma and lymph leakage from them into the wound. The volume of postoperative lymphorrhea, according to various authors, ranges from a few milliliters to several liters per day. In systemic increase of capillary permeability during early postoperative period, patients may develop capillary leakage syndrome [1, 2]. This syndrome is caused by intensive intravascular fluid transport through transendothelial cellular channels and interendothelial gaps into tissue spaces, and then by fluid reabsorption from body tissues, causing massive lymphorrhea as one of the most severe surgical complications in early postoperative period. In the extracellular area, the vascular volume suffers the most, resulting in a decrease in the circulating blood volume (CBV) with depleted plasma and cellular volumes. The cardiac output and microcirculation ensuring the oxygen supply to the tissues and the elimination of waste products depend on the CBV. Understanding the regular patterns of fluid transport between water spaces, one can implement pathogenetically and pharmacologically valid correction of water balance disorders [3–6]. However, in many cases, infusion therapy, which can compensate hypovolemia and ensure oxygen supply, associate with edema due to excess interstitial fluid, inhibiting the oxygen diffusion from vessels to cells. Moreover, the ongoing lymphorrhea induces the multi-organ failure due to abnormal tissue perfusion [7–10].

Aim. To demonstrate the low clinical efficacy of conservative therapy and late lymphatic duct ligation in continuous and massive postoperative lymphorrhea.

Case Report

The patient K., 68 years, was hospitalized on 17/09/2018. On admission, the patient complained of fatigue and weight loss of 9 kg. In 2015, she underwent a radical mastectomy for left breast cancer with subsequent hormone treatment with tamoxifen. On upper endoscopy performed on 20/08/2018, an ulcerated saucer-shaped mass with infiltration was found in the antral region; biopsy confirmed poorly differentiated adenocarcinoma. Abdominal and pelvic multispiral computed tomography revealed multiple enlarged lymph nodes in the mesentery, liver metastases, and a large retroperitoneal lymph node. The patient was referred to our hospital for further treatment.

Клиническое наблюдение

Больная К., 68 лет, поступила в стационар 17.09.2018 г. При поступлении больная жаловалась на слабость и уменьшение массы тела на 9 кг. В анамнезе — рак левой молочной железы (радикальная мастэктомия в 2015 году) с последующей гормонотерапией тамоксифеном. Эзофагогастроудоценоскопически 20.08.2018 г в антральном отделе желудка выявили инфильтративно-язвенные изменения блюдцевидной формы; биопсия подтвердила наличие низкодифференцированной аденокарциномы. Посредством МСКТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием выявили картину узлового образования антрального отдела желудка, кистозно-солидное образование правого яичника и миому матки. Добровольное информированное согласие больной на операцию получили.

Оперативное лечение провели под комбинированной эндотрахеальной анестезией с использованием севорана, рокурония, фентанила и ропивакаина эпидурально — 16 мг/час. При ревизии обнаружили опухоль в антральном отделе желудка размером 6×7×8 см, в малом тазу — увеличенную за счет множественных миомаггозных узлов матку и интрапигментарно слева на уровне перешейка — миоматозный узел размерами до 14 см в диаметре, находящий глубоко в parametrium. Выполнили дистальную субтотальную резекцию желудка с плоскостной резекцией поджелудочной железы, лимфодиссекцией D2; тотальную гистерэктомию с придатками, дренирование брюшной полости. В брюшной полости отдаленных метастазов и асцит не выявили.

12-перстная кишку мобилизовали на 2 см ниже привратника. Желудок — по большой кривизне до нижнего полюса селезенки, а по малой кривизне — на 2 см ниже пищевода. Левые желудочные сосуды перевязали в желудочно-поджелудочной связке дважды, желудок отсекли на уровне мобилизации и ушили при помощи аппарата УО-90. При мобилизации опухоли произвели плоскостную резекцию поджелудочной железы в области головки.

Проходимость желудочно-кишечного тракта восстановили путем выполнения гастроэнteroанастомоза типа Ру при помощи аппарата МЖКА, с серосерозными швами, межкишечный анастомоз сформировали бок в бок антиписталтическим механическим швом. Проходимость анастомозов проверили назогастральным зондом. Также произвели лимфодиссекцию. Удалили лимфоузлы 12-, 9- и 7-ой групп. Дренаж от места анастомоза вывели в правом подреберье через контрапертуру.

На круглые маточные и воронкотазовые связки с обеих сторон наложили зажимы. Об-

mography (MCT) with contrast enhancement revealed a nodal mass in the antrum, cystic-solid mass of the right ovary, and uterine myoma. The patient's informed consent to the operation was obtained.

Surgical intervention was performed under combined endotracheal anesthesia with sevoflurane, rocuronium, fentanyl epidural ropivacaine 16 mg/hour. On surgical exploration, a tumor of 6×7×8 cm in the gastric antrum was found, whereas an enlarged uterus with multiple fibroids and intraligamentous myomatous node up to 14 cm in diameter located deeply in the parametrium at the left isthmic level was revealed. The distal subtotal gastric resection with single-plane resection of pancreas, D2 dissection of lymph nodes; total hysterectomy with salpingo-oophorectomy, peritoneal drainage were performed. No fluid in peritoneum, no evidence of remote metastases or ascites were found.

The duodenum was mobilized 2 cm below the pylorus. The stomach was mobilized along the greater curvature to the lower pole of the spleen, and along the lesser curvature at 2 cm below the esophagus. The left gastric vessels were ligated twice within the gastro-pancreatic ligament, the stomach was cut off at the level of mobilization and sutured using the UO-90 suturing apparatus. During the tumor mobilization, a single-plane pancreatic head resection was performed.

The gastrointestinal tract patency was restored by constructing gastroenteroanastomosis on isolated Roux loop using specialized instrument with sero-serous sutures, side-to-side intestinal anastomosis was performed with antiperistaltic mechanical sutures. Anastomosis patency was checked by a nasogastric tube. D2 lymph node dissection was also done. The lymph nodes of groups 12, 9 and 7 were removed. The anastomosis site was drained by a drainage tube exteriorized by a counter-incision in the right hypochondrium.

The round ligaments of uterus and the infundibulo-pelvic ligaments were clamped on both sides. The masses were incised and clamped. *Plica ureterica vesicae urinariae* was incised and the bladder descended. The posterior peritoneal leaf was incised. The sacro-uterine ligaments were clamped, the masses were intersected, stitched and ligated. Uterine vessels on both sides were gradually intersected, stitched and ligated up to the vaginal fornices on both sides. The anterior vaginal fornix was opened. The uterus with cervix was separated from the vaginal fornix. The vaginal cuff was sutured with individual vicryl sutures, and the left-sided myomatous nodule was enucleated. The intraoperative blood loss was 300 ml. The surgical electrocoagulator was used during the operation.

The early postoperative period was uneventful, the patient was stable, in full consciousness,

разования пересекли, прошили и перевязали. Вскрыли *plica ureterica vesicae urinariae*, мочевой пузырь спустили книзу. Вскрыли задний листок брюшины. На крестцово-маточные связки наложили зажимы, образования пересекли, прошили и перевязали. Маточные сосуды с обеих сторон поэтапно на зажимах пересекли, прошили и перевязали до влагалищных сводов. Вскрыли передний свод влагалища. Матку с шейкой отсекли от сводов влагалища. Культо влагалища ушили отдельными викриловыми швами, произвели вылущивание миоматозного узла слева. Интраоперационная потеря крови составила 300 мл. При оперативном вмешательстве использовали хирургический электрохирургический аппарат.

Состояние больной в раннем послеоперационном периоде оценивали как средне-тяжелое — была в сознании, подвижна, частота дыхания — 16 мин⁻¹, пульса — 98 мин⁻¹, язык влажный, живот не вздут, мягкий, слегка болезненный во всех отделах, симптомов раздражения брюшины нет, газы отходили, диурез — 1,5 л/сут, анализы крови и мочи — в пределах референсных значений.

Через 3 дня после оперативного вмешательства возникла наружная лимфорея через дренажи в брюшной полости, объемом до 3 л/сут, которая ежедневно нарастала и достигла через неделю 7,8 л/сут. Анализ лимфы из дренажа: цвет молочный, удельная плотность 1010, форменных элементов $8,1 \times 10^9/\text{л}$ (лимфоцитов 89,9%, нейтрофилов 10,9%, моноцитов 0,2%), общий белок 27,1 г/л, альбумин 11,1 г/л, проба Ривальта слабо положительная. Назначили инсуффляцию увлажненного кислорода с газотоком 5 л/мин через лицевую маску, что повысило SpO₂ с 94 до 98%, начали инфузционную терапию. На этом фоне отмечали положительную динамику АД: оно возросло со АД 100/55 мм рт. ст. до 117/65 мм рт. ст. Однако, лимфорея нарастала и 27.09.18 г. достигла объема 6,5 л/сут. Общее состояние больной по мере увеличения лимфореи ухудшалось.

В комплекс лечебных мер назначили прием пищи богатой жирами (сливочное масло 50 г/сут, сметана 150 мл/сут, сливки 200 мл/сут, сгущенное молоко 100 мл в течение суток). Назначая энтеральный прием жиров, рассчитывали на то, что жиры из кишечника всасываясь и скапливаясь в лимфатических сосудах могут образовывать глобулы жира в местах лимфографии и таким образом приостановить лимфоистечение из поврежденных лимфососудов. Однако количество выделявшейся по дренажу лимфы продолжало возрастать и достигло 7,8 л/сут. Для повышения свертываемости лимфы и образования «лимфатического тромба» в месте дефекта стенки лимфатиче-

mobile, respiratory rate 16 min⁻¹, pulse 98 min⁻¹, tongue wet, abdomen not distended, soft, slightly tender in all areas, no peritoneal signs were found, bowel sounds normal, urine output was 1.5 l/day. Blood and urine tests were normal.

On Day 3 after the operation lymphorrhea from the draining tube developed, the volume of fluid was initially up to 3.0 l/day and later gradually rose to 7.8 l/day within a week's time. Fluid analysis: milky color, specific gravity 1010, cells $8.1 \times 10^9/\text{l}$ (lymphocytes 89.9%, neutrophils 10.9%, monocytes 0.2%), total protein 27.1 g/l, albumin 11.1 g/l, Rivalta test slightly positive. Humidified oxygen insufflation at 5 l/min through the face mask was started, which increased SpO₂ from 94% to 98%, infusion therapy was initiated. Blood pressure improvement was registered: it increased from 100/55 mm Hg to 117/65 mm Hg. However, the volume of lymphatic leakage increased, and on 27/09/2018 it was as high as 6.5 l/day. The patient's condition deteriorated along with the increase in lymphorrhea.

Food rich in fat (butter 50 g/day, sour cream 150 ml/day, liquid cream 200 ml/day, condensed milk 100 ml per day) was prescribed. By prescribing high-fat diet, we expected that fats from the intestines after being absorbed into lymphatic vessels would accumulate there and form fatty globules and block the source of lymphorrhea and thus stop the lymph leakage from damaged lymph vessels. However, the volume of drained lymph was continuously increasing and reached 7.8 l/day. To increase lymph clotting and produce a lymph clot at the site of the damaged lymphatic vessel, we attempted enhancing the monocytic-macrophagal pathway of lymph clotting using endolymphatic sodium ethamsylate injection [6, 11, 12].

On 02/10/2018, under local anesthesia with 0.25% novocaine, catheterization of a peripheral lymphatic vessel was performed on the right foot at the level of the first and second metatarsal heads. Endolymphatic injection of 1 ml (125 mg) sodium ethamsylate every 4 hours through the catheter was performed for two days.

On 03/10/2018, lymphorrhea decreased to 5.5 l/day. The patient's condition began to improve, heart rate decreased to 92 min⁻¹, blood pressure increased to 120/75 mm Hg, respiratory rate did not exceed 16 min⁻¹. Abdominal pain considerably decreased, urine output was 4.1 l/day, blood hemoglobin was 98 g/l, WBC count was $4.4 \times 10^9/\text{l}$, platelet count was $106 \times 10^9/\text{l}$. Endolymphatic drug administration was stopped due to clotting of the collector peripheral lymphatic vessel on the right foot above the catheter placement site.

On 04/10/2018, lymphorrhea increased again and reached 7.1 l/day. The general condition of the patient worsened: abdominal distension appeared, tenderness on palpation increased, bowel sounds were almost inaudible. Heart rate increased to 112 min⁻¹,

ского сосуда, прибегли к стимуляции моноцитарно-макрофагального механизма свертывания лимфы с помощью эндолимфатического введения этамзилата натрия [6, 11, 12].

02.10.2018 г. под местной анестезией 0,25% раствором новокаина выполнили катетеризацию периферического лимфатического сосуда на правой стопе на уровне головок первой и второй плюсневой костей и через катетер осуществляли эндолимфатическое введение этамзилата натрия по 1 мл (125 мг) через каждые 4 часа в течение двух суток.

03.10.2018 г. объем лимфореи уменьшился до 5,5 л/сут. Состояние больной стало улучшаться, частота пульса составляла 92 мин⁻¹, артериальное давление возросло до 120/75 мм рт. ст., частота дыхания не превышала 16 мин⁻¹. Боли в животе стали менее выраженными, мочевыделение составляло 4,1 л/сут, содержание гемоглобина в крови — 98 г/л, лейкоцитов — 4,4×10⁹/л, тромбоцитов — 106×10⁹/л. Дальнейшее введение препарата прекратили из-за тромбирования коллекторного периферического лимфатического сосуда на правой стопе проксимальней катетера.

04.10.2018 г. лимфорея вновь стала нарастать и достигла объема 7,1 л/сут. Состояние больной ухудшилось: увеличился в объеме живот, усилились боли, кишечные шумы почти исчезли. ЧСС возросла до 112 мин⁻¹, АД снизилось до 105/60 мм рт. ст. При УЗ-исследовании брюшной полости в правом латеральном канале обнаружили 50 мл свободной жидкости, в малом тазу — 150 мл, а в остальных отделах брюшной полости — жидкость в виде тонких полосок. Содержание лейкоцитов в крови составляло 4,1×10⁹/л, тромбоцитов — 108,4×10⁹/л.

Для выявления причины нарастания лимфореи и ухудшения состояния 05.10.2018 провели дуплексное сканирование артериального и портального кровотока печени: сегментарные ветви собственной печеночной артерии оказались проходимыми, окрашивались в режиме цветного допплеровского картирования. Над паренхимой левой доли линейная скорость кровотока (ЛСК) составила 38 мм/с, а над паренхимой правой доли — 46 мм/с. Собственная печеночная артерия, воротная вена и их сегментарные ветви были проходимы. Артериальный и портальный кровоток печени — сохранен. Воротная вена имела диаметр 10,8 мм, проходима, просвет полностью окрашивался в режиме цветного дуплексного картирования (ЦДК), кровоток фазный, ЛСК 18–20 см/с. Долевые и сегментарные ветви в обеих долях печени не расширены, проходимы, ЛСК до 10 мм/с. Собственная печеночная артерия в проекции ворот печени проходила, окрашивалась в режиме

blood pressure dropped to 105/60 mm Hg. Abdominal ultrasound showed 50 ml of fluid in the right flank, 150 ml of fluid in the small pelvis, and traces of fluid in other regions forming «striped» pattern. The blood leukocyte count was 4.1×10⁹/l, platelet count was 108.4×10⁹/l.

On 05/10/2018, in order to identify the cause of increased lymphorrhea and general deterioration, duplex scan of arterial and portal hepatic blood flow was performed which showed normal colour Doppler pattern of segmental branches of the proper hepatic artery indicating their full patency. The linear blood flow rate (BFR) was 38 mm/sec over the left lobe parenchyma and 46 mm/sec over the right lobe parenchyma. The passage of blood through the proper hepatic artery, portal vein and their segmental branches was not compromised. Arterial and portal blood flow of the liver was not disturbed. The portal vein had a diameter of 10.8 mm and was patent, the color flow was normal by the color duplex mapping (CDM), BFR was 18–20 cm/s. The lobar and segmental branches in both liver lobes were not dilated and patent, BFR up to 10 mm/s. The proper hepatic artery in the portal area was patent, its color flow image was normal, BFR was 91 mm/s, RI was 0.75. Segmental branches of the proper hepatic artery were patent and had normal color flow image, BFR over the parenchyma of the left lobe was 38 mm/sec, RI 0.65, over the parenchyma of the right lobe — 46 mm/sec, RI 0.57.

The source of lymphorrhea could not be determined. Lymphorrhea continued to increase through the hepatic drainage tube, reaching 9.2 l/day on 08/10/2018, which prompted the doctors to arrange the magnetic resonance (MR) lymphography. Under the US control, 10 ml of Magnevist contrast media was injected into the superficial inguinal lymph nodes on each side. MR study was done between the 15th and 45th minutes after the injection. Damaged interstitial lymphatic duct at the level of the gastro-hepatic ligament with retrograde lymph leaking from the thoracic duct cyst into the peritoneal cavity and fluid accumulation in the subcutaneous tissue were revealed.

On 09/10/2018, the volume of lymph leakage was 11 l/day. The multispecialist medical team recommended relaparotomy, exploration of the lymph leakage area, radiological imaging, and lymphatic tract contrast enhanced imaging with 500 ml of fat emulsion with methylene blue. On 10/10/2018, relaparotomy, lymphatic duct ligation, peritoneal drainage were performed. In the postoperative period, the multiorgan failure progressed rapidly with the signs of cardiovascular, acute renal and respiratory failure.

Hemodiafiltration (CVVHDF) was performed on 12/10/18.

On 13/10/2018, abdominal ultrasound revealed free fluid, dilated bowel loops (up to 45–50 mm) with

ЦДК, ЛСК 91 мм/с, RI 0,75. Сегментарные ветви собственной печеночной артерии проходили, окрашивались в режиме ЦДК, над паренхимой левой доли ЛСК 38 мм/сек, RI 0,65, над паренхимой правой доли — ЛСК 46 мм/сек, RI 0,57. Источник лимфореи установить не удалось.

Наружная лимфорея по дренажу, подведенному под печень, продолжала увеличиваться и 08.10.2018 г. достигла 9,2 л/сут, что явилось основанием для проведения магниторезонансной (МР) лимфографии. Под контролем УЗИ в поверхностные паховые лимфатические узлы с каждой стороны ввели по 10 мл контрастного препарата «Магневист». МР-исследование выполнили в промежутке с 15-й по 45-ую минуту после введения препарата. Выявили признаки повреждения интерстициального лимфатического протока на уровне желудочно-печеночной связки с ретроградным затеканием лимфы из цистерны грудного протока в брюшную полость; отметили скопление жидкости в подкожной клетчатке.

09.10.2018 г. объем лимфореи составил 11 л/сут. Ex consilium была рекомендована релапаротомия, ревизия зоны истечения лимфы, лучевая визуализация, контрастирование лимфатических путей введением в дуоденальный зонд до 500 мл жировой эмульсии с метиленовой синью.

10.10.2018 г. провели релапаротомию, прошивание лимфатического протока, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде у больной отметили быстрое развитие и прогрессирование мультиорганной дисфункции: нарастание симптомов сердечно-сосудистой, острой почечной и дыхательной недостаточности.

12.10.18 г. провели гемодиафильтрацию (CVVHDF).

13.10.2018 г. при УЗИ органов брюшной полости в ней обнаружили свободную жидкость, расширение петель кишечника с жидкостным содержимым до 45–50 мм, отсутствие перистальтики — признаки пареза кишечника.

14.10.2018 г. Состояние больной оценивали, как крайне тяжелое, с отрицательной динамикой. Внутривенно ввели 2410 мл различных растворов, диурез составил 350 мл, по дренажам суммарно выделилось 700 мл экссудата. Постоянную вено-венозную гемодиафильтрацию (ПНВВГДФ) проводили с потоком 5100 мл/час, отрицательный гидробаланс составлял 3240 мл, центральное венозное давление — 8 см вод. ст., внутрибрюшное давление — 15 мм рт. ст.

Тяжесть состояния пациентки была обусловлена основным заболеванием, массивной лимфореей, полиорганной недостаточностью (сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной,

liquid content, and no peristalsis which indicated paralytic ileus.

On 14/10/2018, the patient had a severe deterioration despite the intensive care. During the day, 2,410 ml of fluid were infused, the urine output was 350 ml, the total volume of drained exudate was 700 ml. The rate of continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) was 5,100 ml/h, the negative water balance was 3,240 ml, the central venous pressure was 8 cm H₂O and the intra-abdominal pressure was 15 mm Hg.

The severity of patient's condition was due to the underlying neoplastic disease, massive lymphorrhea, multiorgan failure (cardiovascular, respiratory, renal, hepatic failure with protein-energy malnutrition) associated with the increasing metabolic and lactate acidosis, hyperbilirubinemia, hyperhydration combined with hypoalbuminemia, intra-abdominal hypertension, severe acid-base and water-electrolyte balance disorders.

A comprehensive intensive treatment in the surgical ICU was undertaken, including invasive respiratory support using the Drager device in SIMV+PS mode and vasopressor infusions, fluid therapy, antibacterial and organoprotective drugs, adequate pain relief, prevention of septic, thromboembolic complications and stress-induced gastrointestinal ulceration, correction of homeostasis disorders, diuretic medications, intestinal stimulation, clinical and laboratory monitoring, control of vital functions, general care, as well as CVVHDF.

On 14/10/18, at 9:00 p.m., the patient's condition further deteriorated when atrial fibrillation and paroxysmal ventricular tachycardia were registered. At 10:32 a.m., the patient had asystole despite the continuous vasopressor support, with no palpable pulse and detectable blood pressure, dilated fixed pupils and coma. Cardiopulmonary resuscitation according to the protocol approved by the Russian Resuscitation Council was unsuccessful.

On 15/10/2018 at 11:05 a.m. the patient was declared dead.

Discussion

In view of the abundance of abdominal lymphatic vessels, it must be remembered that D2 lymph node dissection in gastric resection surgery may cause lymphorrhea in the early postoperative period. This clinical example demonstrates an uncommon case of severe lymphorrhea due to a defect in the interstitial lymphatic duct with a diameter of 1.8 mm draining into the subhepatic space. Progression of lymphorrhea was also probably due to reduced hydrostatic pressure, while the venular colloidal-osmotic pressure remained unchanged. The colloidal-osmotic blood pressure exceeded the hydrostatic pressure, the resulting vector of pressure balance shifted from the interstitial to the

печеночной, белково-энергетической) на фоне нарастания метаболического и лактат-ацидоза, билирубинемии, гипергидратации гипоальбуминемии, интраабдоминальной гипертензии, выраженных нарушений кислотно-основного состояния.

Комплексная многокомпонентная интенсивная терапия в условиях отделения хирургической реанимации включала инвазивную респираторную поддержку аппаратом Drager в режиме SIMV+PS и вазопрессорную поддержку, инфузионно-трансфузионную, антибактериальную и органопротективную терапию, адекватное обезболивание, профилактику гнойно-септических и тромбоэмбологических осложнений, стресс-индивидуированного повреждений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, коррекцию нарушений системы гомеостаза, стимуляцию диуреза, стимуляцию кишечника, клинико-лабораторный контроль, мероприятий общего ухода, постоянную низкопоточную вено-венозную гемодиафильтрацию.

В 21 час 14.10.18 г. состояние больной оставалось крайне тяжелым с продолжающейся отрицательной динамикой и нарушениями биоэлектрической активности сердца в виде фибрилляции предсердий и пароксизмальной желудочковой тахикардии. В 10.32 констатировали клиническую смерть: на фоне продолжавшейся вазопрессорной поддержки брадикардия сменилась асистолией, пульс на магистральных артериях и АД не определялись, зрачки максимально расширены, кома. Немедленно начали расширенные реанимационные мероприятия в соответствии с протоколом, утвержденным Российским советом по реанимации.

15.10.2018 г. в 11.05 констатировали смерть больной.

Обсуждение

Учитывая обилие лимфатических сосудов в брюшной полости, нельзя забывать о том, что лимфодиссекция D2 при резекции желудка может быть причиной лимфореи в раннем послеоперационном периоде. В данном наблюдении представлен редкий случай лимфореи в подпеченочное пространство брюшной полости, обусловленной образованием дефекта диаметром 1,8 мм в интерстициальном лимфатическом протоке. Прогрессирование лимфореи было, вероятно, также обусловлено уменьшением величины гидростатического давления, тогда как величина коллоидно-осмотического давления на уровне венуллярного отдела сосудистого сектора оставалась неизменной. Следовательно, величина коллоидно-осмотического давления крови превышала гидростатическое

vascular sector, and in this vascular region reabsorption from interstitium prevailed over filtration. Part of the fluid not reabsorbed in the venous segment was returned to the vascular system from the interstitial space by lymphatic drainage from interstitium through peripheral lymphatic vessels and reached *cisterna chyli*, then in a backward manner through the damaged lymphatic interstitial lymph duct entered the peritoneal cavity and was drained through the drainage tubes outside in large volumes, which sometimes was as high as 11 l/day (!). We could not find similar observations in available literature.

Hypoalbuminemia resulting from lymph leakage from the intraoperatively damaged lymph vessel reduced colloidal-osmotic pressure of the interstitial fluid and increased oncotic pressure gradient in the «lymph vessel — interstitium» system. At the same time, the increased capillary permeability could facilitate the transition of the fluid back from the interstitium, where the pressure is 9 mm Hg, into the lymph vessel, where the pressure due to low albumin level could drop to 5 mm Hg and below, which would help fluid return from the interstitium to the damaged lymph vessel and its further drainage through the resulting defect in the wall of the lymph vessel to the abdominal cavity with subsequent loss through the drainage tube. This direction of fluid flow coincided with the direction of the resulting vector.

Retrospective analysis of our results has conclusively confirmed the high prognostic value of total protein deficiency for progression of capillary leakage syndrome coexisting with massive lymphorrhea even with the pathogenetic and appropriate comprehensive therapy. Thus, intensive therapy of cancer patients without lymphorrhea termination by ligation of the damaged lymph duct is very unlikely to be successful. Moreover, an adequate compensation for the important substances lost with lymph is also essential.

Conclusion

Damage to lymphatic vessels and lymph nodes can be complicated by massive lymphorrhea. If the source of lymphatic leakage is identified, an urgent surgical intervention is warranted to stop lymphorrhea as well as to restore the homeostasis to replenish the lost metabolites and prevent death.

давление, результирующий вектор баланса давлений был направлен из интерстициального сектора в сосудистый, а в этом отделе сосудистого русла процессы реабсорбции из интерстиция преобладали над процессами фильтрации. Часть жидкости, не реабсорбированной в

венозном отделе, возвращалась в сосудистое русло из интерстициального пространства путем лимфатического дренажа из интерстиция через периферические лимфатические сосуды и достигала *cisterna chyli*, затем ретроградно через поврежденный лимфатический интерстициальный лимфатический сосуд поступала в брюшную полость и в большом количестве (до 11 литров в сутки!) через дренажные трубы удалялась наружу. Описаний подобных наблюдений в литературе нам обнаружить не удалось.

Снижение концентрации альбумина, теряющегося при лимфорее из поврежденного во время операции лимфатического сосуда, приводило к уменьшению коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости и увеличению градиента онкотического давления на уровне «лимфососуд — интерстиций». Вместе с тем, повышенная проницаемость капилляров могла способствовать переходу жидкости обратно из интерстиция, где онкотическое давление составляет обычно примерно 9 мм рт. ст., в лимфатический сосуд, где коллоидно-осмотического давление из-за потери альбумина могло снижаться до 5 мм рт. ст. и ниже, то есть способствовать возврату жидкости из интерстиция в поврежденный лимфатический сосуд и ее поступлению

Литература

- Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В., Уртаев Б.М. Лимфосорбция. М., 1982: 240.
- Курсов С.В., Михневич К.Г. Синдром капиллярной утечки. *Медицина неотложных состояний*. 2011; 7: 24–32.
- Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Монография. Новосибирск: ИД «Манускрипт», 2012. 1104 с.
- Царапкин Ю.Е., Ярема Р.И., Левин Д.В. Теоретическое обоснование эндолимфатической лимфостатической терапии с учетом коагуляционной активности лимфы. *Хирург.* 2010; 4: 55–61.
- Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence. *Can.J.Anaesth.* 2004; 5 (51): 500–513. PMID: 15128639 DOI: 10.1007/BF03018316
- Fishel R.S., Are C., Barbul A. Vessel injury and capillary leak. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (Suppl. 8): 502–511. PMID: 12907879 DOI: 10.1097/01.CCM.0000081431.50015.46
- Царапкин Ю.Е., Зыков А.Е., Ярема Р.И., Жидилева Е.А. Постмаммектомическая лимфорея. *Хирург.* 2010; 5: 43–46.
- Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М., Долгих В.Т., Яковлева И.И. Сепсис. Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск. 2004: 245.
- Gardubey E.Yu., Selishchev V.V., Sivrydov V.O., Vatsuro M.F. The method of treatment of lymphorrhea after reconstruction of the lower extremities arteries. *Klin Khir.* 2015; (9): 63–64. PMID: 26817092
- Ghezzi F., Uccella S., Cromi A., Bogani G., Robba C., Serati M., Bolis P. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (1): 259–267. PMID: 21695563 DOI: 10.1245/s10434-011-1854-5
- Григорьянц Л.А., Лазечко М.И., Власенко Т.Ю., Ярема В.И., Дерюшкин В.Г., Кононова Ю.А., Ярема И.В. Опыт применения перорального прямого антикоагуланта прадакса в лечении лучевой ксеростомии. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2018; 4: 61–64.
- Каплан М.А., Шубина А.М., Боргуль О.В. Никитина Р.Г. Внутривенная фотодинамическая терапия (ФДТ): первые экспериментальные и клинические данные. *Вопросы онкологии.* 2010; 3: 345–347.

Поступила 16.04.20

через образовавшийся дефект стенки лимфососуда в брюшную полость с последующей потерей центральной лимфы через дренажную трубку наружу. Это направление тока жидкости совпадало с направлением результирующего вектора.

Ретроспективный анализ полученных результатов убедительно подтвердил высокое прогностическое значение дефицита общего белка для прогрессирования синдрома капиллярной утечки на фоне массивной лимфореи даже при патогенетически обоснованной комплексной терапии. Таким образом, лечение онкологических больных без остановки лимфореи путем лигирования поврежденного лимфопротока с высокой степенью вероятности имеет мало шансов на успех, а потеря с лимфой ценных биологически активных веществ требует адекватной компенсации.

Заключение

Повреждение лимфатических сосудов и лимфоузлов может осложниться массивной лимфореей, при выявлении источника которой необходимо как срочное оперативное вмешательство, направленное на остановку лимфоррагии так и коррекция гомеостаза с целью восполнения потерянных организмом метаболитов и предупреждения летального исхода.

References

- Panchenkov R. T., Vyrenkov Yu. E., Yarema I. V., Urtaev B. M. Lymphosorption. M., 1982: 240 [In Russ.].
- Kursov S.V., Mikhnevich K.G. Capillary leak Syndrome. *Meditina neotlozhnyh sostoyaniij.* 2011; 7: 24–32 [In Russ.].
- Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarsky M.S. Lymphology. Monograph. Novosibirsk: Publ. house «Manuscript», 2012. 1104 p [In Russ.]
- Tsarapkin Yu. E., Yarema R. I., Levin D.V. Theoretical substantiation of endolumphatic lymphostatic therapy with the account of coagulative activity of lymph. *Khirurg.* 2010; 4: 55–61 [In Russ.].
- Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence. *Can. J. Anaesth.* 2004; 5 (51): 500–513. PMID: 15128639 DOI: 10.1007/BF03018316
- Fishel R.S., Are C., Barbul A. Vessel injury and capillary leak. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (Suppl. 8): 502–511. PMID: 12907879 DOI: 10.1097/01.CCM.0000081431.50015.46
- Tsarapkin J. E., Zykov A.E., Yarema R.I., Jideleva E.A. Postmastectomy lymphorrhea. *Khirurg.* 2010; 5: 43–46 [In Russ.].
- Moroz V.V., Lukach V.N., Shifman E.M., Dolgikh V.T., Yakovleva I.I. Sepsis. Clinical and pathophysiological aspects of intensive care. Petrozavodsk, 2004: 245 [In Russ.].
- Gardubey E.Yu., Selishchev V.V., Sivrydov V.O., Vatsuro M.F. The method of treatment of lymphorrhea after reconstruction of the lower extremities arteries. *Klin Khir.* 2015; (9): 63–64. PMID: 26817092
- Ghezzi F., Uccella S., Cromi A., Bogani G., Robba C., Serati M., Bolis P. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (1): 259–267. PMID: 21695563 DOI: 10.1245/s10434-011-1854-5
- Grigoryants L. A., Lazechko M. I., Vlasenko T. Yu., Yarema V. I., Deryushkin V. G., Kononova Yu. A., Yarema I. V. Experience in the use of oral direct anticoagulant pradaxa in the treatment of radiation xerostomia. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya.* 2018; 4: 61–64 [In Russ.].
- Kaplan M. A., Shubina A. M., Borgul O. V. Nikitina R. G. Intravenous photodynamic therapy: first experimental and clinical data. *Voprosy onkologii.* 2010; 3: 345–347 [In Russ.].

Received 16.04.20

Влияние лития хлорида на активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септическим шоком (экспериментальное исследование)

О. А. Гребенчиков, И. С. Касаткина, К. К. Каданцева, М. А. Мешков, А. А. Баева

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

The Effect of Lithium Chloride on Neutrophil Activation on Exposure to Serum of Patients with Septic Shock

Oleg A. Grebenchikov, Irina S. Kasatkina, Kristina K. Kadantseva,
Mikhail A. Meshkov, Anastasiya A. Bayeva

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

Для цитирования: О. А. Гребенчиков, И. С. Касаткина, К. К. Каданцева, М. А. Мешков, А. А. Баева. Влияние лития хлорида на активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септическим шоком (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 45–55. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-45-55> [На русск. и англ.]

For citation: Oleg A. Grebenchikov, Irina S. Kasatkina, Kristina K. Kadantseva, Mikhail A. Meshkov, Anastasiya A. Bayeva. The Effect of Lithium Chloride on Neutrophil Activation on Exposure to Serum of Patients with Septic Shock. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (5): 45–55. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-45-55> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования — изучить противовоспалительное действие хлорида лития путем воздействия на нейтрофилы человека сыворотки пациентов с септическим шоком *in vitro*.

Материал и методы. Исследование проводили на выделенных из крови 6 здоровых доноров нейтрофилах, которые активировали с помощью сыворотки пациентов с септическим шоком, после чего оценивали их активность с помощью флуоресцентных антител к маркерам дегрануляции CD11b и CD66b. Уровень апоптоза и некроза нейтрофилов человека оценивали через 22 часа после выделения; количественная оценка была проведена с использованием аннексина V и йодистого пропидия на проточном цитофлуориметре. Интактные и активированные нейтрофилы обрабатывали раствором хлорида лития в концентрациях 0,3; 3,0 и 9 ммоль.

Результаты. Уровень экспрессии CD11b на поверхности интактных нейтрофилов (здоровые доноры) составил 3434,50 [3311,0–3799,0] условных единиц флуоресценции (у.е.ф.). Инкубация нейтрофилов с сывороткой крови пациентов с септическим шоком увеличивала экспрессию CD11b в 2,5 раза — 8589,0 [7279,0–11258,0] у.е.ф. ($p=0,005$) в сравнении с интактными лейкоцитами, и увеличивала экспрессию CD66b в 2,7 раза до 27 600,0 [22 999,0–28 989,0] у.е.ф. ($p=0,005$) в сравнении с интактными нейтрофилами. Литий хлорид дозозависимо в концентрациях — 0,3 ммоль, 3,0 и 9,0 ммоль снижал уровень экспрессии молекул CD11b и CD66b на поверхности активированных нейтрофилов. Септическая сыворотка уменьшала спонтанный апоптоз нейтрофилов, а раствор лития хлорида в дозе 3 ммоль и выше индуцировал спонтанный апоптоз нейтрофилов.

Заключение. Хлорид лития снижает степень активации нейтрофилов, предварительно активированных сывороткой пациентов с септическим шоком, снижает уровень экспрессии молекул CD11b и CD66b на поверхности нейтрофилов, ингибируя процесс их активации (дегрануляции). Литий хлорид в концентрации 3 ммоль и выше способен индуцировать спонтанный апоптоз нейтрофилов, активированных сыворотками пациентов с септическим шоком.

Ключевые слова: септический шок; апоптоз нейтрофилов; литий хлорид; CD11b; CD66b; гликогенсинтаза киназа-3 β ; GSK-3 β

Summary

The aim of the study: to examine the anti-inflammatory effect of lithium chloride by exposing the human neutrophils to serum of patients with septic shock *in vitro*.

Адрес для корреспонденции:

Олег Александрович Гребенчиков
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru
Кристина Кирилловна Каданцева
E-mail: kristina161093@gmail.com

Correspondence to:

Oleg A. Grebenchikov
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru
Kristina K. Kadantseva
E-mail: kristina161093@gmail.com

Material and methods. The study was carried out on neutrophils extracted from the blood of 6 healthy donors, which were activated with serum from patients with septic shock. The neutrophil activity was evaluated with fluorescent antibodies to the CD11b and CD66b markers of degranulation. The level of human neutrophil apoptosis and necrosis was assessed 22 hours after extraction; quantitative assessment was made using annexin V and propidium iodide with flow cytometry. Intact and activated neutrophils were treated with 0.3, 3.0 and 9.0 mmol lithium chloride solution.

Results. The level of CD11b expression on the surface of intact neutrophils (healthy donors) was 3434.50 [3311.0–3799.0] arbitrary fluorescence units (AFU). Incubation of neutrophils with serum of patients with septic shock increased CD11b expression 2.5 times to 8589.0 [7279.0–11258.0] AFU ($P=0.005$) vs intact leukocytes, and increased CD66b expression 2.7 times up to 27 600.0 [22 999.0–28 989.0] AFU (($P=0.005$) vs intact neutrophils. Lithium chloride in concentrations of 0.3, 3.0 and 9.0 mmol in a dose-dependent manner reduced the level of expression of CD11b and CD66b molecules on the surface of activated neutrophils. Septic serum reduced spontaneous neutrophil apoptosis, and 3.0 mmol and higher lithium chloride solution induced spontaneous neutrophil apoptosis.

Conclusion. Lithium chloride reduces the activation of neutrophils preactivated by serum of patients with septic shock, reduces expression of CD11b and CD66b molecules on the neutrophil surface, inhibiting the process of their activation (degranulation). Lithium chloride in concentration of 3.0 mmol and higher is able to induce spontaneous apoptosis of neutrophils activated by serum of patients with septic shock.

Keywords: CD11b; CD66b; lithium chloride; GSK-3 β ; glycogen synthase kinase 3 β ; septic shock; neutrophil apoptosis

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-45-55>

Введение

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) возникает при повреждении, вызванном как воздействием бактериальных или вирусных агентов, так и тяжелой сочетанной травмой, ожогами, оперативными вмешательствами большого объема [1]. Выраженность ССВО зависит от продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, активации нейтрофилов и макрофагов, с последующим их проникновением через гистогематические барьеры и инфильтрацией тканей органов-мишеней [2, 3], что является причиной полиорганной недостаточности, являющейся на сегодняшний день основной причиной летальности пациентов в реанимационных отделениях. В развитии и разрешении воспаления важную роль играют нейтрофилы. Иммунный ответ на инфекцию и повреждение тканей направлен на удаление повреждающего агента, восстановление гомеостаза и берет свое начало с выделения нейтрофилами провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [4].

Белковые молекулы CD11b и CD66b являются наиболее изученными маркерами ССВО, находящимися во внутриклеточных гранулах нейтрофилов. Воспалительные стимулы способствуют слиянию гранул с цитоплазматической мембраной, в результате чего молекулы CD11b и CD66b экспонируются на поверхности клеток (рис. 1). Данный процесс получил название дегрануляции. Известно, что CD11b способен взаимодействовать с рецепторами ICAM-1 на эндотелии, что обеспечивает адгезию нейтрофилов к эндотелиальному барьеру и дальнейшее их продвижение к очагу воспа-

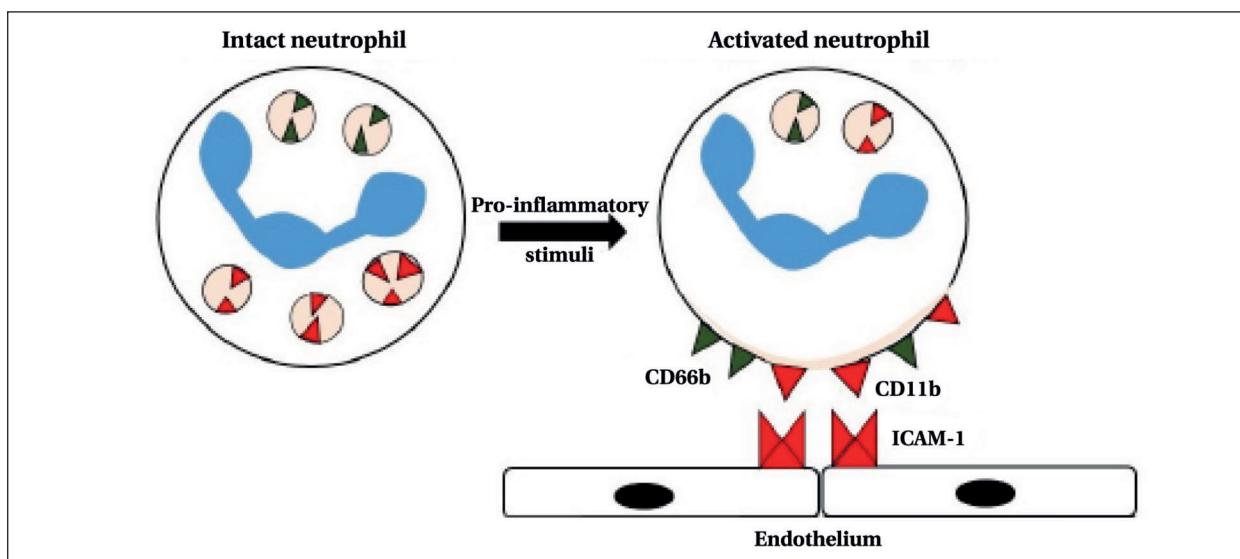
Introduction

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) occurs in response to the damage caused by exposure to bacterial and viral agents, as well as severe combined injuries, burns and major surgical interventions [1]. Severity of SIRS depends on production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, activation of neutrophils and macrophages, their subsequent penetration through the blood-tissue barriers and infiltration of target organ tissue [2, 3], which can result in multi-organ failure, being the leading cause of death in patients in intensive care units. Neutrophils play an important role in the development and resolution of inflammation. The immune response to infection and tissue damage aims to remove the damaging agent, restore homeostasis, and starts with the release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines by neutrophils [4].

The protein molecules CD11b and CD66b located in intracellular neutrophil granules are the most studied markers of SIRS. Inflammatory stimuli promote fusion of granules with cytoplasmic membrane and cause exposition of CD11b and CD66b molecules on the cell surface (Fig.). This process is called degranulation. CD11b is known to interact with endothelial ICAM-1 receptors ensuring the adhesion of neutrophils to the endothelial barrier and their further advancement to the inflammation zone [5]. The CD66b molecule is associated with neutrophil aggregation [6].

Expression of CD11b and CD66b molecules is consistently increased in patients with sepsis of various causes, and their level assessment has long been used in clinical diagnostics [7, 8].

Excessive immune response associates with over-activation of neutrophils and other immune



Активация нейтрофилов и экспрессия ими молекул адгезии CD11b (красный треугольник) и CD66b (зеленый треугольник) под действием воспалительного стимула.

Activation of neutrophils and expression of the CD11b (red triangle) and CD66b (green triangle) adhesion molecules after exposure to a pro-inflammatory stimulus.

Note. ICAM-1 — Inter-Cellular Adhesion Molecule, expressed on endothelium.

Примечание. ICAM-1 — англ. Inter-Cellular Adhesion Molecule, молекула клеточной адгезии, которая экспрессируется эндотелием; intact/activated neutrophil — интактный/активированный нейтрофил; pro-inflammatory stimuli — воспалительные стимулы.

ления [5]. Молекула CD66b связана с агрегацией нейтрофилов [6].

В клинической диагностике достаточно давно применяется определение экспрессии молекул CD11b и CD66b, уровень которых достоверно повышается у пациентов при сепсисе различного генеза [7, 8].

Избыточный иммунный ответ сопровождается чрезмерной активацией нейтрофилов, а также других клеток иммунной системы и избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, приводящих к развитию такого опасного явления, как «цитокиновая буря». Она нередко сопровождается последующим развитием «иммунного паралича», который, в свою очередь, является причиной увеличения числа осложнений и летальности у пациентов, находящихся на лечении в палате интенсивной терапии [9].

В этой связи важнейшей задачей современной реаниматологии является поиск препаратов для купирования гиперактивированного состояния иммунной системы.

Таблетированный препарат, основой которого являются соли лития (карбонат лития, седалит), ограниченно, но длительное время используется (в психиатрии), прежде всего — для лечения маниакальных и гипоманиакальных фаз биполярного аффективного расстройства. Однако, в последнее время накопилось достаточно новых данных о его высокой эффективности при критических состояниях,

cells with excessive production of pro-inflammatory cytokines, leading to potentially lethal «cytokine storm». It is often followed by «immune paralysis», which causes an increase in morbidity and mortality in patients of intensive care units [9].

In this regard, the search for drugs to relieve the immune hyperactivation is an important challenge of contemporary intensive care.

The tablet preparation based on lithium salts (lithium carbonate) has been used for a long time (with some limitations) in psychiatric practice primarily to treat manic and hypomaniacal phases of bipolar affective disorder. However, recently there has been sufficient evidence of its high efficiency in ischemia/reperfusion conditions. Lithium ions play a major role in neutralizing the effects of oxidative distress associated with a wide range of diseases (e.g., myocardial infarction, stroke, severe combined trauma). Lithium salts have distinct cytoprotective properties due to the ability to phosphorylate glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β) causing its inactivation and preventing cell death as a result of ischemia-reperfusion [10–12]. Recent experimental studies have proven the real potential of lithium chloride to protect the brain, myocardium, and kidneys from ischemia-reperfusion [13–15]. In previous studies lithium salts were shown to prevent inflammatory damage to cells and tissues in the *in vivo* models of inflammation-associated diseases [16–18]. Lithium is known to suppress neuroinflammation developing after brain injury and prevent the blood-brain bar-

обусловленных ишемией/реперфузией. Основную роль ионам лития отводят в нейтрализации последствий окислительного дистресса, сопутствующего большому ряду заболеваний (например, инфаркт, инсульт, тяжелая сочетанная травма). Соли лития обладают выраженным цитопротективными свойствами благодаря способности фосфорилировать киназу 3-бета гликогенсинтетазы (GSK-3 β), что приводит к ее инактивации, и предотвращает гибель клеток в результате ишемии-реперфузии [10–12]. Недавние экспериментальные исследования доказали реальные возможности лития хлорида для защиты мозга, миокарда, почек от ишемии-реперфузии [13–15]. В предыдущих исследованиях было показано, что соли лития в моделях патологий, которые были связаны с воспалением *in vivo*, предотвращали воспалительные повреждения клеток и тканей [16–18]. Известно, что литий подавляет нейровоспаление, которое развивается после травмы головного мозга, предотвращает нарушение гематоэнцефалического барьера и нейродегенерацию [19]. Хроническое воспаление кишечника также эффективно подавлялось хлоридом лития [20].

На сегодняшний день молекулярные механизмы реализации противовоспалительных свойств солей лития остаются неизученными и вполне оправданным представляется предположение, что хлорид лития способен модулировать воспалительный ответ организма через фосфорилирование GSK-3 β в нейтрофилах.

Цель исследования — изучение противовоспалительного действия хлорида лития путем воздействия на нейтрофилы человека сыворотки пациентов с септическим шоком *in vitro*.

Материал и методы

Больных ($n=6$) с развивающимся септическим шоком отобрали в соответствии с критериями «Сепсис-3» [21].

Больной 1: Ф., 59 лет, перфорация сигмовидной кишки, фибринозно-гнойный перитонит, септический шок, ОРДС. Больной 2: Г., 39 лет, внебольничная левосторонняя пневмония, септический шок. Больной 3: А., 59 лет, нозокомиальная двусторонняя пневмония, ОРДС, септический шок. Больной 4: В., 45 лет, дивертикулез толстой кишки, перфорация сигмовидной кишки, разлитой гнойный перитонит, септический шок. Больной 5: В., 54 года, тупая травма брюшной полости, разрыв тонкого кишечника, разлитой перитонит. Больной 6: Н., 41 года, проникающее ранение брюшной полости с повреждением тонкого и толстого кишечника, разлитой гнойный перитонит, септический шок.

В качестве контрольной группы использовали биоматериал, полученный от 6 практически здоровых доноров, средний возраст 35,6 [28,7; 45,0] лет. В каждой из групп было 3 мужчин и 3 женщины.

rier disruption and neurodegeneration [19]. Chronic bowel inflammation was also effectively suppressed by lithium chloride [20].

To date, the molecular mechanisms of anti-inflammatory action of lithium salts remain unexplored and it is quite reasonable to assume that lithium chloride can modulate the body inflammatory response through GSK-3 β phosphorylation in neutrophils.

The aim of the study was to investigate the anti-inflammatory effect of lithium chloride by exposing human neutrophils to the serum of patients with septic shock *in vitro*.

Materials and Methods

Patients ($n=6$) with septic shock were selected according to «Sepsis-3» criteria [21].

Patient 1: F., 59 years old, perforation of the sigmoid colon, fibrinopurulent peritonitis, septic shock, ARDS. Patient 2: G., 39 years old, community acquired left-sided pneumonia, septic shock. Patient 3: A., 59 years old, nosocomial bilateral pneumonia, ARDS, septic shock. Patient 4: E., 45 years old, colonic diverticulosis, sigmoid perforation, generalized purulent peritonitis, septic shock. Patient 5: V., 54 years old, blunt abdominal trauma, rupture of the small intestine, generalized peritonitis. Patient 6: N., 41 years old, penetrating abdominal wound with damage to small and large intestine, generalized purulent peritonitis, septic shock.

The material obtained from 6 apparently healthy donors with an average age of 35.6 [28.7; 45.0] years was used as the control. Each group included 3 men and 3 women.

Heparinized venous blood mixed with T-500 dextran solution (Pharmacosmos, Denmark) to achieve the 1% final concentration of dextran and left at room temperature for 30 minutes for erythrocyte sedimentation was used for neutrophil isolation. The upper plasma layer (enriched with white blood cells and devoid of red blood cells) was placed onto ficoll (PanEco, Russia) with the density of 1.077 g/ml and centrifuged at room temperature at 300g for 30 minutes in a centrifuge with the brake off. Then the supernatant was removed and all further procedures were carried out on ice and using cooled solutions. The erythrocytes were removed by resuspending the sediment in 2 ml of deionized sterile water for 45 seconds, then 2 ml of 2-fold PBS were added to restore tonicity and centrifuged at 200g, 4°C for 10 minutes. Precipitated neutrophils were washed with PBS and resuspended in a culture medium (RPMI-1640 by PanEco, Russia, 10% FBS with low endotoxin content).

Activation (degranulation) of neutrophils was assessed by increasing CD11b, CD66b molecules (membrane components of secondary, or specific granules, and tertiary, or gelatinase granules) on the cell surface after their incubation with serum of 6 patients with septic shock used as an inflammatory inductor. Measurements were made with antibodies conjugated with fluorescent dyes, CD11b-FITC and CD66b-AlexaFluor647 (BD Biosciences, USA) according to the manufacturer's protocol.

In order to evaluate the effect of lithium salt on neutrophil degradation, the patient serum and lithium chloride in concentrations of 0.3, 3.0 and 9.0 mmol/l

Для выделения нейтрофилов использовали гепаринизированную венозную кровь, которую смешивали с раствором декстрана T-500 (Pharmacosmos, Дания) до конечной концентрации декстрана 1% и оставляли при комнатной температуре на 30 минут для осаждения эритроцитов. Верхний слой плазмы (обогащенный лейкоцитами и лишенный эритроцитов) насыщали на фиколл (ПанЭко, Россия) с плотностью 1,077 г/мл и центрифугировали при комнатной температуре при 300г, 30 минут в центрифуге с отключенным тормозом. Затем удаляли супернатант и все дальнейшие процедуры проводили на льду и с использованием охлажденных растворов. Удаление эритроцитов проводили с помощью ресуспенсирования осадка в 2 мл дедионизованной стерильной воды в течение 45 сек, а затем добавляли 2 мл 2-х кратного PBS для восстановления тоничности и центрифугировали при 200г, 4°C, на протяжении 10 минут. Осажденные нейтрофилы промывали PBS и ресуспенсировали в культуральной среде (RPMI-1640 (ПанЭко, Россия), 10% FBS с низким содержанием эндотоксинов).

Активацию (дегрануляцию) нейтрофилов оценивали по увеличению на поверхности клеток молекул CD11b, CD66b (компоненты мембран специфических, желатиназных и четвертичных гранул) после их инкубации с сывороткой 6 пациентов с септическим шоком, использованной в качестве индуктора воспаления. Измерения проводили с помощью антител, коньюгированных с флуоресцентными красителями (CD11b-FITC и CD66b-AlexaFluor647 (BD Biosciences, USA)) согласно протоколу производителя.

С целью определения влияния соли лития на дегрануляцию нейтрофилов к концентрату клеток 4 млн/мл от здоровых доноров добавляли сыворотку пациентов и хлорид лития в концентрации 0,3, 3,0 и 9,0 ммоль/л и инкубировали 30 мин при 37°C. Затем добавляли антитела и инкубировали 30 минут во льду, после чего измеряли уровень флуоресценции в условных единицах (у. е. ф.) на проточном цитофлуориметре Beckman-Coulter FC 500.

Апоптоз нейтрофилов. С целью определения апоптоза нейтрофилов от здоровых доноров их инкубировали с сыворотками пациентов с септическим шоком в течение 22 часов при 37°C в увлажненном CO₂-инкубаторе. Затем клетки центрифугировали при 400 г в течение 5 минут и ресуспенсировали осадок в 70 мкл буфера (10 mM HEPES, 120 mM NaCl, 2,5 mM CaCl₂, pH = 7,4). К каждой пробе добавляли 2,5 мкл аннексина V, коньюгированного с флуоресцентным красителем FITC (ThermoFisher, США) и оставляли на 25 минут при 37°C. Далее добавляли иодид пропиdia до конечной концентрации 5 мкг/мл, инкубировали еще 5 минут, после чего анализировали не менее 50 тысяч клеток с помощью проточного цитофлуориметра Beckman Coulter CytoFLEX. Апоптотическими считали аннексин V-положительные и пропидий иодид-отрицательные клетки.

Иммуноблотинг. Электрофорез белков проводили в 12,5% полиакриламидном геле в денатурирующих условиях. Образцы растворяли в буфере, содержащем 0,125 M Трис-HCl (pH 6,8), 4% додецилсульфата натрия (Sigma Chemical Co., США), 20% глицерина, 0,005% бромфенола синего (Sigma Chemical Co., США) и 10% 2β-меркаптоэтанола (Merck, Германия)

were added to the 4 million/ml cell concentrate from healthy donors and incubated for 30 minutes at 37°C. Then antibodies were added and incubated for 30 minutes in ice, after which the fluorescence level was measured in arbitrary fluorescence units (AFU) on the Beckman-Coulter FC 500 flow cytometer.

Apoptosis of neutrophils. In order to determine apoptosis of neutrophils from healthy donors, the cells were incubated with sera of patients with septic shock for 22 hours at 37°C in a humidified CO₂ incubator. The cells were then centrifuged at 400 g for 5 minutes and the sediment was resuspended in the 70 µl buffer (10 mM HEPES, 120 mmol NaCl, 2,5 mmol CaCl₂, pH=7,4). 2,5 µl of annexin V conjugated with FITC fluorescent dye (ThermoFisher, USA) was added to each sample and left for 25 minutes at 37°C. Then propidium iodide was added to the final concentration of 5 µg/ml, incubated for another 5 minutes, and then at least 50 thousand cells were analyzed with a flow cytometer Beckman Coulter CytoFLEX. Cells which were annexin V positive and propidium iodide negative were considered apoptotic.

Immunoblotting. Protein electrophoresis was performed in 12.5% polyacrylamide gel under denaturing conditions. The samples were dissolved in a buffer containing 0.125 M Tris-HCl (pH 6.8), 4% sodium dodecyl sulphate (Sigma Chemical Co., USA), 20% glycerin, 0.005% bromophenol blue (Sigma Chemical Co., USA) and 10% 2β-mercaptopropanoic acid (Merck, Germany). The samples were heated for 2 minutes in a water bath and introduced into gel wells. For preparation of the separating gel, a 30% mixture of acrylamide (Sigma Chemical Co., USA) and bis-acrylamide (Sigma Chemical Co., USA) (37.5:1) was used, which was diluted to 12.5% by 1.5 M Tris-HCl buffer (pH=8.8) and water to the final Tris-HCl concentration of 375 mmol. Sodium dodecyl sulphate 0.1%, ammonium persulfate (Sigma Chemical Co., USA) 0.1% and TEMED (tetramethylenediamine, Acros, Belgium) 0.1% were also added to the mixture. For preparation of the concentrating gel, 30% mixture of acrylamide and bis-acrylamide was diluted to 5% 1 M Tris-HCl buffer (pH=6.8) and water to the final Tris-HCl concentration of 125 mmol. 0.1% sodium dodecyl sulphate, 0.1% ammonium persulfate and 0.1% TEMED were also added to the mixture. Glasses 8x10 cm with 1 mm thick spacers was used. For electrophoresis we used Tris-glycine electrode buffer containing 25 mM Tris-HCl, 192 mM glycine, 0.1% sodium dodecyl sulphate, pH=8.3. Electrophoresis was carried out at direct current of 10 mA in concentration mode and 15 mA in separation mode. At the end of electrophoresis, proteins were transferred to PVDF membrane (Amersham Pharmacia Biotech, United Kingdom). The transfer was carried out by the semi-dry method for 2 hours at 200 mA, 20 V. Transfer quality was estimated by dying of a part of gel and membrane with 2% Ponceau solution (Sigma Chemical Co., USA). The membranes were blocked for 12 hours at +40°C in a tris-buffer medium (Sigma Chemical Co., USA) containing 5% skimmed milk powder. Then the membranes were washed with tris-buffer medium 3 times for 10 minutes and incubated for 2 hours at room temperature with primary antibodies (against GSK-3β or phosphorylated GSK-3β) in 1:1000 dilution in tris-buffer medium containing 0.5% of bovine serum albumin («Calbiochem») and 0.01% of Tween-20 («Sigma Chemical Co.»). The membranes were washed three times dur-

ния). Образцы кипятили 2 мин на водяной бане и вносили в лунки для геля. Для приготовления разделяющего геля использовали 30% смесь акриламида (Sigma Chemical Co., США) и бис-акриламида (Sigma Chemical Co., США) (37,5:1), которую разводили до 12,5% 1,5 М Трис-HCl буфером (рН=8,8) и водой до конечной концентрации Трис-HCl 375 мМ. В смесь также добавляли додецилсульфат натрия до 0,1%, персульфат аммония (Sigma Chemical Co., США) до 0,1% и ТЕМЕД (тетраметилэтилендиамин, Acros, Бельгия) до 0,1%. Для приготовления концентрирующего геля 30% смесь акриламида и бис-акриламида разводили до 5% 1 М Трис-HCl буфером (рН = 6,8) и водой до конечной концентрации Трис-HCl 125 мМ. В смесь также добавляли 0,1% додецилсульфата натрия, 0,1% персульфат аммония и 0,1% ТЕМЕД. В работе использовали стекла 8×10 см со спейсерами толщиной 1 мм. Для проведения электрофореза использовали Трис-глициновый электродный буфер, содержащий 25 мМ Трис-HCl, 192 мМ глицин, 0,1% додецилсульфата натрия, рН = 8,3. Электрофорез проводили при постоянном токе 10 мА в режиме концентрирования и 15 мА в режиме разделения. По окончании электрофореза переносили белки на PVDF мембрану (Amersham Pharmacia Biotech, Объединенные Королевства). Перенос проводили полусухим методом в течение 2 часов при 200 мА, 20 В. Качество переноса оценивали окрашиванием части геля и окрашиванием мембранны 2% раствором Ронссеau (Sigma Chemical Co., США). Мембранны блокировали 12 часов при +4°C в трис-буферной среде (Sigma Chemical Co., США), содержащей 5% обезжиренного сухого молока. Затем мембранны промывали трис-буферной средой 3 раза по 10 минут и инкубировали 2 часа при комнатной температуре с первичными антителами (против GSK-3β или фосфорилированной формы GSK-3β) в разведении 1:1000 в трис-буферной среде, содержащем 0,5% бычьего сывороточного альбумина («Calbiochem») и 0,01% Tween-20 («Sigma Chemical Co.»). Мембранны три раза по 15 минут промывали в TBS, содержащем 0,01% Tween-20 и инкубировали 1 час с вторичными антителами, коньюгированными с пероксидазой хрена, в разведении 1:10000 в трис-буферной среде, содержащем 0,01% Tween-20. После финальной отмычки от несвязанных антител, полосы детектировали с помощью хемилюминесцентного субстрата пероксидазы хрена ECL (Enhanced chemiluminescence system, Amersham Pharmacia Biotech, Бельгия). Хемилюминесценцию детектировали на фотопленку Kodak Professional T-MAX P3200 TMZ 135-36 (Kodak, США). Изображение оцифровывали на сканере Epson Perfection V750 Pro (Seiko Epson Corp., Япония) и анализировали с помощью программы ImageJ.

Содержание фосфорилированной формы GSK-3β выражали в условных единицах хемилюминесценции (у. е. л.).

Для статистического анализа использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba). Средние значения представили медианой с межквартильным интервалом. Межгрупповые различия показателей оценивали при помощи *U*-критерия Уитни-Манна и принимали статистически значимыми при уровне *p*<0,05.

ing 15 minutes in a TBS containing 0.01% Tween-20, and incubated for 1 hour with secondary antibodies conjugated to horseradish peroxidase in a 1:10000 dilution in a tris-buffer medium containing 0.01% Tween-20. After the final washing of unbound antibodies, the signal bands were detected with horseradish peroxidase chemiluminescence substrate ECL (Enhanced chemiluminescence system, Ensham Pharmacia Biotech, Belgium). Chemiluminescence was registered on Kodak Professional T-MAX P3200 TMZ 135-36 film (Kodak, USA). The image was digitized on an Epson Perfection V750 Pro scanner (Seiko Epson Corp., Japan) and analyzed using the ImageJ software.

The level of phosphorylated GSK-3β was expressed in arbitrary luminescence units (ALU).

Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) software were used for statistical analysis. The mean values were represented by the median with the interquartile interval. Intergroup differences were estimated using the Whitney Mann *U*-criterion and considered significant at *P*<0.05.

Results and Discussion

The effect of sera of patients with septic shock on the CD11b and CD 66b expression on the neutrophil surface. Neutrophil activation is one of the phases of inflammation where morphological and physiological changes (flattening, degranulation, migration, cytokine secretion, oxidative explosion, etc.) are observed due to external signals. The CD11b and CD66b molecules located in the intracellular granules of neutrophils are sensitive markers of activation and degranulation.

As shown in Table 1, the CD11b expression on the surface of intact neutrophils (healthy donors) was 3434.50 [3311.0–3799.0] AFU. Incubation of neutrophils with serum of patients with septic shock increased the number of CD11b molecules on the neutrophil surface by 2.5 times up to the value of 8589.0 [7279.0–11258.0] AFU (*P*=0.005).

Addition of 9 mmol lithium chloride to intact neutrophils did not reduce the expression of CD11b molecules vs. control, it was 2703.9 [2514.0–3578.0] AFU (*P*>0.05). Incubation of neutrophils with serum of patients with septic shock and 0.3 mmol lithium chloride did not affect the increased level CD11b on the neutrophil surface (after septic serum exposure) — 7998.0 [7527.0–10115.0] AFU (*P*>0.05), while the addition of 3.0 mmol lithium chloride virtually brought the expression back to the control value (*P*>0.05), and the addition of 9.0 mmol lithium chloride significantly reduced (by 40%) the expression of CD11b molecules on the neutrophil surface vs the control (*P*=0.04).

As seen from Table 2, the CD 66b expression on the surface of intact neutrophils was 10125.0 [9887.0–10575.0] AFU. Incubation of neutrophils with serum of patients with septic shock increased the expression of the above-mentioned molecules by 2.7 times up to the value of

Таблица 1. Значения экспрессии CD11b на поверхности нейтрофилов при воздействии сыворотки пациентов с септическим шоком и раствора лития хлорида (0,3 мМ; 3 мМ; 9 мМ), Me [LQ-HQ].
Table 1. CD11b expression on the surface of neutrophils after exposure to the sera of patients with septic shock lithium chloride solution (0.3 mmol; 3.0 mmol; 9.0 mmol), Me [LQ-HQ].

Neutrophils	CD11b expression, AFU	P value vs control
Intact (control)	3434.5 [3311.0–3799.0]	
+ SS	8589.0 [7279.0–11258.0]	0.005
+ LiCl, 9 mmol	2703.9 [2514.0–3878.0]	>0.05
+ SS + LiCl, 0.3 mmol	7998.0 [7527.0–10115.0]	0.004
+ SS + LiCl, 3.0 mmol	3571.5 [3299.0–3894.0]	>0.05
+ SS + LiCl, 9.0 mmol	2068.5 [1951.0–2394.0] ????	0.04

Note. For tables 1–4: intact neutrophils — neutrophils obtained from apparently healthy donors (control); SS — septic serum (serum of patients with septic shock); + — added to the control.

Примечание. Для табл. 1–4: intact — интактные нейтрофилы, полученные от практически здоровых доноров (контроль); SS — септическая сыворотка (сыворотка крови пациентов с септическим шоком); + — добавление к контролю; AFU — у. е. ф.

Результаты и обсуждение

Влияние сывороток пациентов с септическим шоком на уровень экспрессии CD11b и CD 66 b на поверхности нейтрофилов. Активация нейтрофилов — одна из стадий развития воспаления, при которой под действием внешних сигналов у нейтрофилов наблюдаются морфологические и физиологические изменения (уплощение, дегрануляция, миграция, секреция цитокинов, окислительный взрыв и другие). Чувствительными маркерами активации и дегрануляции являются молекулы CD11b и CD66b, которые находятся во внутриклеточных гранулах нейтрофилов.

Как видно из табл. 1, показатель экспрессии CD11b на поверхности интактных нейтрофилов (здоровые доноры) составил 3434,50 [3311,0–3799,0] у. е. ф. Инкубация нейтрофилов с сывороткой крови пациентов с септическим шоком повышала количество молекул CD11b на поверхности нейтрофилов в 2,5 раза до значения показателя экспрессии — 8589,0 [7279,0–11258,0] у. е. ф. ($p=0,005$).

Добавление к интактным нейтрофилам хлорида лития в концентрации 9 ммоль, не уменьшало экспрессию молекул CD11b по отношению к контролю — 2 703,9 [2514,0–3578,0] у. е. ф. ($p>0,05$). Инкубация нейтрофилов с сывороткой крови пациентов с септическим шоком и хлоридом лития в концентрации 0,3 ммоль не влияла на повышенное септической сывороткой содержание CD11b на их поверхности — 7998,0 [7527,0–10115,0] у. е. ф. ($p>0,05$), в то время как добавление хлорида лития в концентрации 3,0 ммоль практически возвращало показатель экспрессии к контрольному значению ($p>0,05$), а добавление хлорида лития в концентрации 9 ммоль значимо уменьшало (на 40%) экспрессию молекул CD11b на поверхности нейтрофилов по отношению к контролю ($p=0,04$).

Как видно из табл. 2, показатель экспрессии CD 66b на поверхности интактных нейтрофилов составил 10125,0 [9887,0–10575,0] у. е. ф. Инкуба-

27688.0 [22999.0–28989.0] AFU ($P=0.005$) vs. the intact leukocytes.

Addition of 9 mmol lithium chloride to intact neutrophils significantly reduced the expression of CD66b molecules vs the control down to 7050.0 [6 888.0–8 545.0] AFU ($P=0.047$).

Incubation of neutrophils with serum of patients with septic shock and 0.3 mmol lithium chloride did not affect the increased level of CD66b on the neutrophil surface (after the serum exposure), which was 21565.0 [20897.0–26933.0] AFU ($P=0.009$), while the addition of 3.0 mmol lithium chloride restored their expression to the value similar to the controls at 11712.0 [10587.0–11985.0] AFU ($P>0.05$), and the addition of 9 mM lithium chloride did not reduce the CD11b expression on neutrophil surface vs the control group reaching 8750.0 [6835.0–9745.0] AFU ($P>0.05$).

The effect of sera of patients with septic shock on apoptosis and necrosis of human neutrophils 22 hours after extraction. The study results showed that the proportion of human neutrophils with signs of apoptosis and necrosis 22 hours after excretion is 57.1 [55.8–57.9] % (Table 3, control).

Incubation of neutrophils with serum of patients with septic shock reduces by 2.6 times the number of spontaneously apoptotic neutrophils down to 21.95 [19.50–23.90] % ($P=0.004$) (Table 3, + SS). Addition of 9.0 mmol lithium chloride to intact neutrophils significantly reduced the number of neutrophils with preserved ability to spontaneous apoptosis — down to 39.75 [38.50–42.70] % ($P=0.002$) (by 30%).

Addition of 0.3 mmol lithium chloride to the incubation medium of neutrophils with sera of patients with septic shock did not affect the number of spontaneously apoptotic neutrophils which was 26.0 [21.5–27.2] % ($P=0.7$).

Notably, the addition of 3.0 lithium chloride to the incubation medium of neutrophils with serum of patients with septic shock significantly increased the number of spontaneously apoptotic neutrophils by 1.8 times to as much as 39.5 [37.7–40.0] % ($P=0.03$). The increase of lithium chloride con-

Таблица 2. Значение экспрессии CD66b на поверхности нейтрофилов при воздействии сыворотки пациентов с септическим шоком и раствора лития хлорида (0,3мМ; 3мМ; 9 мМ), Me [LQ–HQ].
Table 2. CD66b expression on the surface of neutrophils after exposure to the sera of patients with septic shock and lithium chloride solution (0.3 mmol; 3.0 mmol; 9.0 mmol), Me [LQ–HQ].

Neutrophils	CD66b expression, AFU	P value vs control
Intact (control)	10125.0 [9887.0–10575.0]	
+ SS	27688.0 [22999.0–28989.0]	0.005
+ LiCl, 9.0 mmol	7050.0 [6888.0–8545.0]	0.047
+ SS + LiCl, 0.3 mmol	21565.0 [20897.0–26933.0]	0.009
+ SS + LiCl, 3.0 mmol	11712.0 [10587.0–11985.0]	>0.05
+ SS + LiCl, 9.0 mmol	8150.0 [6835.0–9745.0]	>0.05

Таблица 3. Показатель апоптоза и некроза анексин-положительных (an+) нейтрофилов при инкубации с сыворотками пациентов с септическим шоком и раствором лития хлорида (0,3мМ; 3мМ; 9 мМ), Me [LQ–HQ].
Table 3. Percentage of apoptosis and necrosis of annexin-positive (an+) neutrophils after incubation with the sera of patients with septic shock and lithium chloride solution (0.3 mmol; 3.0 mmol; 9.0 mmol), Me [LQ–HQ].

Neutrophils	Percentage of apoptotic and necrotic cells, %	P value	
		vs control	vs + SS
Intact (control)	57.1 [55.8–57.9]		
+ SS	21.95 [19.50–23.90]	0.004	
+ LiCl, 9.0 mmol	39.75 [38.50–42.70]	0.002	
+ SS + LiCl, 0.3 mmol	26.0 [21.5–27.2]	0.002	0.7
+ SS + LiCl, 3.0 mmol	39.5 [37.7–40.0]	0.004	0.03
+ SS + LiCl, 9.0 mmol	40.2 [38.8–41.1]	0.002	0.007

Примечание. Percentage of apoptotic and necrotic cells — доля клеток с признаками апоптоза и некроза.

ция нейтрофилов с сывороткой крови пациентов с септическим шоком увеличивала экспрессию тех же молекул в 2,7 раза, до значения 27688,0 [22999,0–28989,0] у. е. ф. ($p=0,005$), в сравнении с показателем интактных лейкоцитов.

Добавление хлорида лития в концентрации 9 ммоль к интактным нейтрофилам значительно уменьшало экспрессию молекул CD 66b по отношению к контролю — 7 050,0 [6 888,0–8 545,0] у. е. ф. ($p=0,047$).

Инкубация нейтрофилов с сывороткой крови пациентов с септическим шоком и хлоридом лития в концентрации 0,3 ммоль не влияла на повышенное септической сывороткой содержание CD 66b на их поверхности 21565,0 [20897,0–26933,0] у. е. ф. ($p=0,009$), в то время как добавление хлорида лития в концентрации 3,0 ммоль возвращало значение их экспрессии к показателю, не отличающемуся от контрольного значения — 11712,0 [10587,0–11985,0] у. е. ф. ($p>0,05$), а добавление хлорида лития в концентрации 9 мМ не уменьшало показатель экспрессии CD11b на поверхности нейтрофилов по отношению к контролю — 8750,0 [6835,0–9745,0] у. е. ф. ($p>0,05$).

Влияние сывороток пациентов с септическим шоком на показатель апоптоза и некроза нейтрофилов человека через 22 часа после выделения. Результаты исследования показали, что доля нейтрофилов человека с признаками апоптоза и некроза через 22 часа после выделения составляет 57,1 [55,8–57,9] % (табл. 3, контроль);

Инкубация нейтрофилов с сывороткой пациентов с септическим шоком в 2,6 раза уменьшает количество нейтрофилов, которые подверглись спонтанному апоптозу — до значения

concentration up to 9 mmol similarly increased the number of neutrophils capable of spontaneous apoptosis to 40.2 [38.8–41.1] % ($P=0.007$).

In line with present-day ideas, neutrophils are rather short-lived leukocytes: after leaving bone marrow the average lifetime of neutrophils is 4–5 days [22]. During this time, neutrophils leave the bone marrow, mature and age. Under normal physiological conditions, the aging of neutrophils is accompanied by increased expression of CXCR4 chemokine receptor, which leads to neutrophils' migration to bone marrow, liver and other organs where they undergo apoptosis and are phagocytized by macrophages. Apoptosis is an extremely important and sophisticated stage in the neutrophil life cycle, because accelerated massive neutrophil death leads to neutropenia and increased susceptibility to infections, while overly long lifespan, on the contrary, may cause chronic inflammation [23].

The results show that septic serum drastically reduces the ability of neutrophils to «escape» from the inflammation site by apoptosis and thus contributes to «nonresolving inflammation», whereas the addition of lithium chloride in a concentration of 3 mmol and above can induce spontaneous neutrophil apoptosis. At the same time, the 9.0 mmol lithium chloride added to intact neutrophils reduces the number of neutrophils capable of spontaneous apoptosis, which from the whole body perspective can be promising for the treatment of neutropenia, as it has been shown in a clinical study [24].

The effect of sera of patients with septic shock on GSK-3β phosphorylation in neutrophils and the impact of lithium chloride. This study also examined the effect of sera of patients with septic shock on the

21,95 [19,50–23,90] % ($p=0,004$) (табл. 3, + СС). Добавление хлорида лития в концентрации 9 ммоль к интактным нейтрофилам значимо уменьшало количество нейтрофилов, сохранивших способность к спонтанному апоптозу – до значения 39,75 [38,50–42,70] % ($p=0,002$) (на 30%).

Добавление хлорида лития в концентрации 0,3 ммоль в среду инкубации нейтрофилов с сыворотками крови пациентов с септическим шоком не влияло на количество нейтрофилов, которые подверглись спонтанному апоптозу – 26,0 [21,5–27,2] % ($p=0,7$).

Важно отметить, что добавление хлорида лития в концентрации 3 ммоль, в среду инкубации нейтрофилов с сывороткой крови пациентов с септическим шоком, значимо, в 1,8 раза – 39,5 [37,7–40,0] % ($p=0,03$), увеличивало количество нейтрофилов, подвергшихся спонтанному апоптозу. Увеличение концентрации хлорида лития до 9 ммоль сопоставимо увеличивало количество нейтрофилов, сохранивших способность к спонтанному апоптозу – 40,2 [38,8–41,1] % ($p=0,007$).

Согласно современным представлениям, нейтрофилы – это достаточно коротковивущие лейкоциты: после выхода из костного мозга среднее время жизни нейтрофилов составляет 4–5 дней [22]. В течение этого времени нейтрофилы выходят из костного мозга, созревают и стареют. При нормальных физиологических условиях старение нейтрофилов сопровождается увеличением экспрессии рецептора хемокинов CXCR4, что приводит к миграции нейтрофилов в костный мозг, печень и другие органы, где они подвергаются апоптозу и фагоцитируются макрофагами. Апоптоз – крайне важный и сложно регулируемый этап в жизненном цикле нейтрофилов, поскольку слишком быстрая и массовая смерть нейтрофилов приводит к нейтропении и подверженности организма инфекциям, а излишне долгая жизнь, наоборот, может вызвать хроническое воспаление [23].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что септическая сыворотка резко снижает возможности нейтрофилов «уйти» из очага воспаления путем апоптоза и таким образом способствует формированию «неразрешаемого воспаления», а добавление хлорида лития в концентрации 3 ммоль и выше способно индуцировать спонтанный апоптоз нейтрофилов. В тоже время, хлорид лития, добавленный к интактным нейтрофилам в концентрации 9 ммоль, приводит к уменьшению количества нейтрофилов, способных к спонтанному апоптозу, что в условиях целостного организма может быть перспективно в плане терапии нейтропении, как было отмечено в клиническом исследовании [24].

phosphorylation of GSK-3 beta, a key enzyme protecting cell from ischemia reperfusion, a cascade that is rapidly activated in response to pro-inflammatory signals. The content of phosphorylated GSK-3 beta in intact neutrophils was 899557 [821555–931223] ALU (Table 4). Incubation of neutrophils with serum of patients with septic shock for 10–15 minutes resulted in dephosphorylation (activation) of the enzyme, leading to a 2-fold reduction of the phosphorylated GSK-3 beta ($P<0,05$) to the value of 412743 [400532–445331] ALU (Table 4), without affecting the enzyme activity in neutrophils. Addition of 9.0 mmol lithium chloride to intact neutrophils significantly increased the level of GSK-3 beta up to the value of 2407799 [2201343–2938373] ALU ($P=0,002$) (by 270%). Addition of 0.3 mmol lithium chloride to the incubation medium of neutrophils with serum of patients with septic shock did not significantly affect the level of GSK-3 beta in neutrophils, which was 478755 [400532–445331] ALU ($P=0,002$), while the addition of 3.0 mmol lithium chloride increased the level of phospho-GC-3 beta in neutrophils virtually to the control values reaching 858454 [810535–955723] ($P=0,006$) ALU. Increase of lithium chloride concentration up to 9 mmol further (practically 2 times higher than in the control) increased the level of phosphorylated GSK-3 beta in neutrophils up to 1759454 [1519555–1911121] ($P=0,004$) ALU.

Conclusion

The experimental results confirmed the effect of lithium chloride on GSK-3 beta phosphorylation in neutrophils which suggests that lithium chloride is able to modulate the inflammatory activation of neutrophils on exposure to serum of patients with septic shock due to GSK-3 beta phosphorylation in neutrophils.

This study demonstrated that one of the possible anti-inflammatory mechanisms of lithium chloride could be phosphorylation of GSK-3 beta in neutrophils, which in turn leads to reduced expression of CD11b and CD66b degranulation markers on neutrophil surface. The lithium chloride solution was found to increase the capability of neutrophils to spontaneous apoptosis and probably could contribute to the resolution of inflammation. The results of this study open the prospects for the use of lithium chloride to treat «excess» inflammation in bacterial sepsis, but these encouraging data require confirmation on *in vivo* models, which may allow initiating a clinical trial to study the presumed organoprotective and anti-inflammatory properties of lithium chloride.

Действие сывороток пациентов с септическим шоком на показатель фосфорилирования GSK-3 β в нейтрофилах и влияния на него хлорида лития. В настоящем исследова-

Таблица 4. Денситометрический анализ Вестерн-блотов на содержание в нейтрофилах киназы фосфо-GSK-3 бета при воздействии сыворотки пациентов с септическим шоком, Me [LQ-HQ].

Table 4. Western blot densitometry analysis for the neutrophil phospho-GSK-3 beta after exposure to sera of patients with septic shock, Me [LQ-HQ].

Neutrophils	Phosphorylated GSK-3 β , ALU	%	P value vs +SS
Intact (control)	899557 [821555–931223]	100	
+ SS	412743* [400532–445331]	51	
+ LiCl, 9.0 mmol	2407799* [2201343–2938373]	270	
+ SS + LiCl, 0.3 mmol	428755* [400532–445331]	53	0.8
+ SS + LiCl, 3.0 mmol	858454 [810535–955723]	95	0.006
+ SS + LiCl, 9.0 mmol	1759454* [1519555–1911121]	195	0.004

Note. * — $P<0.05$ vs the control.

Примечание. ALU — у. е. л.; * — $p<0,05$ относительно контроля.

нии также изучили влияние сывороток пациентов с септическим шоком на фосфорилирование ГСК-3 бета, — ключевого фермента защиты клетки от ишемии-реперфузии — каскада, который быстро активируется в ответ на провоспалительные сигналы. Содержание фосфо-ГСК-3 бета в интактных нейтрофилах составило 899557 [821555–931223] у. е. л. (табл. 4) Инкубация нейтрофилов с сывороткой пациентов с септическим шоком в течение 10–15 минут приводила к дефосфорилированию (активации) фермента, снижая содержание фосфорилированной формы ГСК-3 бета в 2 раза ($p<0,05$) — до значения 412743[400532–445331] у. е. л. (табл. 4), не оказывая влияния на содержание самого фермента в нейтрофилах. Добавление хлорида лития в концентрации 9 ммоль к интактным нейтрофилям значительно увеличивало в них содержание фосфо-ГСК-3 бета — до значения 2407799 [2201343–2938373] у. е. л. ($p=0,002$) (на 270%). Добавление хлорида лития в концентрации 0,3 ммоль в среду инкубации нейтрофилов с сывороткой крови пациентов с септическим шоком значительно не влияло на содержание фосфо-ГСК-3 бета в нейтрофилах — 428755 [400532–445331] у. е. л., в то время как добавление хлорида лития в концентрации 3 ммоль увеличивало содержание фосфо-ГСК-3 бета в нейтрофилах практически до значения в контроле — 858454 [810535–955723] ($p=0,006$) у. е. л. Увеличение концентрации хлорида лития до 9 мМ еще более, практически в 2 раза от показателя в контроле, увеличивало содерж-

жение фосфо-ГСК-3 бета в нейтрофилах до 1759454 [1519555–1911121] ($p=0,004$) у. е. л.

Заключение

Полученные экспериментальные результаты подтвердили влияние хлорида лития на фосфорилирование ГСК-3 бета в нейтрофилах, и в этой связи представляется логичным предположить, что хлорид лития способен модулировать воспалительную активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септическим шоком, благодаря фосфорилированию ГСК-3 бета в нейтрофилах.

Данное исследование продемонстрировало, что один из возможных путей реализации противовоспалительных свойств хлорида лития может осуществляться через фосфорилирование ГСК-3 бета в нейтрофилах, что, в свою очередь, приводит к снижению экспрессии на поверхности нейтрофилов маркеров дегрануляции CD11b и CD66b. При этом важно отметить, что раствор лития хлорида увеличивает способность нейтрофилов к спонтанному апоптозу и, вероятно, будет способствовать разрешению воспаления. Результаты проведенного исследования открывают перспективы применения хлорида лития для лечения «избыточного» воспаления при бактериальном сепсисе, однако эти обнадеживающие данные требуют подтверждения в моделях *in vivo*, что, возможно, позволит инициировать клиническое испытание хлорида лития для изучения его предполагаемых органопротекторных и противовоспалительных свойств.

Литература

1. Balk R.A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*. 2014; 5 (1): 20–26. DOI: 10.4161/viru.27135. PMID: 24280933.
2. Qin L., Wu X., Block M.L., Liu Y., Breese G.R., Hong J-S., Knapp D.J., Crews FT. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007; 55: 453–462. DOI: 10.1002/glia.20467. PMID: 17203472.
3. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int*. 2008; 52: 447–456. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.00.
4. Jaffer U., Wade R.G., Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc. Intensive Care Cardio-vasc. Anesth.* 2010; 2 (3): 161–175. PMID: 23441054.

References

1. Balk R.A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*. 2014; 5 (1): 20–26. DOI: 10.4161/viru.27135. PMID: 24280933.
2. Qin L., Wu X., Block M.L., Liu Y., Breese G.R., Hong J-S., Knapp D.J., Crews FT. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007; 55: 453–462. DOI: 10.1002/glia.20467. PMID: 17203472.
3. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int*. 2008; 52: 447–456. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.00.
4. Jaffer U., Wade R.G., Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc. Intensive Care Cardio-vasc. Anesth.* 2010; 2 (3): 161–175. PMID: 23441054.

5. Parkos A., Colgan P., Madara J.L. Interaction of Neutrophils With Epithelial Cells: Lessons From the Intestine. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5 (2): 138–152. PMID: 7993993.
6. Schmidt T., Zündorf J., Grüger T., Brandenburg K., Reiners A.L., Zinslerling J., Schnitzler N. CD66b overexpression and homotypic aggregation of human peripheral blood neutrophils after activation by a gram-positive stimulus. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 91 (5): 791–802. DOI: 10.1189/jlb.0911483. PMID: 22319104.
7. Lilius E.M., Nuutila J. Bacterial infections, DNA virus infections, and RNA virus infections manifest differently in neutrophil receptor expression. *Scientific World Journal.* 2012; 527347. DOI: 10.1100/2012/527347. PMID: 22536142.
8. Muller Kobold A., Tulleken J.E., Zijlstra J.G., Sluiter W., Hermans J. Leukocyte activation in sepsis: Correlations with disease state and mortality. *Intensive Care Med.* 2000 Jul; 26 (7): 883–892. DOI: 10.1007/s001340051277. PMID: 10990102.
9. Boomer J.S., Green J.M., Hotchkiss R.S. The changing immune system in sepsis. *Virulence.* 2014; 5 (1): 45–56. DOI: 10.4161/viru.26516. PMID: 24067565.
10. Klein P.S., Melton D.A. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93 (16): 8455–8459. DOI: 10.1073/pnas.93.16.8455. PMID: 8710892.
11. Stambolic V., Ruel L., Woodgett J.R. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Curr. Biol.* 1996 Dec 1; 6 (12): 1664–1668. DOI: 10.1016/s0960-9822(02)70790-2. PMID: 8994831.
12. Zorov D.B., Kim S.H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K.W., Ziman B.D., Wang S., Ytrehus K., Antos C.L., Olson E.N., Sollott S.J. Glycogen synthase kinase-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549. DOI: 10.1172/JCI19906. PMID: 15173880.
13. Васильева А.К., Плотников Е.Ю., Казаченко А.В., Кирпатовский В.И., Зоров Д.Б. Ингибирование GSK-3 β снижает индуцированную ишемией гибель клеток почки. *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.* 2010; 149 (3): 276–281.
14. Гребенников О.А., Лобанов А.В., Шайхутдинова Э.Р., Кузовлев А.Н., Ериков А.В., Лихванцев В.В. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2019; 23 (2): 43–49. DOI: 10.21688/1681-3472-2019-2-43-49.
15. Острова И.В., Гребенников О.А., Голубева Н.В. Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2019; 15 (3): 73–82. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-73-82.
16. Albayrak A., Halici Z., Polat B., Karakus E., Cadirci E., Bayir Y., Kunak S., Karcioğlu S.S., Yigit S., Ünal D., Atamanalp S.S. Protective effects of lithium: a new look at an old drug with potential antioxidative and antiinflammatory effects in an animal model of sepsis. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 16 (1): 35–40. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.03.018. PMID: 2354202.
17. Haimovich A., Eliav U., Goldbourt A. Determination of the lithium binding site in inositol monophosphatase, the putative target for lithium therapy, by magic-angle-spinning solid-state NMR. *J. Am. Chem. Soc.* 2012; 134 (12): 5647–5651. DOI: 10.1021/ja211794x. PMID: 22384802.
18. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенников О.А., Лихванцев В.В. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперfusionи и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология.* 2013. 9 (1): 63–72.
19. Yu F., Wang Z., Tchantchou F., Chiu C.T., Zhang Y., Chuang D.M. Lithium ameliorates neurodegeneration, suppresses neuroinflammation, and improves behavioral performance in a mouse model of traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2012; 29 (2): 362–374. DOI: 10.1089/neu.2011.1942. PMID: 21895523.
20. Hofmann C., Dunger N., Scholmerich J., Falk W., Obermeier F. Glycogen synthase kinase 3-beta: a master regulator of toll-like receptor-mediated chronic intestinal inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010 Nov; 16 (11): 1850–1858. DOI: 10.1002/ibd.21294. PMID: 20848477.
21. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., André Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M., Deutschman S.C., Escobar G.J., Angus D.S. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288. PMID: 26903335.
22. Pillay J., Braber I., Vrisekoop N., Kwast L.M., Boer R.J., Borghans J., Tessaar K., Koenderman L. In vivo labeling with $^{2}\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood.* 2010; 116 (4): 625–627. DOI: 10.1182/blood-2010-01-259028. PMID: 20410504.
23. Bartels M., Murphy K., Rieter E., Bruin M. Understanding chronic neutropenia: Life is short. *British Journal of Haematology.* 2016; 172 (2): 157–169. DOI: 10.1111/bjhh.13798. PMID: 26456767.
24. Petrini M., Azzarà A. Lithium in the Treatment of Neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2012 Jan; 19 (1): 52–57. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834da93b. PMID: 22123660.
5. Parkos A., Colgan P., Madara J.L. Interaction of Neutrophils With Epithelial Cells: Lessons From the Intestine. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 5 (2): 138–152. PMID: 7993993.
6. Schmidt T., Zündorf J., Grüger T., Brandenburg K., Reiners A.L., Zinslerling J., Schnitzler N. CD66b overexpression and homotypic aggregation of human peripheral blood neutrophils after activation by a gram-positive stimulus. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 91 (5): 791–802. DOI: 10.1189/jlb.0911483. PMID: 22319104.
7. Lilius E.M., Nuutila J. Bacterial infections, DNA virus infections, and RNA virus infections manifest differently in neutrophil receptor expression. *Scientific World J.* 2012; 527347. DOI: 10.1100/2012/527347. PMID: 22536142.
8. Muller Kobold A., Tulleken J.E., Zijlstra J.G., Sluiter W., Hermans J. Leukocyte activation in sepsis: Correlations with disease state and mortality. *Intensive Care Med.* 2000 Jul; 26 (7): 883–892. DOI: 10.1007/s001340051277. PMID: 10990102.
9. Boomer J.S., Green J.M., Hotchkiss R.S. The changing immune system in sepsis. *Virulence.* 2014; 5 (1): 45–56. DOI: 10.4161/viru.26516. PMID: 24067565.
10. Klein P.S., Melton D.A. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93 (16): 8455–8459. DOI: 10.1073/pnas.93.16.8455. PMID: 8710892.
11. Stambolic V., Ruel L., Woodgett J.R. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Curr. Biol.* 1996 Dec 1; 6 (12): 1664–1668. DOI: 10.1016/s0960-9822(02)70790-2. PMID: 8994831.
12. Zorov D.B., Kim S.H., Pepe S., Fishbein K.W., Ziman B.D., Wang S., Ytrehus K., Antos C.L., Olson E.N., Sollott S.J. Glycogen synthase kinase-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549. DOI: 10.1172/JCI19906. PMID: 15173880.
13. Васильева А.К., Плотников Е.Ю., Казаченко А.В., Кирпатовский В.И., Зоров Д.Б. Ингибирование GSK-3 β снижает индуцированную ишемией гибель клеток почки. *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.* 2010; 149 (3): 276–281.
14. Гребенников О.А., Лобанов А.В., Шайхутдинова Э.Р., Кузовлев А.Н., Ериков А.В., Лихванцев В.В. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2019; 23 (2): 43–49. DOI: 10.21688/1681-3472-2019-2-43-49.
15. Острова И.В., Гребенников О.А., Голубева Н.В. Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2019; 15 (3): 73–82. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-73-82.
16. Albayrak A., Halici Z., Polat B., Karakus E., Cadirci E., Bayir Y., Kunak S., Karcioğlu S.S., Yigit S., Ünal D., Atamanalp S.S. Protective effects of lithium: a new look at an old drug with potential antioxidative and antiinflammatory effects in an animal model of sepsis. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 16 (1): 35–40. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.03.018. PMID: 2354202.
17. Haimovich A., Eliav U., Goldbourt A. Determination of the lithium binding site in inositol monophosphatase, the putative target for lithium therapy, by magic-angle-spinning solid-state NMR. *J. Am. Chem. Soc.* 2012; 134 (12): 5647–5651. DOI: 10.1021/ja211794x. PMID: 22384802.
18. Moroz V.V., Silachev D.N., Plotnikov E.Yu., Zorova L.D., Pevzner I.B., Grebenikov O.A., Likhvantsev V.V. Mechanisms of cell damage and protection in ischemia/reperfusion and experimental rationale for the use of lithium-based preparations in anesthesiology. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2013; 9 (1): 63–72.
19. Yu F., Wang Z., Tchantchou F., Chiu C.T., Zhang Y., Chuang D.M. Lithium ameliorates neurodegeneration, suppresses neuroinflammation, and improves behavioral performance in a mouse model of traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2012; 29 (2): 362–374. DOI: 10.1089/neu.2011.1942. PMID: 21895523.
20. Hofmann C., Dunger N., Scholmerich J., Falk W., Obermeier F. Glycogen synthase kinase 3-beta: a master regulator of toll-like receptor-mediated chronic intestinal inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010 Nov; 16 (11): 1850–1858. DOI: 10.1002/ibd.21294. PMID: 20848477.
21. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., André Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M., Deutschman S.C., Escobar G.J., Angus D.S. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288. PMID: 26903335.
22. Pillay J., Braber I., Vrisekoop N., Kwast L.M., Boer R.J., Borghans J., Tessaar K., Koenderman L. In vivo labeling with $^{2}\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood.* 2010; 116 (4): 625–627. DOI: 10.1182/blood-2010-01-259028. PMID: 20410504.
23. Bartels M., Murphy K., Rieter E., Bruin M. Understanding chronic neutropenia: Life is short. *British Journal of Haematology.* 2016; 172 (2): 157–169. DOI: 10.1111/bjhh.13798. PMID: 26456767.
24. Petrini M., Azzarà A. Lithium in the Treatment of Neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2012 Jan; 19 (1): 52–57. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834da93b. PMID: 22123660.

Поступила 10.06.20

Received 10.06.20

Морфологические и функциональные характеристики миокарда и микроциркуляторного русла кожи через 24 часа после отравления клозапином (экспериментальное исследование)

И. А. Рыжков¹, А. С. Бабкина^{1,2}, З. И. Цоколаева^{1,3}, С. Н. Калабушев^{1,4},
В. В. Антонова¹, М. В. Сергеева², А. В. Ершов^{1,5}

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

² Российский университет дружбы народов,

Россия, 117198, ЮЗАО, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России,
Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

⁴ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1,

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

Morphology and Function of Myocardium and Skin Microcirculation 24 Hours after Clozapine Poisoning (Experimental Study)

Ivan A. Ryzhkov¹, Anastasia S. Babkina^{1,2}, Zoya I. Tsokolaeva^{1,3}, Sergey N. Kalabushev^{1,4},
Viktoriya V. Antonova¹, Mariya V. Sergeeva², Anton V. Ershov^{1,5}

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

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

³ National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia,
Russia, 121552, Moscow, st. 3rd Cherepkovskaya, 15a

⁴ M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskiye gory, 119991 Moscow, Russia

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
3 Rakhmanovsky Lane, 127994 Moscow, Russia

Для цитирования: И. А. Рыжков, А. С. Бабкина, З. И. Цоколаева, С. Н. Калабушев, В. В. Антонова, М. В. Сергеева, А. В. Ершов. Морфологические и функциональные характеристики миокарда и микроциркуляторного русла кожи через 24 часа после отравления клозапином (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 56–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-56-64> [На русск. и англ.]

For citation: Ivan A. Ryzhkov, Anastasia S. Babkina, Zoya I. Tsokolaeva, Sergey N. Kalabushev, Viktoriya V. Antonova, Mariya V. Sergeeva, Anton V. Ershov. Morphology and Function of Myocardium and Skin Microcirculation 24 Hours after Clozapine Poisoning (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya* = General Reanimatology. 2020; 16 (5): 56–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-56-64> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: оценить влияние сублетальной дозы клозапина на сердечно-сосудистую систему крыс через 24 часа после введения препарата.

Материалы и методы. Эксперименты выполнили на 17 крысах-самцах линии Wistar массой 220–270 г. Под общей анестезией севофлюраном животным I группы энтерально через зонд вводили раствор NaCl 0,9%, II группе — клозапин в дозе 150 мг/кг, разведенный в 2,0 мл раствора NaCl 0,9%, III группе — клозапин в дозе 150 мг/кг, разведенный в 2,0 мл 40% спирта этилового. Через 24 ч после введения препарата оценивали артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), микроциркуляцию в коже методом лазерной допплеровской флуометрии (ЛДФ), интенсивность флуоресценции коферментов НАДН, ФАД⁺. После эвтаназии проводили аутопсию с забором внутренних органов крыс для морфологического исследования. Далее изготавливали парафиновые срезы сердец с последующей окраской гематоксилином и эозином, которые исследовали с помощью светового микроскопа Nikon Eclipse Ni-U.

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

Результаты. Спектральный анализ колебаний локального кожного кровотока показал, что прием клозапина вызывал уменьшение Амакс и амплитуд всех частотных диапазонов активной регуляции микроциркуляции по сравнению с контролем. Животные всех групп через 24 часа после введения препаратов не различались между собой по основным показателям газового состава и КОС артериальной крови, но в группах клозапина (II и III) концентрация гемоглобина и показатель гематокрита были ниже, чем в контрольной группе.

При исследовании гистологических препаратов сердца крыс в группах II и III выявили полнокровие венул, диапедезные кровоизлияния, периваскулярный и интерстициальный отек. В просвете сосудов отметили признаки стаза крови, а также краевое стояние гранулоцитов. Выявили неравномерную окраску миокарда за счет кардиомиоцитов с гиперэозинофильной и местами гомогенной цитоплазмой; участки фрагментации и деформации кардиомиоцитов. Ядра кардиомиоцитов были полиморфными и неравномерно окрашенными, отмечали перинуклеарный отек.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о токсическом действии клозапина, проявлявшемся прогрессированием альтерации миокарда и нарушениями центрального и периферического кровообращения. Тем не менее, купирование брадикардии, восстановление кожной перфузии и нивелирование метаболических нарушений (флуоресценция НАДН, КОС артериальной крови) через 24 часа могут быть обусловлены включением механизмов компенсации нарушенных функций, в частности, за счет изменения нейрогенной и гуморальной регуляции гомеостаза.

Ключевые слова: клозапин; миокард; гемодинамика; микроциркуляция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Summary

Aim of the study: to evaluate the effect of sublethal dose of clozapine on the rat cardiovascular system 24 hours after administration of the drug.

Materials and methods. The experiments were carried out on 17 male Wistar rats weighing 220–270 g. Under general anesthesia with sevoflurane, the animals of Group I were enterally given 0.9% NaCl solution, Group II animals received clozapine in a dose of 150 mg/kg diluted in 2.0 ml of NaCl solution 0.9%, Group III animals were given clozapine in a dose of 150 mg/kg diluted in 2.0 ml of 40% ethanol. Blood pressure (BP), heart rate (HR), skin microcirculation using laser Doppler flowmetry (LDF), NADH and FAD+ fluorescence were estimated 24 hours after the drug administration. After euthanasia, autopsy with sampling of internal organs for morphological study was done. Then paraffin heart sections with subsequent H&E staining were made, which were studied using the Nikon Eclipse Ni-U light microscope.

Results. Spectral analysis of local skin blood flow fluctuations showed that clozapine reduced Amax and amplitude in all frequency ranges of active microcirculation regulatory system in comparison with the controls. No differences in blood gases and acid-base status were seen between the groups of animals 24 hours after administration of the drugs. However, the animals from clozapine groups (II and III) had lower hemoglobin and hematocrit than in the control group.

Histological examination of rat hearts in groups II and III revealed congested venules, haemorrhages by diapedeses, perivascular and interstitial edema. The signs of blood stasis and marginalization of granulocytes were noted in the vascular lumen. Irregular staining of myocardium due to cardiomyocytes with hypereosinophilic and occasionally homogeneous cytoplasm, fragmentation and deformations of cardiac cells were revealed. Cardiomyocytic nuclei were polymorphic and irregularly stained, and perinuclear edema was observed.

Conclusions. The results of the study demonstrate the toxic effect of clozapine manifesting as progressive myocardial alteration and disordered central and peripheral circulation. However, control of bradycardia, restored skin perfusion and metabolic improvement (diagnosed by NADH fluorescence and blood acid-base status) after 24 hours may be due to the activation of compensatory mechanisms, particularly through changes in neurogenic and humoral regulation of homeostasis.

Keywords: clozapine; myocardium; hemodynamic parameters; microcirculation

Conflict of interests: the authors claim no conflict of interest.

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-56-64>

Введение

При остром отравлении нейролептиками токсические эффекты проявляются не только угнетением сознания и развитием других неврологических нарушений, но и нарушением функций сердечно-сосудистой системы, печени, легких [1–6]. Мишени токсического действия нейролептиков определяются не только фарма-

Introduction

In acute neuroleptic poisoning, toxic effects manifest as decreased level of consciousness and other neurological defects, as well as cardiovascular, hepatic and pulmonary dysfunction [1–6]. Targets of neuroleptic toxic effect depend not only on pharmacological properties and dose of drugs, but also on the initial condition of the patient [7]. In

колоидическими свойствами препаратов, их дозой, но и исходным состоянием организма [7]. При острых отравлениях клозапином с летальным исходом возможен как мозговой, так и сердечный вариант танатогенеза. Учитывая высокую вероятность летального исхода, изучение механизмов и особенностей острого отравления клозапином представляет интерес как для клиницистов, так и для судебных медиков [8]. Токсические эффекты клозапина и его метаболитов неспецифичны и включают в себя снижение уровня сознания вплоть до комы, угнетение дыхания и кровообращения [9]. Реже возникают гематологические, тромбоэмболические осложнения и злокачественный нейролептический синдром. Отдельную группу осложнений составляют клозапин-индуцированные кардиотоксические эффекты: миокардит, перикардит, кардиомиопатия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, синдром удлиненного QT на ЭКГ с высоким риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма [10–12]. Ранее при экспериментальном изучении токсического действия клозапина на сердечно-сосудистую систему крысы нами было показано, что через 4 часа после энтерального введения препарата выявлялись признаки нарушения кровообращения, что проявлялось артериальной гипотензией, снижением кровотока в сосудах кожи и нарушениями окислительного метаболизма в периферических тканях (изменение флуоресценции кофермента НАДН) [6]. При сравнении эффектов клозапина и его комбинации с алкоголем существенных различий не было выявлено, за исключением брадикардии в группе животных, которым клозапин вводили в изотоническом солевом растворе.

Цель исследования — оценить влияние сублетальной дозы клозапина на сердечно-сосудистую систему крыс через 24 часа после введения препарата.

Материал и методы

Эксперименты провели на 17 крысах-самцах линии Wistar массой 220–270 г. За 12 часов до эксперимента животные не получали корм, но имели доступ к воде. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [13].

Под общей ингаляционной анестезией (севофлюран 4 об% с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере) энтерально через желудочный зонд вводили исследуемые растворы в объеме 10 мл/кг массы животного. В зависимости от состава вводимого раствора выделили следующие группы: животным I группы (контрольной, $n=4$) энтерально вводили 2,0 мл раствора NaCl 0,9%; животным II группы («клозапин», $n=7$) клозапин вводили энте-

акуте клозапине отравление может быть вызвано либо мозговой, либо кардиальной дисфункцией. Учитывая высокую вероятность летального исхода, изучение механизмов и особенностей острого отравления клозапином является актуальным для клиницистов и судебных медиков [8]. Токсические эффекты клозапина и его метаболитов неспецифичны и включают в себя снижение уровня сознания (до комы), угнетение дыхания и кровообращения [9]. Реже возникают гематологические, тромбоэмболические осложнения и злокачественный нейролептический синдром. Отдельную группу осложнений составляют клозапин-индуцированные кардиотоксические эффекты: миокардит, перикардит, кардиомиопатия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, синдром удлиненного QT на ЭКГ с высоким риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма [10–12]. Ранее при экспериментальном изучении токсического действия клозапина на сердечно-сосудистую систему крысы нами было показано, что через 4 часа после энтерального введения препарата выявлялись признаки нарушения кровообращения, что проявлялось артериальной гипотензией, снижением кровотока в сосудах кожи и нарушениями окислительного метаболизма в периферических тканях (изменение флуоресценции кофермента НАДН) [6]. При сравнении эффектов клозапина и его комбинации с алкоголем существенных различий не было выявлено, за исключением брадикардии в группе животных, которым клозапин вводили в изотоническом солевом растворе.

Цель исследования — оценить влияние сублетальной дозы клозапина на сердечно-сосудистую систему крыс через 24 часа после введения препарата.

Materials and Methods

The experiments were conducted on 17 male Wistar rats weighing 220–270 g. The animals were not fed for 12 hours before the experiment, but had access to water. The experiments were conducted in accordance with the requirements of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes [13].

Under general inhalation anesthesia (sevoflurane 4 vol.% with oxygen flow of 2 l/min in the induction chamber) the studied solutions in the volume of 10 ml/kg body weight were given enterally through the gastric tube. Depending on the specific solution, the animals were divided into the following groups: Group I (control, $n=4$) were given 2.0 ml of NaCl 0.9% solution enterally; group II («clozapine», $n=7$) were given clozapine enterally in dose of 150 mg/kg dissolved in 2.0 ml of NaCl 0.9%; group III rats («clozapine + alcohol», $n=6$) were given clozapine orally in a dose of 150 mg/kg, dissolved in 2.0 ml of 40% ethanol.

After administration, animals were transferred to a vivarium with ad libitum access to water and food (4 hours later). 24 hours later, anesthesia was carried out (sevoflurane 4 vol.% with oxygen flow of 2 L/min in induction chamber). Anesthesia was maintained with sevoflurane 1.5–2.5 vol.% via cone mask with oxygen flow of 1 L/min. In order to measure the mean blood pressure (BP) and take arterial blood samples, the left femoral artery was catheterized with a 23G polyethylene catheter. To maintain patency, the catheter was flushed with 0.2 ml so-

рально в дозе 150 мг/кг, растворенный в 2,0 мл NaCl 0,9%; крысам III группы («клозапин+алкоголь», $n=6$) клозапин вводили энтерально в дозе 150 мг/кг, растворенный в 2,0 мл 40% этилового спирта.

После введения препаратов животных переносили в виварий с доступом к воде и пище (через 4 часа). Через 24 часа проводили индукцию анестезии (севофлюран 4 об% с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере). Поддержание анестезии осуществляли подачей севофлюрана 1,5–2,5 об% через конусовидную маску с потоком кислорода 1 л/мин. С целью измерения среднего артериального давления (АД) и забора проб артериальной крови катетеризировали левую бедренную артерию полизтиленовым катетером 23G. Для поддержания проходимости катетер промывали 0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (50 ЕД/мл) после установки и повторно при необходимости.

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

АД измеряли с помощью трансдьюсера Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, США) прибором BP-100 (CWE, Inc., США). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли по ЭКГ с применением подкожных игольчатых электродов монитора MouseMonitor S (INDUS Instruments, США). Для оценки микроциркуляции применяли метод лазерной допплеровской флуометрии (ЛДФ), для оценки состояния коферментов окислительного метаболизма тканей (НАДН и ФАД) — метод лазерной флуоресцентной диагностики (ЛФД). Датчик прибора ЛАЗМА МЦ (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) устанавливали наентральной поверхности проксимального отдела хвоста с минимальным зазором. ЛДФ-граммы регистрировали в течение 8 минут. Анализировали среднее значение перфузии кожи (или показатель микроциркуляции — M, перфузионные единицы [пф. ед.]), среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока (σ , пф. ед.); коэффициент вариации перфузии (Kv, %). В последующем методом вейвлет-анализа исследовали колебания микрокровотока в диапазоне 0,01–0,4 Гц. Амплитуды колебаний кровотока в данном частотном диапазоне у крыс несут информацию о механизмах регуляции микроциркуляции: эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) [14]. Также среди этих амплитуд определяли максимальный уровень колебаний микрокровотока (Amax, пф. ед.) и соответствующую ему частоту (Fmax, Гц). В этот же период времени оценивали интенсивность излучения флуоресценции НАД-Н (UV — длина волны зондирующего излучения 365 нм — «ультрафиолет») и ФАД⁺ (B — длина волны зондирующего излучения 450 нм — «синий»), а также «редокс-отношение» (РО=UV/B).

Газовый состав, параметры кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови, концентрацию гемоглобина (Hb) и показатель гематокрита (Ht) определяли на анализаторе i-STAT (Эбботт Пойнт оф Кеа Инк., США) с использованием картриджа с реагентом i-STAT CG8+ Cartridge.

lution of unfractionated heparin (50 BP/ml) after installation and then again if necessary.

The rats were fixed on the heated platform of the MouseMonitor S (INDUS Instruments, USA) monitor. Rectal thermometer was installed to control body temperature. The target temperature of the animal was 36.5–37°C. Before the beginning of measurements there was a stabilization period lasting for 20 min.

Blood pressure was measured using the Deltran DPT-100 transducer (Utah Medical Products, USA) with the BP-100 device (CWE, Inc., USA). Heart rate (HR) was determined by ECG using the MouseMonitor S monitor subcutaneous needle electrodes (INDUS Instruments, USA). Laser Doppler flowmetry (LDF) method was used to evaluate microcirculation, laser fluorescence diagnostics (LFD) method was used to evaluate tissue oxidative metabolism coenzymes (NADH and FAD). The sensor of the LAZMA MC device (LLC R&D enterprise LAZMA, Russia) was installed on the ventral surface of the proximal tail section with minimum clearance gap. LDF graphs were recorded during 8 minutes. We analyzed the average value of skin perfusion (or microcirculation index, M, in perfusion units [PU]), the average square deviation of the blood flow oscillation amplitude (σ , PU); perfusion variation coefficient (Kv, %). Subsequently, the wavelet analysis method was used to investigate the oscillations of micro blood flow in the range of 0.01–0.4 Hz. Amplitudes of blood flow oscillations in this frequency range in rats provide information on the mechanisms of endothelial (Ae), neurogenic (An) and myogenic (Am) regulation of microcirculation[14]. Also among these amplitudes, the maximum microcirculatory oscillations (Amax, PU) and its corresponding frequency (Fmax, Hz) were determined. During the same period of time, we estimated the HAD-H fluorescence (wavelength of the probing radiation of 365 nm, «ultraviolet» [UV]) and FAD⁺ (wavelength of the probing radiation of 450 nm, «blue» [B]), as well as the «redox ratio» (UV/B).

The blood gases, acid-base status, hemoglobin (Hb) and hematocrit (Ht) levels were measured by an i-STAT analyser (Abbott Point of Kea Inc., USA) using an i-STAT CG8+ Cartridge.

After registration of the studied parameters, the animals were subjected to euthanasia by cervical dislocation under general anesthesia with sevoflurane. Internal organs were taken for morphological study. The material was fixed in 10% neutral formalin solution. After fixation the heart was dissected in the frontal plane through all sections into 2 parts, each of them containing both atria, right and left ventricles, interventricular septum. After the routine processing the heart was placed into paraffin. Paraffin sections for morphological examination were stained with hematoxylin and eosin. Histological preparations were examined using a Nikon Eclipse Ni-U microscope (Japan). Statistical data analysis was performed using the Statistica 10.0 software package. Mann-Whitney U-criterion was used to evaluate the significance of differences between groups. The differences were considered significant at $P \leq 0.05$. The analyzed parameters are presented as Me (LQ ; HQ).

Results and Discussion

Twenty-four hours after administration of the drug, the studied animal groups did not differ in

Таблица 1. Системная гемодинамика и параметры микроциркуляции через 24 часа после внутрижелудочного введения растворов клозапина или раствора NaCl 0,9%, Me (LQ; HQ).

Parameters	NaCl (control), n=4	Clozapine	
	+ NaCl, n=7	+ Ethanol, n=6	
Heart rate, min ⁻¹	346 (318; 380)	353 (338; 361)	377 (338; 399)
Blood pressure, mm Hg	134.5 (127.0; 139.5)	109.5* (100.0; 110.0)	109.0* (106.0; 122.0)
Mean skin perfusion, PU	11.7 (8.6; 15.4)	12.6 (9.1; 13.2)	13.4 (10.1; 14.6)
Mean square deviation of the blood flow oscillations amplitude, PU	0.65 (0.60; 0.66)	0.68 (0.62; 0.71)	0.60 (0.58; 0.61)
Perfusion variation coefficient, PU	5.8 (4.2; 7.6)	5.5 (5.4; 5.9)	5.2 (4.4; 5.8)
Maximal amplitude of microvascular blood flow, endothelial origin, PU	0.18 (0.15; 0.19)	0.11* (0.09; 0.13)	0.10* (0.07; 0.11)
Maximal amplitude of microvascular blood flow, neurogenic origin, PU	0.17 (0.14; 0.21)	0.10* (0.10; 0.13)	0.10* (0.08; 0.11)
Maximal amplitude of microvascular blood flow, muscular origin, PU	0.18 (0.14; 0.22)	0.11* (0.09; 0.14)	0.11* (0.09; 0.13)
Maximal amplitude of microvascular blood flow ranging 0.01–0.4 Hz, PU	0.22 (0.20; 0.24)	0.14* (0.10; 0.14)	0.12* (0.10; 0.13)
Frequency corresponding to Amax, Hz	0.14 (0.05; 0.30)	0.07* (0.05; 0.17)	0.24* (0.05; 0.46)
NADH fluorescence	2.36 (1.27; 2.52)	1.22 (0.76; 1.66)	1.30 (1.18; 1.88)
FAD fluorescence*	1.86 (1.13; 2.85)	0.99 (0.96; 2.10)	1.27 (1.16; 1.40)
Redox ratio	0.76 (0.69; 0.88)	0.96 (0.76; 1.18)	1.12 (1.05; 1.47)

Note.* — P<0.05 vs the control group. NADH — reduced nicotinamide adenine dinucleotide; FAD — flavin adenine dinucleotide.

Примечание. Heart rate — частота сердечных сокращений; blood pressure — АД; mean skin perfusion, PU — среднее значение перфузии кожи, пф. ед.; square deviation of the blood flow oscillations amplitude — квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока; perfusion variation coefficient — коэффициент вариации перфузии; maximal amplitude of microvascular blood flow — максимальная амплитуда колебаний микрокровотока; endothelial origin — эндотелиального происхождения; neurogenic origin — нейрогенного происхождения; muscular origin — собственно миогенного происхождения; ranging — в диапазоне; frequency corresponding to — частота, соответствующая; redox ratio — редокс-отношение. NADH — никотинамидадениндинуклеотид, FAD — флавинадениндинуклеотид.* — p≤0,05 при сравнении с контрольной группой.

После регистрации исследуемых функциональных параметров животных подвергали эвтаназии методом шейной дислокации под общей анестезией севофлюраном. Забирали внутренние органы для морфологического исследования. Материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. После фиксации сердца рассекали во фронтальной плоскости через все отделы на 2 части, в которых содержались оба предсердия, правый и левый желудочки, межжелудочковая перегородка. После стандартной проводки сердца заливали в парафин. Парафиновые срезы для морфологического исследования окрашивали гематоксилином-эозином. Исследование гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Япония). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для оценки достоверности различий соответствующих показателей между группами использовали критерий U Манна–Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p\leq 0,05$. Анализируемые величины представлены в виде: Me (LQ; HQ).

Результаты и обсуждение

Через 24 часа после введения препаратов исследуемые группы животных не различались по ЧСС, но в то же время АД в группах «клозапина» (II и III) было ниже на 19%, чем в контроле (I). Вместе с тем, несмотря на различия по уровню АД, кровоток в сосудах кожи хвоста всех групп был одинаков (табл. 1). Также не выявили межгрупповых различий по значениям σ и Kv.

HR, but at the same time, BP in clozapine (II and III) groups was 19% lower than in control (I). Meanwhile, despite the differences in BP, the blood flow in the tail skin vessels of all groups was the same (Table 1). Also, no intergroup differences in the values of σ and Kv were found.

Spectral analysis of oscillations of local cutaneous blood flow showed that in the clozapine groups (II and III) Amax and amplitudes in all frequency ranges of active regulation of microcirculation (Ae, An, Am) were lower compared to the control group. Evaluation of the oxidative metabolism using NADH and FAD+ fluorescence did not reveal any differences between the study groups (Table 1). In comparison with the control, Fmax was lower in Group II and higher in Group III, although interpretation of this parameter is difficult due to its high variability in all groups (large interquartile interval).

Twenty-four hours after the administration of drugs there were no differences in blood gases and acid-base status between groups, however in the clozapine groups (II and III) hemoglobin and hematocrit were lower than in the control group (Table 2).

On histological examination of rat hearts in the groups II and III we found congested venules, diapedetic hemorrhages, perivascular and interstitial edema (Fig. 1, 2). Vascular lumen showed signs of blood stasis (loss of hemoglobin from red blood

Таблица 2. Параметры КОС и газового состава артериальной крови через 24 часа после внутрижелудочного введения растворов клозапина или раствора NaCl 0,9%, Me (LQ; HQ).

Table 2. Blood gases and acid-base status 24 hours after gastric administration of clozapine or 0,9% NaCl solutions, Me (LQ; HQ).

Parameters	NaCl (control), n=4		Clozapine
	+ NaCl, n=7	+ Ethanol, n=6	
pH	7.42 (7.41; 7.43)	7.41 (7.37; 7.44)	7.44 (7.39; 7.44)
pCO ₂ , mm Hg	45.0 (43.0; 48.5)	52.0 (46.0; 64.0)	51.0 (48.0; 53.0)
pO ₂ , mm Hg	478 (472; 508)	490 (479; 528)	484 (349; 486)
SO ₂ , %	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)
HCO ₃ ⁻ , mmol/l	30.0 (28.2; 31.9)	33.8 (31.2; 35.7)	32.0 (31.9; 32.8)
BE, mmol/l	5.0 (3.5; 6.5)	6.0 (6.0; 9.0)	6.0 (6.0; 8.0)
Na, mmol/l	141 (141; 142)	143 (141; 145)	143 (142; 144)
K, mmol/l	4.03 (4.0; 4.35)	4.0 (3.8; 4.3)	3.9 (3.8; 4.1)
Ca, mmol/l	1.375 (1.36; 1.38)	1.39 (1.36; 1.42)	1.32 (1.26; 1.35)
Glucose, mmol/l	7.8 (6.2; 9.2)	7.4 (6.9; 8.3)	7.8 (7.2; 8.2)
Hemoglobin, g/l	136.0 (134.5; 137.5)	122.0* (119.0; 133.0)	126.0* (126.0; 126)
Hematocrit, %	40.0 (39.5; 40.5)	36.0* (35.0; 39.0)	37.0* (37.0; 37.0)

Note. * — P≤0.05 vs the control group.

Примечание. * — p≤0,05 при сравнении с контрольной группой.

Спектральный анализ колебаний локального кожного кровотока показал, что в группах «клозапина» (II и III) Амакс и амплитуды во всех частотных диапазонах активной регуляции микроциркуляции (Аэ, Ан, Ам) были меньше по сравнению с группой контроля. Оценка уровня окислительного метаболизма по величинам флуоресценции НАД-Н и ФАД⁺ не выявила различий между исследуемыми группами (табл. 1). По сравнению с контролем Fmax была ниже в группе II и выше в группе III, хотя интерпретация этого показателя затруднена ввиду его высокой вариабельности во всех группах (большой межквартильный интервал).

cells, plasma separation), as well as marginalization of granulocytes. Irregular myocardial staining due to cardiomyocytes with hypereosinophilic and occasionally homogeneous cytoplasm, fragmentations and deformations of cardiomyocytes were revealed. Cardiomyocyte nuclei were polymorphic with irregular staining, and perinuclear edema was observed.

Comparing the effects of clozapine that occurred 4 hours after its administration [6] with the results of this study (24 hours), we note the following:

1. Both in 4 hours and 24 hours after clozapine administration in animals (groups II and III), moderate hypotension was found. On Day 1 animals of group II had bradycardia, which resolved on the second day.

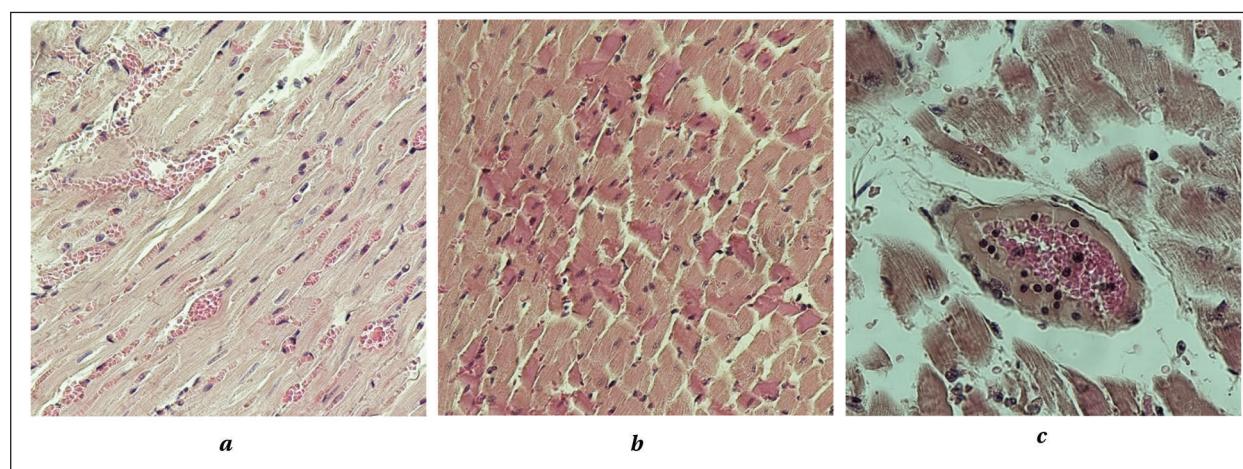


Рис. 1. Гистологические препараты сердца крысы через 24 часа после введения клозапина с алкоголем.

Fig. 1. Histological preparations of rat heart 24 hours after administration of clozapine with ethanol.

Note. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification, ×400. *a* — congested venules and capillaries, perivascular edema, perinuclear edema; *b* — eosinophilia and homogenization of cardiomyocytes cytoplasm, their fragmentation. Cellular response (clusters of leukocytes around eosinophilic cardiomyocytes); *c* — marginalization of leukocytes in an arteriole. Magnification, ×600.

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400. *a* — полнокровие венул и капилляров, периваскулярный отек, перинуклеарный отек; *b* — эозинофилия и гомогенизация цитоплазмы кардиомиоцитов, их фрагментация. Клеточная реакция (небольшие скопления лейкоцитов вокруг эозинофильных кардиомиоцитов); *c* — краевое стояние лейкоцитов в артериоле, ув. ×600.

Животные всех групп через 24 часа после введения препаратов не различались между собой по основным показателям газового состава и КОС артериальной крови, но в группах «клозапина» (II и III) концентрация гемоглобина и показатель гематокрита были ниже, чем в контрольной группе (табл. 2).

При исследовании гистологических препаратов сердца крыс в группах II и III выявили полнокровие венул, диапедезные кровоизлияния, периваскулярный, интерстициальный отек (рис. 1, 2). В просветах сосудов отмечали признаки стаза крови (потеря эритроцитами гемоглобина, сепарация плазмы), а также краевое стояние гранулоцитов. Выявили неравномерную окраску миокарда за счет кардиомиоцитов с гиперэозинофильной и местами гомогенной цитоплазмой; участки фрагментации и деформации кардиомиоцитов. Ядра кардиомиоцитов были полиморфны и неравномерно окрашены, отмечали перинуклеарный отек.

Сопоставляя эффекты клозапина, возникшие через 4 часа после его введения [6] с результатами настоящего исследования (24 часа), можно отметить следующие особенности:

1. Как через 4 часа, так и через 24 ч у животных, которым вводили клозапин (II и III группы), выявляли умеренную артериальную гипотензию. В первые сутки для животных группы II была характерна брадикардия, которую не регистрировали на вторые сутки.

2. Через 4 часа в группах II и III отмечали гипоперфузию кожи, но через 24 часа кожный кровоток у животных этих групп уже не отличался от значений в контрольной группе. Однако к концу первых суток в группах клозапина происходило снижение амплитуд колебаний кровотока в микрососудах кожи (Amax, Ae, An, Am), чего не наблюдали в первые сутки.

3. Через 4 часа в коже отмечали увеличение интенсивности флуоресценции кофермента НАДН в группах с введением клозапина. Через 24 часа значения этого показателя не отличались от контрольных значений.

4. Морфологические изменения в сердце через 24 часа после введения сублетальной дозы клозапина, также как и через 4 часа, заключались в появлении признаков нарушения кровообращения (полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, диапедезные кровоизлияния, периваскулярный и интерстициальный отек) и альтерации миокардиоцитов (эозинофилия и гомогенизация цитоплазмы кардиомиоцитов, а также их фрагментация). Обращает на себя внимание тот факт, что при исследовании гистологических препаратов сердца крыс, выведенных из эксперимента через 4 часа после введения токсикантов, не

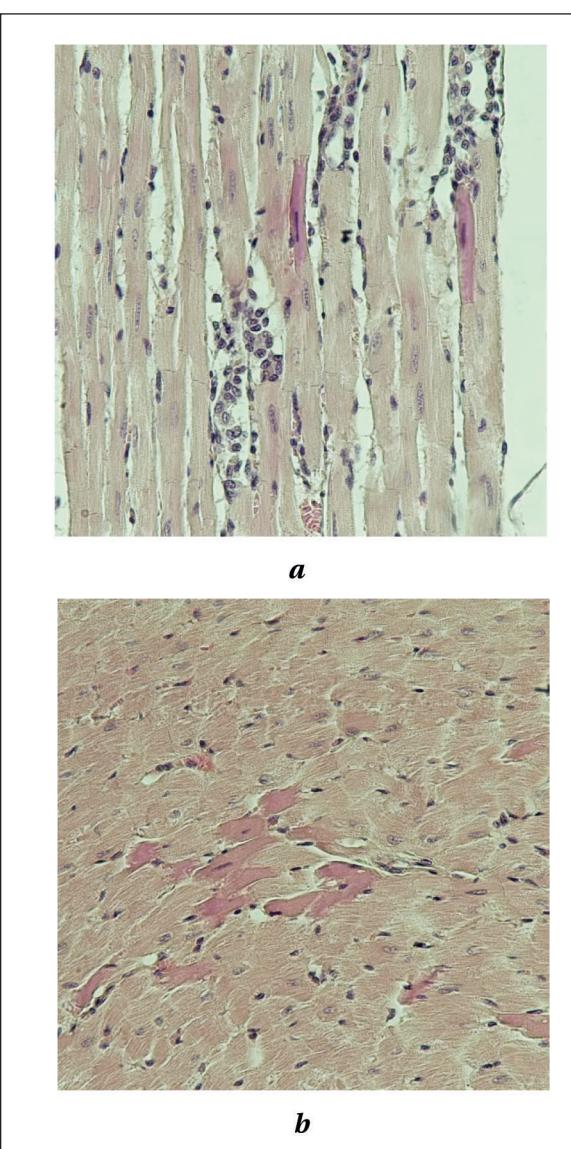


Рис. 2. Гистологические препараты сердца крысы через 24 часа после введения клозапина.

Fig. 2. Histological preparations of rat heart 24 hours after clozapine administration.

Note. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification, $\times 400$. *a*—cardiomyocyte alteration with cellular response; *b*—eosinophilia and homogenization of cardiomyocyte cytoplasm.

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. *a*—альтерация кардиомиоцитов с клеточной реакцией; *b*—эозинофилия и гомогенизация цитоплазмы кардиомиоцитов.

2. After 4 hours in groups II and III hypoperfusion of the skin was observed, but after 24 hours the skin blood flow parameters in animals of these groups did not differ from the values in the control group. However, by the end of the first day in clozapine groups there was a decrease in amplitudes of blood flow oscillations in microvascular system of skin (Amax, Ae, An, Am), which was not registered during the first day.

3. After 4 hours, an increase in the NADH fluorescence was seen in the clozapine groups. After 24 hours, the values of this parameter did not differ from the control ones.

выявили гомогенизации цитоплазмы и клеточной реакции. Полученные результаты свидетельствуют о прогрессировании процессов альтерации миокарда через 24 часа после токсического воздействия.

Снижение амплитудных характеристик колебаний кожного кровотока в группах «клозапина» к концу первых суток свидетельствует о снижении активности основных факторов регуляции тонуса микрососудов и микроциркуляции [15]. Такое снижение амплитуд колебаний кровотока после введения клозапина при одинаковых значениях кожной перфузии во всех группах, возможно, связано с отсроченным угнетающим влиянием клозапина на вазомотории/флаксмоции, как это было отмечено в работах с оценкой сосудистых эффектов анестетиков [16, 17]. Севофлюран использовали в нашем исследовании краткосрочно и в одинаковых концентрациях во всех группах животных. С учетом минимального влияния стандартных доз этого анестетика на параметры центральной и регионарной гемодинамики [18] маловероятно, чтобы выявленные нами гемодинамические изменения были обусловлены эффектами севофлюрана. Однаковая направленность и выраженность изменений в группах животных с введением клозапина и комбинации клозапина с алкоголем свидетельствует о том, что клозапин является основным этиологическим фактором развивающихся в организме патологических процессов.

Заключение

Приведенные данные указывают на то, что через 24 часа токсическое действие клозапина проявляется прогрессированием альтерации миокарда и нарушений параметров кровообращения (артериальная гипотензия, угнетение механизмов регуляции периферического кровотока, умеренная анемия). Тем не менее, нормализация ЧСС, восстановление кожной перфузии и нивелирование метаболических нарушений (флуоресценция НАДН, КОС артериальной крови) через 24 часа могут быть обусловлены активацией механизмов компенсации нарушенных функций, в частности за счет изменения нейрогенной и гуморальной регуляции параметров гомеостаза, что подтверждается 100% выживаемостью животных.

Благодарность. Авторы искренне признательны д. м. н., профессору А. М. Голубеву и д. м. н., профессору В. Т. Долгих (НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР) за помощь в написании статьи и сделанные ценные замечания.

4. Morphological changes in the myocardium 24 hours after the administration of a sublethal dose of clozapine, as well as in 4 hours, included signs of disturbed circulation (congestion of microcirculatory blood vessels, diapedetic hemorrhage, perivascular and interstitial edema) and altered cardiac myocytes (eosinophilia and homogenization of cardiomyocyte cytoplasm and their fragmentation). Noteworthy is the fact that histological examination of myocardial samples from rats withdrawn from the experiment 4 hours after the administration of toxicants did not reveal homogenization of cytoplasm and cellular response. The obtained results demonstrate the progression of myocardial alteration 24 hours after toxic exposure.

Reduced amplitude of oscillations in skin blood flow in the clozapine groups by the end of the first day suggests a decrease in the activity of the main regulatory factors of the microvascular tone and microcirculation [15]. Such a decrease in the amplitude of blood flow oscillations after clozapine administration with similar values of skin perfusion in all groups may be due to the delayed depressant effect of clozapine on vasomotions/fluxmotions, as it was pointed out in studies of vascular effects of anesthetics [16, 17]. Sevoflurane was used in our study for a short time and in equal concentrations in all animal groups. Taking into account the minimal effect of standard doses of this anesthetic on the central and regional hemodynamic parameters [18], it is unlikely that the hemodynamic changes we found were due to sevoflurane effects. The same direction and severity of changes in groups of animals who were administered clozapine and combination of clozapine and ethanol suggests that clozapine is the main etiological factor of developing pathological processes.

Conclusion

Our data demonstrate that after 24 hours, the toxic effect of clozapine manifests as progressive myocardial alteration and circulatory disorders (hypotension, depressed peripheral blood flow regulation, moderate anemia). However, the normalization of HR, restoration of skin perfusion and control of metabolic disorders (monitored by NADH fluorescence and blood acid-base status) after 24 hours may be due to the activation of compensatory mechanisms, in particular secondary to changes in neurogenic and humoral regulation of homeostasis parameters, which is confirmed by 100% animal survival.

Acknowledgements. The authors sincerely appreciate the help of Doctor of Medical Sciences, Professor A. M. Golubev and Doctor of Medical Sciences, Professor V. T. Dolgikh (V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitiology) in preparing the paper and valuable comments.

Литература

1. Zarghami M., Hoseini S. D., Kazemi A., Elyasi F. Concurrent Hepatotoxicity and Neutropenia Induced by Clozapine. *Arch. Iran Med.* 2020; 23 (2): 141–143. PMID: 31545088 DOI: 10.1177/1039856219848824.
2. Takács A., Sollychin M., Thomas N., Connally E., Pantelis Ch. Clozapine Rechallenge in a Patient with Clozapine-Induced Hepatitis. *Australas Psychiatry*. 2019; 27 (5): 535. PMID: 31545088. DOI: 10.1177/1039856219848824.
3. Brown C. A., Telio S., Warnock C. A., Wong A. H. C. Clozapine Toxicity and Hepatitis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33 (4): 570–571. PMID: 23764687. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182946586.
4. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Благонравов М.Л., Голубев М.А. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении клозапином. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 22–29. DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-22-29.
5. Howell S., Yarovova E., Khwanda A., Rosen St. D. Cardiovascular Effects of Psychotic Illnesses and Antipsychotic Therapy. *Heart*. 2019; 105 (24): 1852–1859. PMID: 31439658. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312107.
6. Бабкина А.С., Рыжков И.А., Антонова В.В., Цоколаева З.И., Асанов А.Р., Калабушев С.Н., Заржеский Ю.В. Морфологические и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при остром отравлении клозапином (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (4): 67–75. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-67-75.
7. Barile EA. Barile's Clinical Toxicology: Principles and Mechanisms. 3 ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2019.
8. Шигеев С.В. Иванова Н.А. Иванов С.В. Отравления клозапином: теоретические аспекты и судебно-медицинская оценка. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2013; 6: 41–46.
9. Слюндин Д.Г., Ливанов А.С., Анучин В.В., Бобринская И.Г., Гутова Е.В. Криминальные отравления клозапином. *Anestesiologiya i reanimatologiya*. 2007; 4: 61–64. PMID:17929492.
10. Бабкина А.С., Голубев А.М., Сундуков Д.В., Баширова А.Р., Голубев М.А. Клозапин: механизмы токсичности и побочных эффектов. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (2): 35–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-35-45.
11. Kanniah G., Kumar Sh. Clozapine Associated Cardiotoxicity: Issues, Challenges and Way Forward. *Asian J. Psychiatr.* 2020; 50: 101950. DOI: 10.1016/j.ajpp.2020.101950.
12. Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity: role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF-κB. *Cardiovasc. Toxicol.* 2015; 15 (4): 355–365. DOI: 10.1007/s12012-0149304-9. PMID: 25539628.
13. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург: Rus-LASA НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными» Рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы; 2012: 48.
14. Рыжков И.А., Заржеский Ю.В., Новодерzhкина И.С. Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (6): 18–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-18-27.
15. Крупакин А.И. Значение колебательных процессов в диагностике состояния микроциркуляторно-тканевых систем. *Физиология человека*. 2018; 44 (5): 103–114.
16. Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1984; 3 (1): 13–28. PMID: 6480227.
17. Aalkjær C, Boedtkjer D, Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? *Acta Physiol (Oxf)*. 2011; 202 (3): 253–269. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x. PMID: 21518271.
18. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Ильин Ю.В., Гребенчиков О.А., Шапошников Б.А., Мироненко А.В. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. *Вестник интенсивной терапии*. 2013; 3: 44–51.

Поступила 25.03.20

References

1. Zarghami M., Hoseini S. D., Kazemi A., Elyasi F. Concurrent Hepatotoxicity and Neutropenia Induced by Clozapine. *Arch. Iran Med.* 2020; 23 (2): 141–143. PMID: 31545088 DOI: 10.1177/1039856219848824.
2. Takács A., Sollychin M., Thomas N., Connally E., Pantelis Ch. Clozapine Rechallenge in a Patient with Clozapine-Induced Hepatitis. *Australas Psychiatry*. 2019; 27 (5): 535 PMID: 31545088. DOI: 10.1177/1039856219848824.
3. Brown C. A., Telio S., Warnock C. A., Wong A. H. C. Clozapine Toxicity and Hepatitis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33 (4): 570–571. PMID: 23764687. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182946586 .
4. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev A.M., Blagonravov M.L., Golubev M.A. Characteristics of General Pathological Processes in the Lungs Following Clozapine Poisoning. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2017; 13 (4): 22–29. DOI:10.15360/1813-9779-2017-4-22-29. [In Russ.].
5. Howell S., Yarovova E., Khwanda A., Rosen St. D. Cardiovascular Effects of Psychotic Illnesses and Antipsychotic Therapy. *Heart*. 2019; 105 (24): 1852–1859. PMID: 31439658. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312107.
6. Babkina A.S., Ryzhkov I.A., Antonova V.V., Tsokolaeva Z.I., Asanov A.R., Kalabushhev S.N., Zarzhetsky Yu.V. Morphological and Functional Alterations of the Cardiovascular System during Acute Clozapine Poisoning (Experimental Study). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (4): 67–75. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-67-75. [In Russ.].
7. Barile EA. Barile's Clinical Toxicology: Principles and Mechanisms. 3 ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2019.
8. Shigeev S.V., Ivanova N.A. Ivanov S.V. Clozapine poisoning: theoretical aspects and forensic-medical evaluation. *Sudebno-meditsinskaya expertisa*. 2013; 56 (6): 41–46. [In Russ.].
9. Slyundin D.G., Livanov A.S., Anuchin V.V., Bobrinskaya I.G., Gutova E.V. Criminal clozapine poisoning. *Anestesiol. i reanimatol.* 2007; 4: 61–64. PMID:17929492. [In Russ.].
10. Babkina A.S., Golubev A.M., Sundukov D.V., Bashirova A.R., Golubev M.A. Clozapine: Mechanisms of Toxicity and Side Effects. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (2): 35–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-35-45. [In Russ.].
11. Kanniah G., Kumar Sh. Clozapine Associated Cardiotoxicity: Issues, Challenges and Way Forward. *Asian J. Psychiatr.* 2020; 50: 101950. DOI: 10.1016/j.ajpp.2020.101950.
12. Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity: role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF-κB. *Cardiovasc. Toxicol.* 2015; 15 (4): 355–365. DOI: 10.1007/s12012-0149304-9. PMID: 25539628.
13. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes. Saint Petersburg: Rus-LASA NP «Association of specialists in working with laboratory animals» working group on translations and publication of thematic literature; 2012: 48. [In Russ.].
14. Ryzhkov I.A., Zarzhetsky Yu.V., Novoderzhkina I.S. Comparative Aspects of the Regulation of Cutaneous and Cerebral Microcirculation During Acute Blood Loss. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2017; 13 (6): 18–27. DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-18-27. [In Russ.].
15. Krupatkin A.I. Oscillatory processes in the diagnosis of the state of microvascular-tissue systems. *Physiologiya cheloveka*. 2018; 44 (5): 103 [In Russ.] 114. DOI: 10.1134/S0131164618050077.
16. Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1984; 3 (1): 13–28. PMID: 6480227.
17. Aalkjær C, Boedtkjer D, Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? *Acta Physiol (Oxf)*. 2011; 202 (3): 253–269. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02320.x. PMID: 21518271.
18. Likhvantsev V.V., Skripkin Yu. V., Ilyin Yu. V., Grebenchikov O. A., Shaposhnikov B. A., Mironenko A. V. Mechanisms of action and main effects of halogen-containing anesthetics. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2013; 3: 44–51.

Received 25.03.20



ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ
13–14 ноября 2020 года, Москва, Российский университет дружбы народов

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,
- а также представление результатов фундаментальных и прикладных научных исследований, проводимых на базе Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия).

К участию приглашаются **анестезиологи-реаниматологи, инфекционисты, нейрохирурги, специалисты скорой помощи, акушер-гинекологи**. Участие в Конференции — бесплатное. Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.

**По вопросам
научной программы:**

ЮРИЙ ГУСЕВ

Тел.: +7 (495) 650-96-77

E-mail: conference_fnkc@fnkccrr.ru

**По вопросам
участия:**

ИННОКЕНТИЙ КУЗНЕЦОВ

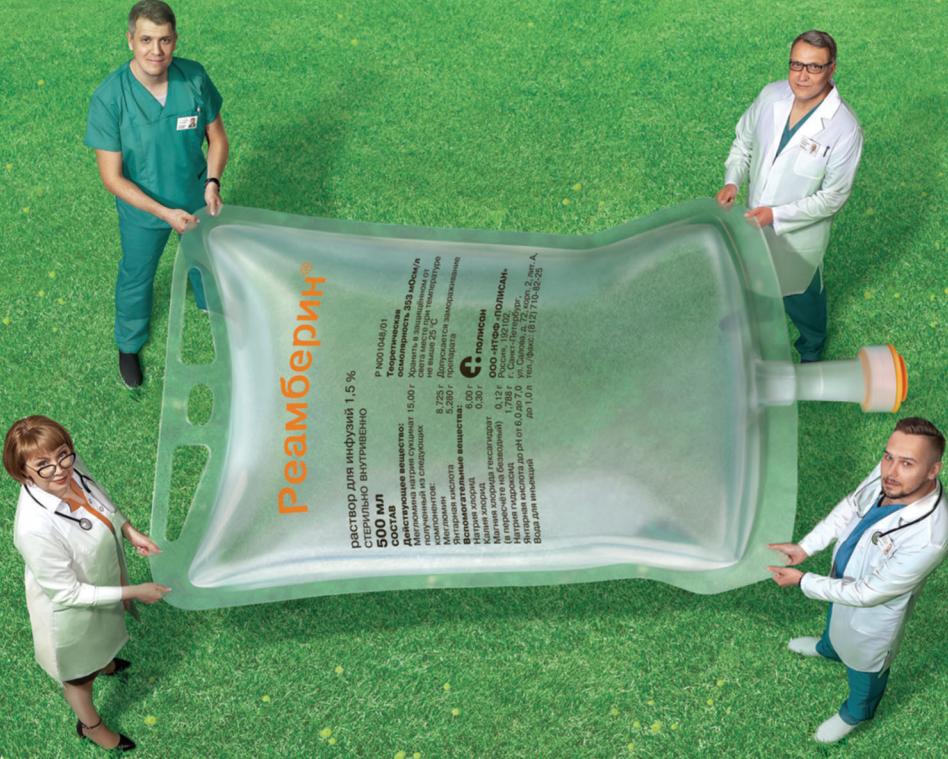
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 162

Моб.: +7 (925) 166-93-72

E-mail: conference_fnkc@fnkccrr.ru

Реамберин®

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ



Сбалансированный сукцинатсодержащий кристаллоидный раствор¹



Оказывает дезинтоксиационное, антиоксидантное и антигипоксическое действия¹



Нормализует кислотно – основное состояние¹



Для взрослых и детей с 1 года жизни¹

Форма выпуска:

Раствор для инфузий 1,5%, в бутылках стеклянных 400 мл, в контейнерах из многослойной полиолефиновой пленки по 250 или 500 мл

Реклама. Р N 001048/01 от 06.09.2007

Ссылки:

1ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата РЕАМБЕРИН® раствор для инфузий 1,5% МЗ РФ

Научные исследования и статьи по Реамберину доступны на ресурсе PubMed по ссылке:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=reamberin>



 Polysan