



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

№ 6

Москва
Moscow
2020



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Федеральный
научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии» (ФНКЦ РР)

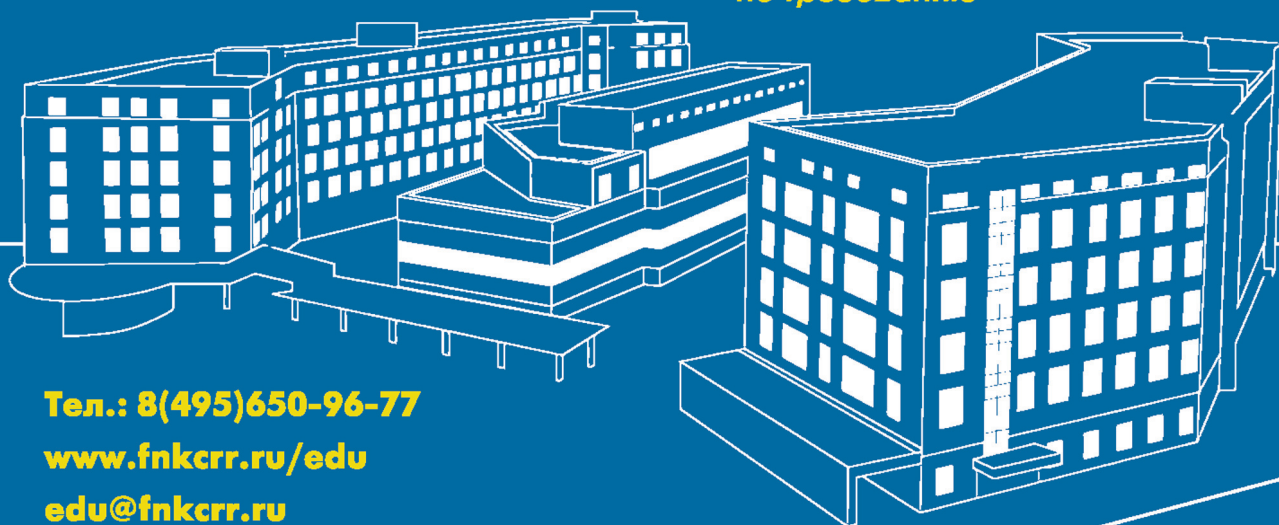
Симуляционный центр ФНКЦ РР

Лаборатория перспективных симуляционных технологий

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
- / Подготовка инструкторов первой помощи
- / Базовая сердечно-легочная реанимация
- / Расширенная сердечно-легочная реанимация
- / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
- / Трудный дыхательный путь
- / Респираторная поддержка
- / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
- / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
- / Обучение преподавателей симуляционных центров

*Все образовательные программы
обеспечены баллами НМО
Возможно формирование
образовательных циклов
по требованию*



Тел.: 8(495)650-96-77
www.fnkrr.ru/edu
edu@fnkrr.ru

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 диссертационных работ

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Периодичность: 6 раз в год

Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний»



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

Издатель:

Publisher:

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

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists

РЕДАКТОРЫ

В. 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. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)

Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (Россия)

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университет Либре (г. Брюссель, Бельгия)

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 Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder: © «Emergency Medicine» Fund

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 Rehabilitology (Moscow, Russia)

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

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

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (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 I. 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 Rehabilitology (Moscow, Russia)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (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. ZABOLOTSKIY, 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. ЗАУГЕЛЬ, 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. Владимирского (г. Москва, Россия)
П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (США)
Дж. ЛАНДОНИ, профессор, Университет Вита-Салуте 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. РЕШЕТНЯК, 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 ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
И. В. ЯРЕМА, член-корр. РАН, профессор, Московский государственный медико-стоматологический 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: 25.12.2020

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. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

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

Giovanni LANDONI, MD, Associate Professor, Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

Konstantin M. LEBEDINSKY, MD, DSc, Professor, I. I. Mechnikov 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 (Kaliningrad, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Medical Dental University (Russia)

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

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, DSc., Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (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: 25.12.2020

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

CLINICAL STUDIES AND PRACTICE

- Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID-19
С. С. Петриков, А. К. Евсеев, О. А. Левина,
А. К. Шабанов, В. В. Кулабухов, Н. Ю. Кутровская,
Н. В. Боровкова, Е. В. Клычникова,
И. В. Горончаровская, Е. В. Тазина,
К. А. Попугае, Д. А. Косолапов,
Д. С. Слободенюк 4 Hyperbaric Oxygen Therapy
in Patients with COVID-19
Sergey S. Petrikov, Anatoly K. Evseev, Olga A. Levina,
Aslan K. Shabanov, Vladimir V. Kulabukhov,
Natalia Yu. Kutrovskaya, Natalia V. Borovkova,
Elena V. Klychnikova, Irina V. Goroncharovskaya,
Elizaveta V. Tazina, Konstantin A. Popugaev,
Denis A. Kosolapov, Dariya S. Slobodeniuk
- Морфометрические изменения клеток коры
головного мозга при острых отравлениях
клозапином в сочетании с этиловым спиртом
А. Р. Баширова, Д. В. Сундуков, А. С. Бабкина,
М. А. Голубев, И. Н. Телипов 19 Morphometry of Cortical Neurons
in Acute Clozapine and Ethanol Poisoning
Asiya R. Bashirova, Dmitry V. Sundukov,
Anastasia S. Babkina, Mikhail A. Golubev,
Islam N. Telipov
- Использование сорбента на основе сверхсшитого
стирол-дивинилбензольного сополимера
с иммобилизованным ЛПС-селективным
лигандом при гемоперфузии
для лечения пациентов с септическим шоком
М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, С. В. Масолитин,
А. В. Яралян, Е. Ю. Калинин, В. М. Писарев 31 Use of Sorbent Based on Hypercrosslinked
Styrene-Divinylbenzene Copolymer With Immobilized
LPS-Selective Ligand in Hemoperfusion
for Treatment of Patients With Septic Shock
Marat A. Magomedov, Timur G. Kim,
Sergei V. Masolitina, Artur V. Yaralian,
Evgeny Yu. Kalinin, Vladimir M. Pisarev

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- Интрамиокардиальное введение плазмиды,
кодирующей фактор роста тромбоцитов,
способствует увеличению
эпикард-опосредованной васкуляризации
постинфарктного сердца
(экспериментальное исследование)
К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова,
Д. О. Трактует, А. В. Горелова,
А. В. Зубко, Б. Н. Кульбицкий, Е. В. Парфенова 54 Intramyocardial Injection of Plasmid Encoding
Platelet Growth Factor Increases
Epicardial-Mediated Post Infarction
Myocardial Vascularization
(Experimental Study)
Konstantin V. Dergilev, Zoya I. Tsokolaeva,
Irina B. Beloglazova, Dmitry O. Traktuev,
Alina V. Gorelova, Alexander V. Zubko,
Boris N. Kulbitsky, Elena V. Parfenova

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Этиотропная терапия COVID-19:
критический анализ и перспективы (обзор)
Н. В. Белобородова, Е. В. Зуев,
М. Н. Замятин, В. Г. Гусаров 65 Causal Therapy of COVID-19:
Critical Review and Prospects
Natalia V. Beloborodova, Evgeniy V. Zuev,
Mikhail N. Zamyatin, Vitaliy G. Gusarov
- Ингаляционная vs тотальная внутривенная
анестезия: где маятник сейчас?
(мета-анализ и обзор)
В. В. Лихванцев, М. Я. Ядгаров,
М. Ди Пьяцца, К. К. Каданцева 91 Inhalation vs Total Intravenous Anesthesia
in Cancer Surgery:
Where is the «Pendulum» Now? (Review)
Valery V. Likhvantsev, Mikhail Ya. Yadgarov,
M. Di Piazza, Kristina K. Kadantseva
- Применение ацетат-содержащих
сбалансированных кристаллоидных растворов
в качестве инфузионной терапии
при проведении оперативных вмешательств
на органах брюшной полости (обзор)
И. С. Крысанов, В. С. Крысанова, В. Ю. Ермакова 105 Use of Acetate-Buffered Crystalloid Solutions
for Fluid Therapy in Abdominal Surgery (Review)
Ivan S. Krysanov, Vera S. Krysanova,
Viktoria Yu. Ermakova

Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID-19

С. С. Петриков, А. К. Евсеев, О. А. Левина, А. К. Шабанов, В. В. Кулабухов,
Н. Ю. Кутровская, Н. В. Боровкова, Е. В. Клычникова, И. В. Горончаровская,
Е. В. Тазина, К. А. Попугаев, Д. А. Косолапов, Д. С. Слободенюк

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

Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with COVID-19

Sergey S. Petrikov, Anatoly K. Evseev, Olga A. Levina, Aslan K. Shabanov,
Vladimir V. Kulabukhov, Natalia Yu. Kutrovskaya, Natalia V. Borovkova,
Elena V. Klychnikova, Irina V. Goroncharovskaya, Elizaveta V. Tazina,
Konstantin A. Popugaev, Denis A. Kosolapov, Daria S. Slobodeniuk

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

Для цитирования: С.С. Петриков, А.К. Евсеев, О.А. Левина, А.К. Шабанов, В.В. Кулабухов, Н.Ю. Кутровская, Н.В. Боровкова, Е.В. Клычникова, И.В. Горончаровская, Е.В. Тазина, К.А. Попугаев, Д.А. Косолапов, Д.С. Слободенюк. Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 4–18. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-4-18>. [На русск. и англ.]

For citation: Sergey S. Petrikov, Anatoly K. Evseev, Olga A. Levina, Aslan K. Shabanov, Vladimir V. Kulabukhov, Natalia Yu. Kutrovskaya, Natalia V. Borovkova, Elena V. Klychnikova, Irina V. Goroncharovskaya, Elizaveta V. Tazina, Konstantin A. Popugaev, Denis A. Kosolapov, Dariya S. Slobodeniuk. Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (6): 4–18. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-4-18>. [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: изучение эффективности гипербарической оксигенотерапии и ее влияния на показатели окислительного стресса и апоптоза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Обследовали 90 пациентов с диагнозом новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2. Курсы гипербарической оксигенотерапии проводили у 57 человек (38 в тяжелом состоянии (КТ 3–4), 19 в состоянии средней тяжести (КТ 1–2)). Процедуры осуществляли при режиме 1,4–1,6 АТА в течение 40 минут, всего провели 247 сеансов. Влияние гипербарической оксигенации (ГБО) оценивали на основании измерения уровня насыщения гемоглобина кислородом, выраженности окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов крови.

Результаты. У всех обследованных пациентов на фоне проведения курса ГБО отметили положительную динамику в виде уменьшения одышки и улучшения общего самочувствия. Уровень насыщения гемоглобина кислородом после окончания курса ГБО составлял $95,0 \pm 1,6\%$ (до проведения курса — $91,3 \pm 5,9\%$), что позволило перевести практически всех пациентов на спонтанное дыхание без необходимости дальнейшей оксигенотерапии. Проведение ГБО не вызывало снижения общей антиоксидантной активности, однако приводило к снижению концентрации малонового диальдегида с $4,34 \pm 0,52$ мкмоль/л до $3,98 \pm 0,48$ мкмоль/л и величины потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода с $-22,78 \pm 24,58$ мВ до $-37,69 \pm 17,4$ мВ. Кроме того, положительное влияние ГБО выразалось в нормализации процессов апоптоза клеток крови.

Заключение. ГБО у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является эффективным методом и оказывает мультифакторное действие, приводящее как к улучшению субъективных показателей состояния обследованных пациентов, так и к повышению насыщения гемоглобина кислородом, снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов, активации антиоксидантной системы организма, восстановлению баланса про- и антиоксидантов, нормализации процессов апоптоза.

Ключевые слова: COVID-19; гипербарическая оксигенация; респираторная поддержка; окислительный стресс; апоптоз

Summary

The aim of the study is to evaluate the efficacy of hyperbaric oxygen therapy and its effect on oxidative stress and apoptosis in patients with new coronavirus infection COVID-19.

Адрес для корреспонденции:

Анатолий Константинович Евсеев
E-mail: evseevak@sklif.mos.ru

Correspondence to:

Anatoly K. Evseev
E-mail: evseevak@sklif.mos.ru

Materials and methods. 90 patients diagnosed with new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus were examined. Hyperbaric oxygen therapy sessions were conducted in 57 patients (38 in severe condition (CT 3–4), 19 in moderate condition (CT 1–2)). The procedures were performed in 1.4–1.6 ATA mode for 40 minutes, 247 sessions in total were performed. The effect of hyperbaric oxygenation was assessed by measuring the level of oxygen saturation, the severity of oxidative stress and apoptosis of blood lymphocytes.

Results. In all examined patients with new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, positive changes such as dyspnea reduction and improvement of general well-being were registered after hyperbaric oxygen therapy sessions. The level of oxygen saturation after the end of the hyperbaric oxygen therapy course was $95.0 \pm 1.6\%$ (before the course — $91.3 \pm 5.9\%$), which allowed to return almost all patients to spontaneous respiration without the need for further oxygenation therapy. Hyperbaric oxygen therapy did not reduce the total antioxidant activity, however, it was associated with a decrease in the blood malone dialdehyde from $4.34 \pm 0.52 \mu\text{mol/l}$ to $3.98 \pm 0.48 \mu\text{mol/l}$ and a decrease in open circuit potential of platinum electrode from $-22.78 \pm 24.58 \text{ mV}$ to $-37.69 \pm 17.4 \text{ mV}$. Besides, the positive effect of hyperbaric oxygen therapy was manifested in normalization of blood cell apoptosis.

Conclusion. Hyperbaric oxygen therapy in patients with new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is an effective treatment method with multiple effects resulting in improvement of subjective indicators of the patients' condition, increase of hemoglobin oxygen saturation, decrease of lipid peroxidation intensity, activation of antioxidant system, restoration of pro- and antioxidant balance and apoptosis normalization.

Keywords: *apoptosis; COVID-19; hyperbaric oxygen therapy; respiratory support; oxidative stress.*

https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-4-18

Введение

Впервые идентифицированная в декабре 2019 года в городе Ухань провинции Хубэй (КНР) новая острая респираторная инфекция COVID-19, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCov), в настоящее время охватила все континенты [1]. На момент подготовки материала статьи число случаев заражения превышало 21 млн. человек, из них более 770 тыс. случаев со смертельным исходом.

Из-за прогрессирования тяжелой пневмонии, включающей повреждение ткани легких, массивный альвеолярный коллапс и острый респираторный дистресс-синдром, до 10% пациентов требуют терапии в условиях реанимации и механической вентиляции [1, 2]. У пациентов в критическом состоянии также отмечали развитие неконтролируемого иммунного ответа, так называемого «цитокинового шторма» [3–5], и таких тромботических осложнений, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (20–30%), тромбоз глубоких вен голени, катетер-ассоциированный тромбоз, а также артериальный тромбоз и ишемический инсульт [3, 6–8]. Дополнительно, возможны микроваскулярные тромбозы, синдром капиллярной утечки, повреждения легких, почек и сердца, приводящие к полиорганной недостаточности [3, 7].

Однако, несмотря на широкий спектр поражения систем организма, затрагиваемых при коронавирусной инфекции, ведущей причиной в патогенезе данного заболевания является развитие у больного гипоксии [2, 9], которое идет по нескольким путям [9]:

— в результате развития воспалительного процесса в легочной ткани, приводящего к нарушению диффузии кислорода через альвеоло-капиллярный барьер;

Introduction

First identified in December 2019 in Wuhan City, Hubei Province, China, the new acute respiratory infection COVID-19 caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (2019-nCov) has now spread to all continents [1]. At the time of writing, the number of cases of infection exceeded 21 million people, of which more than 770,000 were fatal.

Due to the progression of severe pneumonia, which includes damage to lung tissue, massive alveolar collapse and acute respiratory distress syndrome, up to 10% of patients require intensive care and mechanical ventilation [1, 2]. Patients with critical illness also demonstrated uncontrolled immune response, the so-called «cytokine storm» [3–5], and such thrombotic complications as pulmonary embolism (20–30%), deep vein or catheter-associated thrombosis, as well as arterial thrombosis and ischemic stroke [3, 6–8]. In addition, microvascular thrombosis, capillary leak syndrome, respiratory, renal, and cardiac damage leading to multiorgan failure are among possible complications [3, 7].

However, despite the wide range of organs affected by coronavirus infection, the leading factor in the pathogenesis of disease and its complications is hypoxia [2, 9], which follows several pathways [9]:

— resulting from inflammatory process in the lung tissue, causing disruption of oxygen diffusion through the alveolar-capillary barrier;

— due to impaired hemoglobin oxygen transport function caused by direct exposure to viral proteins;

— because of alteration of microcirculation arising from microthrombus formation in capillaries. This process is multi-stage and involves several mechanisms [2].

The combination of these factors explains the low efficiency, in some cases, of normobaric oxygen

— из-за нарушения кислородтранспортной функции гемоглобина, вызванного прямым воздействием на него вирусных белков;

— вследствие нарушения микроциркуляции из-за образования микротромбов в капиллярах. Данный процесс является многостадийным и включает несколько механизмов [2].

Совокупность этих факторов объясняет низкую эффективность, в ряде случаев, нормобарической оксигенотерапии, включая и инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), применяемых при гипоксемии, вызванной SARS-CoV-2 [9].

Одним из вариантов решения данной проблемы является обход легких с помощью использования технологии экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), т.е. прямого насыщения гемоглобина кислородом с помощью специального оборудования, однако использование ЭКМО связано с рядом существенных недостатков и применяется, как правило, в качестве крайнего средства.

С другой стороны, повысить содержание кислорода в тканях и преодолеть диффузионные барьеры позволяет гипербарическая оксигенотерапия. Причем, в отличие от ЭКМО, при которой нормализуется только содержание кислорода в плазме и эритроцитах, гипербарическая оксигенация (ГБО) безопасна, имеет минимум противопоказаний и побочных эффектов и оказывает мультифакторное действие за счет повышения:

- диффузии кислорода через альвеолокапиллярный барьер,
- растворимости кислорода в плазме крови,
- насыщения гемоглобина кислородом,
- доставки кислорода в микроциркуляторное русло и к тканям [10].

Эффективность ГБО уже была показана в отношении пациентов с нарушением функции дыхания, например, в комплексной терапии больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких [11]. Однако в отношении COVID-19 важным аспектом использования ГБО является высокая эффективность при инфекционных осложнениях, когда другие методы оказались неэффективными или непригодными, что было продемонстрировано у пациентов с анаэробной плевропульмональной инфекцией [12] и после трансплантации легких [13, 14].

Также известно, что ГБО приводит к снижению содержания цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [15–19], что является еще одной из ключевых точек приложения ГБО применительно к пациентам с COVID-19.

Кроме того, в условиях микротромбозов, описано положительное влияние ГБО на улуч-

therapy, including invasive lung ventilation, used for hypoxemia caused by SARS-CoV-2 [9].

One of the options for addressing this issue is to bypass the lungs using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) technology, i.e. direct oxygen saturation of hemoglobin using special equipment. The utilization of ECMO, however, is associated with several significant shortcomings and is usually used as a last resort.

On the other hand, hyperbaric oxygen therapy allows to increase oxygen content in tissues and overcome diffusion barriers. Moreover, unlike ECMO, which normalizes only the oxygen content in plasma and red blood cells, hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is safe, has a minimum of contraindications and side effects and has a multifactorial effect by increasing:

- diffusion of oxygen through the alveolar-capillary barrier,
- oxygen solubility in plasma,
- hemoglobin oxygen saturation,
- delivery of oxygen to the microcirculation system and tissues [10].

The efficacy of HBOT has already been shown in patients with respiratory dysfunction, for example, as an adjuvant to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease [11]. Importantly for COVID-19 treatment, HBOT has shown high efficacy in infectious complications when other methods have proved ineffective or inappropriate, as has been demonstrated in patients with anaerobic pleural pulmonary infection [12] and after lung transplantation [13, 14].

Hyperbaric oxygen therapy is also known to reduce the cytokine levels (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [15–19], which is another key point of HBOT prescription for patients with COVID-19.

In addition, a positive effect of HBOT on improvement of capillary proliferation and density of capillaries in microthrombosis has been described [20]. HBOT increases production of vascular endothelial growth factor (VEGF) [21], as well as accelerates the induction of collateral blood flow in thrombosis [22].

At the same time, failure to understand the mechanism of action of hyperbaric oxygen therapy leads to misconceptions about its ineffectiveness and limits its implementation in clinical practice. Thus, there is a widespread opinion about the activation of free-radical processes and the depletion of the body's antioxidant protection system by HBOT, although, on the contrary, under therapeutic modes (no more than 2 ATA) HBOT does not cause oxidative stress [18, 19], and, moreover, reduces lipid peroxidation processes [23, 24] and stimulates antioxidant production [25].

Thus, the effectiveness of HBOT in various conditions suggests this method as a promising one for inclusion in the comprehensive therapy of patients with

шение капиллярной пролиферации и плотности капилляров [20]. ГБО вызывает увеличение синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [21], а также ускорение включения коллатерального кровотока при тромбозах [22].

При этом непонимание механизма действия гипербарической оксигенации приводит к ошибочным прогнозам ее неэффективности и ограничению внедрения в клиническую практику. Так, достаточно широко бытует мнение об активации свободнорадикальных процессов и истощении антиоксидантной системы защиты организма, хотя, напротив, при терапевтических режимах (не более 2 АТА) ГБО не только не приводит к развитию окислительного стресса [18, 19], но и вызывает снижение процессов перекисного окисления липидов [23, 24] и стимулирование выработки антиоксидантов [25].

Таким образом, эффективность ГБО при различных патологических состояниях позволяет рекомендовать данный метод в качестве перспективного для включения в комплексную терапию пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В пользу данного предложения свидетельствуют предварительные исследования по лечению пациентов с COVID-19, показавшие положительные результаты [10, 26].

Цель работы — изучение эффективности гипербарической оксигенотерапии и ее влияния на показатели окислительного стресса и апоптоза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материал и методы

Обследовали 90 пациентов (44 мужчины, 46 женщин, средний возраст $60,7 \pm 13,5$ лет) с диагнозом новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, проходивших лечение в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ. Все пациенты получали стандартную терапию в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ и внутренними протоколами. Пациентов распределили на 2 группы методом конвертов в соотношении 1:2 (контрольная:исследуемая). Из исследуемой группы 3-х пациентов исключили в связи с отказом от проведения процедур.

Из 87 пациентов, 57 (которым проводили сеансы ГБО) составили исследуемую группу, а 30 пациентов, которым не проводили — контрольную группу (табл. 1).

В исследуемой группе у 19 (33,3%) пациентов состояние оценивали как средней тяжести (КТ 1–2) и у 38 (66,7%) — как тяжелое (КТ 3–4), 43 (75,4%) пациента нуждались в респираторной поддержке в виде инсuffляции кислорода через носовую канюлю или лицевую маску с потоком 3–6 л/мин, а в тяжелых случаях — с использованием высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) или неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ). В контрольной группе пациентов одинаково распределили по тяжести состояния, из них в респираторной поддержке нуждались 24 (80,0%) пациента.

new coronavirus infection. This proposal is supported by preliminary studies of treatment of patients with COVID-19, which showed positive results [10, 26].

The aim of this study was to examine the efficacy of hyperbaric oxygen therapy and its effect on oxidative stress and apoptosis in patients with new coronavirus infection COVID-19.

Materials and Methods

We examined 90 patients (44 men, 46 women, mean age 60.7 ± 13.5 years) diagnosed with new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus admitted to N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. All patients received standard therapy in accordance with the guidelines of the Ministry of Health of Russian Federation and internal protocols. Patients were divided into 2 groups using the envelope method in the ratio of 1:2 (control:study group). Three patients were excluded from the study group due to their refusal from procedures.

Out of 87 patients, 57 (who underwent HBOT sessions) comprised the study group, and 30 patients who were not subjected to HBOT sessions represented the control group (table 1).

In the study group, 19 (33.3%) patients were assessed as having moderate severity disease (CT 1–2) and 38 (66.7%) were recognized as patients with severe disease (CT 3–4), 43 (75.4%) participants needed respiratory support (oxygen through the nasal cannula or face mask with a flow of 3–6 l/min, in severe cases using high-flow oxygen therapy (HFOT) or non-invasive lung ventilation (NILV). The control group patients were distributed according to the severity of condition, 24 (80.0%) of them needed respiratory support.

The HBOT procedures were performed in the resuscitation chamber Sechrist 2800 (USA) in 1.4–1.6 ATA mode for 40 minutes. Depending on the timing of HBOT with respect to the moment of patients' admission, the study group was further divided into two additional subgroups (table 2). In total, the patients received 247 sessions of HBOT. Before and after each session of HBOT, hemoglobin oxygen saturation (SpO_2) was measured.

The markers of oxidative stress and apoptosis of blood lymphocytes were analyzed in 18 patients of the study group. Blood was drawn using a vacuum system (Vacutainer® Hemogard™, Vacutainer® SST™ II Advance and Vacutainer® EDTA (BD, UK)).

To assess the severity of oxidative stress, the products of lipid peroxidation (LPO), the antioxidant system status before the HBOT session and the platinum electrode open circuit potential (OCP) before and immediately after the HBOT session were measured. The content of LPO products was estimated based on serum malone dialdehyde (MDA) [27]. The antioxidant system status was assessed by the serum total antioxidant activity (TAA) measured by the spectrophotometry using AU 2700 biochemical analyzer (Beckman Coulter, USA) with the TAS kit (Randox, UK). Measurements of OCP of platinum electrode in blood serum were carried out with IPC Compact potentiostat (NTF «Volta» Ltd., Russia) according to the predefined technique [28].

The concentration of apoptotic lymphocytes was determined by flow cytometry using the CYTOMIC FC500 (Beckman Coulter, USA). The apoptotic lymphocyte count was determined using the Annexin V-FITC/7AAD

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов в группах.
Table 1. Characteristics of the study participants.

Parameter	Group	
	Control	Study
Number of patients	30	57
Sex		
Male	13 (43.3%)	30 (52.6%)
Female	17 (56.7%)	27 (47.4%)
Age, years	64.5±12.7	58.8±13.6
Stage according to the chest computed tomography		
CT-1	2 (6.7%)	4 (7.0%)
CT-2	13 (43.3%)	15 (26.3%)
CT-3	12 (40.0%)	24 (42.1%)
CT-4	3 (10.0%)	14 (24.6%)
Respiratory support, days	24 (80.0%)	43 (75.4%)
Hospital stay, days	25.0±10.6	22.5±9.2
Treated with monoclonal antibodies against IL-6 receptor	17 (56.7%)	33 (57.9%)
Dropped out due to		
Claustrophobia		1 (1.8%)
Pain in the ears		4 (7.0%)

Примечание. Для табл. 1, 2: number of patients — число пациентов; sex — пол; male — мужской; female — женский; age, years — возраст, лет; stage according to the chest computed tomography — данные компьютерной томографии легких; respiratory support, days — респираторная поддержка, дни; hospital stay, days — койко-дни; treated with monoclonal antibodies against IL-6 receptor — терапия моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6; group — группа; control — контрольная; study — исследуемая; dropped out due to — выбывшие пациенты по причине; claustrophobia — клаустрофобия; pain in the ears — боль в ушах.

Таблица 2. Характеристика пациентов, которым проводили сеансы ГБО, в зависимости от сроков начала курса ГБО.
Table 2. Characteristics of patients who underwent HBOT sessions with respect to the timing of treatment start.

Parameter	Study subgroup	
	1	2
Start of HBOT sessions (days after admission)	≤7	>7
Number of patients	28	24
Age, years	60.5±15.0	57.3±11.9
Sex		
Male	13 (46.4%)	16 (55.2%)
Female	17 (56.7%)	27 (47.4%)
Age, years	15 (53.6%)	13 (44.8%)
Stage based on chest computed tomography		
CT-1	1 (3.6%)	2 (6.9%)
CT-2	12 (42.9%)	2 (13.8%)
CT-3	13 (46.4%)	9 (41.4%)
CT-4	2 (7.1%)	11 (37.9%)
Hospital stay, days	17.6±4.6	28.7±9.8
Respiratory support, days	24 (85.7%)	15 (62.5%)
Treated with monoclonal antibodies against IL-6 receptor	17 (60.7%)	15 (62.5%)
The day of HBOT initiation from the day of admission	3.5±1.7	14.6±6.6
Number of HBOT sessions	5.1±2.5	4.2±2.0

Примечание. Study subgroup — исследуемая подгруппа; start of HBOT sessions (days after admission) — срок начала курса ГБО (сутки с от момента поступления); the day of HBOT initiation from the day of admission — сутки начала курса ГБО от момента поступления; для табл. 2, рис. 1: number of HBOT sessions — число сеансов ГБО в курсе.

Процедуры ГБО осуществляли в реанимационной барокамере Sechrist 2800 (США) при режиме 1,4–1,6 АТА в течение 40 минут. В зависимости от сроков начала курса ГБО с момента поступления пациентов исследуемой группы дополнительно разделили на две подгруппы (табл. 2). Всего пациенты получили 247 сеансов ГБО. До и после каждого сеанса ГБО измеряли насыщение гемоглобина кислородом (SpO₂).

У 18 пациентов исследуемой группы анализировали маркеры окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов крови. Забор крови производили с помощью вакуумной системы (Vacutainer® Hemogard™,

Kit (Beckman Coulter, USA): the number of lymphocytes in the early stages of apoptosis (EA) (Annexin V+/ 7AAD-) and lymphocytes in the late stages of apoptosis (LA) (Annexin V+/ 7AAD-) were calculated. Expression of Fas-receptor on lymphocytes (CD95+ lymphocytes) and HLA-DR on CD14 monocytes was also determined. apoptosis parameters were determined prior to 1, 2, 3, 5, 7 sessions and after the HBOT course.

Statistical data analysis was performed using the Statistica 10 software package (StatSoft, Inc., USA). Descriptive statistics of quantitative features were presented as $M \pm m$. The groups under study were compared using the Mann-Whitney *U*-criterion and the Wilcoxon crite-

Vacutainer® SSTTM II Advance и Vacutainer® EDTA (BD, Великобритания).

Для оценки выраженности окислительного стресса определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояние антиоксидантной системы до проведения сеанса ГБО и величину потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ) — до и сразу после проведения сеанса ГБО. Содержание продуктов ПОЛ изучали по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [27]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по показателю общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови, которую измеряли спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе AU 2700 (Beckman Coulter, США) с использованием набора реактивов TAS kit (Randox, Великобритания). Измерение ПРЦ платинового электрода в сыворотке крови проводили на потенциостате IPC Compact (ООО «НТФ «Вольта», Россия) по методике [28].

Методом проточной цитометрии на приборе CYTOMIC FC500 (Beckman Coulter, США) определяли концентрацию апоптотических лимфоцитов. Концентрацию лимфоцитов, находящихся в процессе апоптотической гибели, определяли с помощью набора Annexin V-FITC/7AAD Kit (Beckman Coulter, США): подсчитывали число лимфоцитов на ранних стадиях апоптоза (РА) (Annexin V+/ 7AAD-) и лимфоцитов на поздних стадиях апоптоза (ПА) (Annexin V+/ 7AAD+). Также определяли экспрессию Fas-рецептора на лимфоцитах (CD95+лимфоциты) и HLA-DR на моноцитах CD14. Параметры апоптоза определяли до 1, 2, 3, 5, 7 сеанса и после окончания курса ГБО.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описательную статистику количественных признаков представили в виде $M \pm m$. Сопоставление исследуемых групп проводили с использованием *U*-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне проведения курса ГБО отметили положительную динамику в виде уменьшения одышки и улучшения общего самочувствия.

Как и следовало ожидать, включение ГБО в комплексную терапию приводило к существенному увеличению SpO_2 как в ходе сеанса, так и по мере проведения курса ГБО (рис. 1). Так, если после 1-го сеанса ГБО, показатель насыщения гемоглобина кислородом увеличился с $91,3 \pm 5,9\%$ до $98,4 \pm 3,0\%$, то после 4-го сеанса — с $93,4 \pm 4,6\%$ до $98,8 \pm 2,1\%$. При этом значительное увеличение SpO_2 (выше 90%) отмечали даже у пациентов со значениями SpO_2 ниже 80% до сеанса ГБО при дыхании атмосферным воздухом. Положительную динамику показателя насыщения гемоглобина кислородом отмечали и после окончания курса

ГБО. Differences at values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results and Discussion

All examined patients with new coronavirus infection COVID-19 had positive progress manifested as reduced shortness of breath and improved overall health.

As might be expected, the inclusion of HBOT as a part of comprehensive treatment plan led to a significant increase in SpO_2 both during the session and over the HBOT course (fig. 1, a). Thus, after the 1st session of HBOT, the hemoglobin oxygen saturation increased from $91.3 \pm 5.9\%$ to $98.4 \pm 3.0\%$, while after the 4th session further increase was recorded, from $93.4 \pm 4.6\%$ to $98.8 \pm 2.1\%$. At the same time, a significant increase in SpO_2 (above 90%) was observed even in patients with SpO_2 values below 80% prior to the HBOT session when breathing ambient air. Positive changes in hemoglobin oxygen saturation were noted even after the end of the HBOT sessions, as evidenced by the values of SpO_2 , which averaged 95% and more. The graphs reflecting changes in values for the study group were limited to 7 sessions of HBOT, which corresponded to the course completion in 86,5% of patients.

In the control group and study subgroup 1 we compared the changes in hemoglobin oxygen saturation (table 3), the severity of condition and the required type of respiratory support (table 4). To assess the severity of the condition in the control group, days 4 and 10 were chosen as reference points correlated with the beginning and end of HBOT course in the study subgroup 1 (table 4).

From the presented data (table 3) we can see that in the control group the hemoglobin oxygen saturation remained practically unchanged for 2 weeks. According to Henry's law, the concentration of oxygen in the lung blood is proportional to the partial oxygen pressure. The oxygen absorption and its binding by hemoglobin in the pulmonary capillaries depends on the diffusion of dissolved oxygen following the pathway «alveolar wall→pulmonary interstitium→capillary wall→blood plasma→erythrocyte membrane→erythrocyte cytoplasm→hemoglobin». Inhibiting the pathway at any stage leads to reduced rate of oxygen diffusion through the alveolar-capillary barrier. During normobaric therapy, even by increasing the oxygen concentration in the alveoli, it is not possible to overcome the diffusion barriers in the lungs [10], which is reflected in the SpO_2 level.

In the study subgroup 1, SpO_2 increased by almost 5% after 2 weeks. At the same time, a considerable difference in hemoglobin oxygen saturation in the control and subgroup 1 was observed by Day 14. The absence of differences at earlier dates (up to 7 days) may be due to the fact that the most prominent effect of HBOT began to appear after the

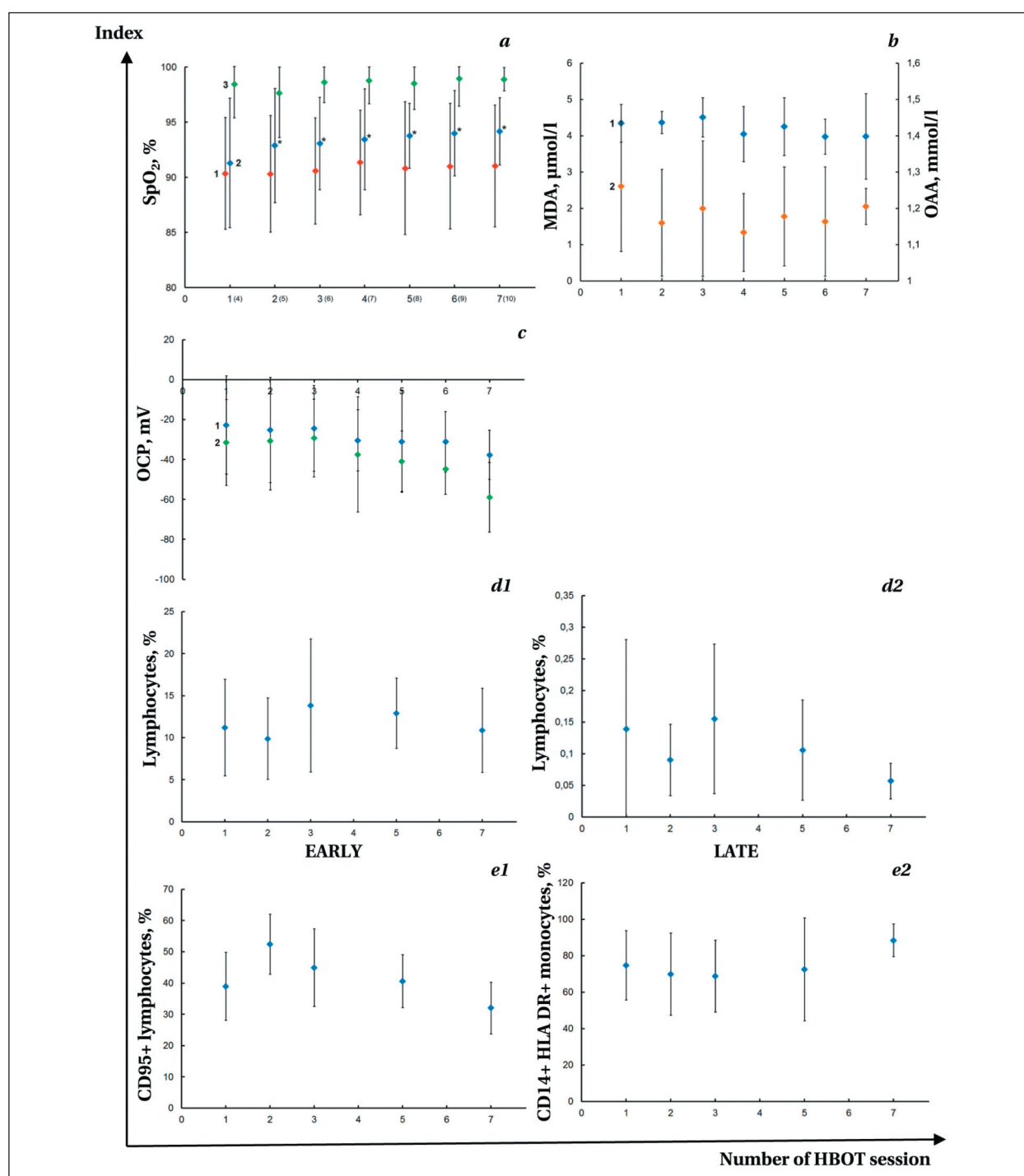


Рис. 1. Влияние терапии ГБО на исследуемые показатели у пациентов с COVID-19.

Fig. 1. Effect of HBOT on the study indexes in patients with COVID-19.

Note. *a* — hemoglobin oxygen saturation; 1 — control group ($n=30$); 2 — the study group ($n=57$) after the HBOT session; 3 — the study group ($n=57$) after the HBOT session. * — the difference from the baseline in the group (Wilcoxon criterion, $P < 0.05$). In brackets on the ordinate axis the day from the moment of the control group patients admission is indicated. *b* — serum MDA, $\mu\text{mol/l}$, and serum OAA, mmol/l ($n=18$). *c* — OCP of platinum electrode in blood serum ($n=18$). 1 — before and 2 — after HBOT session. *d* — percentage of apoptotic lymphocytes in early (*d1*) and late (*d2*) stages of apoptosis ($n=18$). *e* — percentage of CD95+ lymphocytes (*e1*) and CD14+ HLA DR+ (*e2*) monocytes ($n=18$).

Примечание. Index — показатель. *a* — насыщение гемоглобина кислородом; 1 — контрольная группа ($n=30$); 2 — исследуемая группа ($n=57$) до сеанса ГБО; 3 — исследуемая группа ($n=57$) после сеанса ГБО. * — отличие от исходного показателя в группе (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$). В скобках на оси ординат указаны сутки с момента поступления для пациентов контрольной группы. *b* — концентрации МДА, $\mu\text{моль/л}$ и ОАА, ммоль/л в сыворотке крови ($n=18$). *c* — величина ПРЦ платинового электрода в сыворотке крови ($n=18$); 1 — до и 2 — после сеанса ГБО. *d* — концентрация лимфоцитов, находящихся в процессе апоптотической гибели, на ранних (*d1*) и поздних (*d2*) стадиях апоптоза ($n=18$). *e* — содержание CD95+ лимфоцитов (*e1*) и CD14+ HLA DR+ (*e2*) моноцитов ($n=18$).

Таблица 3. Динамика показателя насыщения гемоглобина кислородом.
Table 3. Changes in hemoglobin oxygen saturation.

Group	SpO ₂ while breathing ambient air, %			
	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14
Control, n=30	92.6±4.2	90.4±4.9*	91.3±4.8	93.4±4.7
Study subgroup 1, n=28	91.9±5.3	91.4±3.8	92.1±3.9	96.1±2.8**

Note. * — difference from the baseline in group (Wilcoxon criterion, $P<0.05$); # — difference from the control group value (Mann–Whitney U -criterion, $P<0.05$).

Примечание. while breathing ambient air — при дыхании атмосферным воздухом; для табл. 3, 4: Day — сутки. * — отличие от исходного показателя в группе (критерий Вилкоксона, $p<0,05$); # — отличие от показателя в контрольной группе (U -критерий Манна–Уитни, $p<0,05$).

Таблица 4. Динамика степени тяжести и необходимости респираторной поддержки.
Table 4. Changes in severity and the need for respiratory support.

Parameter	Control group, n=30		Study subgroup 1, n=28	
	Day 4	Day 10	Before HBOT course	After HBOT course
NEWS2, points	4.7±2.3	4.0±2.3	4.4±2.2	1.2±1.7**
Ordinal scale for clinical improvement [29], points	4.1±0.7	3.9±0.8	4.2±0.7	3.0±0.6**
Respiratory support				
NILV/HFOT	10 (33.3%)	8 (26.7%)	9 (32.1%)	0 (0.0%)
Oxygen insufflation with the flow rate 3–6 l/min	14 (46.7%)	13 (43.3%)	15 (53.6%)	5 (17.9%)
Not required	6 (20.0%)	9 (30.0%)	4 (14.3%)	23 (82.1%)

Note. * — difference from the baseline in the group (Wilcoxon criterion, $P<0.05$); # — difference from the control group value (Mann–Whitney U -criterion, $P<0.05$).

Примечание. Points — баллы; ordinal scale for clinical improvement — порядковая шкала клинического улучшения; respiratory support NILV/HFOT — респираторная поддержка НИВЛ/ВПО; oxygen insufflation with the flow rate — инсуффляция кислородом с потоком; not required — поддержка не требуется. * — отличие от исходного показателя в группе (критерий Вилкоксона, $p<0,05$); # — отличие от показателя в контрольной группе (U -критерий Манна–Уитни, $p<0,05$).

ГБО, о чем свидетельствуют величины SpO₂, в среднем составлявшие не ниже 95%. Представленные графические данные по динамике величин для исследуемой группы ограничены 7 сеансами ГБО, что соответствовало завершению курса у 86,5% пациентов.

В контрольной группе и исследуемой подгруппе 1 провели сравнение динамики насыщения гемоглобина кислородом (табл. 3), тяжести состояния и требуемого способа респираторной поддержки (табл. 4). Для оценки тяжести состояния в контрольной группе в качестве реперных точек были выбраны 4-е и 10-е сутки, соотносящиеся с началом и окончанием курса ГБО в исследуемой подгруппе 1 (табл. 4).

Из представленных данных (табл. 3) видно, что в контрольной группе показатель насыщения гемоглобина кислородом за 2 недели практически не изменился. Согласно закону Генри, концентрация кислорода в легочной крови пропорциональна парциальному давлению кислорода. Поглощение кислорода и его связывание гемоглобином в легочных капиллярах зависит от диффузии растворенного кислорода по пути: стенка альвеол → легочный интерстиций → стенка капилляра → плазма крови → мембрана эритроцита → цитоплазма эритроцита → гемоглобин. Препятствия данному процессу на любой из стадий приводит к снижению скорости диффузии кислорода через альвеоло-капиллярный барьер. В условиях нормобарической терапии, даже за счет уве-

4th session, i. e. already in the second week after hospitalization.

The incorporation of HBOT in the comprehensive therapy plan in patients with COVID-19 allowed for the transfer of all patients receiving respiratory support in NILV mode or high flow oxygen therapy to conventional oxygen insufflation through the nasal cannula or face mask with a flow rate of 3–6 l/min. Later, 19 (67.9%) patients were returned to spontaneous respiration and did not require further oxygenation therapy. While in the control group only 2 (6.7%) patients were transferred from «hard» oxygen therapy modes and 3 (10%) patients were transferred to spontaneous breathing. Thus, the use of HBOT significantly enhances the efficacy of treatment, which helps to withdraw respiratory support in a shorter time, but our data require a separate, more detailed analysis.

Based on the specific nature of HBOT, special attention should be paid to the study of the balance between the prooxidant system that generates free radicals (reactive oxygen and nitrogen species), and the antioxidant system that neutralizes these free radicals. Under physiological conditions, free radicals significantly contribute to cell signal transmission, regulation of cytokines and growth factors, serve as immunomodulators and participate in the natural human aging. However, if this balance is altered, free radicals are harmful for biomolecules and cause oxidative stress.

личения концентрации кислорода в альвеолах, не удается преодолеть диффузионные барьеры в легких [10], что отражается на уровне SpO_2 .

В исследуемой подгруппе 1 за 2 недели SpO_2 увеличился почти на 5 %. При этом заметную разницу показателей насыщения гемоглобина кислородом в контрольной и исследуемой подгруппе 1 наблюдали к 14 суткам. Отсутствие различий на более ранних сроках (до 7 суток) может быть связано с тем, что наиболее выраженный эффект ГБО начинал проявляться после 4-го сеанса, т. е. уже на второй неделе с момента госпитализации.

Включение ГБО в комплексную терапию пациентов с COVID-19 позволило перевести всех пациентов, получавших респираторную поддержку в режиме НИВЛ или высокопоточную оксигенотерапию на обычную инсuffляцию кислорода через носовую канюлю или лицевую маску с потоком 3–6 л/мин. В дальнейшем 19 (67,9%) пациентов были переведены на спонтанное дыхание и не требовали дальнейшей оксигенотерапии. Тогда как в контрольной группе с «жестких» режимов оксигенотерапии перевели только 2 (6,7%) пациентов, на спонтанное дыхание — 3 (10%) пациентов. Таким образом, включение ГБО позволяет значительно усилить эффект проводимой терапии, что позволяет в более короткие сроки отказаться от респираторной поддержки, однако полученные нами данные требуют отдельного, более детального анализа.

Исходя из специфики ГБО терапии, особого внимания заслуживало исследование состояния баланса между прооксидантной системой, состоящей в основном из свободных радикалов, активных форм кислорода (ROS) и активных форм азота (RNS), и антиоксидантной системой, которая нейтрализует эти свободные радикалы. В физиологических условиях свободные радикалы играют важную роль в передаче сигналов клетками, регуляции цитокинов, факторов роста, в качестве иммуномодуляторов, участвуют в естественном старении организма человека. Однако, при нарушении данного баланса свободные радикалы могут оказывать вредное воздействие на все биомолекулы и являться, в том числе, причиной развития окислительного стресса.

У пациентов с COVID-19 разрушение как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток легких коронавирусом SARS-CoV-2 и выделение альвеолярного воспалительного инфильтрата приводит к увеличению провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) [4, 5]. В свою очередь, выработка цитокинов, воспаление, гибель клеток и другие патофизиологические процессы, характеризующие респираторные вирусные инфекции, могут быть связаны с

In patients with COVID-19, the destruction of both respiratory epithelial and endothelial cells by coronavirus SARS-CoV-2 and the secretion of alveolar inflammatory infiltrate lead to an increase in pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) [4, 5]. In turn, cytokine production, inflammation, cell death and other pathophysiological events characterizing respiratory viral infections may be associated with a redox imbalance or oxidative stress. For example, a relationship has been established between inflammation and oxidative stress [30]. For coronavirus infection, an experimental model of severe acute respiratory syndrome previously showed an increase in active oxygen species and a breakdown in antioxidant protection during SARS-CoV infection [31]. The onset of severe lung damage in patients infected with SARS-CoV is assumed to depend on the activation of an oxidative stress mechanism, which is associated with innate immunity and upregulation of transcription factors such as transcription factor NF- κ B, which further enhances the host's pro-inflammatory responses [32]. Thus, the development of oxidative stress in patients with SARS-CoV may promote immune dysfunction causing more severe lung damage.

While studying oxidative stress markers in patients, it was found that in the serum MDA level prior to HBOT was $4.34 \pm 0.52 \mu\text{mol/l}$, which did not exceed normal references for persons over 60 years of age ($5.02 \pm 1.31 \mu\text{mol/l}$). During the first 3 sessions there was a slight increase in MDA level up to $4.51 \pm 0.76 \mu\text{mol/l}$, and then, along with the other HBOT sessions, MDA level was constantly decreasing and by the 7th session reached $3.98 \pm 0.48 \mu\text{mol/l}$ (fig. 2). In the study of total antioxidant activity, the opposite picture was observed, when prior to HBOT this value was $1.26 \pm 0.28 \text{ mmol/l}$ (with normal reference $1.58 \pm 0.12 \text{ mmol/l}$), dropped by the 4th session to $1.13 \pm 0.11 \text{ mmol/l}$ and then grew again by the 7th session to reach $1.21 \pm 0.05 \text{ mmol/l}$ (fig. 1, b).

When studying the balance of pro- and antioxidants by measuring OCP of platinum electrode in blood serum during the first 3 sessions, this value did not change prior to HBOT session, whereas after the 3rd session, there was a shift toward a more negative potential region as the sessions of HBOT were held (fig. 1, c), which, in general, is in the line with MDA and OAA changes.

As with the MDA and OAA, it was noticed that the values of OCP of platinum electrode in patients prior to 1 session of HBOT were $-22.78 \pm 24.58 \text{ mV}$, which slightly differed from the range of values typical for apparently healthy people ($-33.7 \pm 22.5 \text{ mV}$ [33]). However, after the 3rd session the changes in OCP became more intensive and by the 4th session the values of OCP were $-30.45 \pm 15.32 \text{ mV}$, which practically corresponded to the normal references.

In general, in almost all cases HBOT was shown to cause a shift in OCP values toward a more

окислительно-восстановительным дисбалансом или окислительным стрессом. Так, например, была установлена взаимосвязь воспаления и окислительного стресса [30]. В отношении коронавирусной инфекции, ранее на экспериментальной модели тяжелого острого респираторного синдрома было показано повышение содержания активных форм кислорода (АФК) и нарушение антиоксидантной защиты во время инфекции SARS-CoV [31]. При этом предполагают, что начало тяжелого повреждения легких у пациентов, инфицированных SARS-CoV, зависит от активации механизма окислительного стресса, который связан с врожденным иммунитетом, и активирует такие факторы транскрипции, как транскрипционный фактор NF- κ B, что в дальнейшем приводит к усилению провоспалительного ответа хозяина [32]. Таким образом, развитие окислительного стресса у больных с SARS-CoV может способствовать иммунной дисфункции и более тяжелому повреждению легких.

При исследовании показателей окислительного стресса было обнаружено, что у обследованных пациентов концентрация МДА в сыворотке крови до ГБО составляла $4,34 \pm 0,52$ мкмоль/л, что не превышало норму для лиц старше 60 лет ($5,02 \pm 1,31$ мкмоль/л). В течение первых 3-х сеансов отмечали незначительное повышение концентрации МДА до $4,51 \pm 0,76$ мкмоль/л, а затем по мере проведения сеансов ГБО концентрация МДА постоянно снижалась и к 7-му сеансу концентрации МДА составляла $3,98 \pm 0,48$ мкмоль/л (рис. 2). При исследовании общей антиоксидантной активности наблюдали прямо противоположную картину, когда до ГБО величина ОАА составляла $1,26 \pm 0,28$ ммоль/л (при норме $1,58 \pm 0,12$ ммоль/л) со снижением к 4-му сеансу до $1,13 \pm 0,11$ ммоль/л и последующим ростом к 7-му сеансу до $1,21 \pm 0,05$ ммоль/л (рис. 2).

При исследовании баланса про- и антиоксидантов с помощью измерения потенциала при разомкнутой цепи (ПРЦ) платинового электрода в сыворотке крови в течение первых 3-х сеансов величина ПРЦ до сеанса ГБО практически не изменялась, а после 3-го сеанса отметили смещение величин ПРЦ в область более отрицательных величин потенциалов по мере проведения сеансов ГБО (рис. 3), что, в целом, совпадало с характером измерения МДА и ОАА.

Как и в случае МДА и ОАА, обращало на себя внимание то, что величины ПРЦ у пациентов до 1-го сеанса ГБО составляли $-22,78 \pm 24,58$ мВ, что несколько отличалось от диапазона значений ПРЦ, характерных для практически здоровых людей ($-33,7 \pm 22,5$ мВ [33]). Однако после 3-го сеанса динамика ПРЦ стала интенсивней и уже к 4-му сеансу величины ПРЦ составили

negative potential region (fig. 2, 3), which may indicate a shift of the balance towards antioxidants. Moreover, the magnitude of the shift during a HBOT session, which can be interpreted as a criterion of efficiency, increased with the number of sessions. Thus, if after the first sessions Δ OCP did not exceed 8 mV, by the 7th session Δ OCP already reached more than 20 mV. The observed increase in OCP change coincided with MDA reduction and OAA increase, i.e., the use of hyperbaric oxygen therapy did not cause the activation of free-radical processes and exhaustion of the body's antioxidant protection system. Thus, at the level of redox processes, the prominent effect of HBOT starts to develop after 3–4 sessions. This effect fits into the adaptive-metabolic concept of therapeutic action of HBOT proposed by A. N. Leonov [34], according to which during the evolution the body developed stereotypic reactions of cells and functional-metabolic systems to oxygen hypersaturation, which not only ensure its safe presence in a hyperoxic environment, but also increase its resistance to noxious factors [34, 35].

A study of intravascular lymphocyte apoptosis (fig. 1, d) showed moderate increase in early apoptotic cell counts in patients with coronavirus-induced pneumonia before HBOT sessions. On average, the apoptotic lymphocyte count in patients with COVID-19 was $10.6 \pm 1.2\%$, while the norm was $3.4 \pm 0.8\%$. The variability of changes in the count of apoptotic lymphocytes in patients should be noted. Thus, in 30% of patients the apoptotic lymphocyte content in the venous blood corresponded to the values seen in healthy donors, and in another 30% of patients apoptotic lymphocyte numbers were significantly increased (15–23.4%). In the remaining 40% of patients there was a moderate increase in this parameter, typical for inflammatory process. After the HBOT sessions, the apoptotic lymphocyte count in blood did not change significantly. In all patients with initially low level of apoptotic lymphocytes after HBOT sessions the level of apoptotic cells in the venous blood increased. The content of cells already dead through apoptosis (AnnexinV+/7AAD+), initially increased in the studied patients, decreased after HBOT sessions and corresponded to the normal reference ranges.

The percentage of venous blood lymphocytes expressing Fas-receptor prior to HBOT initiation was also reduced in half of the patients examined and ranged from 22 to 34% with the normal range 37–47%, and only in 20% of the patients it was elevated. The HBOT sessions helped to increase the number of CD95+ lymphocytes in the first day after the session and to normalize this value on further observation (fig. 1, e).

The ability to express HLA-DR molecule on the surface is normal for 85–98% of monocytes circulating in blood. Prior to the HBOT initiation, the

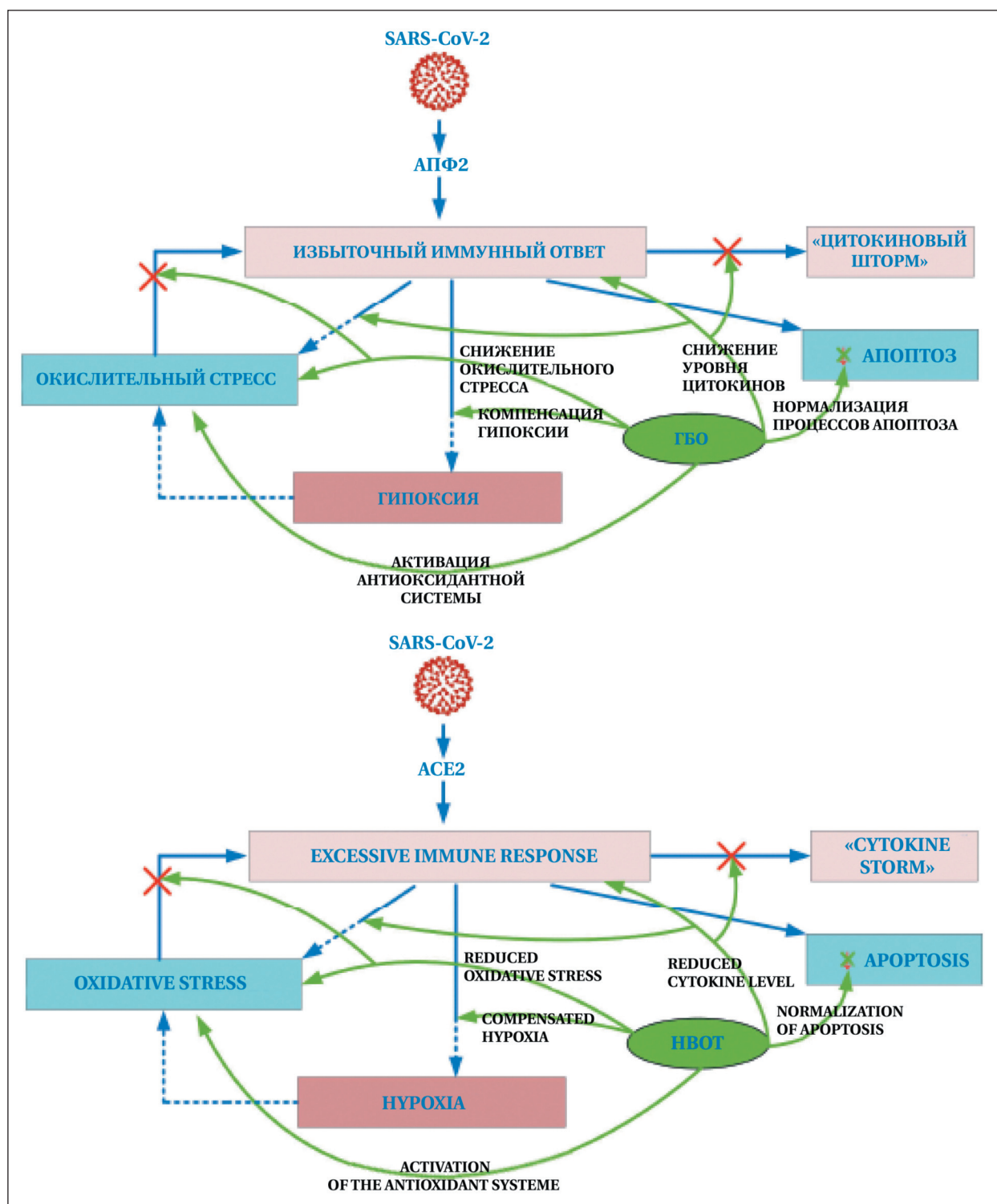


Рис. 2. Точки приложения ГБО на ответ окислительно-восстановительной системы и процессов апоптоза у пациентов с COVID-19.

Fig. 2. Use of HBOT to counteract the redox system response and apoptosis in patients with COVID-19.

-30,45±15,32 мВ, что уже практически соответствовало референсным значениям.

В целом, было показано, что практически во всех случаях проведение ГБО приводит к смещению величин ПРЦ в область более отрицательных значений потенциалов (рис. 2, 3), что

percentage of HLA-DR positive monocytes (CD14+) in patients with viral pneumonia caused by COVID-19 was reduced in 60% of patients and varied from 48 to 82%. HBOT has assisted in restoring the ability of monocytes to express HLA-DR on their surface (fig. 5). After the end of the sessions, the percentage

может свидетельствовать о смещении баланса в сторону антиоксидантов. Причем, величина смещения ПРЦ за время сеанса ГБО, которая может быть интерпретирована как критерий эффективности сеанса, увеличивалась по мере проведения курса ГБО. Так, если после первых сеансов Δ ПРЦ не превышало 8 мВ, то к 7-му сеансу Δ ПРЦ уже достигала более 20 мВ. Наблюдаемое увеличение смещения ПРЦ совпадало со снижением МДА и увеличением АОА, т. е. использование гипербарической оксигенации не вызвало активации свободнорадикальных процессов и истощения антиоксидантной системы защиты организма. Таким образом, на уровне окислительно-восстановительных процессов в организме выраженный эффект ГБО начинает проявляться после 3–4-го сеанса. Указанный эффект укладывается в адапционно-метаболическую концепцию терапевтического действия ГБО предложенную Леоновым А. Н. [34], согласно которой в процессе эволюции в организме развились стереотипные реакции клеток и функционально-метаболических систем на сверхнасыщение кислородом, обеспечивающие не только его безопасное нахождение в гипероксической среде, но и повышающие его устойчивость к действию патогенных факторов [34, 35].

Исследование внутрисосудистого апоптоза лимфоцитов (рис. 4) показало умеренное увеличение клеток на ранних стадиях апоптотической гибели в крови больных пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией, перед проведением сеансов ГБО. В среднем, количество апоптотических лимфоцитов составило у пациентов с COVID-19 $10,6 \pm 1,2\%$, при норме $3,4 \pm 0,8\%$. Следует отметить вариабельность изменений содержания апоптотических лимфоцитов у пациентов. Так, у 30% пациентов содержание лимфоцитов в процессе апоптотической гибели в венозной крови соответствовало показателям здоровых доноров, а еще у 30% пациентов показатели апоптоза лимфоцитов были значительно повышены ($15\text{--}23,4\%$). У остальных 40% пациентов отметили умеренное увеличение этого показателя, характерное для воспалительного процесса. На фоне сеансов ГБО содержание апоптотических лимфоцитов в крови значимо не менялось. У всех пациентов с исходно низким уровнем апоптоза лимфоцитов после сеансов ГБО отметили рост концентрации апоптотических клеток в венозной крови. Содержание клеток уже погибших в результате апоптоза (AnnexinV+/7AAD+), исходно повышенное у обследуемых больных, после сеансов ГБО снижалось и соответствовало границам физиологической нормы.

Относительное число лимфоцитов венозной крови, экспрессирующих Fas-рецептор, до

of CD14+/HLA-DR+ monocytes corresponded to the normal reference in all the studied patients.

Induction of apoptosis in viral diseases is usually regarded as a protective mechanism to prevent the spread of infection [36]. In influenza, apoptosis induction has been shown to be the main factor inhibiting the spread of infection and aims to remove infected cells without developing a local inflammatory response. The progression of infectious mononucleosis is associated with reduced Fas-receptor expression on T-lymphocytes and their spontaneous apoptosis. At the same time, extensive intravascular lymphocyte apoptosis in patients with viral infections, including COVID-19 coronavirus infection, is considered to be the main factor causing immunosuppression and lymphopenia in severe and extremely severe disease [37, 38].

However, our study has demonstrated multidirectional changes in lymphocyte apoptosis intensity. In patients with severe respiratory failure, the concentration of apoptotic lymphocytes was the lowest. It should be noted that the examination of patients was performed as late as on days 10–12 after the first symptoms of the disease, so we can assume that in the late period, an increase in percentage of lymphocytes undergoing programmed cell death is physiological and aims at the elimination of activated lymphocytes. In this case, normalization of Fas-receptor expression on the lymphocyte surface and induction of their apoptosis under HBOT exposure indicates restoration of immune system function.

The favorable effect of HBOT on the restoration of normal activity of the immune system is also evidenced by the recovery of monocytes' ability to express HLA-DR on their surface. The IL-6 is known to inhibit the expression of HLA-DR, and the immune system studies of patients with new coronavirus infection COVID-19 revealed an inverse correlation between the serum level of IL-6 and the count of HLA-DR molecules on CD14 monocytes [39]. Specific IL-6 blocker tocilizumab was also found to be able to partially restore HLA-DR expression on monocytes of patients with immune dysregulation. Most likely, HBOT inhibits the production of proinflammatory cytokines and the development of «cytokine storm».

In general, based on our data, we can assume that HBOT has a multifactorial effect on the body in COVID-19. Specifically, it causes an increase in hemoglobin oxygen saturation, reduces the intensity of lipid peroxidation processes, activates the body antioxidant system, restores the balance of pro- and antioxidants, helps normalize apoptosis processes, etc. (fig. 2).

Conclusion

Incorporation of hyperbaric oxygen therapy into the comprehensive treatment plan of patients

начала ГБО у половины обследованных пациентов также было снижено и варьировало от 22 до 34% при норме 37–47%, и лишь у 20% больных было повышенным. Проведение ГБО способствовало увеличению числа CD95+ лимфоцитов в первые сутки после сеанса и нормализации этого показателя при дальнейшем наблюдении (рис. 5).

Способностью экспрессировать на поверхности молекулы HLA второго типа (HLA-DR) в норме обладают 85–98% моноцитов, циркулирующих в крови. Перед началом ГБО терапии концентрация HLA-DR позитивных моноцитов (CD14+) у больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, была снижена у 60% пациентов и варьировала от 48 до 82%. ГБО терапия способствовала восстановлению способности моноцитов экспрессировать на поверхности HLA-DR (рис. 5). После окончания сеансов у всех обследуемых пациентов концентрацию CD14+/HLA-DR+ моноцитов регистрировали в пределах физиологической нормы.

Индукция апоптоза при вирусных заболеваниях обычно рассматривается как защитный механизм, препятствующий распространению инфекции [36]. Доказано, что при гриппе запуск апоптоза является основным фактором, сдерживающим распространение инфекции, и направлен на удаление инфицированных клеток, без развития локальной воспалительной реакции. Прогрессирование инфекционного мононуклеоза сопряжено со снижением экспрессии Fas-рецептора на Т-лимфоцитах и их спонтанным апоптозом. В тоже время экстенсивный внутрисосудистый апоптоз лимфоцитов у больных с вирусными инфекциями, и в том числе, с коронавирусной инфекцией COVID-19, рассматривают в качестве основного фактора, вызывающего иммуносупрессию и лимфопению при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания [37, 38].

Однако наше исследование продемонстрировало разнонаправленное изменение интенсивности апоптоза лимфоцитов. У больных в тяжелом состоянии с наиболее выраженной дыхательной недостаточностью концентрация апоптотических лимфоцитов была наименьшей. Отметим, что обследование пациентов проводили не ранее 10–12-х суток от появления первых симптомов заболевания, поэтому можно предположить, что в позднем периоде увеличение концентрации лимфоцитов в процессе программированной клеточной гибели является физиологическим, направленным на элиминацию активированных лимфоцитов. В этом случае нормализация экспрессии Fas-рецептора на поверхности лимфоцитов и индукция их апоптоза при воздействии ГБО свидетельствует о восстановлении функции иммунной системы.

with new coronavirus infection COVID-19 has demonstrated its effectiveness in increasing the hemoglobin oxygen saturation, as well as in improving subjective indicators of patients' condition.

The use of HBOT does not cause activation of free-radical processes and exhaustion of the body antioxidant system.

Apoptotic parameters during HBOT were brought back to the physiological normal ranges, which manifested in a decrease in the number of cells that died through apoptosis, restoration of the monocyte ability to express HLA-DR on their surface.

The marked effect of HBOT manifesting as normalization of redox and apoptotic processes in the body begins to appear after 3–4 sessions.

О благоприятном действии ГБО на восстановление нормальной активности иммунной системы свидетельствует также восстановление способности моноцитов, экспрессировать на своей поверхности HLA-DR. Известно, что IL-6 ингибирует экспрессию HLA-DR, а в работах, посвященных исследованию иммунной системы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, выявлена обратная корреляция между уровнем IL-6 в сыворотке крови больных и абсолютным количеством HLA-DR молекул на моноцитах CD14 [39]. Отмечено также, что специфический блокатор IL-6 тоцилизумаб способен частично восстанавливать экспрессию HLA-DR на моноцитах больных с иммунной дисрегуляцией. Вероятнее всего, ГБО терапия тормозит продукцию провоспалительных цитокинов и развитие «цитокинового шторма».

В целом, основываясь на полученных нами данных, можно предположить, что ГБО оказывает мультифакторное действие на организм при COVID-19, а именно, приводит к повышению насыщения гемоглобина кислородом, снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов, активации антиоксидантной системы организма, восстановлению баланса про- и антиоксидантов, нормализации процессов апоптоза и др. (рис. 6).

Заключение

Включение гипербарической оксигенации в комплексную терапию пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 показало свою эффективность, выражающуюся в увеличении насыщения гемоглобина кислородом, а также — улучшении субъективных показателей состояния пациентов.

Использование ГБО не вызывает активации свободнорадикальных процессов и истощения антиоксидантной системы защиты организма.

Параметры апоптоза на фоне проведения ГБО приходили к физиологической норме, что выражалось в снижении числа клеток, погибших в результате апоптоза, восстановлении способности моноцитов экспрессировать на поверхности HLA-DR.

Выраженный эффект ГБО на уровне нормализации окислительно-восстановительных и апоптотических процессов в организме начинает проявляться после 3–4-го сеанса.

Литература

- Guan W, Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang Jin-lin, Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Ya-hua, Peng P., Wang Jian-ming, Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013
- Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06088-1. PMID: 32415314
- Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Der Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francesc D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.J., Lip G.Y.H. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (23): 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. PMID: 32311448
- Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., Qin Y., Zhang X., Yan X., Zeng X., Zhang S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393. PMID: 32222466
- Tu W.J., Cao J., Yu L., Hu X., Liu Q. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1117–1120. DOI: 10.1007/s00134-020-06023-4. PMID: 32253448
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. PMID: 32291094
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., XaDe-labranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Gandet F.F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider E., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x. PMID: 32367170
- Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studd J.D., Sacco C., Alexia B., Sandri M.T., Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. PMID: 32353746
- Savilov P. On the possibilities of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 infected patients. *Znanstvena misel journal.* 2020; 42 (2): 55–60. ISSN 3124-1123
- Harch P.G. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. *Med. Gas Res.* 2020; 10 (2): 61–62. DOI: 10.4103/2045-9912.282177. PMID: 32541128
- Гринцова А.А., Ладария Е.Г., Боева И.А., Дмитриенко В.В., Денисенко А.Ф. Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии пациентов с профессиональным ХОЗЛ. *Университетская клиника.* 2015; 11 (2): 52–54.
- Mathieu D. (ed.) Handbook of Hyperbaric Medicine. Dordrecht: Springer; 2006: 816. DOI: 10.1007/1-4020-4448-8. ISBN 978-1-4020-4448-9
- Higuchi T., Oto T., Millar I.L., Levvey B.J., Williams T.J., Snell G.I. Preliminary Report of the Safety and Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy for Specific Complications of Lung Transplantation. *J. Heart Lung. Transplant.* 2006; 25 (11): 1302–1309. DOI: 10.1016/j.healun.2006.08.006. PMID: 17097493
- Шабунин А.В., Митрохин А.А., Воднева М.М., Готье С.В., Попцов В.Н., Головинский С.В., Цирюльников О.М., Спирина Е.А., Ахаладзе Д.Г., Нечаев Н.Б., Латыпов Р.А. Гипербарическая оксигенация при трансплантации органов (клинический опыт на примере трансплантации легких). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; 18 (5): 71. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-0
- Qi Z., Gao C.J., Wang Y.B., Ma X.M., Zhao L., Liu F.J., Liu X.H., Sun X.J., Wang X.J. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on ischemia-reperfusion inflammation and skin flap survival. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126 (20): 3904–3909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121165. PMID: 24157154
- Muralidharan V., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy and liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2007; 9 (3): 174–182. DOI: 10.1080/13651820601175926. PMID: 18333218
- Memar M.Y., Yekani M., Alizadeh N., Baghi H.B. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for in-

References

- Guan W, Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang Jin-lin, Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Ya-hua, Peng P., Wang Jian-ming, Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013
- Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06088-1. PMID: 32415314
- Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Der Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francesc D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.J., Lip G.Y.H. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (23): 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. PMID: 32311448
- Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., Qin Y., Zhang X., Yan X., Zeng X., Zhang S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393. PMID: 32222466
- Tu W.J., Cao J., Yu L., Hu X., Liu Q. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1117–1120. DOI: 10.1007/s00134-020-06023-4. PMID: 32253448
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. PMID: 32291094
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., XaDe-labranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Gandet F.F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider E., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x. PMID: 32367170
- Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studd J.D., Sacco C., Alexia B., Sandri M.T., Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. PMID: 32353746
- Savilov P. On the possibilities of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 infected patients. *Znanstvena misel journal.* 2020; 42 (2): 55–60. ISSN 3124-1123
- Harch P.G. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. *Med. Gas Res.* 2020; 10 (2): 61–62. DOI: 10.4103/2045-9912.282177. PMID: 32541128
- Grintsova A.A., Ladaria E.G., Boeva I.A., Dmitrienko V.V., Denisenko A.F. Application of hyperbaric oxygenation in complex therapy of patients with professional COPD. *Universitetskaya klinika.* 2015; 11 (2): 52–54 [In Russ.].
- Mathieu D. (ed.) Handbook of Hyperbaric Medicine. Dordrecht: Springer; 2006: 816. DOI: 10.1007/1-4020-4448-8. ISBN 978-1-4020-4448-9
- Higuchi T., Oto T., Millar I.L., Levvey B.J., Williams T.J., Snell G.I. Preliminary Report of the Safety and Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy for Specific Complications of Lung Transplantation. *J. Heart Lung. Transplant.* 2006; 25 (11): 1302–1309. DOI: 10.1016/j.healun.2006.08.006. PMID: 17097493
- Shabunin A.V., Mitrokhin A.A., Vodneva M.M., Gauthier S.V., Poptsov V.N., Golovinskiy S.V., Tsiurlikov O.M., Spirina E.A., Akhaladze D.G., Nechaev N.B., Latypov R.A. Hyperbaric oxygenation in organ transplantation (clinical experience on the example of lung transplantation). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2016; 18 (5): 71 [In Russ.]. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-0
- Qi Z., Gao C.J., Wang Y.B., Ma X.M., Zhao L., Liu F.J., Liu X.H., Sun X.J., Wang X.J. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on ischemia-reperfusion inflammation and skin flap survival. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126 (20): 3904–3909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121165. PMID: 24157154
- Muralidharan V., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy and liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2007; 9 (3): 174–182. DOI: 10.1080/13651820601175926. PMID: 18333218
- Memar M.Y., Yekani M., Alizadeh N., Baghi H.B. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for in-

- fections. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109: 440–447. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.142. PMID: 30399579
18. Benkő R., Miklós Z., Ágoston V.A., Ihonvien K., Répás C., Csépanyi-Kömi R., Kerék M., Béres N.J., Horváth E.M. Hyperbaric Oxygen Therapy Dampens Inflammatory Cytokine Production and Does Not Worsen the Cardiac Function and Oxidative State of Diabetic Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8 (12): 607. DOI: 10.3390/antiox8120607. PMID: 31801203
 19. Rossignol D.A., Rossignol L.W., James S.J., Melnyk S., Mumper E. The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: an open-label pilot study. *BMC Pediatr.* 2007; 7: 36. DOI: 10.1186/1471-2431-7-36. PMID: 18005455
 20. Francis A., Baynosa R.C. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Compromised Graft or Flap. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2017; 6 (1): 23–32. DOI: 10.1089/wound.2016.0707. PMID: 28116225
 21. Sheikh A.Y., Gibson J.J., Rollins M.D., Hopf H.W., Hussain Z., Hunt T.K. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg.* 2000; 135 (11): 1293–1297. DOI: 10.1001/archsurg.135.11.1293. PMID: 11074883
 22. Mazariegos G.V., O'Toole K., Miele L.A., Dvorchik I., Meza M., Briasoulis G., Arzate J., Osorio G., Fung J.J., Reyes J. Hyperbaric Oxygen Therapy for Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation in Children. *Liver Transpl.* 1999; 5 (5): 429–436. DOI: 10.1002/lt.500050518. PMID: 10477845
 23. Godman C.A., Joshi R., Giardina C., Perdrizet G., Hightower L.E. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1197: 178–183. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x. PMID: 20536847
 24. Gurur A., Ozdogan M., Gomceli I., Demirag A., Gulbahar O., Arikok T., Kulacoglu H., Dundar K., Ozlem N. Hyperbaric oxygenation attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant. Proc.* 2006; 38 (10): 3337–3340. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.10.184. PMID: 17175266
 25. Ozden T.A., Uzun H., Bohloli M., Toklu A.S., Paksoy M., Simsek G., Durak H., Issever H., Ipek T. The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Oxidant and Antioxidants Levels During Liver Regeneration in Rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; 203 (4): 253–265. DOI: 10.1620/tjem.203.253. PMID: 15297730
 26. Zhong X., Tao X., Tang Y., Chen R. The outcomes of hyperbaric oxygen therapy to retrieve hypoxemia of severe novel coronavirus pneumonia: first case report. *Zhonghua Hanghai Yixue yu Gaoqiya Yixue Zazhi*. 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001
 27. Tug T., Karatas E., Terzi S.M., Ozdemir N. Comparison of Serum Malondialdehyde Levels Determined by Two Different Methods in Patients With COPD: HPLC or TBARS Methods. *Lab Med.* 2005; 36 (1): 41–44. DOI: 10.1309/WTEET9TJ2LUMB3C3
 28. Khubutiya M.S., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G., Stepanov A.A. Measurements of platinum electrode potential in blood and blood plasma and serum. *Russ. J. Electrochem.* 2010; 46 (5): 537–541. DOI: 10.1134/S1023193510050071
 29. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf
 30. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002. PMID: 25588755
 31. Van den Brand J.M.A., Haagmans B.L., van Riel D. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J. Comp. Pathol.* 2014; 151 (1): 83–112. DOI: 10.1016/j.jcpa.2014.01.004. PMID: 24581932
 32. Smith J.T., Willey N.J., Hancock J.T. Low dose ionizing radiation produces too few reactive oxygen species to directly affect antioxidant concentrations in cells. *Biol. Lett.* 2012; 8 (4): 594–597. DOI: 10.1098/rsbl.2012.0150. PMID: 22496076
 33. Goldin Michael M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin M.M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive diagnosis of dysfunctions in patients after organ transplantation by monitoring the redox potential of blood serum. *Transplantation.* 2015; 99 (6): 1288–1292. DOI: 10.1097/tp.0000000000000519. PMID: 25606793
 34. Леонов А.Н. Гипероксия: Адаптация. Саногенез. — Воронеж: ВГМА, 2006. — 192 с. ISBN 5-91132-003-7
 35. Савилов П.Н. Генетические механизмы гипероксического саногенеза. Бюллетень гипербарической биологии и медицины. 2007; 15 (1–4): 3–56.
 36. Сомова Л.М., Беседнова Н.Н., Плехова Н.Г. Апоптоз и инфекционные болезни. *Инфекция и иммунитет.* 2014; 4 (4): 303–318. DOI: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318
 37. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggemann M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364. PMID: 32396996
 38. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol. Int.* 2020; 1–6. DOI: 10.1002/cbin.11403. PMID: 32458561
 39. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., Gkavogianni T., Adami M.E., Katsaounou P., Ntaganou M., Kyriakopoulou M., Dimopoulos G., Koutsodimitropoulos I., Velissaris D., Koutfargyris P., Karageorgos A., Katrini K., Lekakis V., Lupse M., Kotsaki A., Renieris G., Theodoulou D., Panou V., Koutaki E., Koulouris N., Gogos C., Koutsoukou A. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020; 27 (6): 992–1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009. PMID: 32320677
 40. Benkő R., Miklós Z., Ágoston V.A., Ihonvien K., Répás C., Csépanyi-Kömi R., Kerék M., Béres N.J., Horváth E.M. Hyperbaric Oxygen Therapy Dampens Inflammatory Cytokine Production and Does Not Worsen the Cardiac Function and Oxidative State of Diabetic Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8 (12): 607. DOI: 10.3390/antiox8120607. PMID: 31801203
 41. Rossignol D.A., Rossignol L.W., James S.J., Melnyk S., Mumper E. The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: an open-label pilot study. *BMC Pediatr.* 2007; 7: 36. DOI: 10.1186/1471-2431-7-36. PMID: 18005455
 42. Francis A., Baynosa R.C. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Compromised Graft or Flap. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2017; 6 (1): 23–32. DOI: 10.1089/wound.2016.0707. PMID: 28116225
 43. Sheikh A.Y., Gibson J.J., Rollins M.D., Hopf H.W., Hussain Z., Hunt T.K. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg.* 2000; 135 (11): 1293–1297. DOI: 10.1001/archsurg.135.11.1293. PMID: 11074883
 44. Mazariegos G.V., O'Toole K., Miele L.A., Dvorchik I., Meza M., Briasoulis G., Arzate J., Osorio G., Fung J.J., Reyes J. Hyperbaric Oxygen Therapy for Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation in Children. *Liver Transpl.* 1999; 5 (5): 429–436. DOI: 10.1002/lt.500050518. PMID: 10477845
 45. Godman C.A., Joshi R., Giardina C., Perdrizet G., Hightower L.E. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1197: 178–183. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x. PMID: 20536847
 46. Gurur A., Ozdogan M., Gomceli I., Demirag A., Gulbahar O., Arikok T., Kulacoglu H., Dundar K., Ozlem N. Hyperbaric oxygenation attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant. Proc.* 2006; 38 (10): 3337–3340. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.10.184. PMID: 17175266
 47. Ozden T.A., Uzun H., Bohloli M., Toklu A.S., Paksoy M., Simsek G., Durak H., Issever H., Ipek T. The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Oxidant and Antioxidants Levels During Liver Regeneration in Rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; 203 (4): 253–265. DOI: 10.1620/tjem.203.253. PMID: 15297730
 48. Zhong X., Tao X., Tang Y., Chen R. The outcomes of hyperbaric oxygen therapy to retrieve hypoxemia of severe novel coronavirus pneumonia: first case report. *Zhonghua Hanghai Yixue yu Gaoqiya Yixue Zazhi*. 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001
 49. Tug T., Karatas E., Terzi S.M., Ozdemir N. Comparison of Serum Malondialdehyde Levels Determined by Two Different Methods in Patients With COPD: HPLC or TBARS Methods. *Lab Med.* 2005; 36 (1): 41–44. DOI: 10.1309/WTEET9TJ2LUMB3C3
 50. Khubutiya M.S., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G., Stepanov A.A. Measurements of platinum electrode potential in blood and blood plasma and serum. *Russ. J. Electrochem.* 2010; 46 (5): 537–541. DOI: 10.1134/S1023193510050071
 51. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf
 52. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002. PMID: 25588755
 53. Van den Brand J.M.A., Haagmans B.L., van Riel D. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J. Comp. Pathol.* 2014; 151 (1): 83–112. DOI: 10.1016/j.jcpa.2014.01.004. PMID: 24581932
 54. Smith J.T., Willey N.J., Hancock J.T. Low dose ionizing radiation produces too few reactive oxygen species to directly affect antioxidant concentrations in cells. *Biol. Lett.* 2012; 8 (4): 594–597. DOI: 10.1098/rsbl.2012.0150. PMID: 22496076
 55. Goldin Michael M., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Goldin M.M., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Tarabrin Y.A., Hall P.J. Noninvasive diagnosis of dysfunctions in patients after organ transplantation by monitoring the redox potential of blood serum. *Transplantation.* 2015; 99 (6): 1288–1292. DOI: 10.1097/tp.0000000000000519. PMID: 25606793
 56. Leonov A. N. Hyperoxia: Adaptation. Sanogenesis. — Voronezh: Voronezh State University of Medicine, 2006. — 192 p. [In Russ.]. ISBN 5-91132-003-7
 57. Savilov P.N. Genetic mechanisms of hyperoxic sanogenesis. *Byulleten' giperbaricheskoy biologii i meditsiny.* 2007; 15 (1–4): 3–56 [In Russ.].
 58. Somova L.M., Besednova N.N., Plekhova N.G. Apoptosis and infectious diseases. *Infektsiya i immunitet.* 2014; 4 (4): 303–318 [In Russ.]. DOI: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318
 59. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggemann M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364. PMID: 32396996
 60. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol. Int.* 2020; 1–6. DOI: 10.1002/cbin.11403. PMID: 32458561
 61. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., Gkavogianni T., Adami M.E., Katsaounou P., Ntaganou M., Kyriakopoulou M., Dimopoulos G., Koutsodimitropoulos I., Velissaris D., Koutfargyris P., Karageorgos A., Katrini K., Lekakis V., Lupse M., Kotsaki A., Renieris G., Theodoulou D., Panou V., Koukaki E., Koulouris N., Gogos C., Koutsoukou A. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020; 27 (6): 992–1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009. PMID: 32320677

Поступила 9.09.20

Received 9.09.20

Морфометрические изменения клеток коры головного мозга при острых отравлениях клозапином в сочетании с этиловым спиртом

А. Р. Баширова¹, Д. В. Сундуков¹, А. С. Бабкина^{1,2}, М. А. Голубев³, И. Н. Телипов¹

¹ Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
³ Корпорация «Медицинские электронные данные»,
Россия, 107045, г. Москва, Сретенский тупик, д. 4

Morphometry of Cortical Neurons in Acute Clozapine and Ethanol Poisoning

Asiya R. Bashirova¹, Dmitry V. Sundukov¹, Anastasia S. Babkina^{1,2},
Mikhail A. Golubev³, Islam N. Telipov¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia
² 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
³ Corporation «Medical electronic data»,
4 Sretensky tupik, Moscow 107045, Russia

Для цитирования: А. Р. Баширова, Д. В. Сундуков, А. С. Бабкина, М. А. Голубев, И. Н. Телипов. Морфометрические изменения клеток коры головного мозга при острых отравлениях клозапином в сочетании с этиловым спиртом. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 19–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-19-30>. [На русск. и англ.]

For citation: Asiya R. Bashirova, Dmitry V. Sundukov, Anastasia S. Babkina, Mikhail A. Golubev, Islam N. Telipov. Morphometry of Cortical Neurons in Acute Clozapine and Ethanol Poisoning. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (6): 19–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-19-30>. [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования — систематизировать гистоморфологические и морфометрические изменения нейронов коры головного мозга при острых отравлениях клозапином в сочетании с этиловым спиртом.

Материал и методы. Гистологически исследовали кору теменных областей головного мозга 26 умерших в результате острого отравления клозапином в сочетании с этиловым спиртом в течение первых суток, из них 23-х мужчин, 3-х женщин, в возрасте от 22 до 63 лет. Концентрация этилового спирта в крови составляла 1,4–4,1‰. Концентрация клозапина в крови колебалась от 0,24 до 5,8 мг%, в печени — от 0,097 до 6,5 мг%, почке — от 0,03 до 3,5 мг%. Кусочки коры головного мозга для морфометрического исследования фиксировали в 10% нейтральном параформальдегиде, изготавливали гистологические срезы, окрашивали их гематоксилином и эозином и по Нисслю. Анализ морфологических изменений проводили с помощью светового микроскопа с видеосистемой. Подсчитывали число нейронов с повреждениями, выделяли обратимые, промежуточные и необратимые повреждения. Статистическую обработку данных проводили непараметрическим методом.

Результаты. Выявили, что при остром отравлении клозапином в сочетании с этиловым алкоголем доминирующими признаками повреждения нейронов являлись: острое набухание, первичное раздражение, сморщивание, ишемическое изменение нервных клеток, тигролиз, нейронофагия, кариолизис, клетки-тени, сателлитоз. Во всех наблюдениях обнаружили признаки отека головного мозга и нарушения гемодинамики.

Заключение. Признаки повреждения нейронов головного мозга при острых отравлениях клозапином и этиловым спиртом, наряду с результатами судебно-химического анализа, могут быть использованы в обосновании непосредственной причины смерти.

Ключевые слова: головной мозг; морфометрия; отравления; клозапин; этиловый спирт

Summary

The aim of the study is to summarize the histology and morphometry of cortical neurons in acute clozapine and ethanol poisoning.

Адрес для корреспонденции:

Асия Ренатовна Баширова
E-mail: bar_76-76@mail.ru

Correspondence to:

Asiya R. Bashirova
E-mail: bar_76-76@mail.ru

Material and methods. Histological examination of the parietal cortical brain samples of 26 patients died during the Day 1 of acute clozapine and ethanol poisoning (23 males and 3 females aged 22–63 years) was performed. The blood ethanol level was 1.4–4.1‰. The level of clozapine in the blood ranged between 0.24 and 5.8 mg%, in the liver between 0.097 and 6.5 mg%, in kidneys between 0.03 and 3.5 mg%. The cortical samples for morphometric examination were placed in 10% neutral paraformaldehyde, the histological sections were done and stained with hematoxylin and eosin, as well as according to Niessl. The morphological analysis was performed using the video light microscopy. The number of damaged neurons (with separate quantification of reversible, intermediate, and irreversible damage) was assessed. The statistical analysis was done using the non-parametric methods.

Results. The signs of brain neuronal damage in acute clozapine and ethanol poisoning, as well as forensic chemical tests, might be used for establishing the direct cause of death.

Keywords: brain; morphometry; poisoning; clozapine; ethanol

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-19-30>

Введение

Клозапин — международное непатентованное наименование действующего вещества широко известных лекарственных средств азалептин и лепонекс. [1, 2]. Клозапин является производным дибензодиазепина, относится к группе так называемых «атипичных» нейролептиков и до недавнего времени широко использовался в клинической практике для лечения всех форм психозов и поведенческих расстройств, что было связано с его широким терапевтическим диапазоном [3–5]. Он оказывает выраженное антипсихотическое и седативное действие вследствие блокады допаминовых D_2 -рецепторов в мезолимбических и мезокортикальных структурах головного мозга и блокады α -адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга [4, 6]. Достаточно сильным блокирующим действием клозапина на гистаминовые рецепторы первого типа некоторые исследователи объясняют его атипичную антипсихотическую активность, а также такие побочные эффекты, как седация и увеличение массы тела вследствие усиления аппетита [6, 7]. Воздействием на 5-(HT)3 рецепторы, которые согласно современным представлениям являются интерфейсом между моторной и лимбическими структурами мозга, объясняется выраженный анксиолитический эффект препарата [6, 8, 9]. Клозапин обладает противорвотными эффектами вследствие блокады допаминовых D_2 -рецепторов триггерной зоны рвотного центра, гипотермическими эффектами вследствие блокады допаминовых рецепторов гипоталамуса и оказывает периферическое и центральное м-холиноблокирующее и α -адреноблокирующее действие [9, 10].

Антипсихотические эффекты клозапина связывают со снижением экспрессии рилина (REELIN) и глутаматдекарбоксилазы-67 (GAD 67) вследствие гиперметилирования их промоторов, его воздействием на гиперметилированные участки ДНК нейронов фронтальной

Introduction

Clozapine is a dibenzodiazepine derivative marketed under the brand names Azaleptin and Leponex [1, 2]. The drug belongs to ‘atypical’ neuroleptics and, up until recently, was widely used in clinical practice for all kinds of psychotic and behavior disorders due to its broad therapeutic range [3–5]. Clozapine exerts a potent antipsychotic and sedative effect by blocking dopamine D_2 -receptors in mesolimbic and mesocortical brain structures and inhibiting α -adrenoreceptors in the reticular formation of the brain stem [4, 6]. Rather strong blocking action of clozapine on $H1$ -receptors explains, according to some researchers, its atypical antipsychotic activity as well as its side effects such as sedation and body weight gain as a result of increased appetite [6, 7]. The action on 5-(HT)3-receptors, which, according to contemporary views, serve as an interface between the motor and limbic brain structures, explains its prominent anxiolytic effect [6, 8, 9]. Clozapine has also antiemetic effects through blocking dopamine D_2 -receptors of the trigger zone of the vomiting center, hypothermic effects through blocking dopamine receptors of the hypothalamus, and demonstrates properties of peripheral and central M-choline and α -adrenergic blocker [9, 10].

Clozapine’s antipsychotic effects are also associated with downregulation of reelin and glutamic acid decarboxylase-67 (GAD 67) expression through hypermethylation of their promoters, its action on hypermethylated DNA regions of frontal cortical neurons [11, 12]. Clozapine was shown to activate DNA demethylation, restoring normal secretion of gamma-aminobutyric acid in CNS, which explains the positive response of schizophrenia patients to clozapine therapy [5, 13].

In addition to its wide psychopharmacological and therapeutic range, among the major advantages of clozapine are absent interference with the higher intellectual functions, no cataleptogenic effect, and minimal risk of extrapyramidal disorders, because it binds less than 75% of D_2 -receptors for a short time only, which is insufficient for the neuroleptic syndrome development [14, 15].

коры [11, 12]. Установлено, что клозапин активирует деметилирование ДНК, что способствует нормализации секреции гамма-аминомасляной кислоты в ЦНС, чем и объясняются положительные эффекты терапии клозапином у больных с шизофренией [5, 13].

Помимо широкого психофармакотерапевтического диапазона, к несомненным преимуществам клозапина относится то, что он не влияет на высшие интеллектуальные функции, не приводит к каталептогенным эффектам, а также обладает минимальным риском развития экстрапирамидных нарушений. Это связано с тем, что он лишь на короткое время связывает менее 75% D₂-рецепторов, чего недостаточно для развития нейролептического синдрома [14, 15].

Психофармакологические эффекты от приема клозапина наступают относительно быстро: купирование беспокойства, психомоторного возбуждения и агрессивности — через 3–6 дней, антипсихотические эффекты — через 1–2 недели, влияние на симптомы негативизма — через 20–40 дней.

Среди нежелательных побочных эффектов клозапина отмечают повышение рисков тромбообразования, развития гипертонии, ТЭЛА, мигрени, гипокинезии желудка, что связано с влиянием клозапина на 5-(HT)2A рецепторы тромбоцитов гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, легких, ЖКТ [15–18]. Являясь мощным антагонистом мускариновых холинорецепторов, клозапин, способен вызывать тахикардию, вследствие блокирования эффектов блуждающего нерва, снижать перистальтику кишечника, вплоть до развития непроходимости [19–21]. Также в литературе описаны многочисленные осложнения, связанные с приемом клозапина: судороги [22], кататония [23], кома [24], миокардит [25–27], отсроченные осложнения при тяжелой клозапиновой интоксикации [28, 29], усиление токсичности клозапина при развитии инфекционных осложнений [30–32], агранулоцитоз [33],

До недавнего времени клозапин очень широко использовался в психиатрической практике [1–3, 34], но после появления нейролептических средств нового поколения его терапевтическая актуальность существенно снизилась. В настоящее время он применяется при лечении психических расстройств достаточно редко и обычно только у больных резистентными формами шизофрении после неадекватного терапевтического ответа по крайней мере на два современных антипсихотических средства.

Немаловажное значение в отказе врачей психиатров от использования клозапина в терапии больных психическими расстройства-

The psychopharmacological effects of clozapine therapy develop relatively fast: the relief of anxiety, psychomotor agitation and aggressiveness occurs after 3 to 6 days of administration, antipsychotic effects — after 1–2 weeks, the effect on negativistic symptoms — after 20–40 days.

The observed adverse side effects of clozapine include increased coagulation, hypertension, pulmonary embolism, migraine, gastric motility disorder related to clozapine's effect on 5-(HT)2A receptors in smooth muscle cells of blood vessels, lungs, GIT [15–18]. Being a potent antagonist of muscarinic cholinergic receptors, clozapine can cause tachycardia through blocking the vagal nerve effects, decreasing the intestinal motility up to obstruction [19–21]. Other numerous complications related to clozapine were described in literature including seizures [22], catatonia [23], coma [24], myocarditis [25–27], delayed complications in severe clozapine intoxication [28, 29], increased clozapine toxicity in infectious complications [30–32], granulocytopenia [33].

Until recent times, clozapine was very widely used in psychiatric therapeutic practice [1–3, 34], but after a new generation of neuroleptic agents came into the market, its therapeutic relevance had decreased considerably. At present, it is uncommonly used in the treatment of psychiatric disorders, usually only for resistant schizophrenia or after inadequate response to least two modern antipsychotic agents.

An important reason for limited use of clozapine in psychiatry is its high toxicity when combined with ethanol. This can happen accidentally (unintentional overdosing) and as a result of a suicidal attempt or a criminal incident [35, 36].

Most researchers recognize anticholinergic action of clozapine and ethanol being the key mechanism of poisoning in their combined ingestion [36]. This poisoning is characterized by a short duration of the early phase [37], severe course with psychotic disorders and disturbed consciousness [38], and high mortality (15 to 30%, according to various authors) [39].

Despite the high relevance of clozapine + alcohol intoxication, its pathogenesis and associated pathology changes in the brain have not been adequately investigated. Experimental works exploring the cerebellar damage in clozapine + ethanol poisoning demonstrated severe damage to Purkinje cells with predominantly irreversible changes (shrinkage, karyocytolysis, ghost-like cells, etc.) progressing over time. An experiment lasting 24 hours caused more severe alterations compared to the 3-hour long test [40]. However, for better understanding of mechanisms of these changes we need to examine the other regions of brain. The mechanisms of death in fatal poisoning remain unclear, which hampers timely forensic diagnosis of the immediate cause of death. Despite numerous studies

ми является его высокая токсичность при сочетании приеме с этиловым спиртом (алкоголем). Это наблюдается вследствие случайной и непреднамеренной его передозировки, а также как результат его приема с суицидальной целью или в рамках криминального поведения [35, 36].

Центральным механизмом отравления клозапином в сочетании с этиловым спиртом, по мнению большинства исследователей, является их холинолитическое действие [36]. Данная форма отравлений отличается кратковременностью токсикогенной фазы [37], быстрым течением с развитием психотических нарушений с расстройством сознания [38], высокой летальностью (по данным разных авторов от 15 до 18%) [39].

Несмотря на актуальность проблемы отравлений клозапином на фоне алкогольной интоксикации, патогенез этих состояний и возникающие при этом морфологические изменения головного мозга исследованы недостаточно. Экспериментальная работа, проведенная с целью систематизации повреждений мозжечка при отравлении клозапином в сочетании с этиловым алкоголем, указывает на существенные изменения клеток Пуркинье. Установлено, что наиболее выраженные повреждения клеток Пуркинье с преобладанием необратимых изменений (сморщивание, кариоцитоллиз, клетчатки и т. д.) наблюдаются при сочетанном отравлении клозапином и алкоголем, причем выявляется прогрессирование этих изменений с течением времени. Эксперимент длительностью 24 часа приводит к более выраженным изменениям клеток Пуркинье по сравнению с 3-х часовой продолжительностью опыта [40]. Однако, для полного понимания механизмов развития морфологических изменений необходимо исследование и других отделов головного мозга. Не до конца поняты танатогенез подобных отравлений, что существенно снижает качество судебно-медицинской диагностики непосредственной причины смерти. Несмотря на многочисленные исследования, подробно раскрывающие терапевтические и токсические эффекты острого отравления клозапином, до сих пор остаются не выясненными все факторы патогенеза и ведущая роль какого-либо из механизмов в развитии этого состояния.

Цель исследования — систематизировать гистоморфологические и морфометрические изменения нейронов коры головного мозга при острых отравлениях клозапином в сочетании с этиловым спиртом.

Материал и методы

Провели гистологическое исследование коры теменных областей головного мозга 26 умерших от острого отравления клозапином в сочетании с эти-

detailing its therapeutic and toxic effects, there is no comprehensive understanding of pathogenic factors or leading role of specific mechanisms in acute clozapine poisoning.

The aim of the study is to summarize the histology and morphometry of cortical neurons in acute clozapine and ethanol poisoning.

Materials and Methods

The histological data of parietal cortical brain samples obtained on the scene (within the first 24 hours) from 26 patients (23 males and 3 females), aged between 22 and 63 years, who died of acute poisoning with clozapine and ethanol combination, have been investigated. Both clozapine and ethanol were found in the biological material (blood, urine, stomach, kidneys, liver) on forensic chemical examination. The content of clozapine per 100 g of organ weight was detected using gas chromatography.

Most cases were moderate and mild alcohol intoxication (blood ethanol concentration 1.4–2.5‰); there was one case of severe alcohol poisoning (4.1‰).

The level of clozapine in the blood ranged between 0.24 and 5.8 mg%, in the liver between 0.097 and 6.5 mg%, in kidneys between 0.03 and 3.5 mg%.

The control group ($n=10$) consisted of 7 men and 3 women aged between 22 and 65 years who died of an acute coronary event. There were no significant differences between the study groups in sex (χ^2 criterion = 0.5; $P=0.1$) and age (Student test $t=-0.117$, $P=0.9$) found (table 1).

Cerebral cortex (the parietal lobe) slices were placed in 10% formalin and embedded in paraffin. Histologic sections were stained with hematoxylin and eosin, as well as according to Nissl, then histological examination was done using Olympus BX 41 microscope equipped with the Wattec 221S (Japan) camera. Neuronal damage was evaluated according to the classification which included: 1) acute swelling of neurons, 2) primary irritation of nerve cells, 3) hydropic degeneration of neurons, 4) shrinkage of neurons, 5) ischemic alterations of nerve cells, 6) karyocytolysis, 7) 'ghost cells', 8) neuronophagy, 9) satellitosis [41]. At least 100 damaged cells were evaluated in each case.

Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software) software. Mean values are shown as median with the interquartile range. Inter-group differences were assessed using Mann–Whitney U -test and considered statistically significant at $P<0.05$.

Results and Discussion

We studied 6 layers of the cerebral cortex: the molecular layer, the external granular layer and the external pyramidal layer, the internal granular layer and the internal pyramidal layer, and polymorphic, or multiform layer. The nerve cells in the third and fifth layers (the external and internal pyramidal layers, respectively) of the parietal lobes cortex turned out to be the best visualized, making them the most convenient for morphometric examination.

The molecular layer of the cerebral cortex.

The neuronal nuclei were found to be predominantly hyperchromic. Chromatin was dispersed in the nuclei or formed small bodies on the periphery

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп.
Table 1. The studied groups parameters.

Parameter	Values in groups	
	Main, <i>n</i> =26	Control, <i>n</i> =10
Sex		
Male, <i>n</i> (%)	23 (88.5)	9 (90.0)
Female, <i>n</i> (%)	3 (11.5)	1 (10.0)
Age (Me, min–max)	39.5 (22–63)	42.0 (22–65)

Note. No significant differences between the study groups in sex (χ^2 criterion = 0.5; $P=0.1$) and age (Student test $t=-0.117$, $P=0.9$) found.

Примечание. Статистически значимых различий по половому составу (критерий $\chi^2=0,5$; $p=0,1$) и возрасту (критерий Стьюдента $t=-0,117$; $p=0,9$) не выявили.

ловым спиртом на месте происшествия в первые сутки, из них — 23-х мужчин, 3-х женщин, в возрасте от 22 до 63 лет. Данные об обнаружении клозапина и этилового спирта были получены при судебно-химическом исследовании биоматериала (кровь, почки, печень). Содержание клозапина в пересчете на 100 г органа определяли газохроматографическим методом.

Большинство случаев соответствовало опьянению средней и легкой степени (содержание этилового спирта в крови 1,4–2,5‰), один случай указывал на тяжелое отравление алкоголем (4,1‰).

Концентрация клозапина в крови колебалась от 0,24 до 5,8 мг%, в печени — от 0,097 до 6,5 мг%, почке — от 0,03 до 3,5 мг %.

Группу контроля ($n=10$) составили 7 мужчин и 3 женщин в возрасте от 22–65 лет, умерших в результате острого нарушения коронарного кровообращения. При сопоставлении групп исследования и контроля статистически значимых различий по половому составу (критерий $\chi^2=0,5$; $P=0,1$) и возрасту (критерий Стьюдента $t=-0,117$, $P=0,9$) не выявили (табл. 1).

Кусочки коры головного мозга (теменная доля) фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Нисслю. Анализ морфологических изменений проводили с помощью микроскопа Olympus BX 41 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S (Япония). Повреждения нейронов оценивали в соответствии с классификацией, включающей: 1) острое набухание нервных клеток, 2) первичное раздражение нервных клеток, 3) гидропические изменения нейронов, 4) сморщивание нейронов, 5) ишемическое изменение нервных клеток, 6) кариоцитоллиз, 7) «клетки-тени», 8) нейронафагия, 9) сателлитоз [41]. Оценивали повреждения не менее 100 клеток в каждом наблюдении.

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

Результаты и обсуждение

Исследовали 6 слоев коры мозга: молекулярный, наружный и внутренний зернистый, слой пирамидных клеток и внутренний пирамидный слой, слой полиморфных клеток. При

of the nuclei. Nucleoli are mainly eccentric, shifted to the periphery of nuclei. Microglia cells are small with hyperchromic, intensively stained nuclei. Nuclei of true glial cells (oligodendrocytes, astrocytes) are light, chromatin bodies are dispersed in nuclei and along their periphery. Around the majority of glial cells, a zone of pericellular edema was revealed. Capillaries are moderately congested (fig. 1).

The outer granular layer of the cerebral cortex. Chromatin granules were found to be dispersed in normal and hyperchromic nuclei of neurons. The nucleoli have been shifted towards nuclear periphery. In some nuclei, no nucleoli were found. Many neurons as well as glial cells were surrounded by a zone of pericellular edema. Pericapillary oedema was observed (fig. 2, *a, b*).

Pyramid cell layer. 'Light' neurons were found to be predominant, but 'dark' neurons were also detected among the 'light' ones. Part of neurons were being phagocytosed: glial cells penetrated their cytoplasm (fig. 3, *a*). The edges of the nerve cells have irregular, dentate surface. In some neurons, the nuclei are shifted towards periphery, while in the nuclei, the nucleoli are eccentric. Cytoplasm looks homogeneous, devoid of tigroid substance, pale and vitreous (representing a type of homogenizing necrosis of nerve cells, fig. 3, *b*).

Swelling of neurons was noticed. Some neurons seen with barely distinguishable nuclei and nucleoli. Ghost cells are found. Pericellular and pericapillary edema was registered.

Internal granular layer of the cerebral cortex. We noticed neuronal swelling, nuclear shifting towards the periphery of cells and nucleolar shifting towards the nuclear membrane. We revealed karyolysis, satellitosis, neuronophagy, and ghost cells (fig. 4). Capillaries and veins are congested, pericapillary edema is remarkable.

Internal pyramidal layer of the cerebral cortex. 'Light' neurons were found to be predominant. Among them, 'dark' neurons were identified in smaller numbers. Many neurons were swollen, the shift of nuclei towards one of the poles of cells was observed, and the decentralized location of nucleoli was revealed. In some neurons, the nuclei were not stained (karyolysis). Neuronophagy was noted. Pericellular edema was detected both around neurons

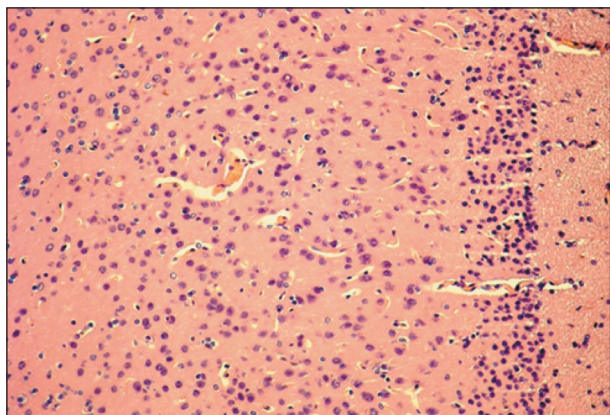


Рис. 1. Молекулярный слой коры мозга.

Fig. 1. The molecular layer of the cerebral cortex.

Note. Hematoxylin and eosin staining. Hyperchromatosis. Pericapillary edema. Magnification $\times 200$.

Примечание. Окрашивание гематоксилином и эозином. Гиперхроматоз. Перикапиллярный отек. Ув. 200.

этом оказалось, что наиболее хорошо визуализируются нервные клетки в 3-ем и 5-ом слоях (слой пирамидных клеток, внутренний пирамидный слой, соответственно) коры теменных долей головного мозга, делающие их наиболее удобными для проведения гистоморфометрического исследования.

Молекулярный слой коры мозга. Выявили, что ядра нейронов преимущественно гиперхромные. Хроматин распылен в ядрах или располагается в виде глыбок по периферии ядер. Ядрышки в ядрах располагаются в основном эксцентрично, смещены к периферии ядер. Клетки микроглии небольших размеров с гиперхромными, интенсивно окрашенными ядрами. Ядра истинных клеток глии (олигодендроциты, астроциты) светлые, глыбки хроматина рассеяны в ядрах и по их периферии. Вокруг большинства клеток глии — зона перичеселлюлярного отека. Капилляры — умеренно полнокровны (рис. 1).

Наружный зернистый слой коры мозга. Выявили, что гранулы хроматина рассеяны в нормо- и гиперхромных ядрах нейронов. Ядрышки ядер смещены к их периферии. В некоторых ядрах ядрышки не выявили. Многие нейроны, а также клетки глии были окружены зоной перичеселлюлярного отека. Отмечали перикапиллярный отек (рис. 2, *a, b*).

Слой пирамидных клеток. Выявили, что преобладают светлые нейроны, но среди светлых встречаются и темные нейроны. Часть нейронов в состоянии нейронафагии: клетки глии проникают в цитоплазму нейрона (рис. 3, *a*). Края нервных клеток приобретают неровную, «изъеденную» поверхность. В части нейронов ядра смещены к периферии клеток, а в ядрах ядрышки располагаются эксцентрично. Цитоплазма выглядит гомогенной, лишена тигрои-

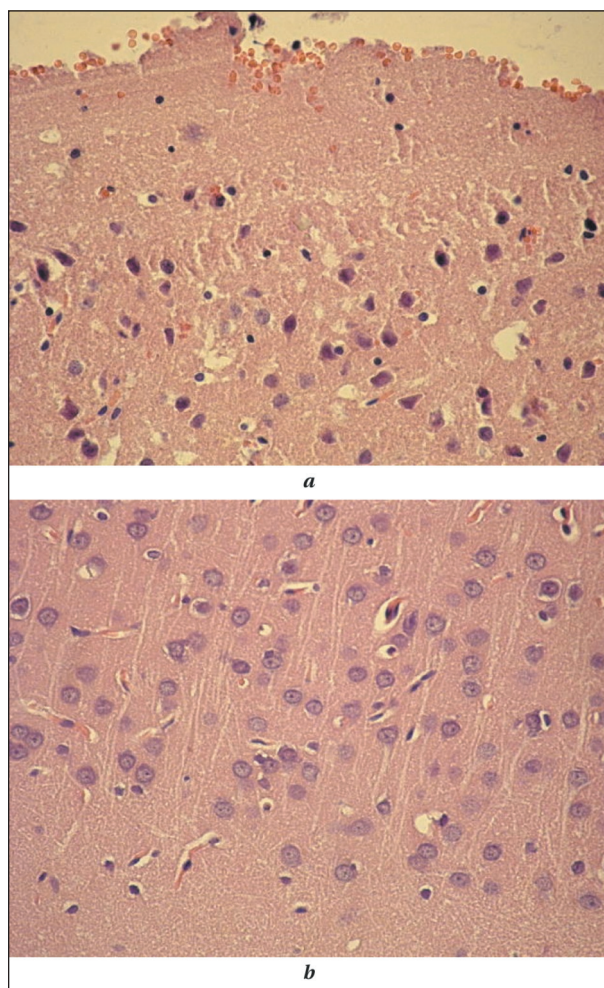


Рис. 2. Наружный зернистый слой коры мозга.

Fig. 2. The outer granular layer of the cerebral cortex.

Note. Hematoxylin and eosin staining. *a* — Hyperchromatosis. Pericapillary edema. Magnification $\times 200$. *b* — Primary irritation of nerve cells: nucleolar decentralization in neurons. Pericapillary oedema. Magnification $\times 400$.

Примечание. Окрашивание гематоксилином и эозином. *a* — Гиперхроматоз. Перикапиллярный отек. Ув. 200. *b* — Первичное раздражение нервных клеток: децентрализация ядрышек ядер нейронов. Перикапиллярный отек. Ув. 400.

and glial cells. Capillaries and venules are congested and pericapillary edema is evident (fig. 5, *a, b*).

Layer of polymorphic cortical cells. 'Light' neurons also prevailed in this section. Swelling of neurons, peripheral shift of nuclei and decentralized nucleoli were noted. Satellitosis, neuronophagy, karyolysis, pericellular and pericapillary edema were detected (fig. 6).

Circulatory disorders were observed in meninges and different brain regions manifesting as congested capillaries and venules, erythrocyte aggregation, stasis, sludge, marginal leukocyte pooling.

Currently, the pathomorphological brain changes in acute alcohol intoxication have been studied in most detail. Majority of them are related to hemodynamic disorders during dying from alcoholic coma. The brain circulatory disorders causing

да, бледна и стекловидна (разновидность — гомогенизирующий некроз нервных клеток, рис. 3, *b*).

Отметили набухание нейронов. Некоторые нейроны с едва различимыми ядрами и ядрышками. Встречаются клетки-тени. Регистрировали перичеселлюлярный и перикапиллярный отек.

Внутренний зернистый слой коры мозга. Отметили набухание нейронов, смещение ядер на периферию клеток, а в ядрах — смещение ядрышек к ядерной мембране. Выявили кариолизис, сателлитоз, нейронофагию, клетки-тени (рис. 4). Капилляры и вены — полнокровны, выражен перикапиллярный отек.

Внутренний пирамидный слой коры мозга. Выявили, что преобладают светлые нейроны. Среди них в меньшем количестве выявляли темные нейроны. Многие нейроны — набухшие, в них отмечали смещение ядер к одному из полюсов клеток, а в ядрах наблюдали децентрализованное расположение ядрышек. В части нейронов ядра не окрашены (кариолизис). Отмечали нейронофагию. Перичеселлюлярный отек выявили, как вокруг нейронов, так и клеток глии. Капилляры и венулы — полнокровны, выражен перикапиллярный отек (рис. 5, *a*, *b*).

Слой полиморфных клеток коры головного мозга. В этом отделе также преобладали светлые нейроны. Отмечали набухание нейронов, смещение в них ядер к периферии клеток, а в ядрах — децентрализацию ядрышек. Обнаружили сателлитоз, нейронофагию, кариолизис, перичеселлюлярный и перикапиллярный отеки (рис. 6).

В мягких мозговых оболочках, различных отделах головного мозга отмечали расстройства кровообращения: полнокровие капилляров и венул, агрегация эритроцитов, стазы, сладжи, краевое стояние лейкоцитов.

В настоящее время наиболее подробно изучены патоморфологические изменения головного мозга при острой алкогольной интоксикации. Большинство из них связаны с нарушениями гемодинамики в процессе умирания от алкогольной комы. Циркуляторные расстройства в головном мозге, являющиеся причиной возникновения морфологических изменений нейронов, обнаруживаются при любом смертельном отравлении и указывают на развитие сердечно-сосудистой недостаточности.

Как показали проведенные нами исследования, во всех случаях острых отравлений клозапином в сочетании с этиловым спиртом выявили признаки отека головного мозга и нарушения гемодинамики. Расстройства кровообращения характеризовались выраженным полнокровием капилляров и венул. Кроме

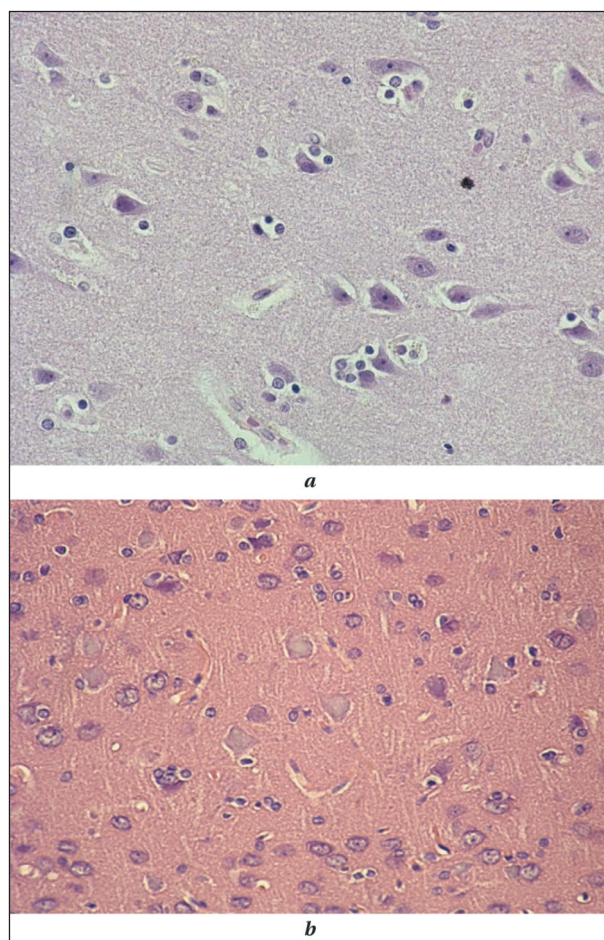


Рис. 3. Слой пирамидных клеток.

Fig. 3. Pyramid cell layer.

Note. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$. *a* — Hyperchromic neurons. Neuronophagy. *b* — Hyperchromatosis. Homogenizing neuronal necrosis. Satellitosis.

Примечание. Окрасивание гематоксилином и эозином. Ув. 400. *a* — Гиперхромные нейроны. Нейронофагия. *b* — Гиперхроматоз. Гомогенизирующий некроз нейронов. Сателлитоз.

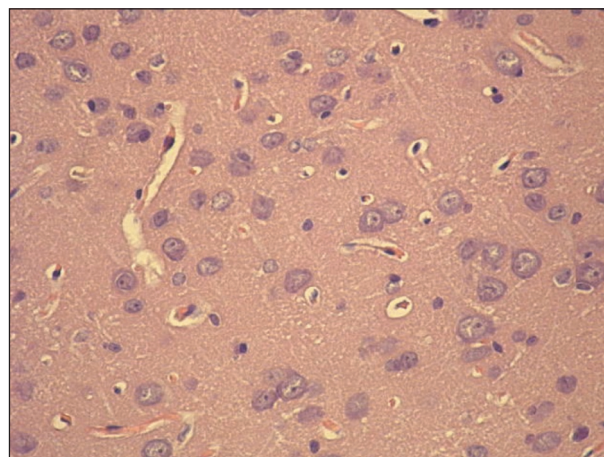


Рис. 4. Внутренний зернистый слой коры мозга.

Fig. 4. Internal granular layer of the cerebral cortex.

Note. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$. Satellitosis. Neuronophagy. Ghost cells.

Примечание. Окрасивание гематоксилином и эозином. Ув. 400. Сателлитоз. Нейронофагия. Клетки-тени.

полнокровия отмечали агрегацию эритроцитов, формирование стазов и сгустков, краевое стояние лейкоцитов. Ткань мозга была отеочной, периваскулярные пространства расширены за счет содержания в них отеочной жидкости, вокруг большинства клеток глии и невроцитов обнаруживали зоны перичеселлюлярного отека. Повсеместно присутствовали отеочные формы олигодендроцитов и астроцитов. Существенные изменения претерпевали и невроциты, указывали на их раздражение и повреждение.

Одним из морфологических изменений нейронов является острое набухание нервных клеток, которое является обратимым процессом. Оно характеризуется увеличением размеров нейронов, частичным растворением тигроида, ядро нейрона располагается эксцентрично, в ряде случаев становится гиперхромным.

Вариантом изменений нейронов, которое может быть обратимым, является первичное раздражение нервных клеток. Оно характеризуется набуханием и округлением нейронов, перемещением ядра к одному из полюсов клеток, распылением хроматина, которое начинается в центре клеток, сохраняясь в последующем лишь на периферии нейронов. В ряде случаев такие нервные клетки могут подвергнуться необратимым изменениям — вакуолизации или лизису.

Другим видом повреждений являются гидропические изменения нейронов. В увеличенных и округленных нейронах вокруг ядер появляются светлые пространства или вакуоли, а в последующем цитоплазма клеток становится прозрачной, в центре которой распола-

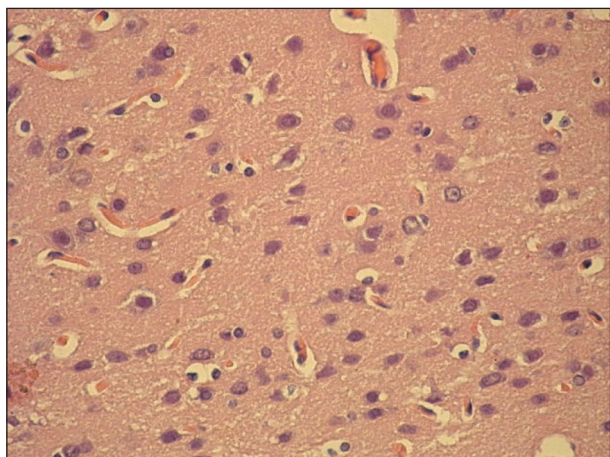


Рис. 6. Слой полиморфных клеток коры головного мозга.
Fig. 6. Layer of polymorphic cortical cells.

Note. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$. Hyperchromatosis. Satellitosis. Ghost cells. Pericellular and pericapillary edema.

Примечание. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400. Гиперхроматоз. Сателлитоз. Клетки-тени. Перичеселлюлярный и перикапиллярный отеки.

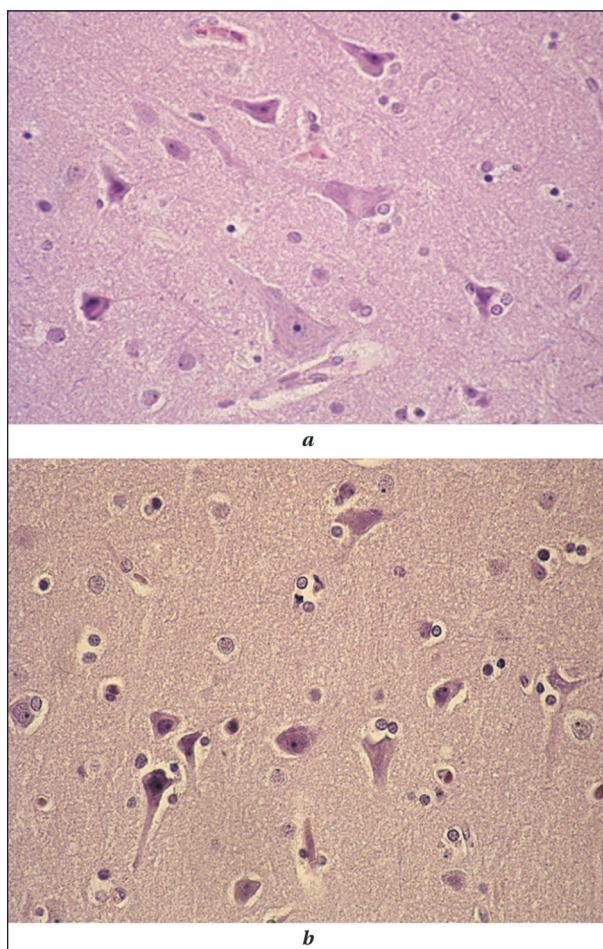


Рис. 5. Внутренний пирамидный слой коры мозга.
Fig. 5. Inner pyramidal layer of the cerebral cortex.

Note. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$. *a* — Betz cells. Swelling of neurons. Karyolysis. Neuronophagy. Pericellular edema. *b* — Hyperchromatosis. Satellitosis. Ghost cells. Pericellular oedema.

Примечание. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400. *a* — Клетки Беца. Набухание нейронов. Кариолизис. Нейронофагия. Перичеселлюлярный отек. *b* — Гиперхроматоз. Сателлитоз. Клетки-тени. Перичеселлюлярный отек.

morphological changes in neurons are found in any fatal poisoning and indicate cardiovascular failure.

Our studies have shown that in all cases of acute clozapine + ethanol poisoning the signs of cerebral edema and hemodynamic disorders were found. Circulatory disorders were characterized by intense congestion in capillaries and venules. In addition to congestion, erythrocyte aggregation, stasis and sludge, the marginal pooling of leukocytes were found. Brain tissue was oedematous, perivascular spaces were expanded due to fluid, areas of pericellular edema were identified around most cells of glia and neurocytes. Oedematous oligodendrocytes and astrocytes were present throughout. Neurocytes also underwent significant changes, indicating their irritation and damage.

One of the morphological changes in neurons is the acute reversible swelling characterized by in-

гается светлое ядро, плавающее в отечной жидкости. Данный вид дистрофии обусловлен расстройствами водно-солевого обмена и может быть обратимым, но может трансформироваться в необратимые виды дистрофий.

К повреждению нервных клеток головного мозга относится сморщивание нейронов. Характерные признаки данного вида повреждения — это уменьшение размеров клеток и гиперхроматоз. Глыбки тигроида сливаются в компактную, темно окрашенную массу. В итоге нервные клетки имеют вид интенсивно окрашенных узких, угловатых или палочковидных образований.

Тяжелые изменения нервных клеток касаются грубых нарушений структуры всех компонентов клеток — цитоплазмы ядра и ядрышка: растворение тигроида, набухание нейронов, изменение положения ядра и ядрышка, нечеткость контуров нервных клеток, деформация ядер, их пикноз или рексис, смещение и деформация ядрышка, нередко ядро и ядрышко полностью или почти неразличимы, расплавление цитоплазмы, она становится сотовидной или ячеистой.

Одним из вариантов повреждения нейронов является ишемическое изменение нервных клеток. Оно заключается в лизисе тигроида, просветлении цитоплазмы, гиперхроматозе или просветлении ядра. Цитоплазма выглядит однородной, лишена тигроида, бледна и стекловидна. Его разновидность — гомогенизирующий некроз нервных клеток.

К тяжелым необратимым изменениям относятся также кариоцитоллиз (гипохромное окрашивание цитоплазмы и ядра), превращение нейронов в едва различимые клетки-тени, проникновение клеток глии в тело погибающего нейрона (нейронофагия), сателлитоз, при котором клетки глии располагаются на поверхности нейрона.

Для объективизации комплекса выявленных качественных изменений коры теменных областей головного мозга использовали методы морфометрического исследования.

Измеряли количество обратимых и необратимых изменений нервных клеток при смерти от острого отравления клозапином на фоне алкогольного опьянения на месте происшествия в первые сутки от приема препарата. Измеряли количество нервных клеток 3-го и 5-го слоев коры теменных долей головного мозга (слой пирамидных клеток, внутренний пирамидный слой, соответственно), находящихся в состоянии острого набухания, первичного раздражения нейронов, сморщивания нейронов, ишемического изменения нервных клеток, кариоцитоллиза, нейронофагии, сателлитоза, и образования «клеток-теней». Резуль-

creased size of neurons, partial dissolution of the tigroid substance, the eccentric location of the neuronal nucleus, which in some cases becomes hyperchromic.

The primary irritation of nerve cells is a variant of potentially reversible neuronal changes. It is characterized by the swelling and rounding of neurons, nuclear shift towards one of the poles, the chromatin dispersion, which begins in the center of the cells and is then only maintained at the periphery of the neurons. In some cases, such neurons may undergo irreversible changes such as vacuolization or lysis.

Another type of damage is neuronal hydropic changes. In enlarged and rounded neurons, light spaces or vacuoles appear around the nuclei, later the cytoplasm becomes transparent with centrally located light nucleus floating in the oedematous fluid. This type of dystrophy is due to water and electrolyte disorders and can be reversible, but might become irreversible.

Neuronal shrinkage is considered to represent the damage to brain nerve cells. Reduced cell size and hyperchromatosis are typical features of this lesion. The bodies of tigroid substance merge into a compact, dark colored mass. As a result, nerve cells look like intensely stained narrow, angular or stick-shaped structures.

Severe changes in nerve cells are related to gross structural disorders of all cell components including cytoplasm of the nucleus and nucleolus such as the dissolution of the tigroid substance, the swelling of neurons, changes in the position of the nucleus and the nucleolus, the blurring of the outlines of neurons, the deformation of the nuclei, their pycnosis or rupture, nucleolar displacement and deformation, often the nucleus and the nucleolus are completely or almost indistinguishable, the dissolution of the nucleus and the nucleolus, the dissolution of the cytoplasm and its transformation into a honeycomb or cellular structure.

Another variant of neuronal damage is ischemic alteration of nerve cells. It consists of tigroid lysis, brightening of cytoplasm, nuclear hyperchromatosis or brightening. The cytoplasm looks homogeneous, devoid of tigroid substance, pale and vitreous. Homogenizing necrosis of nerve cells is a subtype of this variant.

Severe irreversible changes also include karyocytolysis (hypochromic cytoplasm and nucleus), the transformation of neurons into barely visible ghost cells, the penetration of glial cells into the dying neuron (neuronophagy), satellitosis, in which the glial cells are located on the surface of the neuron.

Morphometric research methods were used to objectify the detected qualitative changes in the parietal cortex.

We quantified the reversible and irreversible changes in nerve cells in patients who died of acute clozapine poisoning combined with alcohol intoxi-

таты проведенных гистоморфометрических исследований позволили определить достоверное увеличение количества нервных клеток, находящихся в состоянии обратимых и необратимых изменений, по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$ (табл. 2).

Заключение

Таким образом, в случаях смерти от острого отравления клозапином в сочетании с этиловым спиртом, выявленный комплекс гистоморфологических изменений нейронов коры головного мозга, учитывающий, как качественные, так и количественные признаки острых повреждений нейронов головного мозга, позволяет систематизировать характер морфологических изменений клеток различных слоев коры теменных долей головного мозга. Они характеризуются обратимыми и необратимыми повреждениями нейронов и нарушениями кровообращения, полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, развитием периваскулярного и перичеселлюлярного отека, что позволяет использовать эти данные, наряду с результатами судебно-химического анализа, в обосновании непосредственной причины смерти.

Литература

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 17-е изд. М.: Новая волна; 2019: 73–74.
2. *Khokhar J.Y., Henricks A.M., Sullivan E.D.K., Green A.I.* Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *Adv Pharmacol* 2018; 82: 137–162. PMID: 29413518 DOI: 10.1016/
3. *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
4. *Nucifora F.C. Jr, Mihaljevic M., Lee B.J., Sawa A.* Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics*. 2017; 14 (3): 750–761. DOI: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001. PMID: 3046553.
5. *Lally J., McCabe J.H.* Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015; 114 (1): 169–179. DOI: 10.1093/bmb/ldv017
6. *Reznik R, Chen RY, Stanford P.* Clozapine toxicity in a CYP2D6 poor metaboliser: Additive effects of haloperidol and valproate on clozapine metabolism. *Australas Psychiatry*. 2018; 26 (6): 608–611. DOI: 10.1177/1039856218771509.
7. *Lundblad W, Azzam P.N., Gopalan P, Ross C.A.* Medical management of patients on clozapine: A guide for internists. *J. Hosp. Med.* 2015; 10 (8): 537–543. DOI: 10.1002/jhm.2345.

cation on the scene (during the first 24 hours after drug ingestion). We measured the number of nerve cells in the 3 and 5 layers of the parietal cortex (pyramid layer, inner pyramid layer, respectively), which exhibited signs of acute swelling, primary irritation, neuronal shrinkage, ischemia, karyocytolysis, neuronophagy, satellitosis, and «ghost cells». The results of a histomorphometric study allowed determining a significantly increased number of nerve cells with reversible and irreversible changes, in comparison with the control group ($P < 0.05$) (table 2).

Conclusion

In patients who died from acute poisoning with clozapine in combination with ethanol, the detected histological and morphological changes in the cortical neurons, including both qualitative and quantitative features of acute neuronal damage, allow better characterization of morphological alterations in cells of different layers of the parietal cortex. Both reversible and irreversible damage to neurons, circulatory disorders, microcirculatory congestion, perivascular and pericellular edema are typical. These data, along with the results of forensic chemical analysis, can be used for the most precise determining the accurate causes of death.

References

1. *Mashkovsky M.D.* Medicinal products. 17th ed. Moscow: New wave; 2019: 73–74 [In Russ.].
2. *Khokhar J.Y., Henricks A.M., Sullivan E.D.K., Green A.I.* Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *Adv Pharmacol* 2018; 82: 137–162. PMID: 29413518 DOI: 10.1016/
3. *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. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-35-45
4. *Nucifora F.C. Jr, Mihaljevic M., Lee B.J., Sawa A.* Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics*. 2017; 14 (3): 750–761. DOI: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001. PMID: 3046553.
5. *Lally J., McCabe J.H.* Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015; 114 (1): 169–179. DOI: 10.1093/bmb/ldv017
6. *Reznik R, Chen RY, Stanford P.* Clozapine toxicity in a CYP2D6 poor metaboliser: Additive effects of haloperidol and valproate on clozapine metabolism. *Australas Psychiatry*. 2018; 26 (6): 608–611. DOI: 10.1177/1039856218771509.
7. *Lundblad W, Azzam P.N., Gopalan P, Ross C.A.* Medical management of patients on clozapine: A guide for internists. *J. Hosp. Med.* 2015; 10 (8): 537–543. DOI: 10.1002/jhm.2345.

Таблица 2. Показатели повреждения нейронов в группах Me (H; LQ).
Table 2. Neuronal damage in the studied groups Me (H; LQ).

Groups	Type of damage				
	Reversible		Irreversible		
	Acute swelling	Primary irritation	Hydropic changes	Shrinkage	Ischemic changes
Control	4.0 (2.3; 5.0)	5.5 (3.5; 6.8)	0.0 (0.0; 1.5)	4.0 (3.0; 8.0)	6.0 (4.3; 7.8)
Clozapine + ethanol	23.5* (22.3; 30.0)	29.0* (22.0; 37.5)	0.5 (0.0; 1.0)	29.0* (23.3; 41.5)	33.0* (29.3; 39.0)
				5.0 (3.5; 6.5)	23.0* (21.3; 27.8)
				5.0 (3.5; 6.5)	25.0* (21.3; 29.5)
				3.0 (1.3; 4.0)	19.0* (14.3; 23.0)
				3.0 (1.5; 4.5)	32.0* (31.0; 38.3)
					8.5 (5.0; 9.8)
					37.0* (33.8; 40.3)

Note. * — $P < 0.05$ when comparing with the control. Average values are given based on statistical processing of data from 3 and 5 layers of parietal cortex.

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем. Даны средние значения исходя из статистической обработки 3 и 5 слоев коры головного мозга теменных областей.

8. Seeman P Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5 (1): 24–29. DOI: 10.1021/cn400189s. PMID: 24219174
9. Hermann B., Wetzel C.H., Pestel E., Zieglergänsberger W., Holsboer F., Rupprecht R. Functional antagonistic properties of clozapine at the 5-HT₃ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 225 (3): 957–960. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1278. PMID: 8780717
10. Dzielczapolski G., Menalled L.B., Savino M.T., Mora M., Stefano F.J., Gershanik O. Mechanism of action of clozapine-induced modification of motor behavior in an animal model of the «suicidal-off» phenomenon. *Mov. Disord.* 1997; 12 (2): 159–166. DOI: 10.1002/mds.870120205. PMID: 9087973
11. Dong E., Grayson D.R., Guidotti A., Costa E. Antipsychotic subtypes can be characterized by differences in their ability to modify GABAergic promoter methylation. *Epigenomics.* 2009; 1 (1): 201–211. DOI: 10.2217/epi.09.2.
12. Guidotti A., Grayson D.R. DNA methylation and demethylation as targets for antipsychotic therapy. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014; 16 (3): 419–429. PMID: 25364290 PMCID: PMC4214182 DOI: 10.31887/DCNS.2014.16.3/aguidotti
13. Guidotti A., Dong E., Tueting P., Grayson D.R. Modeling the molecular epigenetic profile of psychosis in prenatally stressed mice. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014; 128: 89–101. DOI: 10.1016/B978-0-12-800977-2.00004-8. PMID: 25410542
14. Seeman P Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5 (1): 24–29. DOI: 10.1021/cn400189s. PMID: 24219174
15. Vauquelin G., Bostoen S., Vanderheyden P., Seeman P Clozapine, atypical antipsychotics, and the benefits of fast-off D2 dopamine receptor antagonism. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2012; 385 (4): 337–372. DOI: 10.1007/s00210-012-0734-2
16. Gligorićević N., Vasović T., Lević S., Miljević Č., Nedić O., Nikolić M. Atypical antipsychotic clozapine binds fibrinogen and affects fibrin formation. *Int J Biol Macromol.* 2020. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.
17. Wang Y., Gong Y., Liu Z., Fu Z., Xue Y., Huang G. Acute Bilateral Coronary Artery Thrombosis and Myocardial Infarction in a 25-Year-Old Man After Long-Term Oral Clozapine Treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2020; 40 (1): 84–86. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001156
18. Poudyal R., Lohani S. Clozapine Associated Pulmonary Embolism: Systematic Review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019; 9 (4): 300–304 PMID: 31528276 PMCID: PMC6735295 DOI: 10.1080/20009666.2019.1627848
19. Kim S.J., Gim M.S. Clozapine-related Paroxysmal Supraventricular Tachycardia: a Case Report. *East Asian Arch Psychiatry.* 2018; 28 (2): 68–70. PMID: 29921744
20. Akkaş M., Demir M.C. Clozapine related Ogilvie syndrome with fatal outcome. *Riv Psichiatr.* 2020; 55 (1): 53–56. DOI: 10.1708/3301.32720.
21. Every-Palmer S., Inns S.J., Grant E., Ellis P.M. Effects of Clozapine on the Gut: Cross-Sectional Study of Delayed Gastric Emptying and Small and Large Intestinal Dysmotility. *CNS Drugs.* 2019; 33 (1): 81–91. DOI: 10.1007/s40263-018-0587-4.
22. Williams A.M., Park S.H. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs.* 2015; 29 (2): 101–111 PMID: 25537107 DOI: 10.1007/s40263-014-0222-y
23. Bibily J., McCollum B., de Leon. Catatonia Secondary to Sudden Clozapine Withdrawal: A Case with Three Repeated Episodes a Literature Review. *Case Rep. Psychiatry.* 2017; 240: 27–30. DOI: 10.1155/2017/2402731
24. Reddy S.M., Khairkar P.H., Jajoo U. 70 hours of coma by clozapine intoxication. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2013; 25 (4): E22–23. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.12090221.
25. Bellissima B.L., Tingle M.D., Cicovic A., Alawami M., Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int. J. Cardiol.* 2018; 259: 122–129. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.091
26. Savvatis K., Mohiddin S.A. Clozapine-induced myocarditis: «Psychological» drug-induced myocarditis. *Int. J. Cardiol.* 2018; 259: 130–131. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.071
27. Datta T., Solomon A.J. Clozapine-induced myocarditis. *Oxf. Med. Case Reports.* 2018; 1: omx080. DOI: 10.1093/omcr/omx080
28. van Hevoort M., van Eijndhoven P., Schellekens A., Pop-Purcelleanu M., Kramers C., Batalla A. Delayed complications after severe clozapine intoxication: a case report. The pharmacokinetic profile of clozapine and its important role in the course of symptoms. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2019; 34 (5): 269–272. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000272.
29. Patteet L., Maudens K., Wille S., Blanckaert P., Neels H., Calle P. When clozapine appears at a dance event... *Acta Clin. Belg.* 2019; 14: 1–5. DOI: 10.1080/17843286.2019.1630068
30. Leung J.G., Nelson S., Takala C.R., Goren J.L. Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive case series. *Ann. Pharmacother.* 2014; 48 (6): 801–805. PMID: 24619948 DOI: 10.1177/1060028014526701
31. Ruan C.J., Zhen X.Y., Ge X.L., Wang C.Y., Guo W., Tang Y.L., Li W.B., de Leon J. Pneumonia Can Cause Clozapine Intoxication: A Case Report. *Psychosomatics.* 2017; 58 (6): 652–656. DOI: 10.1016/j.psych.2017.05.003
32. ten Bokum E.M., van de Oever H.L., Radstake D.W., Arbouw M.E. Clozapine intoxication due to cessation of smoking and infection. *Neth. J. Med.* 2015; 73 (7): 345–347. PMID: 26314718
33. Wicinski M., Welewiec M.M. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr. Opin. Hematol.* 2018; 25 (1): 22–28. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000391
34. Тоцилов В.А., Кушнир О.Н. Клозапин — препарат выбора для лечения больных с острыми психозами. *Социальная и клин. психиатрия.* 2011; 21 (2): 37–42.
35. Шигеев С.В., Иванова Н.А., Иванов С.В. Отравления клозапином: теоретические аспекты и судебно-медицинская оценка. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2013; 6: 41–46
8. Seeman P Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5 (1): 24–29. DOI: 10.1021/cn400189s. PMID: 24219174
9. Hermann B., Wetzel C.H., Pestel E., Zieglergänsberger W., Holsboer F., Rupprecht R. Functional antagonistic properties of clozapine at the 5-HT₃ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 225 (3): 957–960. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1278. PMID: 8780717
10. Dzielczapolski G., Menalled L.B., Savino M.T., Mora M., Stefano F.J., Gershanik O. Mechanism of action of clozapine-induced modification of motor behavior in an animal model of the «suicidal-off» phenomenon. *Mov. Disord.* 1997; 12 (2): 159–166. DOI: 10.1002/mds.870120205. PMID: 9087973
11. Dong E., Grayson D.R., Guidotti A., Costa E. Antipsychotic subtypes can be characterized by differences in their ability to modify GABAergic promoter methylation. *Epigenomics.* 2009; 1 (1): 201–211. DOI: 10.2217/epi.09.2.
12. Guidotti A., Grayson D.R. DNA methylation and demethylation as targets for antipsychotic therapy. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014; 16 (3): 419–429. PMID: 25364290 PMCID: PMC4214182 DOI: 10.31887/DCNS.2014.16.3/aguidotti
13. Guidotti A., Dong E., Tueting P., Grayson D.R. Modeling the molecular epigenetic profile of psychosis in prenatally stressed mice. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014; 128: 89–101. DOI: 10.1016/B978-0-12-800977-2.00004-8. PMID: 25410542
14. Seeman P Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5 (1): 24–29. DOI: 10.1021/cn400189s. PMID: 24219174
15. Vauquelin G., Bostoen S., Vanderheyden P., Seeman P Clozapine, atypical antipsychotics, and the benefits of fast-off D2 dopamine receptor antagonism. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2012; 385 (4): 337–372. DOI: 10.1007/s00210-012-0734-2
16. Gligorićević N., Vasović T., Lević S., Miljević Č., Nedić O., Nikolić M. Atypical antipsychotic clozapine binds fibrinogen and affects fibrin formation. *Int J Biol Macromol.* 2020. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.
17. Wang Y., Gong Y., Liu Z., Fu Z., Xue Y., Huang G. Acute Bilateral Coronary Artery Thrombosis and Myocardial Infarction in a 25-Year-Old Man After Long-Term Oral Clozapine Treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2020; 40 (1): 84–86. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001156
18. Poudyal R., Lohani S. Clozapine Associated Pulmonary Embolism: Systematic Review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019; 9 (4): 300–304 PMID: 31528276 PMCID: PMC6735295 DOI: 10.1080/20009666.2019.1627848
19. Kim S.J., Gim M.S. Clozapine-related Paroxysmal Supraventricular Tachycardia: a Case Report. *East Asian Arch Psychiatry.* 2018; 28 (2): 68–70. PMID: 29921744
20. Akkaş M., Demir M.C. Clozapine related Ogilvie syndrome with fatal outcome. *Riv Psichiatr.* 2020; 55 (1): 53–56. DOI: 10.1708/3301.32720.
21. Every-Palmer S., Inns S.J., Grant E., Ellis P.M. Effects of Clozapine on the Gut: Cross-Sectional Study of Delayed Gastric Emptying and Small and Large Intestinal Dysmotility. *CNS Drugs.* 2019; 33 (1): 81–91. DOI: 10.1007/s40263-018-0587-4.
22. Williams A.M., Park S.H. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs.* 2015; 29 (2): 101–111. PMID: 25537107 DOI: 10.1007/s40263-014-0222-y
23. Bibily J., McCollum B., de Leon. Catatonia Secondary to Sudden Clozapine Withdrawal: A Case with Three Repeated Episodes a Literature Review. *Case Rep. Psychiatry.* 2017; 240: 27–30. DOI: 10.1155/2017/2402731
24. Reddy S.M., Khairkar P.H., Jajoo U. 70 hours of coma by clozapine intoxication. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2013; 25 (4): E22–23. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.12090221.
25. Bellissima B.L., Tingle M.D., Cicovic A., Alawami M., Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int. J. Cardiol.* 2018; 259: 122–129. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.091
26. Savvatis K., Mohiddin S.A. Clozapine-induced myocarditis: «Psychological» drug-induced myocarditis. *Int. J. Cardiol.* 2018; 259: 130–131. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.071
27. Datta T., Solomon A.J. Clozapine-induced myocarditis. *Oxf. Med. Case Reports.* 2018; 1: omx080. DOI: 10.1093/omcr/omx080
28. van Hevoort M., van Eijndhoven P., Schellekens A., Pop-Purcelleanu M., Kramers C., Batalla A. Delayed complications after severe clozapine intoxication: a case report. The pharmacokinetic profile of clozapine and its important role in the course of symptoms. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2019; 34 (5): 269–272. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000272.
29. Patteet L., Maudens K., Wille S., Blanckaert P., Neels H., Calle P. When clozapine appears at a dance event... *Acta Clin. Belg.* 2019; 14: 1–5. DOI: 10.1080/17843286.2019.1630068
30. Leung J.G., Nelson S., Takala C.R., Goren J.L. Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive case series. *Ann. Pharmacother.* 2014; 48 (6): 801–805. PMID: 24619948 DOI: 10.1177/1060028014526701
31. Ruan C.J., Zhen X.Y., Ge X.L., Wang C.Y., Guo W., Tang Y.L., Li W.B., de Leon J. Pneumonia Can Cause Clozapine Intoxication: A Case Report. *Psychosomatics.* 2017; 58 (6): 652–656. DOI: 10.1016/j.psych.2017.05.003
32. ten Bokum E.M., van de Oever H.L., Radstake D.W., Arbouw M.E. Clozapine intoxication due to cessation of smoking and infection. *Neth. J. Med.* 2015; 73 (7): 345–347. PMID: 26314718
33. Wicinski M., Welewiec M.M. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr. Opin. Hematol.* 2018; 25 (1): 22–28. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000391
34. Тоцилов В.А., Кушнир О.Н. Клозапин — препарат выбора для лечения пациентов с острыми психозами. *Социальная и клин. психиатрия.* 2011; 21 (2): 37–42. [In Russ.]
35. Shigeev S.V., Ivanova N.A., Ivanov S.V. Clozapine poisoning: theoretical aspects and forensic-medical evaluation. *Sudebno-meditsinskaya ekspertisa.* 2013; 56 (6): 41–46. [In Russ.]

36. Лужников Е.А. Медицинская токсикология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 528–530
37. Слюндин Д.Г., Ливанов А.С., Анучин В.В., Бобринская И.Г. Криминальные отравления азалептином. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 4: 61–63.
38. Слюндин Д.Г., Ливанов А.С., Анучин В.В., Меркин А.Г., Бобринская И.Т., Тутова Е.В. Особенности психопатологических проявлений при криминальных отравлениях клозапином. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 3: 57–63
39. Clozaril (clozapine tablets) [product monograph] Dorval (QC): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc; 2014. Aug 19.
40. Голубев А.М., Сундуков Д.В., Чурилов А.А., Ершов А.В., Романова О.Л., Телипов И.Н. Клетки Пуркинье мозжечка при отравлении клозапином в сочетании с алкоголем экспериментальное исследование. *Судебная медицина*. 2019; 5 (4): 9–14. DOI: 10.19048/2411-8729-2019-5-4-9-14.
41. Ермохин П.Н. Гистопатология центральной нервной системы (под ред. А. П. Авцына). М. Медицина. 1969: 245.
36. Luzhnikov E.A. Medical toxicology. National guideline, Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 528–530. [In Russ.]
37. Slyundin D. G., Livanov A. S., Anuchin V. V., Bobrinskaya I. G. Criminal poisoning with azaleptin. *Anesthesiol. i reanimatol*. 2007; 4: 61–63. [In Russ.]
38. Slyundin D. G., Livanov A. S., Anuchin V. V., Merkin A. G., Bobrinskaya I. T., Tutova E. V. Features of psychopathological manifestations in criminal poisoning with clozapine. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010; 3: 57–63. [In Russ.]
39. Clozaril (clozapine tablets) [product monograph] Dorval (QC): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc; 2014. Aug 19.
40. Golubev A.M., Sundukov D.V., Churilov A.A., Ershov A.V., Romanova O.L., Telipov I.N. Purkinje cells of the cerebellum in clozapine and clozapine ethanol poisoning (experimental research). *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2019; 5 (4): 9–14. [In Russ.] DOI: 10.19048/2411-8729-2019-5-4-9-14.
41. Ermokhin P.N. Histopathology of the Central nervous system (ed. by A. P. Avtsyn). M. Medicine. 1969: 245 [In Russ.]

Поступила 30.08.20

Received 30.08.20

Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком

М. А. Магомедов^{1,2}, Т. Г. Ким¹, С. В. Масолитин¹,
А. В. Яралян¹, Е. Ю. Калинин¹, В. М. Писарев^{3,4}

¹ Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова, Департамент здравоохранения г. Москвы, Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8.

² НИИ клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

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

Use of Sorbent Based on Hypercrosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer With Immobilized LPS-Selective Ligand In Hemoperfusion For Treatment of Patients With Septic Shock

Marat A. Magomedov^{1,2}, Timur G. Kim¹, Sergei V. Masolitin¹,
Artur V. Yaralian¹, Evgeny Yu. Kalinin¹, Vladimir M. Pisarev^{3,4}

¹ Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Department of Health, 8 Leninsky Prospect, 119049 Moscow, Russia

² Research Institute of Clinical Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russia

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

⁴ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya Str., 111123 Moscow, Russia

Для цитирования: М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, С. В. Масолитин, А. В. Яралян, Е. Ю. Калинин, В. М. Писарев. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 31–53. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-31-53>. [На русск. и англ.]

For citation: Marat A. Magomedov, Timur G. Kim, Sergei V. Masolitin, Artur V. Yaralian, Evgeny Yu. Kalinin, Vladimir M. Pisarev. Use of Sorbent Based on Hypercrosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer with Immobilized LPS-Selective Ligand in Hemoperfusion for Treatment of Patients With Septic Shock. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (6): 31–53. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-31-53>. [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: оценка безопасности и определение возможности применения гемосорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным липополисахарид (ЛПС)-селективным лигандом, предназначенного для удаления из кровотока эндотоксинов, для лечения пациентов с септическим шоком.

Материалы и методы. Девяти пациентам (средний возраст 58 лет, 5 мужчин и 4 женщины, начальные значения медиан для APACHE II 28 баллов, для SOFA 10 баллов) с подтвержденной грам-негативной бактериальной инфекцией и септическим шоком (СЕПСИС-3, 2016) проводили ЛПС-селективную гемоперфузию (ЛСГ) с помощью колонки с сорбентом на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в течение 6 часов с последующей продленной вено-венозной гемодиализацией. До ЛСГ (день 0), сразу после нее, через сутки после ее окончания (день 1) и ежедневно на протяжении последующих 4-х суток определяли показатели гемодинамики, оксигенации, органной недостаточности, содержание лейкоцитов, прокальцитонина, С-реактивного белка, биохимические показатели.

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

Результаты. Проведение ЛСГ приводило к быстрому снижению активности эндотоксина (ЕАА тест), более чем двукратному уменьшению содержания интерлейкина-1 (иммуноферментный тест) в плазме крови. По окончании процедуры снижалась концентрация лактата в плазме крови, доходя до нормальных значений на 3-е сутки, восстанавливались до нормальных значения pH на 1–2-е сутки. Потребность в норэпинефрине быстро снижалась и полностью прекращалась на 1–3-е сутки, что соответствовало восстановлению значений среднего артериального давления. Значения индекса оксигенации $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ значительно повышались через сутки, значения медианы 300 удерживались на протяжении всех последующих дней наблюдения. Проведение ЛСГ обеспечивало быстрое, в течение первых суток, снижение показателей по шкалам APACHE II и SOFA, в то время как показатели острой почечной недостаточности (содержание мочевины и креатинина) градуально снижались вплоть до нормальных значений к 5-му дню. Проведение ЛСГ не приводило к изменению ненарушенных показателей системы свертывания (протромбина, фибриногена, МНО). В течение первых суток после процедуры наблюдали кратковременное 1,5-кратное снижение содержания тромбоцитов с последующим восстановлением на 2–3-и сутки у большинства пациентов. Двое пациентов, отличающихся до лечения от остальных пациентов наиболее высокими значениями оценки по шкале APACHE II (выше 30), по показателям АЧТВ (свыше 40) и значениям активности эндотоксина в тесте ЕАА (свыше 0,9), погибли на 4-й и 8-й дни лечения. Остальные пациенты живы, с клиническим улучшением по всем показателям.

Заключение. Результаты проведения экстракорпорального очищения крови с помощью колонки с сорбентом на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом указывают на высокий терапевтический потенциал примененного метода и обосновывают необходимость проведения расширенных клинических исследований с целью оценки эффективности его использования в клинической практике ОРИТ для снижения высокой летальности пациентов с септическим шоком.

Ключевые слова: гемосорбция; вено-венозная гемодиафильтрация; экстракорпоральное удаление ЛПС; септический шок; сверхсшитый стирол-дивинилбензольный сополимер

Конфликт интересов. Авторы не получали от АО Эфферон или аффилированных с ним компаний финансовых или иных средств и заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной работы.

Summary

Aim of the study: to evaluate safety and feasibility of clinical use of an extracorporeal blood adsorber based on a hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized lipopolysaccharide (LPS)-selective ligand designed to remove endotoxins from the bloodstream to treat patients with septic shock.

Materials and methods. Nine patients (mean age 58 years, 5 men and 4 women, initial median APACHE II score 28 points, SOFA score 10 points) with confirmed Gram-negative bacterial infection and septic shock (SEPSIS-3, 2016) underwent LPS-selective hemoperfusion using an extracorporeal blood adsorber based on a hypercrosslinked styrene divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand for 6 hours, followed by prolonged veno-venous hemodiafiltration. Before the hemoperfusion (day 0), immediately after it, a day after its end (day 1) and once daily for the next 4 days we assessed the hemodynamic parameters, oxygenation, organ failure signs, white blood cell count, procalcitonin, C-reactive protein, clinical chemistry parameters.

Results. Hemoperfusion resulted in a rapid decrease in the endotoxin activity (EAA test), more than twofold decrease in plasma level of interleukin-1 (immunoenzyme test). At the end of the procedure, the plasma lactate level decreased to normal values by day 3, pH values restored to normal within 1–2 days. The noradrenaline requirement rapidly decreased and completely resolved within 1–3 days, which corresponded to the restoration of mean blood pressure values. The values of the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oxygenation index increased significantly after 24 hours, and the median values of 300 were maintained during all subsequent days of observation. During the first day, hemoperfusion caused a rapid decline in APACHE II and SOFA scores, while acute renal failure (estimated by urea and creatinine levels) resolved gradually by day 5. The hemoperfusion did not affect the unchanged coagulation parameters (prothrombin, fibrinogen, INR). During the first day after the procedure, we observed a short-term 1.5-fold decrease in platelet count with subsequent recovery by days 2–3 in most patients. Two patients, both differing from the rest of the patients prior to treatment in the highest values of APACHE II score (above 30), APTT (above 40) and endotoxin activity in EAA test (above 0.9), died on the 4th and 8th days of treatment. The rest of the patients survived, with clinical improvement in all parameters.

Conclusion. The results of extracorporeal blood purification using Efferon LPS extracorporeal blood adsorber indicate a high therapeutic potential of the method and suggest the need for extended clinical trials to assess its clinical efficacy in ICU to reduce the high mortality in patients with septic shock.

Keywords: hemoadsorption; veno-venous hemodiafiltration; extracorporeal LPS clearance; septic shock; hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer

Conflict of interests. The authors did not receive any financial or other support from Efferon JSC and affiliated companies. The authors declare no conflict of interest in this study.

Введение

Сепсис, согласно последнему консенсусному определению (SEPSIS-3, 2016), является патологическим состоянием, характеризующимся наличием жизнеугрожающей органной недостаточности, наступившей в результате нарушенной регуляции ответа организма на инфекцию [1–3]. Сепсис продолжает оставаться основной причиной летальности в отделениях реанимации и интенсивного лечения практически в любой стране мира.

В 2017 г. ВОЗ объявила сепсис глобальным приоритетом в здравоохранении [4]. Недавний анализ 109 миллионов официальных свидетельств о смерти, выданных в мире в 2017 г., выявил, что смертность пациентов с сепсисом, диагностированным по критериям SEPSIS-3, достигала 11 миллионов, что составляло 19,7% всех регистрируемых в год смертных случаев [5]. Иными словами, каждый пятый погибший в мире имел признаки сепсиса согласно последнему определению этого критического состояния.

Наибольшая летальность при сепсисе связана с развитием септического шока (СШ) [1, 6–9]. Под СШ понимают состояние сепсиса (по критериям SEPSIS-3, 2016), сопровождаемое выраженными гемодинамическими, клеточными и метаболическими расстройствами, с более высоким риском развития летального исхода, чем сепсис без проявлений шока [10, 11]. В среднем СШ обнаруживают с частотой 8,3–10,4% среди пациентов ОРИТ, а летальность, по последним оценкам, составляет 38–50% [6, 12–14] и даже выше [15], превышая 50–80% при такой коморбидности, как сахарный диабет [16].

Успехи в лечении септического шока традиционно связываются с адекватной вазопресорной, антибактериальной, противошоковой терапией, включающей инотропную поддержку [17–19]. Вместе с тем, такие факторы как множественная антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий [10, 21], изменения микробиоты кишечника и связанного с ней профиля бактериальных метаболитов, выходящих в циркуляцию и участвующие в патогенезе сепсиса [22], другие продукты бактерий — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (структуры PAMP) и индуцированные ими цитокины, эндотоксины бактерий [23, 24], в наибольшей степени способствующие развитию полиорганной недостаточности (ПОН) [25] — в настоящее время рассматриваются как новые мишени, которые необходимо учитывать при разработке эффективных средств противодействия последствиям септического шока.

Учитывая ключевую роль бактериальных эндотоксинов в патогенезе септического шока и отсутствие значимой тенденции в снижении

Introduction

Sepsis, according to the latest consensus definition (SEPSIS-3, 2016), is a disease characterized by life-threatening organ failure resulting from a disordered regulation of the body's response to infection [1–3]. Sepsis continues to be the leading cause of death in intensive care units in almost any country in the world.

In 2017, WHO declared sepsis a global health care priority [4]. A recent analysis of 109 million official global death certificates issued in 2017 found that 11 million patients diagnosed with sepsis under the SEPSIS-3 criteria died, representing 19.7% of all reported deaths per year [5]. In other words, one in five people who died globally had signs of sepsis according to the latest definition of this critical condition.

The highest mortality rate in sepsis is associated with the development of septic shock (SS) [1, 6–9]. Septic shock is defined as sepsis (according to the criteria of SEPSIS-3, 2016) accompanied by severe hemodynamic, cellular and metabolic disorders, with a higher risk of fatal outcome than sepsis without shock [10, 11]. On average, SS is detected with a frequency of 8.3–10.4% among ORIT patients, and its mortality, according to recent estimates, reaches 38–50% [6, 12–14] and even higher [15], exceeding 50–80% with such comorbidity as diabetes mellitus [16].

Success in treating septic shock is traditionally associated with adequate vasopressor, antibacterial, and anti-shock therapy, including inotropic support [17–19]. At the same time, such factors as multiple antibiotic resistance of Gram-negative bacteria [10, 21], changes in the intestinal microbiota and associated profile of bacterial metabolites entering circulation and participating in the pathogenesis of sepsis [22], other bacterial products such as pathogen-associated molecular patterns (PAMP structures) and cytokines induced by them, bacterial endotoxins [23, 24] contributing most to the multiorgan failure [25], nowadays are considered as new targets for developing effective mtools of controlling the septic shock sequelae.

Taking into account the key role of bacterial endotoxins in the pathogenesis of septic shock and the absence of a significant trend for reducing mortality in response to the medication treatment [26–29], increasing interest is being focused on extracorporeal methods of clearing the endotoxins and inflammatory immune mediators from the bloodstream [30–32]. Such methods are designed to reduce the levels of pathogenetically significant molecules in the systemic circulation down to less critical values at least for a certain period of time in order to enable the immune system and antibiotics to reduce the bacterial load and the production of new endotoxin molecules [33–45].

летальности при применения лекарственной терапии [26–29], возрастающий интерес уделяется экстракорпоральным методам удаления эндотоксинов и воспалительных медиаторов иммунного ответа из кровотока [30–32]. Такие методы призваны снизить в системном кровотоке содержание патогенетически значимых для жизнеугрожающих состояний молекул до менее критичных значений хотя бы на определенное время, чтобы дать возможность иммунной системе и антибиотикам обеспечить снижение бактериальной нагрузки, а значит — и продукции новых молекул эндотоксина [33–35].

Перспективными являются применяемые и разрабатываемые методы селективной сорбции молекул эндотоксина из кровяного русла [36–41], обеспечивающие на ранних этапах развития патологического процесса прерывание активируемого ими каскада провоспалительных реакций клеток врожденного иммунитета, приводящих к развитию органной дисфункции. Мета-анализ, проведенный по данным клинических исследований применения картриджа Toraymyxin PMX-20R, содержащего иммобилизованный Полимиксин Б для связывания бактериального липополисахарида (ЛПС), как наиболее изученного эндотоксина, в комбинации с обменом плазмы позволил связать использование ЛПС-селективной гемоперфузии со снижением летальности септических пациентов [42]. Опыт клинического применения селективной гемоперфузии с использованием Полимиксин Б-содержащих картриджей в России также подтвердил эффективность этого метода [43, 44].

Вместе с тем, место ЛПС-селективной гемоперфузии в терапии сепсиса до сих пор точно не определено [45–47]. Мультицентровое рандомизированное исследование в США EUPHRATES выявило клиническую эффективность селективной сорбции эндотоксина при использовании колонок Toraymyxin по показателю выживаемости среди пациентов с уровнем биологической активности эндотоксина от 0,6 до 0,9 единиц: относительный риск летального исхода был снижен на 30% [48–49]. Исследования продолжаются в текущем году в рамках нового многоцентрового исследования Tigris в США, использующего те же критерии для набора пациентов [50].

Недавно сообщалось о первом клиническом опыте использования колонки нового поколения — Эфферон ЛПС для успешного лечения пациента с сепсисом [51]. Эта колонка содержит мультимодальный сорбент на основе свёрнутого стирол-дивинилбензолного сополимера [52, 53] с ковалентно иммобилизованным лигандом к домену липида А молеку-

The methods used and developed with respect to selective adsorption of endotoxin molecules from the bloodstream [36–41] are promising. They provide, at early stages of the disease, interruption of the pro-inflammatory cascade initiated by inborn immune cells and causing organ dysfunction. The meta-analysis including clinical studies of the Toraymyxin PMX-20R cartridge containing immobilized Polymixin B to bind bacterial lipopolysaccharide (LPS), as the most studied endotoxin, in combination with plasma exchange, made it possible to build a clinical «bridge» between the use of LPS-selective hemoperfusion and reduced mortality in septic patients [42]. The clinical experience with selective hemoperfusion using Polymixin B-containing cartridges in Russia also confirmed the clinical efficacy of this method [43, 44].

At the same time, the place of LPS-selective hemoperfusion in sepsis therapy is still not clearly defined [45–47]. The US-based multicenter randomized trial EUPHRATES revealed the clinical efficacy of selective endotoxin sorption using Toraymyxin columns with respect to the survival rate among patients with endotoxin biological activity level from 0.6 to 0.9 units: the relative risk of death was reduced by 30% [48–49]. Research is still ongoing this year as part of a new Tigris multicenter study in the United States that uses the same criteria for patient recruitment [50].

Recently, the first clinical experience of using a new generation of Efferon LPS medical device for successful treatment of a patient with sepsis has been reported [51]. This extracorporeal adsorber contains a multimodal sorbent based on a hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer [52, 53] with a covalently immobilized ligand to the Lipid A domain of LPS molecule [39, 40, 54]. The combination of a porous matrix containing mesopores and ligand provides selective and simultaneous action of the adsorbent on two types of dissimilar therapeutic targets (cytokines and endotoxins, respectively) [38, 55]. The aim of the study was to evaluate the safety and clinical eligibility of a novel medical device based on a hypercrosslinked styrene divinylbenzene copolymer with an immobilized LPS-selective ligand designed to remove endotoxins from the bloodstream for treatment of patients with septic shock.

Materials and Methods

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration after obtaining the approval of the Clinic's Ethics Committee. The study included 9 surgical patients with clinical signs of septic shock (SEPSIS-3, 2016) who were admitted to the intensive care unit (ICU) in 2020. The decision to use the sorbent in a particular patient was made by the attending doctor with the participation of a medical consultant team in accordance with clinical indications. The criteria for patient inclusion

лы ЛПС [39, 40, 54]. Сочетание пористой матрицы, содержащей мезопоры, и лиганда обеспечивает избирательное воздействие сорбента сразу на два типа разнородных терапевтических мишеней (эндотоксины и цитокины) [38, 55].

Цель работы — оценка безопасности и определение возможности применения гемосорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом, предназначенного для удаления из кровотока эндотоксинов, для лечения пациентов с септическим шоком.

Материал и методы

Исследование провели в соответствии с Хельсинкской декларацией после получения разрешения Этического комитета клиники. В исследование включили 9 пациентов хирургического профиля с клиническими признаками септического шока (СЕПСИС-3, 2016), поступивших в отделение реаниматологии и интенсивного лечения (ОРИТ) в 2020 г. Решение о применении сорбента конкретному пациенту принимал лечащий доктор с участием консилиума врачей в соответствии с клиническими показаниями. Критериями включения пациентов в исследование было наличие одновременно следующих клинико-лабораторных признаков септического шока согласно СЕПСИС-3 (2016) [1–3]: (1) обнаружение грам-отрицательных возбудителей в посеве крови; или локализация очага инфекции, предполагающая наличие грам-отрицательных возбудителей; или подозреваемая инфекция, о которой можно было судить по состоянию пациента, наличию минимум двух критериев системной воспалительной реакции и концентрации прокальцитонина (ПКТ) ≥ 2 нг/мл, (2) тяжесть органной дисфункции, оцениваемой по шкале Sepsis-related Organ failure Assessment (SOFA) > 4 баллов как результат явной или предполагаемой инфекции; (3) необходимость в применении вазопрессорной поддержки после введения жидкостей для поддержания среднего артериального давления не менее 65 мм рт. ст. и содержание лактата в сыворотке крови > 2 ммоль/л (дополнительно, для диагноза септического шока). С учетом данных EUPHRATES об эффективности ЛПС-специфической гемосорбции для пациентов с определенным уровнем активности эндотоксина согласно ЕАА теста, дополнительным критерием явилось наличие активности эндотоксина выше 0,6 ед., определяемой в ЕАА тесте [48, 49].

Критериями исключения являлись: терминальное состояние, продолжающееся внутреннее кровотечение или высокий риск его развития, тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка $< 25\%$), декомпенсированная печеночная недостаточность, масса тела меньше 20 кг, возраст < 18 или > 75 лет. Определение острой почечной недостаточности проводили в соответствии с рекомендациями «Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек» (KDIGO) [56]. У всех пациентов верифицировали очаг инфекции, выполнили оперативное лечение (санация) и продолжили

were the following clinical and laboratory signs of septic shock according to SEPSIS-3 (2016) [1–3]: (1) Gram-negative agents in the blood; or detection of an infection focus suggesting Gram-negative agents; or suspected infection based on patient condition, presence of at least two criteria for a systemic inflammatory response and procalcitonin (PCT) level ≥ 2 ng/ml; (2) severity of organ dysfunction assessed on a Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) scale > 4 points as a result of an evident or suspected infection; (3) need for vasopressor support after administration of fluids to maintain an average blood pressure of at least 65 mmHg. (3) the need for vasopressor support after administration of fluids to maintain average blood pressure of at least 65 mmHg and lactate level in serum > 2 mmol/l (optional, for diagnosis of septic shock). Taking into account EUPHRATES data on the efficacy of LPS-specific hemisorption for patients with a predefined level of endotoxin activity according to EAA test, an additional criterion was the endotoxin activity exceeding 0.6 units according to EAA test [48, 49].

The criteria for exclusion were terminal condition, ongoing internal bleeding or high risk of bleeding, severe heart failure (left ventricular ejection fraction $< 25\%$), decompensated liver failure, body weight less than 20 kg, age < 18 or > 75 years. The diagnosis of acute renal failure was made in accordance with the «Kidney Disease Improving Global Outcomes» (KDIGO) guidelines [56]. The focus of infection was verified in all patients, surgical treatment (lavage/debridement) was carried out and comprehensive intensive care was continued in accordance with international guidelines for treatment of sepsis and SS (2016) [20].

Laboratory diagnosis. Complete blood count was performed to all patients twice a day using a Drew D-3 hematology analyser (Drew Scientific, UK). Hemoglobin, red blood cells, white blood cells and hematocrit were quantified using spectrophotometry and conductometry methods. The WBC differential was determined by a unified method with blood smear staining and visual examination using light microscopy («Olympus»). The coagulation study was performed once a day on a «Destiny Plus» automatic coagulometer (Ireland), where the levels of fibrinogen, APTT, INR, prothrombin index and prothrombin time were measured using a standardized clotting method. Blood clinical chemistry testing was carried out once a day on the Dimension X-pand biochemical analyzer (USA) using standard photometric, kinetic, colorimetric, spectrophotometric and luminometric methods to determine a series of parameters (total protein, albumin, creatinine, urea, ALT, AST, AP, LDH, CPK, CRP, amylase, PCT). Measurement of electrolytes, metabolites, gases and blood oximetry (pH, pO₂, pCO₂, ctO₂, sO₂, p50, SBC, SBE, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻, lactate, THb, O₂Hb, COHb, MetHb, RHb, HHb) was performed on the «ABL-835 FLEX» analyzer (Denmark) using a standardized potentiometer with Siemens reagents (USA).

Endotoxin Activity Assay Kit (EAA TM) (Spectral Medical Inc., Canada; Certificate No. FSZ 2009/04982) was used to determine endotoxin activity (EAA) using chemiluminescent rapid test and immunodiagnostic reagent set according to the manufacturer's protocol. The plasma IL-1 β level was measured using immunoenzyme assay by the commercial INVITRO medical laboratory.

SOFA and APACHE II scales were used for comprehensive assessment of clinical status and risk of adverse outcomes. In the course of treatment, adverse re-

проведение комплексной интенсивной терапии в соответствии с международными рекомендациями по лечению сепсиса и СШ, 2016 г. [20].

Лабораторная диагностика.

Ежедневно 2 раза в сутки пациентам определяли клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Drew D-3 (Drew Scientific, Великобритания). С помощью методов спектрофотометрии и кондуктометрии количественно определяли содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, а также гематокрит. Лейкоцитарную формулу определяли унифицированным методом с окраской мазков крови и визуальным мониторингом с помощью световой микроскопии («Olympus»). Показатели коагулограммы определяли раз в сутки на автоматическом коагулометре «Destiny Plus» (Ирландия), оценивая содержание фибриногена, АЧТВ, МНО, ПТИ, ПТВ. Биохимическое исследование крови проводили раз в сутки на биохимическом анализаторе «Dimension X-pand» (США), используя унифицированные фотометрические, кинетические, колометрические, спектрофотометрические и люминесцентрические методы для определения серии показателей (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, КФК, СРБ, амилаза, РСТ). Определение электролитов, метаболитов, газов и оксиметрию крови (рН, рО₂, рСО₂, сtО₂, SO₂, р50, SBC, SBE, К⁺, Na⁺, Са²⁺, Cl⁻, лактат, ТНб, О₂Нб, СОНб, MetHb, RHb, HHb) проводили на анализаторе «ABL-835 FLEX» (Дания) с помощью унифицированного метода потенциометрическим способом с использованием реактивов фирмы «Siemens» (США).

Активность эндотоксина (ЕАА) определяли с помощью хемилюминесцентного экспресс-теста и набора иммунодиагностических реагентов Endotoxin Activity Assay Kit (ЕАА ТМ) (Spectral Medical Inc., Канада; Удостоверение №ФСЗ 2009/04982) согласно протоколу производителя. Исследование интерлейкина 1β в плазме пациентов было выполнено на коммерческой основе с помощью иммуноферментного анализа медицинской компанией «ИНВИТРО».

Для интегральной оценки клинического статуса и риска неблагоприятного исхода пациентов использовали шкалы SOFA и APACHE II. В процессе лечения оценивали нежелательные реакции в ходе проведения процедур и окончательные результаты пребывания в клинике (длительность пребывания в ОРИТ и стационаре, 28-дневная летальность).

Методика проведения ЛПС-селективной гемоперфузии и вено-венозной гемодиализации. Сорбцию с помощью колонки Эфферон ЛПС проводили госпитализированным пациентам, характеризовавшимся нестабильной гемодинамикой, с четко выявляемыми признаками септического шока согласно СЕПСИС-3 (2016), в течение первых часов после диагноза септического шока. Процедуры осуществляли на аппарате «MultiFiltrate» (Fresenius) по вено-венозному контуру. Перед процедурой через колонку пропускали 3 л стерильного физиологического раствора, содержащего 10 000 ед. гепарина в режиме «на слив», далее в течение 15–20 мин 0,4–0,5 л изотонического раствора хлорида натрия с 5 000 ед. гепарина перфузировали в режиме рециркуляции. Подключение системы осуществляли одномоментно, перфузию крови проводили

actions during the procedures and final outcome of the hospital stay (duration of stay in ICU and other departments, 28-day mortality) were assessed.

Technique of LPS-selective hemoperfusion and veno-venous hemodiafiltration.

Hemoperfusion through the Efferon LPS adsorber was performed in hospitalized patients with unstable hemodynamic parameters, obvious signs of septic shock according to SEPSIS-3 (2016), during the first hours after making the diagnosis of septic shock. The procedures were performed on MultiFiltrate (Fresenius) machine along the veno-venous bypass. Before the procedure 3 liters of sterile normal saline solution with 10,000 IU heparin were passed through the adsorber in the «drain» mode, then 0.4–0.5 liters of sodium chloride isotonic solution with 5,000 IU heparin were perfused in the recirculation mode for 15–20 minutes. Blood perfusion was carried out from bottom to top at the rate of 100–150 ml/min. The blood perfusion amount was 4–6 circulating blood volumes (CBV). Blood was stabilized with heparin 300–500 IU/h. The average time of hemoperfusion system operation was 4–6 hours. The central vein (double lumen catheter) was used for vascular access. After LPS-selective hemoperfusion procedure, continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) was performed on MultiFiltrate (Fresenius) machine. Replacement flow rate was 30–50 ml/kg/h with blood flow rate 200–250 ml/min, with ultrafiltration rate 50–150 ml/h. Replacement solutions «MultiBig 4» with a volume of 5000 ml were used. The criteria for treatment initiation were acute renal failure 2 KDIGO, non-controllable metabolic acidosis with pH < 7.1, hyperkalemia > 8.0 mmol/l, oliguria < 20 ml/hour [54]. Blood was stabilized with heparin 500–1000 IU/h.

Statistical analysis. Statistical analysis of research data was carried out using descriptive statistics and statistical criteria in the environment of Microsoft Excel 2016 spreadsheet with XLStat add-in software. The test for normal distribution of paired variable changes before and after hemosorption was performed for each data group using the Shapiro-Wilk test, the hypothesis of normal distribution was rejected at $P < 0.05$. To assess the statistical significance of differences between groups, in distribution differing from the normal, the bilateral Wilcoxon test for paired samples or Mann–Witney test for independent groups were used. In normal distribution of paired variable changes in groups, the significance of differences was assessed using the Student's paired bilateral t -criterion. The value of $P < 0.05$ was taken as the cutoff value for statistical significance. When comparing groups by categories of treatment outcome «survived-dead» in the group of patients undergoing hemosorption and the group of patients with abdominal sepsis who did not get hemosorbents (control sample), the exact Fisher's test and the calculation of sample power adequacy at $\alpha = 0.05$ were used (SigmaPlot 12.5, Systat Software, USA). The Fisher test was also used to compare the percentage of abdominal sepsis and the sex distribution between the above-mentioned groups of patients (table 2).

Results and Discussion

The demographic profile and key baseline clinical parameters are presented in table 1.

All patients (four women and five men, mean age 58 years, 31 to 76 years) were diagnosed with

снизу вверх со скоростью 100–150 мл/мин. Объем перфузии крови составлял 4–6 объемов циркулирующей крови (ОЦК). Стабилизацию крови осуществляли гепарином в дозе 300–500 ЕД/час. Среднее время работы гемоперфузионной системы составило 4–6 часов. В качестве сосудистого доступа использовали центральную вену (2-просветный катетер). После проведения процедуры ЛПС-селективной гемоперфузии проводили процедуру продленной вено-венозной гемодиализации (continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF) на аппарате «MultiFiltrate» (Fresenius). Потоки замещения составляли 30–50 мл/кг/час со скоростью кровотока 200–250 мл/мин, с ультрафильтрацией от 50–150 мл/час. Растворы замещения «MultiBig 4» объемом 5000 мл. Критериями начала служили острая почечная недостаточность II ст. (KDIGO), некорректируемый метаболический ацидоз с $\text{pH} < 7,1$, гиперкалиемия более 8,0 ммоль/л, олигурия < 20 мл/час [54]. Стабилизацию крови осуществляли гепарином в дозе 500–1000 ЕД/час.

Статистические методы. Статистическую обработку данных проводили с использованием методов описательной статистики и статистических критериев в среде электронной таблицы Microsoft Excel 2016 с надстройкой XLStat. Тест на нормальность распределения парных изменений величин, до и после применения гемосорбентов, проводили для каждой группы данных с помощью теста Шапиро-Уилка, гипотезу о нормальности распределения отвергали при $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости различий между группами, в случае распределения, отличающегося от нормального, использовали парный двухсторонний тест Уилкоксона или тест Манна-Уитни для независимых групп. В случае нормального распределения парных изменений величин в группах, значимость различий оценивали по парному двухстороннему t -критерию Стьюдента. За величину статистической значимости изменения показателей было принято значение $p < 0,05$. При сравнении групп по категориям исхода лечения «выжили-умерли» в группе пациентов, подвергшихся гемосорбции, и группе пациентов с абдоминальным сепсисом, при лечении которых гемосорбенты не применяли (контрольная выборка), использовали точный тест Фишера (SigmaPlot 12.5, Systat Software, США). Тест Фишера использовали и для сравнения доли абдоминального сепсиса и распределения полов между приведенными группами пациентов (табл. 2).

Результаты и обсуждение

Профиль демографических и ключевых базовых клинических показателей представили в табл. 1.

У всех пациентов (4 женщины и 5 мужчин, средний возраст 58 лет, от 31 года до 76 лет) был поставлен диагноз септического шока, поскольку их состояние отвечало критериям септического шока согласно СЕПСИС-3 (2016). Длительность искусственной вентиляции легких — от 6 до 16 дней (среднее значение 9,9 дней).

Динамика клинических и клинико-лабораторных показателей в ходе лечения пред-

septic shock because their condition met the criteria for septic shock according to SEPSIS-3 (2016). Duration of mechanical lung ventilation was from 6 to 16 days (average 9.9 days).

Changes in clinical and laboratory parameters during the treatment are presented in fig. 1–6. The days of observations were plotted along the horizontal axis; for adequate assessment of changes in parameters, they were measured twice during the first day of extracorporeal treatment: immediately before the use of Efferon LPS columns (point 0) and at the beginning of the first hemosorption. Subsequently, measurements were made every day for five days (days 1, 2, 3, 4 and 5).

Due to the development of septic shock, the blood pressure in patients was maintained with noradrenaline for an average of 2.5 days — from 26 to 116 hours (table 1).

On average, patients stayed in ICU for 8.1 days, in the hospital — 18.1 days. For the purpose of the analysis, the whole sample was divided into 3 groups, which were equal in number of patients, but differed in age: below 55 years old (group 1), from 55 to 68 years old (group 2) and older than 68 years old (group 3). As it can be seen from table 1, 2 out of 9 patients with septic shock, females from the oldest group (group 3, 68–76 years old), did not survive, the death was recorded early, on days 4 and 8, despite the maximum inotropic support in these patients which had been provided for 92–114 hours (table 1).

Infection in all patients with septic shock was confirmed by obtaining the bacterial culture in all 9 patients. fig. 1 shows the data characterizing the rate of culturing the opportunistic bacteria from biological samples of patients (bronchoalveolar lavage, urine, abdominal fluid, blood).

As it can be seen from the figure 1, *K. pneumonia* (9 patients) was the most frequent agent, *A. baumannii* and *E. coli* were in the second place (5 patients), the growth of *P. aeruginosa* and *E. fecalis* was much less common (1 case each). Other microorganisms, *Proteus* spp and *Candida albicans*, were isolated in one and two patients, respectively.

Shock-reversing effect of LPS-selective hemosorption. Changes in parameters indicating shock are presented in fig. 2, *a*. As it can be seen from fig. 2, *a*, after the hemosorption procedure, the mean blood pressure (MBP) increased considerably, practically reaching normal values in most patients the next day.

At the same time, the dose of inotropic drugs decreased gradually due to the reduced requirement for their administration (fig. 2, *b*). The increased lactate level during the day decreased significantly, however, remaining above 2 mmol/L in several surviving patients on the second day after LPS-selective hemoperfusion, too (fig. 2, *c*). However, on the 3rd day lactate was found to be elevated only in two pa-

Таблица 1. Основные демографические и клинические параметры пациентов.
Table 1. Main demographic and clinical parameters of patients.

Patient, no.	Age	Age group	Gender	MVL, days	Inotropic support, hrs	Acidosis, hrs	Days in ICU	Hospital, days	28-day survival
8	31	1	M	14	27	30	14	24	1
2	38	1	M	10	68	70	8	23	1
1	52	1	M	7	28	43	5	18	1
6	56	2	M	7	41	23	5	17	1
3	63	2	F	13	87	78	11	28	1
5	66	2	M	15	53	44	13	27	1
4	68	3	F	8	114	68	8	8	0
7	76	3	F	4	92	92	4	4	0
9	75	3	F	7	26	22	5	14	1
Average	58.3	NA	NA	9.9	59.6	52.2	8.1	18.1	NA
Median	63.0	NA	NA	10.0	53.0	44	8.0	18.0	NA
SD	15.7	NA	NA	3.4	32.4	25.6	3.8	8.3	NA
SE	5.2	NA	NA	1.1	10.8	8.5	1.3	2.8	NA
Range	31-76		NA	6-15	26-114	22-92	4-14	4-28	NA

Note. NA — not applicable.

Примечание. Patient, no. — пациент, №; age — возраст; age group — возрастная группа; gender — пол; M (male) — мужской; F (female) — женский; MLV (mechanical lung ventilation) — искусственная вентиляция легких; days — дней; inotropic support — инотропная поддержка, hrs — часов; acidosis — длительность ацидоза; in ICU — пребывание в ОРИТ; hospital — продолжительность госпитализации; 28-day survival — выживаемость в течение 28 дней; average — среднее; median — медиана; SD (standard deviation) — стандартное отклонение; SE (standard error) — ошибка средней; range — размах значений; NA — (not applicable) — не применимо.

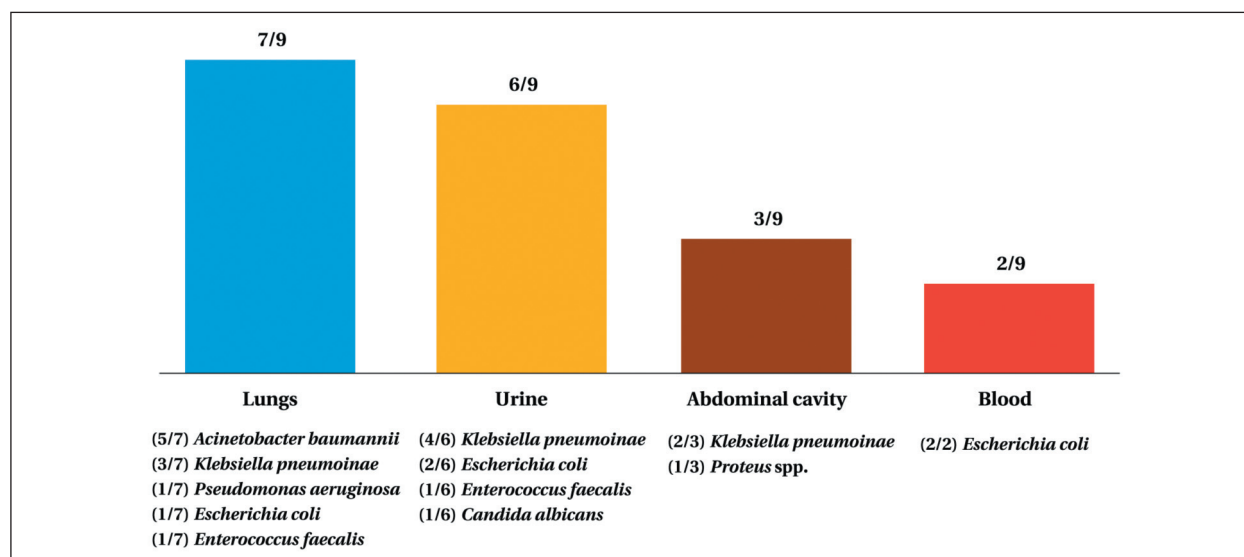


Рис. 1. Рост бактерий, выделенных при микробиологическом исследовании пациентов с септическим шоком.
Fig. 1. Growth of bacteria isolated in microbiological testing of patients with septic shock.

Note. The growth of bacteria isolated in microbiological testing of patients with septic shock. On the horizontal axis, the sources of samples are indicated, and above the columns, the ratio of patients with bacteria isolated from a specific source to the total number of patients with isolated microorganisms. Isolated microorganisms are shown below the columns (ratio of isolated bacteria to the total number of microbiological studies of a specific source is shown in brackets).

Примечание. Lungs — легкие; urine — моча; abdominal cavity — брюшная полость; blood — кровь. По оси абсцисс указаны источники получения образцов, над столбцами — отношение пациентов, у которых из данного источника выделены бактерии, к общему числу пациентов с выделенными микроорганизмами. Под столбцами указаны выделенные микроорганизмы (в скобках — отношение выделенных бактерий к общему числу микробиологических исследований данного источника).

ставлена на рис. 1–6. Дни наблюдений отложены по оси абсцисс; в целях адекватного анализа динамики показателей в первые сутки экстракорпорального лечения показатели измеряли дважды: первый раз непосредственно до начала гемосорбции (точка 0), а второй раз — непосредственно после процедуры. Впо-

tients resistant to treatment who died on the 4th and 8th days (see internal graph in fig. 2, c).

The significant decrease of lactate 18 hours after the end of 6-hour hemoperfusion session also corresponded to the restoration of blood pH value, which was observed during the days 1–2 after the beginning of the procedure in 8 out of 9 patients

следствии измерения показателей проводили каждые сутки в течение пяти дней.

В связи с развитием септического шока артериальное давление у пациентов поддерживали введением норадrenalина в среднем на протяжении 2,5 суток — от 26 до 116 часов (табл. 1).

В среднем, пациенты пробыли в ОРИТ в течение 8,1 суток, в клинике — 18,1 суток. Для целей анализа всю выборку разделили на 3 равные по числу пациентов группы, отличающиеся по возрасту: до 55 лет (группа 1), от 55 до 68 лет (группа 2) и начиная с 68 лет и старше (группа 3). Как видно из табл. 1, из 9 пациентов с септическим шоком двое пациентов — женщины старшей группы (группа 3: 68–76 лет), не выжили — летальный исход был зарегистрирован на 4-е и 8-е сутки, несмотря на максимальную инотропную поддержку этих пациентов — 92–114 часов (табл. 1).

Наличие инфекции у пациентов с септическим шоком было подтверждено высевом бактерий у всех 9 пациентов. На рис. 1 представили данные, характеризующие частоту высева из биообразцов пациентов (БАЛ, моча, брюшная полость, кровь) условно-патогенных бактерий.

Как видно из рис. 1, по встречаемости у пациентов доминировали *K. pneumonia* (выделены у 9 пациентов), *A. baumannii* и *E. coli* были на втором месте (выделены у 5 пациентов), значительно реже был выявлен рост *P. aeruginosa* и *E. fecalis* (по 1 выделению). Другие микроорганизмы — *Proteus* spp. и *Candida albicans* — были выделены у одного и двух пациентов, соответственно.

Динамика противошокового эффекта ЛПС-селективной гемоперфузии. Динамику показателей, характеризующих состояние шока, представили на рис. 2. Как видно на рис. 2, *a*, после проведения процедуры гемосорбции среднее артериальное давление (САД) повышалось достаточно, практически нормализуясь у большинства пациентов на следующий день.

Параллельно этому, доза инотропных препаратов градуально снижалась вследствие уменьшения потребности в их введении (рис. 2, *b*). Повышенное содержание лактата в течение суток статистически значимо снижалось, оставаясь, однако, выше 2 ммоль/л у некоторых выживших пациентов и на вторые сутки после ЛПС-селективной гемоперфузии (рис. 2, *c*). Однако на 3-и сутки лактат оказался повышенным только у двоих пациентов, устойчивых к лечению, скончавшихся на 4-е и 8-е сутки (см. внутренний график рис. 2, *c*).

Значительному снижению лактата через 18 часов после окончания 6-часовой гемосорбции соответствовало и восстановление значе-

(рис. 2, *d*). Only one of two dead patients had no pH recovery (fig. 2*d*, see internal graph).

Thus, the use of hemoperfusion led to rapid normalization of the mean blood pressure, a gradual decrease in the need for noradrenaline up to its complete withdrawal by the day 2–3 after the beginning of LPS-selective hemoperfusion, a sharp decrease in lactate level, full recovery of pH values. A sustained antishock effect was observed in 7 patients, while the rapid effect was not achieved in two patients who died soon.

The severity of the condition and organ disorders during treatment. Prior to treatment, patients were characterized by high values of APACHE II and SOFA scores, characterizing the severity of the condition and organ disorders, respectively. Use of LPS-selective hemoperfusion was associated with a significant decrease of APACHE II (fig. 3, *a*) and SOFA (fig. 3, *b*) scores in 8 out of 9 patients starting from the first day after the hemosorption procedure.

Organ disorders in patients were diverse and had different duration, sometimes extending beyond the 5-day study duration. This pattern was observed in renal, gastrointestinal and pulmonary disorders (fig. 3, *c*). The delayed complete recovery of organ disorders was possibly due to the variability of oxygenation index: the respiratory index PaO_2/FiO_2 varied significantly, remaining below 300 even after the first day in 4 patients, two of whom later died. In the other 5 patients, the oxygenation index values fully recovered after a day from the beginning of hemosorption, remaining within the normal range in the future (fig. 3, *d*, internal graph).

Measurement of the main functional parameters of liver (alanine transferase, ALT, and aspartate transferase, AST) and kidneys (urea and creatinine) (fig. 4) performed prior to the procedures revealed no liver disorders (fig. 4, *a*, *b*) but has shown abnormal renal function (fig. 4, *c*, *d*).

As it can be seen in Fig. 4, *c*, the blood urea level in all the surviving patients started to decrease as early as on day 1 after LPS-selective hemoperfusion procedure, remaining unchanged only in patients who died later. Such resistance to treatment, apparently, explains absence of significant difference ($P=0.07$) between the median values in the whole group of patients before and after hemosorption (measurement interval was 1 day) while one median value was 2 times greater than the other. Significant differences between the studied values (urea levels before and after the procedure) were found only by the 5th day from the LPS-selective hemoperfusion ($P=0.009$, fig. 4, *c*).

The creatinine level changes were similar: due to the high heterogeneity of the group in respect of creatinine level prior to the LPS-selective hemoperfusion, the differences were not significant after 1 day, however, by the 5th day of the study there was

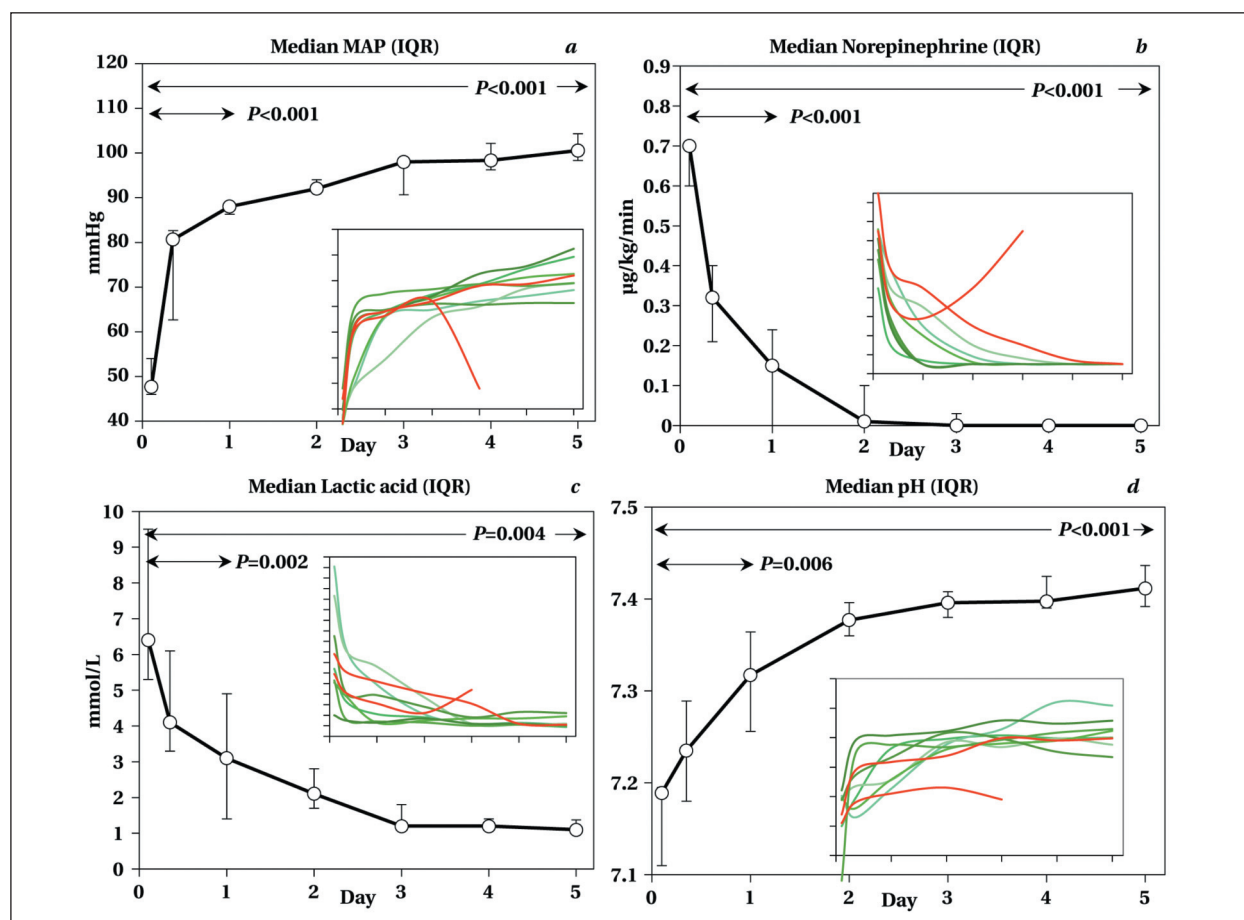


Рис. 2. Динамика клинических и лабораторных показателей, характеризующих шоковое и послешоковое состояние, у пациентов в ходе лечения.

Fig. 2. Changes in clinical and laboratory parameters characterizing the shock and post-shock conditions in patients during treatment.

Note. Here and on the pictures 3–7. The time points of the study starting from the first day are shown on the horizontal axis: point 0 — prior to hemosorption; the next point between 0 and 1 — immediately after the hemosorption procedure — after 6 hours; points 1–5 correspond to the day after the beginning of hemosorption. On the vertical axis the numerical values of the specified parameter, median and interquartile intervals, percentiles (25%–75%) are shown. Horizontal lines in the upper part of the figure and the numerical value reflect P value and time points, between which the significance of differences using the paired criterion was estimated. Internal graphs illustrate the changes in parameters at the same time points for each patient; green lines represent surviving patients; red lines represent deceased patients. a — mean blood pressure, mm Hg; b — noradrenaline dose, $\mu\text{g/kg/min}$; c — lactate, mmol/L; d — pH values.

Примечание. Здесь и на рис. 3–7: по оси абсцисс — временные точки исследования, начиная с первого дня: точка 0 — до применения гемосорбции; следующая точка между 0 и 1 — сразу после процедуры гемосорбции — через 6 часов; точки 1–5 соответствуют суткам, прошедшим после начала гемосорбции. По оси ординат — численные значения обозначенного показателя, медианы и интерквартильные интервалы, перцентили (25%–75%). Горизонтальные линии в верхней части рисунка и цифровое значение отражают значение P и временные точки, между которыми оценивали достоверность различий по парному критерию. Внутренние графики иллюстрируют динамику изменений показателей по тем же временным точкам у каждого пациента; зеленые линии — выжившие пациенты; красные линии — погибшие пациенты. a — среднее артериальное давление, мм рт. ст.; b — доза норадреналина, мкг/кг/мин; c — лактат, мм/л; d — значения pH, ед.

ния pH крови, наблюдавшееся в течение первых — вторых суток после начала процедуры у 8 из 9 пациентов (рис. 2, d). Только у одного из двух погибших пациентов восстановления pH так и не произошло (рис. 2, d , см. внутренний график).

Таким образом, применение гемосорбции привело к быстрой нормализации среднего артериального давления, градуальному снижению потребности в норадреналине вплоть до его полной отмены к 2–3-м суткам после нача-

a significant reduction of creatinine level, with its median almost reaching the upper limit of normal reference (Fig. 4, d). CVVHD being continued during the next day could have greatly contributed to creatinine level stabilization.

Changes in coagulation parameters are presented in fig. 5.

As seen in the figure, only the platelet count decreased significantly (during the first day after LPS-selective hemoperfusion) (fig. 5, a) for a short time, while other indices such as prothrombin

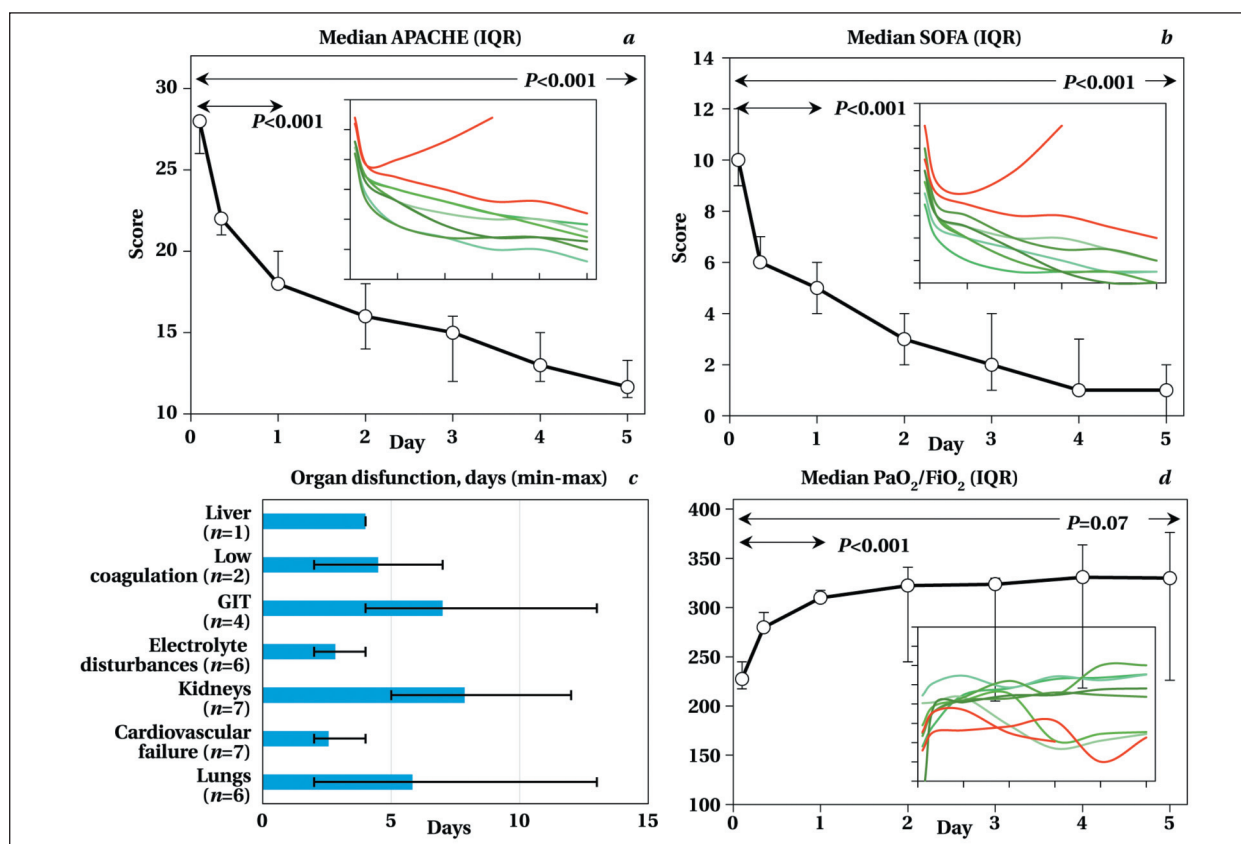


Рис. 3. Динамическая характеристика изменений состояния здоровья, органных нарушений и перфузии до и после гемосорбции.

Fig. 3. Temporal changes in vital parameters, organ disorders and perfusion before and after hemosorption.

Note. *a* — APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) scores; *b* — SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment) scores; *c* — duration of organ disorders, median and range of values (minimum and maximum), days; *d* — $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (respiratory index, ratio of partial oxygen pressure in arterial blood to oxygen fraction on inhalation).

Примечание. Liver — печень; low coagulation — гипокоагуляция; GIT — ЖКТ; fluid and electrolyte disorders — водно-электролитное нарушение; kidneys — почки; cardiovascular failure — сердечно-сосудистая недостаточность; lungs — легкие. *a* — баллы по шкале классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья APACHE II; *b* — баллы по шкале органной недостаточности SOFA; *c* — длительность органных нарушений, медиана и размах значений (минимум и максимум), дни; *d* — $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — индекс оксигенации (реаспираторный индекс, отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на входе).

ла применения ЛПС-селективной гемоперфузии, резкому снижению содержания лактата, полному восстановлению значений pH. Выраженный противошоковый эффект наблюдали у 7 пациентов, в то время как быстрого эффекта не удалось добиться у двух пациентов, вскоре погибших.

Тяжесть состояния и динамика органных нарушений в ходе лечения. До лечения пациенты характеризовались высокими значениями показателей APACHE II и SOFA, отражающих тяжесть состояния и выраженность органных нарушений, соответственно. Применение ЛПС-селективной гемоперфузии сопровождалось значительным снижением показателя по шкалам APACHE II (рис. 3, *a*) и SOFA (рис. 3, *b*) у 8 из 9 пациентов, начиная с первых суток после начала процедуры гемосорбции.

Органные нарушения у пациентов были разнообразны и имели различную продолжи-

тельность (рис. 5, *b*), INR (рис. 5, *c*), фибриноген (рис. 5, *d*) не менялся в течение всего периода наблюдения. При анализе индивидуальных реакций пациентов на ЛПС-селективную гемоперфузию, наиболее тяжело больные, которые в конечном итоге умерли, были обнаружены у тех, кто имел наибольшее снижение уровня тромбоцитов, начиная с первого дня после гемосорбции и оставаясь на самом низком уровне в последующие дни (рис. 5, *a*).

Уровни эндотоксина и провоспалительных маркеров. Клиренс ЛПС и снижение уровня провоспалительных иммунных медиаторов — ключевая цель патогенетического лечения с помощью селективной биоспецифической гемосорбции. Экстракорпоральный адсорбер Efferon LPS, используемый в исследовании, селективно адсорбирует различные терапевтические мишени из этих категорий из-за (а) наличия ЛПС-селективных лигандов, связывающих ЛПС-молекулы с высокой аффинностью к липиду А, и (б) специфической пористой структуры, связывающей небольшие и средние молекулы белков до 60 кДа [53]. Поэтому, экстракорпоральная детоксикация

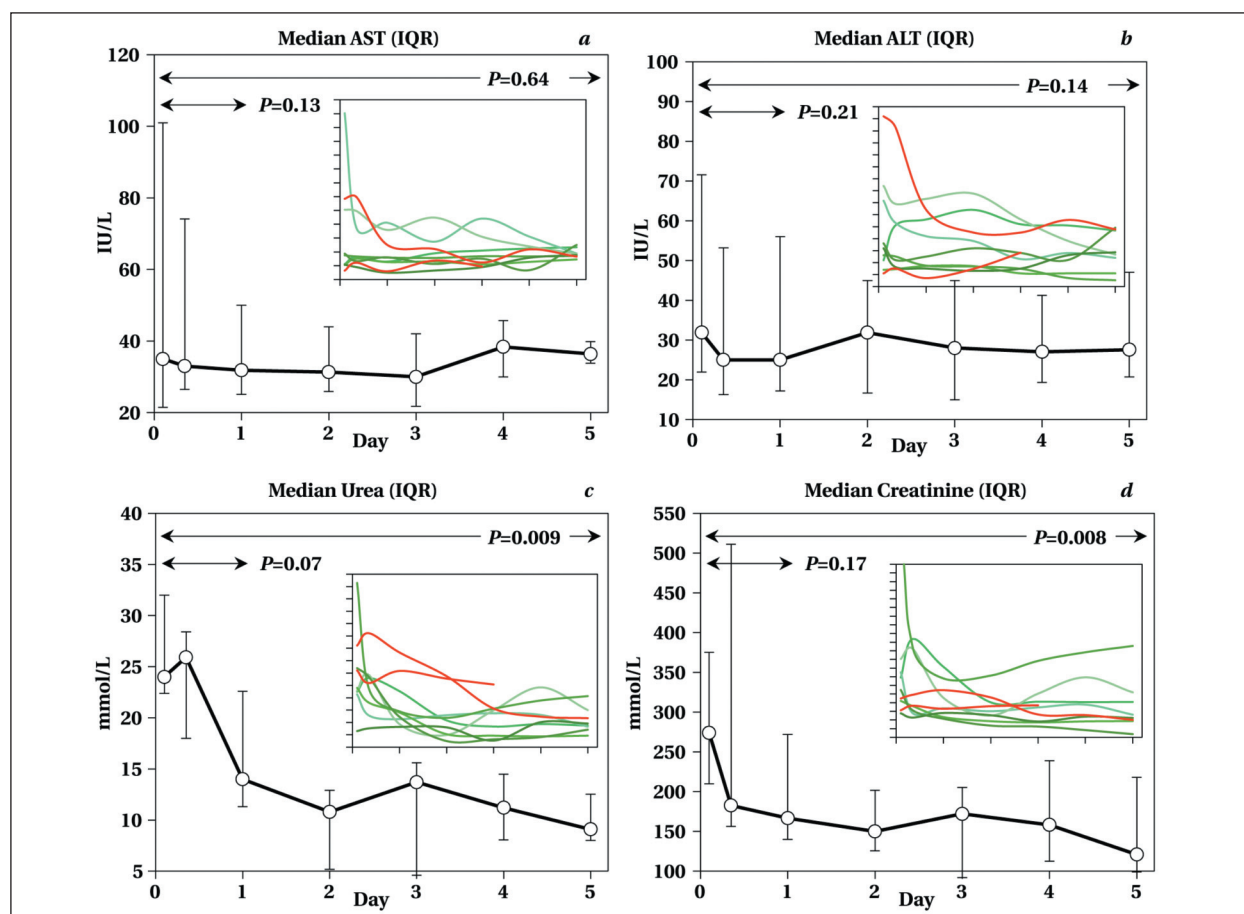


Рис. 4. Характеристика некоторых органных нарушений пациентов в ходе гемосорбции.

Fig. 4. Characterization of some organ disorders in patients during hemoperfusion.

Note. *a* — level of AST, IU/L; *b* — level of ALT, IU/L; *c* — blood urea level, mmol/L; *d* — blood creatinine level, mmol/L.

Примечание. *a* — содержание АСТ, МЕ/Л; *b* — содержание АЛТ, МЕ/Л; *c* — концентрация мочевины в крови, мм/л; *d* — концентрация креатинина в крови, мм/л.

тельность, выходящую за пределы 5-дневного исследования у отдельных пациентов; эта закономерность касалась нарушений со стороны почек, желудочно-кишечного тракта, легких (рис. 3, *c*). Возможно, что продолжительность органных нарушений была связана с изменчивостью показаний индекса оксигенации: респираторный индекс PaO_2/FiO_2 значительно варьировал, оставаясь ниже 300 и после первых суток у 4-х пациентов, двое из которых погибли. У остальных 5 пациентов значения индекса оксигенации полностью восстановились уже после суток от начала гемосорбции, оставаясь в пределах нормы в дальнейшем (рис. 3, *d*, внутренний график).

Исследование динамики показателей нарушений функционирования паренхиматозных органов — печени (аланинаминотрансферазы, АЛТ, и аспаратаминотрансферазы, АСТ) и почек (мочевины и креатинина) (рис. 4) выявило у пациентов до проведения гемосорбции отсутствие нарушений со стороны печени (рис. 4, *a*, *b*) и их наличие — со стороны почек (рис. 4, *c*, *d*).

using an adsorbent with such properties would be expected to reduce the levels of both LPS molecules and pro-inflammatory cytokines. Indeed, as it can be seen in fig. 6, a single hemoperfusion has resulted in a significant reduction of LPS, major inflammatory cytokine IL-1 β , and enterotoxin-binding mediator presepsin (fig. 6, *a*, *b*, *c*).

The levels of LPS, interleukin-1 and presepsin molecules decreased significantly starting from the end of hemoperfusion (fig. 6). Interestingly, the level of C-reactive protein (CRP), pathogenetically significant for congenital and adaptive immune reactions and a highly informative inflammatory biomarker, also decreased significantly, starting from the first day of hemoperfusion, remaining reduced on the 5th day ($P < 0.001$, fig. 6, *d*). While the two former proteins with molecular weight 13 and 18 kDa, respectively, can be removed from the bloodstream using the Efferon LPS column, CRP molecules with molecular weight greater than 100 kDa should have continued to circulate in the bloodstream. Therefore, the decrease of this protein in circulation as a result of hemoperfusion is most likely due to the sorption of LPS molecules as inducers of CRP pro-

Как видно на рис. 4, с, у всех выживших пациентов уровень мочевины в крови начинал снижаться уже на 1-е сутки после процедуры ЛПС-селективной гемоперфузии, оставаясь неизменным только у впоследствии погибших пациентов. Резистентность последних пациентов к лечению, видимо, объясняет, почему значения медианы у всей группы пациентов до и после сорбции (интервал измерений — 1 сутки), различаясь двухкратно, значимо не отличались ($p=0,07$). Значительные различия между исследуемыми величинами — содержанием мочевины до и после процедуры — определяли лишь к 5-му дню от проведения ЛПС-селективной гемоперфузии ($p=0,009$, рис. 4, с).

Динамика содержания креатинина была сходной: вследствие высокой гетерогенности группы по уровню показателя до проведения ЛПС-селективной гемоперфузии различия через сутки были не значимы, однако, к 5-м суткам исследования выявляли значительное снижение концентрации креатинина, по значению медианы почти достигающего верхней границы нормы (рис. 4, d). Вероятно, в стабилизацию этого показателя вносит существенный вклад продолжавшаяся в течение последующих суток CVVHD.

Динамику изменений показателей свертывания крови представили на рис. 5.

Как видно на рис. 5, только содержание тромбоцитов кратковременно (в течение первых суток после проведения ЛПС-селективной гемоперфузии) статистически значимо снижалось (рис. 5, a), тогда как другие показатели — протромбиновый индекс (рис. 5, в), МНО (рис. 5, с), содержание фибриногена (рис. 5, d) не менялись в течение всего периода наблюдения. При анализе индивидуальных реакций пациентов на ЛПС-селективную гемоперфузию установили, что именно у наиболее тяжелых пациентов, не выживших в ходе лечения, максимально снижалось содержание тромбоцитов, начиная с первых суток после гемосорбции, оставаясь на наиболее низком уровне и в последующие дни (рис. 5, a).

Динамика показателей, характеризующих содержание эндотоксина и провоспалительных маркеров. Удаление ЛПС и снижение содержания провоспалительных медиаторов иммунной системы является ключевой задачей патогенетического лечения с помощью селективной биоспецифической гемосорбции. Используемая в исследовании сорбционная колонка Эфферон ЛПС избирательно поглощает молекулы из этих разнородных групп терапевтических мишеней благодаря (a) наличию ЛПС-селективного лиганда, проявляющего аффинность к домену липида А, и (б) специфической пористой структуре, связывающей

duction by the cells [57, 58]. The evidence suggests that the use of the column allowed effective clearance of both LPS molecules (by binding to affinity ligands) and interleukin-1 β being the key pro-inflammatory cytokine (by sorption of polymer sorbent in mesopores), which indicates a multifaceted nature of the sorbent action.

Thus, LPS-selective hemoperfusion was associated with rapid, within 24 hours from the beginning of the procedure, recovery of the abnormal APACHE II, SOFA scores, PaO₂/FiO₂ respiratory index in the majority of patients, which associated with return of the values of SOFA, the integral index of organ disorders, to normal values in the whole group of patients receiving hemosorption on the 1st and 5th days ($P<0.001$ vs the values prior to the procedure). At the same time, significant recovery of the impaired renal function was achieved only on the 5th day after LPS-selective hemoperfusion ($P<0.009$ and 0.008 , fig. 6, c and fig. 6, d, respectively). Apparently, it was promoted by prolonged (low-flow) veno-venous hemofiltration (CVVHD) immediately after LPS-selective hemoperfusion, which has been well proven to be effective in restoring the damaged functional activity of kidneys [42].

Changes in immune system cellular biomarkers. The use of LPS-selective hemoperfusion in the comprehensive treatment of septic shock led to a rapid decrease in the WBC count: within a day after the start of the procedure, it was significantly reduced, gradually reaching normal values on day 5 ($P<0.001$ vs the baseline 0, fig. 7, a).

The lymphocyte count did not change significantly, however, it varied throughout the entire 5-day period of clinical observation within narrow limits of the lower normal reference values from $0.97\text{--}5.3\times 10^9/\text{L}$ on day 0 to $0.8\text{--}1.3\times 10^9/\text{L}$ on day 5 (fig. 7, b, internal graph). It should be noted that such small fluctuations resulted in a statistically significant decrease of the parameter on day 5 after LPS-selective hemoperfusion, however, as can be seen in fig. 7, b, the median values of the parameters were still within the normal ranges (more than $1\times 10^9/\text{L}$).

The data obtained indicate that a rapid and persistent decrease in white blood cell count after LPS-selective hemoperfusion was not accompanied by significant changes in the blood lymphocyte count.

The ultimate goal of the study was to improve treatment outcomes in patients with septic shock and acute renal failure through combined use of LPS-selective hemoperfusion and prolonged veno-venous hemodiafiltration. Septic shock (SEPSIS-3, 2016) was verified in all 9 patients who were found to have opportunistic Gram-negative bacteria of the ESCAPE group generally responsible for most health care associated infections, including nosocomial ones (fig. 1). The data obtained suggest that

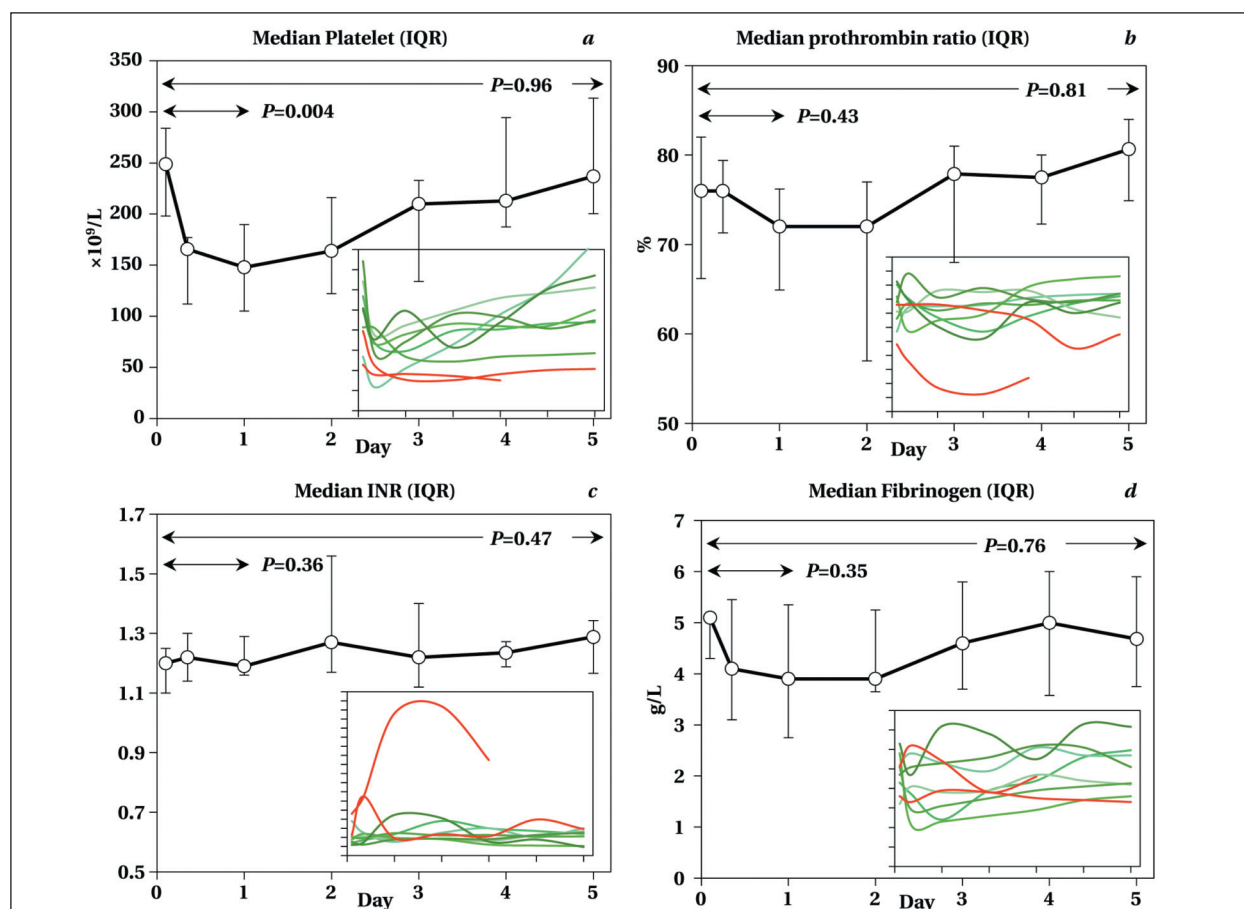


Рис. 5. Динамика показателей системы свертывания у пациентов.

Fig. 5. Changes in coagulation parameters in patients.

a — blood platelet count, $\times 10^9/L$; b — prothrombin index, %; c — international normalized ratio characterizing the external pathway of blood coagulation, units; d — fibrinogen, g/L.

Примечание. a — содержание тромбоцитов в крови, $\times 10^9/л$; b — протромбиновый индекс ПТИ, %; c — международное нормализованное отношение, характеризующее внешний путь свертывания крови, ед.; d — фибриноген, г/л.

малые и средние белковые молекулы размером до 60 кДа [53]. Поэтому ожидали, что экстракорпоральная детоксикация с использованием такого сорбента приведет к снижению содержания как молекул ЛПС, так и провоспалительных цитокинов. Действительно, как видно на рис. 6, уже однократная гемоперфузия привела к значительному снижению содержания и ЛПС в крови и основного цитокина воспаления — интерлейкина-1 β , и пресепсина — медиатора, связывающего энтеротоксин (рис. 6, a, b, c).

При этом концентрации как ЛПС, так и молекул интерлейкина-1 β и пресепсина значительно снижались, начиная с окончания гемоперфузии (рис. 6).

Интересно, что содержание патогенетически значимого для развития врожденных и адаптивных иммунных реакций, высокоинформативного биомаркера воспаления — С-реактивного белка (CRP) также значительно снижалось, начиная с первых суток после начала гемосорбции, оставаясь сниженным и

a single LPS-selective hemoperfusion procedure alone allowed within 1–5 days to significantly improve hemodynamic parameters of patients by restoring impaired blood pressure, reducing blood lactate level, and lowering the dose of inotropic support (fig. 2). Significantly reduced organ failure indices according to SOFA scale and restoration of tissue oxygenation observed during comprehensive treatment using the Efferon LPS columns (fig. 3) are in line with clinical trials conducted with different selective hemosorbents for affinity clearance of Gram-negative bacteria endotoxins [31, 37, 60]. The rapid trend towards a decrease in the basic indices of acute renal failure is noteworthy, however it gained statistical significance only by day 5 after the onset of hemoperfusion procedures (fig. 4).

Blood coagulation parameters and their changes during treatment are generally accepted informative biomarkers of toxicity and success of the therapy. In this study only a short-term (during Day 1) 40–50% reduction in the blood platelet count with subsequent restoration was observed (fig. 5). These data, as well as no evidence of other

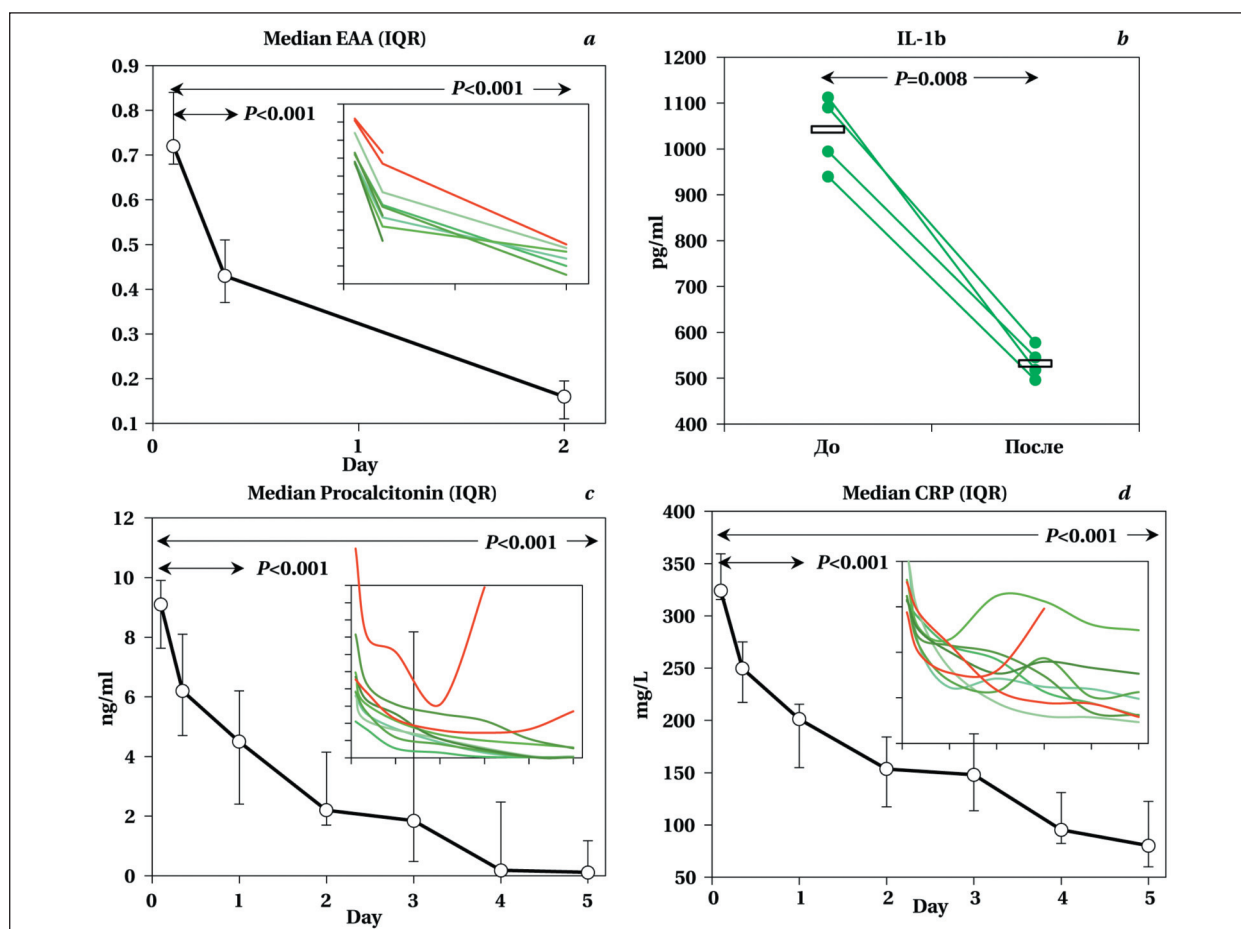


Рис. 6. Содержание эндотоксина и провоспалительных биомаркеров в крови.

Fig. 6. Blood levels of endotoxin and proinflammatory biomarkers.

Note. *a* — endotoxin activity by EAA test, units; *b* — level of interleukin-1, pg/ml; *c* — procalcitonin level, ng/ml; *d* — CRP (C-reactive protein).

Примечание. *a* — показатель активности эндотоксина ЕАА, ед.; *b* — содержание интерлейкина-1, пкг/мл; *c* — концентрация прокальцитонина, нг/мл; *d* — CRP, С-реактивный белок.

на 5-е сутки ($p < 0,001$, рис. 6, *d*). Если первые два белка с молекулярной массой 13 и 18 кДа, соответственно, могут быть удалены из кровотока при использовании колонки «Эфферон ЛПС», то молекулы CRP с молекулярной массой более 100 кДа должны были бы продолжить циркуляцию в кровотоке. Поэтому снижение этого белка в циркуляции в результате применения гемосорбции обусловлено, наиболее вероятно, сорбцией молекул ЛПС как индукторов продукции CRP в клетках организма [57, 58]. Данные указывают на то, что применение колонки позволяло эффективно удалять как молекулы ЛПС (посредством связывания с аффинными лигандами), так и ключевой провоспалительный цитокин — интерлейкин-1 β (посредством сорбции в мезопорах полимерного сорбента), что указывает на мультимодальный характер действия сорбента.

Таким образом, проведение ЛПС-селективной гемоперфузии ассоциировалось с быстрым, в течение суток от начала процедуры, вос-

coagulation abnormalities (fig. 5) indicate biosafety of the Efferon LPS medical device. Such a slight and reversible decrease in platelet count immediately after hemoperfusion is well documented for various extracorporeal adsorbers including Alteco LPS [59], CytoSorb [60]. Similar results, with a minor 40% reduction in platelet count, have been described by Yamashita et al. using the Toraymyxin PMX-20R column (Toray Industries, Tokyo, Japan), which is widely available worldwide for treating sepsis patients [38]. The absence of a significant decrease in lymphocyte counts within 5 days after hemoperfusion and a simultaneous drop in white blood cell count suggests the lack of an adverse effect of the Efferon LPS column (fig. 7). Thus, the favourable risk-benefit ratio of the Efferon LPS column confirms the earlier opinion based on a clinical case report, claiming the prospects of using this extracorporeal therapy for life support in patients with septic shock [51].

The hypothesis of the «multimodal» mechanism of action of the Efferon LPS adsorbent beads is con-

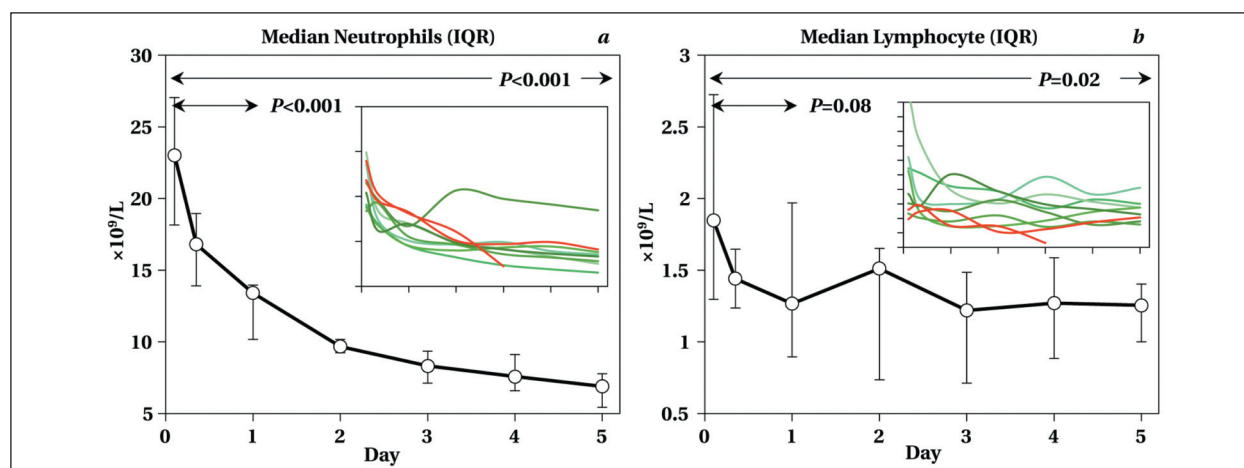


Рис. 7. Количественные изменения содержания клеток иммунной системы в ходе лечения.

Fig. 7. Quantitative changes in immune system cell counts during treatment.

Note. The changes in the blood counts of neutrophils (a) and lymphocytes (b), $\times 10^9/L$ during treatment are presented.

Примечание. Представлены изменения содержания нейтрофилов (a) и лимфоцитов (b), $\times 10^9/л$, в крови пациентов в ходе лечения.

становлением нарушенных показателей APACHE II, SOFA, респираторного индекса PaO_2/FiO_2 у большинства пациентов, что привело к восстановлению значений интегрального показателя органных нарушений — SOFA до нормальных значений во всей группе пациентов с гемосорбцией на 1-й и 5-й дни ($p < 0,001$ по сравнению со значениями, определяемыми до процедуры). Вместе с тем, значительное восстановление нарушенной функции почек достигалось только на 5-е сутки после проведения ЛПС-селективной гемоперфузии ($p < 0,009$ и $0,008$, рис. 6, c и рис. 6, d, соответственно). По-видимому, этому способствовало последовавшее непосредственно после ЛПС-селективной гемоперфузии применение продленной (низкопоточной) вено-венозной гемофильтрации (CVVHD), эффективность которой в отношении восстановления функциональной активности пораженных почек хорошо доказана [42].

Динамика изменений клеточных биомаркеров иммунной системы. Применение ЛПС-селективной гемоперфузии в комплексном лечении септического шока приводило к быстрому снижению содержания лейкоцитов в крови: уже через сутки после начала применения процедуры количество лейкоцитов значительно уменьшалось, приходя постепенно к нормальным значениям на 5-й день ($p < 0,001$ по сравнению с исходной точкой 0, рис. 7, a).

При этом содержание лимфоцитов значительно не изменялось, однако, варьировало на протяжении всего 5-дневного периода клинического наблюдения в узких пределах маргинальных значений нижней границы нормы от $0,97\text{--}5,3 \times 10^9/л$ в день 0 до $0,8\text{--}1,3 \times 10^9/л$ в день +5 (рис. 7, b, внутренний график). Следует отметить, что такие колебания в узком диапазоне

firming by evidence of a rapid decrease in both LPS molecules and interleukin- 1β , a relatively low molecular weight cytokine, a key component of innate immunity that triggers a cascade of inflammatory reactions [25] (fig. 6). More than twofold decrease in blood level of procalcitonin, another low-molecular participant of inflammatory reactions, after a single hemofiltration (fig. 6, c) confirms this feature of the column. At the same time, the level of C-reactive protein, a high-molecular (over 100 kDa) pro-inflammatory mediator (fig. 6, d), was also reduced, apparently due to the decreased blood concentration of LPS of the Gram-negative bacteria, a powerful inducer of C-reactive protein production [57, 58].

The results of the pilot clinical study indicate that the Efferon LPS hemofiltration column has a high potential for use in life support in patients with septic shock. In fact, the global ICU mortality rate in septic shock is still extremely high. According to a recent analysis of European and North American treatment institutions, the mortality rate in ICU was 37.3% (95% CI 31.5–43.5%), in the other hospital departments it reached 39.0% (95% CI 34.4–43.9%), and overall mortality is as high as 38% [6]. A series of global data indicate even higher mortality in patients with septic shock which could be 40–60% [9, 12–15]. Analysis of our own database of clinical trials of sepsis with different localizations of infection indicates a significant mortality rate in the group of patients with diagnosed septic shock (mainly with abdominal sepsis) which totals 65% ($n=86$, of which 30 patients died and 56 survived; clinical data recently provided by the Moscow Buyanov Hospital) [17]. This group of patients received standard treatment without LPS-selective hemofiltration. In both groups, in more than half of the cases the source of infection was in the abdominal cavity. We specifically selected this ran-

значений содержания лимфоцитов привели даже к статистически значимому снижению показателя на 5-й день после применения ЛПС-селективной гемоперфузии, однако, как видно на рис. 7, *b*, медианные значения показателя находились все еще в пределах нормальных значений (более $1 \times 10^9/\text{л}$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что быстрое и стойкое снижение содержания лейкоцитов после применения ЛПС-селективной гемоперфузии сопровождалось отсутствием существенных изменений со стороны такого показателя, как содержание лимфоцитов в крови.

Конечная цель предпринятого исследования — улучшение результатов лечения пациентов с септическим шоком и проявлениями острой почечной недостаточности посредством комбинированного применения ЛПС-селективной гемоперфузии и продленной вено-венозной гемодиализации. Септический шок (СЕПСИС-3, 2016) был верифицирован у всех 9 пациентов, в биожидкостях которых были выявлены условно-патогенные грамотрицательные бактерии группы ESCAPE, ответственные, как правило, за большинство инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе — внутрибольничных инфекций (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что проведение только лишь одной процедуры ЛПС-селективной гемоперфузии позволяло в течение 1–5 суток значительно улучшить гемодинамические параметры пациентов, восстановив нарушенные показатели артериального давления, уменьшить содержание лактата в крови и снизить дозу инотропной поддержки (рис. 2). Значительное снижение показателей органной недостаточности по шкале SOFA и восстановление оксигенации тканей, наблюдавшиеся в ходе комплексного лечения с использованием колонок «Эфферон ЛПС» (рис. 3), соответствуют данным клинических исследований, проведенных с использованием других селективных гемосорбентов для афинного удаления эндотоксинов грамотрицательных бактерий [31, 37, 59]. Заслуживает внимания быстро возникшая тенденция к снижению основных показателей острой почечной недостаточности, достигавшая, однако, статистической значимости лишь к 5-м суткам после начала гемосорбции (рис. 4).

Показатели свертывания крови и их изменения в ходе лечения являются общепринятыми информативными биомаркерами токсичности и успешности применяемого лечения. В ходе данного исследования наблюдали лишь кратковременное, в течение первых суток, 40–50-процентное снижение количества тром-

domly recruited in 2016–2018 group of patients as a comparison group, excluding only one patient who had undergone hemoperfusion using another LPS-selective adsorber. Other patients were not prescribed extracorporeal LPS sequestration, but, as in our study, they received standard treatment for sepsis and septic shock according to guidelines.

Comparisons of groups of patients treated in various institutions cannot be ideal and cannot be an evidence base to assess the effectiveness of treatment. However, given that the latter was not the purpose of our study in this paper, it seemed appropriate to compare two groups of patients with respect to the outcome of critical conditions, as this, in our view, could be useful in encouraging us to consider continuing research.

The main parameters of two groups of patients from different studies are presented in table 2.

As can be seen from the table, the groups did not differ in the main demographic and some clinical parameters (sex, age, presence of abdominal sepsis in most patients with septic shock, duration of ICU stay and hospital stay). However, there were also more patients in less critical condition in the comparison group, judging by significantly lower APACHE and SOFA scores (table 2). Nevertheless, as it can be seen from table 2, the mortality rate in the group of patients who had hemosorption was much lower vs the comparison group, despite the fact that the APACHE and SOFA scores were 2–3 times higher in the main group. The odds ratio of survival in the main group (2 died, 7 survived) and in the comparison group (56 died, 30 survived) was 6.533 (95% confidence interval: 1.276–33.44, $P=0.026$, power=0.7 at alpha value=0.05, Fisher test, SigmaPlot 12.5). This may indicate a more than 6-fold increase in the survival chances in patients with septic shock using hemosorption vs the comparison group consisting of patients with septic shock who have not received hemosorption procedures. Despite the statistically significant difference in survival, we admit some limitations of the study, namely small size of the main group and possible bias, therefore, further studies are required to confirm this observation.

While discussing the obtained data, it should be noted that two patients, both with baseline characteristics strongly different from their peers, with the highest values of endotoxin activity according to EAA test (over 0.9, fig. 2), APACHE II scores (over 30, fig. 4) and APTT (over 40, fig. 6) died on the 4th and 8th days of treatment. Interestingly, although the number of patients was relatively small, the results for EAA and mortality are fully consistent with those obtained in the analysis of clinical results of a recently completed study on the efficacy of hemoperfusion with LPS-specific adsorbent under the EU-PHRATES program. The increased survival was significant in the group of patients with initial values (before hemoperfusion) of endotoxin activity in the

Таблица 2. Сравнение демографических и основных клинических показателей в двух выборках пациентов с септическим шоком.**Table 2. Comparison of the demographic and main clinical parameters in two samples of patients with septic shock.**

Groups	n	Sex, m/f	Age, years	Abdominal sepsis, n (%)	APACHE	SOFA	ICU stay, days	Hospital stay, days	Mortality, %
1 Main	9	5/4	63 (45; 71.5)	5 (55.6)	28 (26; 29.5)	10 (8.5; 12)	8 (4.5; 12)	18 (11; 25.5)	22.2
2 Comparison	86	47/38	62 (51.7; 69)	67 (77.0)	15 (12; 18)	3 (2; 5)	6 (3; 16)	11 (5; 19)	65.1
P		1.0*	0.785	0.221*	<0.001	<0.001	0.95	0.125	0.026*

Note. The median values are given, the 25- and 75-percentiles are given in parentheses, the gender percentage is indicated by a slash. P — significance of intergroup differences calculated using the Mann–Whitney test (no asterisk) or Fischer exact test (with asterisk *).

Примечание. Groups — группы; main — основная; Comparison — сравнения; Sex, m/f — пол м/ж; age, years — возраст, лет; ICU/ stay, days — пребывание в ОРИТ/госпитале, дней; mortality — летальность. Представлены значения медианы, в скобках — 25-процентили и 75-процентили, дробью указаны соотношения полов. p — значимость различий между группами рассчитана с помощью теста Манна–Уитни (без звездочки) или точного метода Фишера (*).

боцитов в крови с последующим восстановлением их содержания (рис. 5). Эти данные, а также тот факт, что другие показатели свертываемости крови нарушены не были (рис. 5), свидетельствуют о биобезопасности использования колонки «Эфферон ЛПС». Подобное незначительное и обратимое снижение числа тромбоцитов сразу после гемоперфузии хорошо описано для различных сорбционных колонок — Alteco LPS [59], CytoSorb [60]. Сходные результаты — с небольшим 40-процентным снижением содержания тромбоцитов — были описаны Yamashita и соавторами при использовании широко применяемой в мире для лечения пациентов с сепсисом колонкой ToraymuXin PMX-20R (Toray Industries, Токио, Япония) [38]. В пользу отсутствия неблагоприятного эффекта при применении колонки «Эфферон ЛПС» свидетельствует и отсутствие существенного снижения числа лимфоцитов в течение 5 дней после гемоперфузии при одновременном падении содержания лейкоцитов в крови (рис. 7). Таким образом, соотношение «риск-польза» у колонки «Эфферон ЛПС» подтверждает ранее высказанное мнение, основанное на описании клинического случая, о перспективности использования такой экстракорпоральной поддержки для жизнеобеспечения пациентов с септическим шоком [51].

Гипотеза о «мультимодальном» характере действия колонки Эфферон ЛПС подтверждается полученными данными о быстром снижении как молекул ЛПС, так и относительно низкомолекулярного цитокина — интерлейкина-1 β , ключевого компонента врожденного иммунитета, запускающего каскад воспалительных реакций [25] (рис. 6). Более чем двукратное снижение содержания в крови другого низкомолекулярного участника воспалительных реакций — прокальцитонина после однократной гемосорбции (рис. 6, c) подтверждает эту особенность применяемой колонки. При этом также снижался и высокомолекулярный (свыше 100 кДа) провоспа-

EAA test in the range of 0.6–0.9 units [52–54]. Further studies will help to confirm this observation, as well as to establish whether high APACHE II score and APTT level can be limiting factors for effective treatment with an Efferon LPS medical device, thus allowing personalization of this treatment modality.

Early reduction of interleukin-1 level after the procedure indicates possible cytokine adsorption on this column. The feasibility of effective adsorption of other pathogenic molecules playing key role in life-threatening conditions in bacterial and viral (COVID-19) sepsis, such as pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-17, TNF), circulating extracellular DNA fragments [61, 62], and low-molecular microbial metabolites [63], should be demonstrated by further studies.

Conclusion

The obtained data confirm the prospects of conducting further clinical research of the Efferon LPS extracorporeal adsorber, containing the multimodal sorbent based on the hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer beads with immobilized LPS-selective ligand for extracorporeal detoxification of patients with septic shock.

LPS-selective hemoperfusion using the Efferon LPS extracorporeal blood adsorber is a safe and valid method of treating patients with septic shock allowing rapid normalization of clinical and laboratory parameters including the ones essential for the development of a life-threatening critical illness.

Efferon LPS can be regarded as a medical device for life support in sepsis.

Our results suggest the need for extended clinical trials of the device to evaluate its clinical efficacy in ICU and determine the candidate markers for the personalized use of the Efferon LPS adsorber to reduce the high mortality in patients with septic shock.

Acknowledgements. The authors would like to express their gratitude to Tyurin I. N., MD, PhD and Cherpakov R. A., MD (Moscow Buyanov' Hospital) for the data on patients with septic shock for the comparison group.

лительный медиатор — С-реактивный белок (рис. 6, *d*), по-видимому, вследствие уменьшенного содержания в циркуляции одного из мощных индукторов С-реактивного белка в клетках — ЛПС грамотрицательных бактерий [57, 58].

Результаты проведенного пилотного клинического исследования свидетельствуют о том, что клиническое применение гемосорбционной колонки Эфферон ЛПС имеет высокий потенциал для использования в целях жизнеобеспечения пациентов с септическим шоком. Ведь до сих пор в мире частота летального исхода от септического шока в ОРИТ чрезвычайно высока — по данным недавнего анализа европейских и северо-американских лечебных учреждений, летальность в ОРИТ составила 37.3% (95% CI 31,5–43,5%), в клинике — 39.0% (95% CI 34,4–43,9%), и в целом — приблизительно 38% [6]. Ряд мировых данных свидетельствует о еще более высокой смертности пациентов с септическим шоком — 40–60% [9, 12–15]. Анализ собственной базы данных клинических исследований сепсиса с разной локализацией инфекции указывает на значительную частоту летального исхода в группе пациентов с установленным септическим шоком (преимущественно с абдоминальным сепсисом) — 65% ($n=86$, из которых 30 пациентов умерли, 56 пациентов выжили; клинические данные, полученные в ГКБ им. В. М. Буянова) [17]. Эта группа пациентов получала стандартное лечение без применения ЛПС-селективной гемоперфузии. В обеих группах более чем в половине случаев источник инфекции находился в брюшной полости. Мы специально взяли в качестве группы сравнения эту случайно набранную в 2016–2018 гг. группу пациентов практически целиком, исключив только одного пациента, которому проводили гемосорбцию с использованием другой колонки. Остальным пациентам гемосорбция назначена не была, но, как и в нашем исследовании, они получали стандартное лечение сепсиса и септического шока, согласно принятым рекомендациям.

Сравнение групп пациентов, проходивших лечение в разных лечебных учреждениях, не может являться идеальным, и не может служить доказательной базой оценки эффективности лечения. Однако, с учетом того, что в данной работе последнее не относилось к целям нашего исследования, мы посчитали уместным сравнить две группы пациентов по исходу критических состояний — для обоснования целесообразности или нецелесообразности продолжения исследований.

Основные показатели двух групп пациентов из разных исследований представили в табл. 2.

Как видно из табл. 2, по основным демографическим и ряду клинических параметров

(пол, возраст, наличие абдоминального сепсиса у большинства пациентов с септическим шоком, продолжительность лечения в ОРИТ и длительность госпитализации) группы не отличались. Однако, в группу сравнения были включены и менее тяжелые пациенты, чем в основной группе, судя по значительно меньшим значениям баллов по шкалам APACHE и SOFA (табл. 2, $p<0,001$). Тем не менее, как видно из табл. 2, летальность в группе пациентов, получивших гемосорбцию (основная группа), была значительно ниже по сравнению с группой сравнения, несмотря на 2–3-кратные более высокие значения оценок состояния и органной недостаточности по шкалам APACHE и SOFA в основной группе. Отношение шансов при прогнозе выживания в основной группе (2 умерли, 7 выжили) и группе сравнения (56 умерли, 30 выжили), составило 6,533 (95% доверительный интервал: 1,276–33,44, $p=0,026$). Это может свидетельствовать о более чем 6-кратном увеличении шансов выживания пациентов с септическим шоком при использовании гемосорбции по сравнению с группой сравнения, представленной пациентами с септическим шоком, не получавшими процедур гемосорбции. Несмотря на статистически значимое различие между группами по показателю выживаемости, размер основной группы небольшой, и возможно смещение групп вследствие их клинической гетерогенности, поэтому для подтверждения результатов требуется продолжение исследований.

Обсуждая полученные данные, следует отметить, что двое пациентов, отличающиеся до лечения от остальных пациентов наиболее высокими значениями активности эндотоксина по тесту ЕАА (свыше 0,9, рис. 2), оценками по шкале APACHE II (выше 30, рис. 4) и по значению АЧТВ (свыше 40, рис. 6), погибли на 4-й и 8-й дни лечения. Интересно, что несмотря на такое небольшое количество пациентов, результаты в отношении ЕАА и летальности полностью соответствуют данным, полученным при анализе клинических результатов недавно закончившегося исследования эффективности использования гемосорбции с помощью ЛПС-специфического сорбента в рамках программы EUPHRATES — увеличение выживаемости было значимым в группе пациентов с начальными значениями (до сорбции) активности эндотоксина в ЕАА тесте в интервале 0,6–0,9 единиц [52–54]. Дальнейшие исследования помогут подтвердить это наблюдение, а также установить, могут ли и высокие значения величин по шкале APACHE II и уровню АЧТВ являться лимитирующими факторами эффективного применения колонки Эфферон ЛПС, определяя тем самым персонализацию их применения.

Снижение содержания интерлейкина-1 β в ранние сроки после сорбции указывают на возможную сорбцию цитокина на данной колонке. Возможна ли эффективная сорбция других биологически активных молекул, имеющих патогенетическое значение для развития жизнеугрожающих состояний при бактериальном и вирусном (COVID-19) сепсисе — провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО), циркулирующих фрагментов внеклеточной ДНК [61, 62], низкомолекулярных микробных метаболитов [63] — покажут дальнейшие исследования гемосорбента.

Заключение

Полученные данные подтверждают перспективность проведения дальнейших клинических исследований колонки «Эфферон ЛПС», содержащей мультимодальный гемосорбент на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом, для экстракорпоральной детоксикации у пациентов с септическим шоком.

Эндотоксин-селективная гемоперфузия с помощью колонки «Эфферон ЛПС» является

безопасным и патогенетически обоснованным методом лечения пациентов с септическим шоком, позволяющим быстро нормализовать клинико-лабораторные показатели, в том числе патогенетически значимые для дальнейшего развития жизнеугрожающего критического состояния.

Устройство для экстракорпорального очищения крови «Эфферон ЛПС» обладает высоким потенциалом в качестве средства жизнеобеспечения при сепсисе.

Полученные результаты обосновывают необходимость проведения расширенных клинических исследований устройства с целью оценки эффективности его использования в клинической практике ОРИТ и определения кандидатных маркеров персонализированного применения колонки «Эфферон ЛПС» для снижения высокой летальности пациентов с септическим шоком.

Благодарность. Авторы выражают признательность врачам к. м. н. Тюрину И. Н. и Черпакову Р. А. за предоставленные данные по пациентам с септическим шоком для группы сравнения.

Литература

1. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst E.M., Rea T.D., Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M., Deutschman C.S., Escobar G.J., Angus D.C. 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
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
3. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13 (4): 4–11. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
4. Reinhart K., Daniels R., Kissoon N., Machado E.R., Schachter R.D., Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (5): 414–417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170. PMID: 28658587.
5. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombari D.V., Ikuta K.S., Kissoon N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado E.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West T.E., Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.L., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)32989-7. PMID: 31954465
6. Vincent J.L., Jones G., David S., Olariu E., Cadwell K.K. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6. PMID: 31151462
7. Gaieski D.E., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (5): 1167–1174. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8. PMID: 23442987
8. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMr1208623. PMID: 23984731
9. Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311 (13): 1308–1316. DOI: 10.1001/jama.2014.2637. PMID: 24638143
10. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M. Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus

References

1. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst E.M., Rea T.D., Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M., Deutschman C.S., Escobar G.J., Angus D.C. 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
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
3. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016; 13 (4): 4–11. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
4. Reinhart K., Daniels R., Kissoon N., Machado E.R., Schachter R.D., Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (5): 414–417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170. PMID: 28658587.
5. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombari D.V., Ikuta K.S., Kissoon N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado E.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West T.E., Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.L., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)32989-7. PMID: 31954465
6. Vincent J.L., Jones G., David S., Olariu E., Cadwell K.K. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6. PMID: 31151462
7. Gaieski D.E., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (5): 1167–1174. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8. PMID: 23442987
8. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMr1208623. PMID: 23984731
9. Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311 (13): 1308–1316. DOI: 10.1001/jama.2014.2637. PMID: 24638143
10. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M. Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus

- sus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289. PMID: 26903336
11. Braun D. A Retrospective Review of the Sepsis Definition after Publication of Sepsis-3. *Am. J. Med.* 2019; 132 (3): 382–384. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.11.003. PMID: 30468722
 12. Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н., Проценко Д.Н., Черпаков Р.А., Муллакаева Г.М., Козлов И.А. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (4): 42–57. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57
 13. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (16): 1546–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139. PMID: 12700374
 14. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., Ranieri V.M., Reinhart K., Gerlach H., Moreno R., Carlet J., Le Gall J.R., Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (2): 344–353. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a. PMID: 16424713
 15. Sartelli M, Abu-Zidan F.M., Catena F, Griffiths E.A., Di Saverio S., Coimbra R., Ordoñez C.A., Leppaniemi A., Fraga G.P., Coccolini F, Agresta F, Abbas A., Abdel Kader S., Agboola J., Amhed A., Ajibade A., Akkucuk S., Alharthi B., Anyfantakis D., Augustin G., Baiocchi G., Bala M., Baraket O., Bayrak S., Bellanova G., Beltrán M.A., Bini R., Boal M., Borodach A.V., Bouliaris K., Branger F., Brunelli D., Catani M., Che Jusoh A., Chichom-Mefire A., Cocorullo G., Colak E., Costa D., Costa S., Cui Y., Curca G.L., Curry T., Das K., Delibegovic S., Demetrashvili Z., Di Carlo I., Drozdova N., El Zabalany T., Enani M.A., Faro M., Gachabayov M., Giménez Maurel T., Gkiokas G., Gomes C.A., Gonsaga R.A., Guercioni G., Guner A., Gupta S., Gutierrez S., Hutan M., Ioannidis O., Isik A., Izawa Y., Jain S.A., Jokubauskas M., Karamarkovic A., Kauhanen S., Kaushik R., Kenig J., Khokha V., Kim J.I., Kong V., Koshy R., Krasniqi A., Kshirsagar A., Kuliesius Z., Lasithiotakis K., Leão P., Lee J.G., Leon M., Lizarazu Pérez A., Lohsiriwat V., López-Tomassetti Fernandez E., Losteridis E., Mn R., Major P., Marinis A., Marrelli D., Martinez-Perez A., Marwah S., McFarlane M., Melo R.B., Mesina C., Michalopoulos N., Moldovanu R., Mouaquit O., Muniyika A., Negoi I., Nikolopoulos I., Nita G.E., Olaoye I., Omari A., Ossa P.R., Ozkan Z., Padmakumar R., Pata F., Pereira Junior G.A., Pereira J., Pintar T., Pougouras K., Prabhu V., Rausei S., Rems M., Rios-Cruz D., Sakakushev B., Sánchez de Molina M.L., Seretis C., Shelat V., Simões R.L., Sinibaldi G., Skrovina M., Smirnov D., Spyropoulos C., Tepp J., Tezcaner T., Tolonen M., Torba M., Ulrych J., Uzunoglu M.Y., van Dellen D., van Ramshorst G.H., Vasquez G., Venara A., Vereczkei A., Vettoretto N., Vlad N., Yadav S.K., Yilmaz T.U., Yuan K.C., Zachariah S.K., Zida M., Zilinskas J., Ansaloni L. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study). *World J. Emerg. Surg.* 2015; 10: 61. DOI: 10.1186/s13017-015-0055-0. PMID: 27807819
 16. Besen B.P., Romano T.G., Nassar A.P., Taniguchi L.U., Azevedo L.P., Mendes P.V., Zampieri F.G., Park M. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. *Ann. Intensive Care*. 2016; 6 (1): 107. DOI: 10.1186/s13613-016-0204-y. PMID: 27807819
 17. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Grigoriev E.K., Karpun N.A. AQP4 polymorphism in sepsis: a pilot study in ICU setting. *Critical Care*. 2020; 24 (s1): 200–201. DOI: 10.1186/s13054-020-2772-3
 18. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thounsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1): 296–327. DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41. PMID: 18158437
 19. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941
 20. Rhodes A, Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinghan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255. PMID: 28098591
 21. Barrier K.M. Summary of the 2016 International Surviving Sepsis Campaign: A Clinician's Guide. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2018; 30 (3): 311–321. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.04.001. PMID: 30098735
 22. Базенко С.Ф., Шляпников С.А., Федорова В.В., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Савина В.А. Распространенность инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. *Инфекции в хирургии*. 2012; 10 (1): 3–7.
 23. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 774–775. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12)61815-7. PMID: 23472921
 24. sus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289. PMID: 26903336
 25. Braun D. A Retrospective Review of the Sepsis Definition after Publication of Sepsis-3. *Am. J. Med.* 2019; 132 (3): 382–384. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.11.003. PMID: 30468722
 26. Tyurin I.N., Avdeikin S.N., Protsenko D.N., Cherpakov R.A., Mulla-kaeva G.M., Kozlov I.A. Epidemiology of Sepsis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a Multi-Specialty Hospital (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya—General Reanimatology*. 2019; 15 (4): 42–57 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57
 27. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (16): 1546–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139. PMID: 12700374
 28. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., Ranieri V.M., Reinhart K., Gerlach H., Moreno R., Carlet J., Le Gall J.R., Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (2): 344–353. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a. PMID: 16424713
 29. Sartelli M, Abu-Zidan F.M., Catena F, Griffiths E.A., Di Saverio S., Coimbra R., Ordoñez C.A., Leppaniemi A., Fraga G.P., Coccolini F, Agresta F, Abbas A., Abdel Kader S., Agboola J., Amhed A., Ajibade A., Akkucuk S., Alharthi B., Anyfantakis D., Augustin G., Baiocchi G., Bala M., Baraket O., Bayrak S., Bellanova G., Beltrán M.A., Bini R., Boal M., Borodach A.V., Bouliaris K., Branger F., Brunelli D., Catani M., Che Jusoh A., Chichom-Mefire A., Cocorullo G., Colak E., Costa D., Costa S., Cui Y., Curca G.L., Curry T., Das K., Delibegovic S., Demetrashvili Z., Di Carlo I., Drozdova N., El Zabalany T., Enani M.A., Faro M., Gachabayov M., Giménez Maurel T., Gkiokas G., Gomes C.A., Gonsaga R.A., Guercioni G., Guner A., Gupta S., Gutierrez S., Hutan M., Ioannidis O., Isik A., Izawa Y., Jain S.A., Jokubauskas M., Karamarkovic A., Kauhanen S., Kaushik R., Kenig J., Khokha V., Kim J.I., Kong V., Koshy R., Krasniqi A., Kshirsagar A., Kuliesius Z., Lasithiotakis K., Leão P., Lee J.G., Leon M., Lizarazu Pérez A., Lohsiriwat V., López-Tomassetti Fernandez E., Losteridis E., Mn R., Major P., Marinis A., Marrelli D., Martinez-Perez A., Marwah S., McFarlane M., Melo R.B., Mesina C., Michalopoulos N., Moldovanu R., Mouaquit O., Muniyika A., Negoi I., Nikolopoulos I., Nita G.E., Olaoye I., Omari A., Ossa P.R., Ozkan Z., Padmakumar R., Pata F., Pereira Junior G.A., Pereira J., Pintar T., Pougouras K., Prabhu V., Rausei S., Rems M., Rios-Cruz D., Sakakushev B., Sánchez de Molina M.L., Seretis C., Shelat V., Simões R.L., Sinibaldi G., Skrovina M., Smirnov D., Spyropoulos C., Tepp J., Tezcaner T., Tolonen M., Torba M., Ulrych J., Uzunoglu M.Y., van Dellen D., van Ramshorst G.H., Vasquez G., Venara A., Vereczkei A., Vettoretto N., Vlad N., Yadav S.K., Yilmaz T.U., Yuan K.C., Zachariah S.K., Zida M., Zilinskas J., Ansaloni L. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study). *World J. Emerg. Surg.* 2015; 10: 61. DOI: 10.1186/s13017-015-0055-0. PMID: 27807819
 30. Besen B.P., Romano T.G., Nassar A.P., Taniguchi L.U., Azevedo L.P., Mendes P.V., Zampieri F.G., Park M. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. *Ann. Intensive Care*. 2016; 6 (1): 107. DOI: 10.1186/s13613-016-0204-y. PMID: 27807819
 31. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Grigoriev E.K., Karpun N.A. AQP4 polymorphism in sepsis: a pilot study in ICU setting. *Critical Care*. 2020; 24 (s1): 200–201. DOI: 10.1186/s13054-020-2772-3
 32. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thounsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1): 296–327. DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41. PMID: 18158437
 33. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941
 34. Rhodes A, Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinghan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (3): 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255. PMID: 28098591
 35. Barrier K.M. Summary of the 2016 International Surviving Sepsis Campaign: A Clinician's Guide. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2018; 30 (3): 311–321. DOI: 10.1016/j.cnc.2018.04.001. PMID: 30098735
 36. Bagnenko S.F., Shlyapnikov S.A., Fedorova V.V., Zueva L.P., Kolosovskaya E.N., Savina V.A. Rasprostranennost infektsii v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoi terapii Sankt-Peterburgskogo nauchnoissledovatel'skogo instituta skoroi pomoshchi imeni I.I. Dzhanelidze. *Infektsii v Khirurgii*. 2012; 10 (1): 3–8. [In Russ.]
 37. Vincent J.L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 774–775. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12)61815-7. PMID: 23472921

24. Ronco C., Piccinni P., Rosner M.H. (eds.). Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. *Contrib Nephrol. Basel*. Karger. 2010; 167: 1–13. ISSN: 0302-5144
25. Hurley J.C. The Role of Endotoxin in Septic Shock. *JAMA*. 2019; 321 (9): 902–903. DOI: 10.1001/jama.2018.20874. PMID: 30835303.
26. Caraballo C., Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J. Biol. Med.* 2019; 92 (4): 629–640. PMID: 31866778
27. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2013; 31: 334–342.
28. Копицына М.Н., Морозов А.С., Бессонов И.В., Писарев В.М. Методы определения бактериального эндотоксина в медицине критических состояний (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 109–120. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-109-120.
29. Копицына М.Н., Морозов А.С., Бессонов А.В., Писарев В.М., Лобаква Е.С., Бухарин О.В. Лиганды для селективного удаления бактериальных эндотоксинов грамотрицательных бактерий. *Журн. микробиол.* 2017; (3): 115–126. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-3-115-126
30. Кочкин А.А., Яворовский А.Г., Берикашвили Л.Б., Лихванцев В.В. Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (2): 77–93. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93.
31. Shoji H., Tani T., Hanasawa K., Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antitendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher.* 1998; 2 (1): 3–12. DOI: 10.1111/j.1744-9987.1998.tb00066.x. PMID: 10227782
32. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J.A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209–2220. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412. PMID: 23860248
33. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso E., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. DOI: 10.1186/cc5780. PMID: 17448226
34. Garidel P., Brandenburg K. Current understanding of polymyxin b applications in bacteraemia/sepsis therapy prevention: clinical, pharmaceutical, structural and mechanistic aspects. *Antifect. Agents Med. Chem.* 2009; 8 (4): 367–385. DOI: 10.2174/187152109789760171
35. Esteban E., Ferrer R., Alsina L., Artigas A. Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 507539–507539. DOI: 10.1155/2013/507539. PMID: 24249974
36. Jaber B.L., Barrett T.W., Cendoroglo Neto M., Sundaram S., King A.J., Pereira B.J. Removal of cytokine inducing substances by polymyxin-B immobilized polystyrene-derivative fibers during in vitro hemoperfusion of 10% human plasma containing *Staphylococcus aureus* challenge. *ASAIO J.* 1998; 44 (1): 48–53. DOI: 10.1097/00002480-199801000-00011. PMID: 9466501
37. Wei T., Chen Z., Li P., Tang X., Marshall M.R., Zhang L., Fu P. Early use of endotoxin absorption by oXiris in abdominal septic shock: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (28): e19632. DOI: 10.1097/MD.00000000000019632. PMID: 32664051
38. Yamashita C., Hara Y., Kuriyama N., Nakamura T., Nishida O. Clinical Effects of a Longer Duration of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. *Ther Apher. Dial.* 2015; 19 (4): 3 16–23. DOI: 10.1111/1744-9987.12339. PMID: 26386218.
39. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Бессонов И.В., Морозов А.С., Ярема И.В. Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 51–60. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60.
40. Морозов А.С., Копицына М.Н., Бессонов И.В., Карелина Н.В., Нуждина А.В., Саркисов И.Ю., Павлова Л.А., Цюрупа М.П., Блиникова З.К., Даванков В.А. Селективный сорбент для удаления из крови бактериальных эндотоксинов. *Журнал физ. химии*. 2016; 90 (12): 1876–1882. DOI: 10.7868/S004453716120165.
41. Морозов А.С., Бессонов И.В., Нуждина А.В., Писарев В.М. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 82–107. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-82-107
42. Suzuki H., Nemoto H., Nakamoto H., Okada H., Sugahara S., Kanno Y., Moriwaiki K. Continuous hemodiafiltration with polymyxin-B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther Apher. Dial.* 2002; 6 (3): 234–240. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2002.00416.x. PMID: 12109950
43. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N., Popov D., Plyushch M., Rogalskaya E., Nazarova H. Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Blood Purif.* 2014; 37 (1): 39–46. DOI: 10.1159/000357015. PMID: 24503765
44. Yaroustovsky M., Abramyan M., Popok Z., Nazarova E., Stupchenko O., Popov D., Plushch M., Samsonova N. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif.* 2009; 28 (3): 227–233. DOI: 10.1159/000231988. PMID: 19684388
45. Dinna N.C., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran E., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli E., Giunta E., Ronco C. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: the EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2445–2452. DOI: 10.1001/jama.2009.856. PMID: 19531784
46. Ronco C., Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Antonelli M. and EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry.
24. Ronco C., Piccinni P., Rosner M.H. (eds.). Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. *Contrib Nephrol. Basel*. Karger. 2010; 167: 1–13. ISSN: 0302-5144
25. Hurley J.C. The Role of Endotoxin in Septic Shock. *JAMA*. 2019; 321 (9): 902–903. DOI: 10.1001/jama.2018.20874. PMID: 30835303.
26. Caraballo C., Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J. Biol. Med.* 2019; 92 (4): 629–640. PMID: 31866778
27. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2013; 31: 334–342.
28. Kopitsyna M.N., Morozov A.S., Bessonov I.V., Pisarev V.M. Methods for Detection of Bacterial Endotoxin in Critical Care Medicine. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 109–120. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-109-120
29. Kopitsyna M.N., Morozov A.S., Bessonov A.V., Pisarev V.M., Lobakova E.S., Bukharin O.V. Ligands for selective removal of bacterial endotoxins of gram-negative bacteria. *Zhurn.mikrobiol.* 2017; (3): 115–126 [In Russ.]. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-3-115-126
30. Kochkin A.A., Yavorovskiy A.G., Berikashvili L.B., Likhvantsev V.V. Modern Vasopressor Therapy of Septic Shock (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2020; 16 (2): 77–93. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93.
31. Shoji H., Tani T., Hanasawa K., Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antitendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher.* 1998; 2 (1): 3–12. DOI: 10.1111/j.1744-9987.1998.tb00066.x. PMID: 10227782
32. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J.A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209–2220. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412. PMID: 23860248
33. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., Lentini P., Nalesso E., Ueno T., Ranieri V.M., Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*. 2007; 11 (2): R47. DOI: 10.1186/cc5780. PMID: 17448226
34. Garidel P., Brandenburg K. Current understanding of polymyxin b applications in bacteraemia/sepsis therapy prevention: clinical, pharmaceutical, structural and mechanistic aspects. *Antifect. Agents Med. Chem.* 2009; 8 (4): 367–385. DOI: 10.2174/187152109789760171
35. Esteban E., Ferrer R., Alsina L., Artigas A. Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 507539–507539. DOI: 10.1155/2013/507539. PMID: 24249974
36. Jaber B.L., Barrett T.W., Cendoroglo Neto M., Sundaram S., King A.J., Pereira B.J. Removal of cytokine inducing substances by polymyxin-B immobilized polystyrene-derivative fibers during in vitro hemoperfusion of 10% human plasma containing *Staphylococcus aureus* challenge. *ASAIO J.* 1998; 44 (1): 48–53. DOI: 10.1097/00002480-199801000-00011. PMID: 9466501
37. Wei T., Chen Z., Li P., Tang X., Marshall M.R., Zhang L., Fu P. Early use of endotoxin absorption by oXiris in abdominal septic shock: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (28): e19632. DOI: 10.1097/MD.00000000000019632. PMID: 32664051
38. Yamashita C., Hara Y., Kuriyama N., Nakamura T., Nishida O. Clinical Effects of a Longer Duration of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. *Ther Apher. Dial.* 2015; 19 (4): 3 16–23. DOI: 10.1111/1744-9987.12339. PMID: 26386218.
39. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Bessonov I.V., Morozov A.S., Yarema I.V. Efficacy and Safety of a Novel Adsorber for LPS-Selective Hemosorption (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 51–60. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60.
40. Morozov A.S., Kopitsyna M.N., Bessonov I.V., Karelina N.V., Nuzhdina A.V., Sarkisov I.Yu., Pavlova L.A., Tsyurupa M.P., Blinnikova Z.K., Davankov V.A. A selective sorbent for removing bacterial endotoxins from blood. *Zhurnal fiz. khimii*. 2016; 90 (12): 1876–1882 [In Russ.]. DOI: 10.7868/S004453716120165.
41. Morozov A.S., Bessonov I.V., Nuzhdina A.V., Pisarev V.M. Sorbents for Extracorporeal Removal of Toxic Substances and Molecules with Adverse Biological Activity (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 82–107 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-82-107
42. Suzuki H., Nemoto H., Nakamoto H., Okada H., Sugahara S., Kanno Y., Moriwaiki K. Continuous hemodiafiltration with polymyxin-B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther Apher. Dial.* 2002; 6 (3): 234–240. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2002.00416.x. PMID: 12109950
43. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N., Popov D., Plyushch M., Rogalskaya E., Nazarova H. Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Blood Purif.* 2014; 37 (1): 39–46. DOI: 10.1159/000357015. PMID: 24503765
44. Yaroustovsky M., Abramyan M., Popok Z., Nazarova E., Stupchenko O., Popov D., Plushch M., Samsonova N. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif.* 2009; 28 (3): 227–233. DOI: 10.1159/000231988. PMID: 19684388
45. Dinna N.C., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran E., Donati A., Malcangi V., Petrini F., Volta G., Bobbio Pallavicini F.M., Rottoli E., Giunta E., Ronco C. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: the EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2445–2452. DOI: 10.1001/jama.2009.856. PMID: 19531784
46. Ronco C., Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Antonelli M. and EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry.

- moperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Int. Care.* 2016; 6 (1): 77. DOI: 10.1186/s13613-016-0178-9. PMID: 27502196
47. Martin E.L., Crus D.N., Monti G. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib. Nephrol.* 2010; (167): 83–90. DOI: 10.1159/000315926. PMID: 20519906
 48. Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K., Walker P.M., Dellinger R.P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 218. DOI: 10.1186/1745-6215-15-218. PMID: 24916483
 49. Rachoin J.S., Foster D., Giese R., Weisberg L. S., Klein, D. J. Importance of Endotoxin Clearance in Endotoxemic Septic Shock: An Analysis From the Evaluating Use of PolymyxinB Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemic Septic Shock (EUPHRATES) Trial. *Critical care explorations.* 2020; 2 (2): e0083. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000083. PMID: 32211615
 50. Iba T, Klein D.J. The wind changed direction and the big river still flows: from EUPHRATES to TIGRIS. *J. Intensive Care.* 2019; 7 (31). DOI: 10.1186/s40560-019-0386-0. PMID: 31131109
 51. Ушакова Н.Д., Тухонova С.Н., Розенко Д.А. Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология.* 2020; 16 (4): 14–20. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20.
 52. Davankov V.A., Rogozhin S.V., Tsjurupa M.P. U.S. Pat. No. 3,729,457. April 1973
 53. Tsjurupa M.P., Davankov V.A. Hypercrosslinked polymers: basic principle of preparing the new class of polymeric materials. *Reactive and Functional Polymers*, 2002; 53 (2–3): 193–203. DOI: 10.1016/S1381-5148 (02)00173-6
 54. David S.A. Towards a rational development of anti-endotoxin agents: novel approaches to sequestration of bacterial endotoxins with small molecules. *Journal of Molecular Recognition.* 2001; 14 (6): 370–387. DOI: 10.1002/jmr.549
 55. Honore P.M., Hoste E., Molnár Z., Jacobs R., Joannes-Boyau O., Malbrain M.G., Forni L.G. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann. Intensive Care.* 2019; 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s13613-019-0530-y. PMID: 31089920
 56. Kellum J.A., Lameire N., Eknoyan G., Lameire N. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (1): 1–138. ISSN: 2157-1716
 57. Yin C., Liu W., Liu Z., Huang Y., Ci L., Zhao R., Yang X. Identification of potential serum biomarkers in pigs at early stage after Lipopolysaccharide injection. *Res. Vet. Sci.* 2017; 111: 140–146. DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.02.016. PMID: 28249176
 58. Savran M., Ozmen O., Erzurumlu Y., Savas H.B., Asci S., Kaynak M. The Impact of Prophylactic Lacosamide on LPS-Induced Neuroinflammation in Aged Rats. *Inflammation.* 2019; 42 (5): 1913–1924. DOI: 10.1007/s10753-019-01053-7. PMID: 31267274
 59. Ala-Kokko T.I., Laurila J., Koskenkari J. A New Endotoxin Adsorber in Septic Shock: Observational Case Series. *Blood Purification.* 2011; 32 (4): 303–309. DOI: 10.1159/000330323. PMID: 21893976
 60. Kogelmann K., Jarczak, D., Scheller M., Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care.* 2017; 21 (1). DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9. PMID: 28343448
 61. Gocho T., Mori H., Islam M.M., Maruchi Y., Takenaka N., Tomino A., Tsuda M., Kano H., Takeyama N. Removal of Circulating Neutrophil Extracellular Trap Components With an Immobilized Polymyxin B Filter: A Preliminary Study. *Shock.* 2020; 54 (1): 44–49. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001476. PMID: 31764624
 62. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д., Еришова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н., Григорьев Е.К., Елисина У.В., Черпаков Р.А., Тутельян А.В. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (3): 31–47. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
 63. Хорошилов С.Е., Белобородова Н.В., Никулин А.В., Бедова А.Ю. Влияние экстракорпоральной детоксикации на уровень ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови при сепсисе. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (5): 6–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-6-14.
 - Ann. Int. Care. 2016; 6 (1): 77. DOI: 10.1186/s13613-016-0178-9. PMID: 27502196
 47. Martin E.L., Crus D.N., Monti G. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib. Nephrol.* 2010; (167): 83–90. DOI: 10.1159/000315926. PMID: 20519906
 48. Klein D.J., Foster D., Schorr C.A., Kazempour K., Walker P.M., Dellinger R.P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 218. DOI: 10.1186/1745-6215-15-218. PMID: 24916483
 49. Rachoin J.S., Foster D., Giese R., Weisberg L. S., Klein, D. J. Importance of Endotoxin Clearance in Endotoxemic Septic Shock: An Analysis From the Evaluating Use of PolymyxinB Hemoperfusion in a Randomized Controlled Trial of Adults Treated for Endotoxemic Septic Shock (EUPHRATES) Trial. *Critical care explorations.* 2020; 2 (2): e0083. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000083. PMID: 32211615
 50. Iba T, Klein D.J. The wind changed direction and the big river still flows: from EUPHRATES to TIGRIS. *J. Intensive Care.* 2019; 7 (31). DOI: 10.1186/s40560-019-0386-0. PMID: 31131109
 51. Ushakova N.D., Tikhonova S.N., Rozenko D.A. Hemosorption by a Column Adsorber Based on Hyper-Cross-Linked Styrene-Divinylbenzene Copolymer with Immobilized Lipopolysaccharide-Selective Ligand in Combined Intensive Care of Lung Cancer-Related Postoperative Acute Lung Injury (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2020; 16 (4): 14–20. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20
 52. Davankov V.A., Rogozhin S.V., Tsjurupa M.P. U.S. Pat. No. 3,729,457. April 1973
 53. Tsjurupa M.P., Davankov V.A. Hypercrosslinked polymers: basic principle of preparing the new class of polymeric materials. *Reactive and Functional Polymers*, 2002; 53 (2–3): 193–203. DOI: 10.1016/S1381-5148 (02)00173-6
 54. David S.A. Towards a rational development of anti-endotoxin agents: novel approaches to sequestration of bacterial endotoxins with small molecules. *Journal of Molecular Recognition.* 2001; 14 (6): 370–387. DOI: 10.1002/jmr.549
 55. Honore P.M., Hoste E., Molnár Z., Jacobs R., Joannes-Boyau O., Malbrain M.G., Forni L.G. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann. Intensive Care.* 2019; 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s13613-019-0530-y. PMID: 31089920
 56. Kellum J.A., Lameire N., Eknoyan G., Lameire N. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (1): 1–138. ISSN: 2157-1716
 57. Yin C., Liu W., Liu Z., Huang Y., Ci L., Zhao R., Yang X. Identification of potential serum biomarkers in pigs at early stage after Lipopolysaccharide injection. *Res. Vet. Sci.* 2017; 111: 140–146. DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.02.016. PMID: 28249176
 58. Savran M., Ozmen O., Erzurumlu Y., Savas H.B., Asci S., Kaynak M. The Impact of Prophylactic Lacosamide on LPS-Induced Neuroinflammation in Aged Rats. *Inflammation.* 2019; 42 (5): 1913–1924. DOI: 10.1007/s10753-019-01053-7. PMID: 31267274
 59. Ala-Kokko T.I., Laurila J., Koskenkari J. A New Endotoxin Adsorber in Septic Shock: Observational Case Series. *Blood Purification.* 2011; 32 (4): 303–309. DOI: 10.1159/000330323. PMID: 21893976
 60. Kogelmann K., Jarczak, D., Scheller M., Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care.* 2017; 21 (1). DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9. PMID: 28343448
 61. Gocho T., Mori H., Islam M.M., Maruchi Y., Takenaka N., Tomino A., Tsuda M., Kano H., Takeyama N. Removal of Circulating Neutrophil Extracellular Trap Components With an Immobilized Polymyxin B Filter: A Preliminary Study. *Shock.* 2020; 54 (1): 44–49. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001476. PMID: 31764624
 62. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Filev A.D., Ershova E.S., Kostyuk S.V., Veiko N.N., Grigoriev E.K., Elysina E.V., Cherpakov R.A., Tutelyan A.V. Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness Outcome. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2019; 15 (3): 31–47. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
 63. Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., Bedova A.Yu. Impact of Extracorporeal Detoxification on the Serum Levels of Microbial Aromatic Acid Metabolites in Sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2015; 11 (5): 6–14. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-6-14

Received 5.10.20

Поступила 5.10.20

Интрамиокардиальное введение плазмиды, кодирующей фактор роста тромбоцитов, способствует увеличению эпикардопосредованной васкуляризации постинфарктного сердца (экспериментальное исследование)

К. В. Дергилев¹, З. И. Цоколаева^{1,2}, И. Б. Белоглазова¹, Д. О. Трактует^{2,3},
А. В. Горелова^{3,4}, А. В. Зубко⁵, Б. Н. Кульбицкий⁶, Е. В. Парфенова¹

¹ Институт экспериментальной кардиологии
Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России,
Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

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

³ Центр регенеративной медицины, Медицинское отделение, Медицинский колледж, Университет Флориды,
США, Флорида 32610, Гейнсвилл, M421, 1600 SW Archer rd.

⁴ Университет Манчестера, Факультет Биологии, Медицины и Здоровья,
Великобритания, Манчестер, Оксфорд-Роуд, M13 9PL

⁵ Национальный медицинский научно-исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева Минздрава России,
Россия, 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135

⁶ Госпиталь для ветеранов войн № 3, Департамент здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129336, г. Москва, ул. Стартовая, д. 4

Intramyocardial Injection of Plasmid Encoding Platelet Growth Factor Increases Epicardial-Mediated Post Infarction Myocardial Vascularization (Experimental Study)

Konstantin V. Dergilev¹, Zoya I. Tsokolaeva^{1,2}, Irina B. Beloglazova¹, Dmitry O. Traktuev^{2,3},
Alina V. Gorelova^{3,4}, Alexander V. Zubko⁵, Boris N. Kulbitsky⁶, Elena V. Parfenova¹

¹ Institute for Experimental Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia,
15a 3rd Cherepkovskaya Str., 121552 Moscow, Russia

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

³ Center for Regenerative Medicine, Department of Medicine, College of Medicine, University of Florida,
1600 SW Archer Rd, M421 Gainesville, FL 32610 USA

⁴ Manchester University, Faculty of Biology, Medicine and Health,
M13 9PL Oxford Road, Manchester, Great Britain

⁵ Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia
135 Rublevskoe highway, 121552 Moscow, Russia

⁶ No. 3 Hospital for War Veterans, Moscow Department of Health,
4 Startovaya Str., 129336 Moscow, Russia

Для цитирования: К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, Д. О. Трактует, А. В. Горелова, А. В. Зубко, Б. Н. Кульбицкий, Е. В. Парфенова. Интрамиокардиальное введение плазмиды, кодирующей фактор роста тромбоцитов, способствует увеличению эпикардопосредованной васкуляризации постинфарктного сердца (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 54–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-54-64>. [На русск. и англ.]

For citation: Konstantin V. Dergilev, Zoya I. Tsokolaeva, Irina B. Beloglazova, Dmitry O. Traktuev, Alina V. Gorelova, Alexander V. Zubko, Boris N. Kulbitsky, Elena V. Parfenova. Intramyocardial Injection of Plasmid Encoding Platelet Growth Factor Increases Epicardial-Mediated Post Infarction Myocardial Vascularization (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (6): ??–??. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-54-64>. [In Russ. and Engl.]

Резюме

Прогрессирующие темпы распространения заболеваний ишемической природы и ограниченность средств для лечения стимулирует рост интереса к изучению механизмов васкуляризации и поиску новых подходов, направленных на ее стимуляцию. Одним из таких подходов является генная терапия, направленная на активацию эпикарда, что обеспечивает образование васкулогенных клеток-предшественниц и секреторную поддержку «сборки» сосудов *de novo*.

Цель — изучить возможность активации клеток эпикарда и постинфарктной васкуляризации сердца путем введения генетической конструкции, кодирующей PDGFBB.

Материал и методы. В работе использована модель экспериментального инфаркта миокарда у крысы с последующим интрамиокардиальным введением физиологического раствора, контрольной плазмиды и плазмиды, кодирующей PDGFBB. Исследование влияния PDGF на активность клеток эпикарда выполнено на модели *ex vivo*, а также клеточной культуре мезотелия *in vitro*.

Адрес для корреспонденции:

Константин Владимирович Дергилев
E-mail: doctorkote@gmail.com
Зоя Ивановна Цоколаева
E-mail: tsokolaevazoya@mail.ru

Correspondence to:

Konstantin V. Dergilev
E-mail: doctorkote@gmail.com
Zoya I. Tsokolaeva
E-mail: tsokolaevazoya@mail.ru

Результаты. Постинфарктное введение плазмиды, кодирующей PDGFBB, способствует увеличению плотности сосудистой сети в периинфарктной области, а также миграции перicyтов в зону повреждения. PDGFBB способствует активации пула клеток эпикарда, повышению экспрессии в них маркеров гладкомышечных клеток (показано на модели *ex vivo*) и появлению признаков активации эпителиально-мезенхимального перехода (*in vitro*).

Заключение. Внутримыокардиальное введение генетической конструкции, кодирующей PDGF, после экспериментального инфаркта стимулировало васкуляризацию периинфарктной зоны, что могло быть отчасти обусловлено активацией эпикардиального пула клеток.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; клетки эпикарда; фактор роста тромбоцитов; васкуляризация; репарация сердца

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-015-00438 и гранта РНФ 17-15-01368 (модель активации эпикарда *ex vivo*).

Summary

Increasing incidence of ischemic diseases and limited resources for their treatment stimulate increased interest in studying the mechanisms of vascularization and finding new approaches for its promotion. One of these approaches is gene therapy aimed at activating the epicardium to produce the vascular precursor cells and microenvironment for the «assembly» of de novo vessels.

The aim is to investigate the possibility of activating epicardial cells and post infarction cardiac vascularization by injecting a genetic construct encoding PDGFBB.

Material and methods. A model of experimental myocardial infarction in a rat with subsequent intramyocardial injection of normal saline solution, control plasmid and plasmid encoding PDGFBB was used. The study of PDGFBB effect on epicardial cell activity was performed on the *ex vivo* model, as well as *in vitro* mesothelial cell culture.

Results. Post infarction injection of plasmid encoding PDGFBB increases the density of the vascular network in the peri-infarct area as well as migration of pericytes to the injured zone. PDGFBB promotes activation of epicardial cell pool and expression of smooth muscle cell markers in them (shown on the *ex vivo* model), as well as stimulates activation of epithelial-mesenchymal transition (*in vitro*).

Conclusion. Intramyocardial injection of a genetic construct encoding PDGFBB after an experimental myocardial infarction stimulated vascularization of the peri-infarction zone, which may have been partially due to the activation of the epicardial cell pool.

Keywords: myocardial infarction; epicardial cells; platelet growth factor; vascularization; heart repair

Acknowledgments. The study was supported financially by Russian Foundation for Basic Research grant No.18-015-00438 and Russian Science Foundation grant No.17-15-01368 (epicardial activation model *ex vivo*).

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-54-64>

Введение

Ишемическая болезнь сердца и острый инфаркт миокарда по-прежнему являются ведущими причинами инвалидизации и летальности населения во всем мире. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что острый инфаркт миокарда является причиной более половины случаев развития сердечной недостаточности как со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса. Несмотря на значительный прогресс в лечении больных инфарктом миокарда, связанный со своевременным проведением тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств, своевременное восстановление коронарной перфузии, хотя и способно ограничить зону некроза и уменьшить госпитальную летальность, не является инструментом для полного восстановления поврежденного миокарда. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка

Introduction

Coronary heart disease and acute myocardial infarction are still the leading causes of morbidity and mortality around the world. The results of epidemiological studies show that acute myocardial infarction causes more than half of the cases of heart failure with both reduced and preserved ejection fraction. Despite significant progress in the treatment of patients with myocardial infarction associated with timely thrombolysis and percutaneous coronary interventions, a prompt restoration of coronary perfusion, although capable of limiting zone of necrosis and reducing hospital mortality, is not the way to fully restore the damaged myocardium. Post infarction remodeling of the left ventricle (LV), which simultaneously affects intact and damaged areas of the myocardium, leads to a significantly disturbed geometry and marked dilatation of the myocardium underlying development of chronic heart failure. According to the lat-

(ЛЖ), одновременно затрагивающее интактные и поврежденные области миокарда, приводит к существенному нарушению его геометрии и выраженной дилатации сердца, что становится морфологической основой для развития хронической сердечной недостаточности. Согласно последним представлениям [1], стимуляция эндогенных механизмов васкуляризации является перспективной стратегией лечения таких пациентов. В связи с этим, разработка новых подходов воздействия на ангио-/васкулогенез и изучение механизмов формирования новых кардиомиоцитов остается перспективной задачей современной кардиологии.

В основе постинфарктной васкуляризации лежит образование сосудистых структур, покрытых эндотелиальными клетками, в патологически измененном микроокружении зоны повреждения [2]. Эти структуры возникают как в результате васкулогенеза, когда *de novo* формируются кровеносные сосуды из отдельных клеток-предшественников, так и ангиогенеза, когда прорастание новых сосудов происходит из уже существующих сосудов. Первично сформированные эндотелиальные трубки нуждаются в своевременной стабилизации за счет привлечения и распределения по их поверхности перicytes и гладкомышечных клеток [3]. Этот этап представляет собой критическое событие, контролирующее дальнейшее ремоделирование, созревание и стабилизацию будущих полноценных сосудов. Он контролируется различными сигнальными механизмами, запускаемыми гипоксией, а также — действием различных факторов роста и цитокинов, которые регулируют клеточный метаболизм, миграцию клеток-предшественниц и поэтапное построение новых сосудов.

Одним из таких регуляторов является фактор роста тромбоцитов BB (platelet-derived growth factor BB, PDGFBB), представляющий собой белок с молекулярной массой 30 кДа, который впервые был выделен из тромбоцитов человека [4]. Посредством взаимодействия с тирозинкиназными рецепторами PDGFR- α и PDGFR- β этот фактор регулирует проангиогенные функции клеток за счет VEGF-зависимых и независимых механизмов [5–7]. Многочисленные исследования указывают на эффективность его использования для стимуляции роста сосудов и регуляции репаративных процессов [8, 9]. При этом механизмы данного процесса остаются предметом изучения.

В рамках данной работы мы впервые предположили, что одной из возможных точек приложения его действия могут быть клетки эпикарда [10]. В период эмбриогенеза PDGFBB оказывает активирующее действие на эпикардальный пул клеток и запускает многоступенча-

est concepts [1], stimulation of endogenous vascularization mechanisms is a promising strategy to treat such patients. In this regard, the development of new approaches to angiogenesis and the study of mechanisms of new cardiomyocyte formation remains a perspective challenge of modern cardiology.

The basis of post infarction vascularization is the formation of vascular structures covered with endothelial cells in an altered microenvironment of the injured zone [2]. These structures emerge both as a result of vasculogenesis, when the new vessels form *de novo* from individual precursor cells, and angiogenesis, when new vessels sprout from existing ones. Primarily developed endothelial tubes need timely stabilization by attracting the pericytes and smooth muscle cells and positioning them on the surface [3]. This stage is a critical event controlling further remodeling, maturation and stabilization of future fully functional vessels. It is controlled by various signaling mechanisms triggered by hypoxia, as well as by various growth factors and cytokines regulating cell metabolism, migration of precursor cells, and gradual development of new vessels.

One such regulator is the platelet-derived growth factor BB (PDGFBB), which is a protein with a molecular weight of 30 kDa that was first isolated from human platelets [4]. By interaction with tyrosine kinase receptors PDGFR- α and PDGFR- β this factor regulates proangiogenic cell functions through VEGF-dependent and independent mechanisms [5–7]. Numerous studies indicate its effectiveness in stimulating vascular growth and regulating repair processes [8, 9]. At the same time, the mechanisms of this process remain to be explored.

In this work, we first suggest that one of the possible application points for its action could be epicardial cells [10]. During embryogenesis, PDGFBB has an activating effect on the epicardial cell pool and triggers a multistage process of transformation, entry into epithelial-mesenchymal transition associated with enhanced proliferative, migratory, secretory activity and specification/differentiation into endothelial, smooth muscle cells and pericytes [11]. Despite the important role of PDGFBB in coronary histogenesis [12], its importance in the postnatal heart, reparative vascularization and regulation of epicardial cell functions remains poorly studied. In our study we suggested that intramyocardial introduction of PDGFBB-coding genetic construct after myocardial infarction may facilitate epicardial cells activation and vascular network restoration.

Materials and Methods

Experiments on modeling myocardial infarction were carried out on Wistar line male rats kept in the nursery of laboratory animals of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Cardiol-

тый процесс трансформации, вступления в эпителиально-мезенхимальный переход, связанный с усилением пролиферативной, миграционной, секреторной активности и спецификацией/дифференцировкой в направлении эндотелиальных, гладкомышечных клеток и перицитов [11]. Несмотря на важную роль PDGFBB в гистогенезе коронарных сосудов [12], его значение в постнатальном сердце, репаративной васкуляризации и регуляции функций клеток эпикарда остается недостаточно изученным. В рамках данной работы мы предположили, что внутримиекардиальное введение генетической конструкции, кодирующей PDGFBB, после инфаркта миокарда может способствовать активации эпикардиальных клеток и восстановлению сосудистой сети.

Материал и методы

Эксперименты по моделированию инфаркта миокарда проводили на крысах-самцах линии Wistar, содержащихся в питомнике лабораторных животных ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр кардиологии (НМИЦ) Минздрава России. Для создания модели активации эпикарда *ex vivo* и выделения клеток использованы мыши линии C57Bl/6. Все необходимые манипуляции выполняли в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/ЕС по экспериментам на животных; они были одобрены этическим комитетом ФГБУ НМИЦ кардиологии (разрешение № 385 от 06. 2009).

Клонирование вектора pVAX1-PDGF-Bopt. Нуклеотидная последовательность гена PDGF-B человека была оптимизирована с сохранением нативной аминокислотной последовательности белка. Оптимизация проводилась по алгоритму компании Genescript. Оптимизированный PDGF-B был синтезирован с добавлением модифицированной последовательности Козак (GGCATTCGCTACTGTTGGTAAAGCCACC) непосредственно перед стартовым ATG кодоном и фланкирован последовательностями сайтов узнавания рестриктаз EcoR1 (5'-конец) и EcoRV (3'-конец). Далее оптимизированный ген был клонирован в вектор pUC57 (Genescript) по сайтам узнавания рестриктаз EcoR1 и EcoRV. Из полученной плазмиды pUC57-PDGF-Bopt ген PDGF-B (767 п.о.) был вырезан рестриктазами EcoR1 и EcoRV и клонирован в вектор pVAX1 (3000 п.о.) по сайтам узнавания этих же рестриктаз. Встраивание последовательности оптимизированного PDGF-B и ее идентичность подтверждали анализом рестрикции и секвенированием. Подробное описание плазмидного вектора и данные по оценке его эффективности опубликованы ранее [13].

Моделирование инфаркта миокарда и введение генетических конструкций в миокард. Экспериментальный инфаркт миокарда воспроизводили по описанной ранее методике [14]. Животных разделили на 3 группы: 1-я контрольная группа, в которой крысам интрамиокардиально вводили физиологический раствор хлорида натрия; 2-я контрольная группа, в которой животным интрамиокардиально вводили «пустую» плазмиду pVAX1 («Addgene», США) (без гена фактора роста в дозе 200 мкг); 3-я опытная группа, в которой животным вводили генный пре-

ог (NMRCC) of the Russian Ministry of Health. Mice of line C57Bl/6 were used to create an epicardial activation model *ex vivo* and perform cell isolation. All the necessary manipulations were performed in accordance with the EU Directive 2010/63/EC on animal experimentation; they were approved by the Ethics Committee of the NMRCC (Resolution No. 385 of 06. 2009).

Cloning of the vector pVAX1-PDGF-Bopt. The nucleotide sequence of the human PDGF-B gene was optimized while maintaining the native amino acid sequence of the protein. Optimization was carried out according to the algorithm of the Genescript company. Optimized PDGF-B gene was synthesized with the addition of a modified Kozak sequence (GGCATTCGCTACTGTTGGTAAAGCCACC) just before the ATG start codon and flanked by the sequences of EcoR1 (5' end) and EcoRV (3' end) restriction enzyme recognition sites. Next, the optimized gene was cloned into the pUC57 vector (Genescript) using the EcoR1 and EcoRV restriction enzyme recognition sites. From the resulting plasmid pUC57-PDGF-Bopt, Then, the PDGF-B gene (767 bp) was excised from the resulting plasmid pUC57-PDGF-Bopt at the EcoR1 and EcoRV sites and re-cloned into the pVAX1 vector (3000 bp) at the recognition sites of the same restriction enzymes. Sequence insertion of the optimized PDGF-B and its identity was confirmed by restriction analysis and sequencing. A detailed description of the plasmid vector and data on the assessment of its effectiveness have been published earlier [13].

Modeling of myocardial infarction and introduction of genetic constructs into myocardium. The experimental myocardial infarction was reproduced using the predefined technique [14]. Animals were divided into 3 groups: 1st control group, in which rats were injected intramyocardially with saline; 2nd control group, in which animals were injected with an «empty» plasmid pVAX1 («Addgene», USA (without growth factor gene), 200 µg; 3rd study group, where animals were administered with a gene preparation pVAX1-PDGF-Bopt based on a plasmid carrying PDGF-BB gene, at a similar dose of 200 µg.

Evaluation of cardiac vascularization after a myocardial infarction. Frozen myocardial cryosections were fixed with 3.7% paraformaldehyde (20 minutes at 37°C) and washed with a phosphate-buffered solution (PBS). Myocardial cryosections were blocked with a solution containing 1% BSA (bovine serum albumin), 10% serum of donor second antibodies in PBS (30 min). The cryosections were then stained with antibodies to Pecam endothelial cell marker (CD31, «Becton Dickinson», USA) and pericytes/smooth muscle cells NG2 («Becton Dickinson», USA) for 1 hour, then washed and stained with antibodies conjugated with Alexa Fluor™ 488 and Alexa Fluor™ 594 («Invitrogen», USA, 1:800, 1 h at 37°C). Quantitative analysis of vascular structures and pericytes was performed using the Image J software («NIH», USA).

Creation of an epicardium activation model *ex vivo*. The *ex vivo* model was used to confirm the possibility of PDGFBB-mediated activation of the epicardial cell pool. The mice were anesthetized with avertin solution, intubated and put on mechanical lung ventilation (Harvard Apparatus, UK). The mice were fixed in the supine position and their chest tissues were separated layer by layer to provide access to the heart at the 5th–6th intercostal space. A 10 µl PKH26 fluorescent membrane dye («Sigma Aldrich», USA) was injected into the pericardial

парат pVAX1-PDGF-Vopt на основе плазмиды, несущей ген PDGF-BB (в дозе 200 мкг).

Оценка васкуляризации сердца после инфаркта. Замороженные криосрезы миокарда фиксировали 3,7% параформальдегидом (20 минут при 37° C) и промывали фосфатно-солевым буфером. Срезы миокарда блокировали раствором, содержащим 1% раствор альбумина быка, 10% сыворотки донора вторых антител в фосфатно-солевом буфере (30 мин). После этого криосрезы окрашивали антителами к маркеру клеток эндотелия Pecam (CD31, «Becton Dickinson», США) и перидитов/гладкомышечных клеток NG2 («Becton Dickinson», США) в течение 1 часа, затем промывали и окрашивали антителами, конъюгированными с Alexa Fluor™ 488 и Alexa Fluor™ 594 («Invitrogen», США, 1: 800, 1 ч при 37° C). Количественный анализ сосудистых структур и перидитов проводили с помощью программы Image J («NIH», США).

Создание модели активации эпикарда *ex vivo*.

Для подтверждения возможности PDGF-опосредованной активации эпикардального пула клеток была использована модель *ex vivo*. Мышей наркотизировали раствором авертина, интубировали трахею и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких («Harvard Apparatus», Великобритания). Мышь фиксировали на спине, делали послойное разделение тканей грудной клетки для обеспечения доступа к сердцу в 5–6-ом межреберье. В полость перикарда вводили 10 мкл флуоресцентного мембранного красителя PKH26 («Sigma Aldrich», США), выдерживали 5 минут, после чего перикард вскрывали и удаляли введенную жидкость. Сердце промывали в растворе Кребса-Хенселейта («Sigma», США) и помещали в культуральную чашку, содержащую базовую среду (IMDM; «Gibco», США) или базовую среду с добавлением PDGFBB («R&D», США; 50 нг/мл). Через трое суток сердца извлекали, замораживали и готовили криосрезы для последующего гистологического тестирования. Для подтверждения специфического введения метки PKH26 в клетки эпикарда использовали окрашивание криосрезом первичными антителами к маркеру Wt1 («Abcam», США) и вторичными антителами, конъюгированными с AlexaFluor488 («Invitrogen», США). Для детекции гладкомышечного альфа-актина в PKH26-позитивных клетках проводили окрашивание антителами, конъюгированными с красителем FITC («Sigma», США). Визуализацию PKH26-позитивных клеток эпикарда, оценку их миграции и морфометрию проводили с помощью программы Image J («NIH», США).

Выделение и культивирование клеток эпикарда мыши для исследования эффектов PDGFBB. Для получения постнатальных клеток эпикарда сердца новорожденных мышат извлекали из грудной полости, промывали в растворе Кребса-Рингера с гепарином, переносили в 5 мл раствора трипсина (в расчете на 6 сердец) и инкубировали 3 раза по 5 минут при 37° C в термошейкере Hybaid («Thermo Scientific», США). После этого извлекали сердца, к полученной суспензии клеток добавляли 5 мл среды для инактивации фермента и центрифугировали при 300 g в течение 10 минут. Осадок ресуспендировали в среде для клеток эпикарда (IMDM («Thermo Fisher», США) с добавлением 1% сыворотки плода коровы и ингибитора SB431542 10 мкМ («TRC», США)

cavity and left there for 5 minutes, after which the pericardium was opened and the injected fluid was removed. The heart was washed in Krebs-Henseleit solution («Sigma», USA) and placed in a culture dish containing basal medium (IMDM; «Gibco», USA) or basal medium with addition of PDGFbb («R&D», USA; 50 ng/ml). After three days, the heart was removed, frozen and prepared for histological testing. To confirm the specific introduction of PKH26 label into epicardial cells, the cryosections were stained with primary antibodies to Wt1 marker («Abcam», USA) and secondary antibodies conjugated with AlexaFluor488 («Invitrogen», USA). For the detection of smooth-muscular alpha-actin, the PKH26-positive cells were stained with antibodies conjugated with FITC dye («Sigma», USA). Visualization of PKH26-positive epicardial cells, evaluation of their migration and morphometry were performed using the Image J software («NIH», USA).

Isolation and culturing of murine epicardial cells for studying the effects of PDGFBB.

To obtain postnatal epicardial cells, the hearts of newborn mice were extracted from the thoracic cavity, washed in Krebs-Ringer solution with heparin, transferred in 5 ml of trypsin solution (for 6 hearts) and incubated 3 times for 5 minutes at 37°C in Hybaid thermoshaker («Thermo Scientific», USA). After that, the hearts were extracted, 5 ml of enzyme inactivation medium was added to the obtained cell suspension which was centrifuged at 300 g for 10 minutes. The sediment was resuspended in an epicardial cell environment (IMDM («Thermo Fisher», USA) + 1% fetal calf serum («ATCC», USA) + SB431542 inhibitor 10 мкМ («TRC», USA) and transferred to gelatin-coated dishes. The medium was replaced every 2 days. Epicardial cell clones obtained with cloning cylinders («Sigma», USA) with confirmed immunophenotype and morphology were used for the experiments. Recombinant PDGFBB («R&D», USA; 50 ng/ml, incubation for 5 days with daily medium replacement) was used to stimulate epicardial cells.

Characterization of epicardial cell immunophenotype *in vivo*. The immunophenotype of explant culture cells was analyzed using immunocytochemistry. The cells were stained with antibodies to markers Wt1 («Abcam», USA), Kalponin («Abcam», USA) for 1 hour, then washed and stained with antibodies conjugated with AlexaFluor488 («Invitrogen», USA). For the detection of smooth-muscular alpha-actin, additional staining with antibodies conjugated with FITC dye («Sigma», USA) was performed. For the imaging of actin cytoskeleton, the staining with falloidin conjugated with the Alexa Fluor™ 594 dye («Thermo Fisher Scientific Inc», USA) was performed. Cell nuclei were stained with DAPI (4',6-Diamidino-2'-phenylindole dihydrochloride) (Sigma, USA).

Microscopy and image analysis. Cell and myocardial cryosections were analyzed using a Zeiss Axiovert 200M fluorescent microscope (Carl Zeiss, Germany) and Axiovision 3.1 software (Carl Zeiss, Germany).

Results and Discussion

Examination of rat myocardial samples on the 14th day after modeling the coronary occlusion showed that in the area adjacent to that of necrosis, a significant number of newly generated capillaries with random location were visualized. Morphome-

и переносили в чашки, покрытые желатином. Замену среды проводили через каждые 2 дня. Для проведения экспериментов использовали клоны клеток эпикарда, полученные с помощью цилиндров для клонирования («Sigma», США), имевшие подтвержденный иммунофенотип и морфологию. Для стимуляции клеток эпикарда использовали рекомбинантный PDGFBB («R&D», США; 50 нг/мл, инкубация 5 суток с ежедневной заменой среды).

Характеристика иммунофенотипа эпикардальных клеток *in vivo*. Анализ иммунофенотипа клеток эксплантной культуры проводили с помощью иммуноцитохимии. Клетки окрашивали антителами к маркерам Wt1 («Abcam», США), калпонин («Abcam», США), в течение 1 часа, затем промывали и окрашивали антителами, конъюгированными с AlexaFluor488 («Invitrogen», США). Для детекции гладкомышечного альфа-актина проводили дополнительное окрашивание антителами, конъюгированным с красителем FITC («Sigma», США). Для визуализации актинового цитоскелета проводили окрашивание фаллоидином, конъюгированным с красителем Alexa Fluor™ 594 («Thermo Fisher Scientific Inc», США). Ядра клеток окрашивали с помощью DAPI (4',6-Diamidine-2'-phenylindole dihydrochloride) («Sigma», США).

Микроскопия и анализ изображений. Анализ клеток и криосрезов миокарда проводили с использованием флуоресцентного микроскопа Zeiss Axiovert 200M («Carl Zeiss», Германия) и программного обеспечения Axiovision 3.1 («Carl Zeiss», Германия).

Результаты и обсуждение

Исследование образцов миокарда крысы на 14-й день после моделирования коронарной окклюзии показало, что в зоне, пограничной с областью некроза, визуализировалось значительное количество сформированных капилляров, имевших хаотичное расположение. Проведенные морфометрические подсчеты не выявили достоверных различий в числе капилляров (структур без просвета, окрашивавшихся на CD31) в контрольных группах и в группе с введением генного препарата (рис. 1). При этом количество сосудов с видимым просветом, имевших слой NG2-позитивных клеток, было в 2,7 и 1,9 раз больше после генной терапии, чем в контрольных группах (введение физиологического раствора и «пустого» вектора, соответственно), что свидетельствовало о стимуляции ангиогенеза, но не ангиогенеза при экспрессии PDGFBB.

Согласно данным литературы, PDGFBB может регулировать миграцию гладкомышечных клеток/перицитов и их участие в стабилизации новообразованных сосудов [15]. Анализ количества NG2-позитивных клеток (перицитов) в миокарде, не входивших в состав сосудов (рис. 1), показал, что в 1-й контрольной группе (физиологический раствор) среднее число NG2-позитивных клеток составило $11,2 \pm 3,5$ клеток в поле зрения, во 2-й контрольной группе (пустой вектор) — $9,7 \pm 2,0$, а в группе с введением плазмидного препарата — $19,5 \pm 6,3$ клеток, что было

tronic calculations did not reveal any significant differences in the number of capillaries (structures without lumen stained on CD31) in control groups and in the study group who had gene injection (fig. 1). At the same time, the number of vessels with visible lumen, which had a layer of NG2-positive cells, was 2.7 and 1.9 times greater after the gene therapy than in the control groups (injection of normal saline solution and «empty» vector, respectively), which indicated the stimulation of arteriogenesis but not angiogenesis in PDGFBB expression.

According to the literature, PDGFBB can regulate the migration of smooth muscle cells/pericytes and their participation in the stabilization of new blood vessels [15]. Analysis of the number of extravascular NG2-positive cells (pericytes) in myocardium (fig. 2). 1), showed that in the 1st control group (normal saline) the average number of NG2-positive cells was 11.2 ± 3.5 per vision field, in the 2nd control group («empty» vector) it was 9.7 ± 2.0 , while in the study group with plasmid injection it reached 19.5 ± 6.3 cells, which was significantly greater than in the comparison groups. About one third of all NG2-positive cells (in all groups) were localized in the epicardium/subepicardium region, which suggested their possible formation by epithelial-mesenchymal transformation of epicardial mesothelial cells. During embryogenesis and after acute ischemic injury, the entry of proepicardial/subepicardial cells into epithelial-mesenchymal transition is the key mechanism of mesenchymal cell generation for coronary vessels and myocardial connective tissue framework formation [15].

To confirm the potential of PDGFBB to mediate the activation of an epicardial cell pool causing the formation of smooth muscle cells/pericytes, experiments were carried out using the heart model *ex vivo*. Hearts of mice with a fluorescently labeled epicardium were cultured *in vitro* in a medium with or without PDGFBB and cryosections were prepared after three days for histological studies. After the injection of fluorescent dye, we confirmed that the label (PKH26) specifically stains the surface layer of the cells of the left ventricular wall and colocalizes with the marker Wt1, which indicates its specific inclusion in the mesothelial cells and the possibility of using the model to trace the fate of epicardial cells.

Culturing *ex vivo* hearts in an environment with added PDGFBB has been found to cause directed migration of PKH26-positive epicardial cells into the underlying layers of the cardiac wall in comparison with samples of control hearts. The migration of PKH26-positive cells was practically not observed in the control group. Immunofluorescent staining of myocardial sections showed that part of PKH26-positive epicardial cells was positively stained with antibodies to smooth-muscular alpha-actin (SMA), which indicates differentiation into

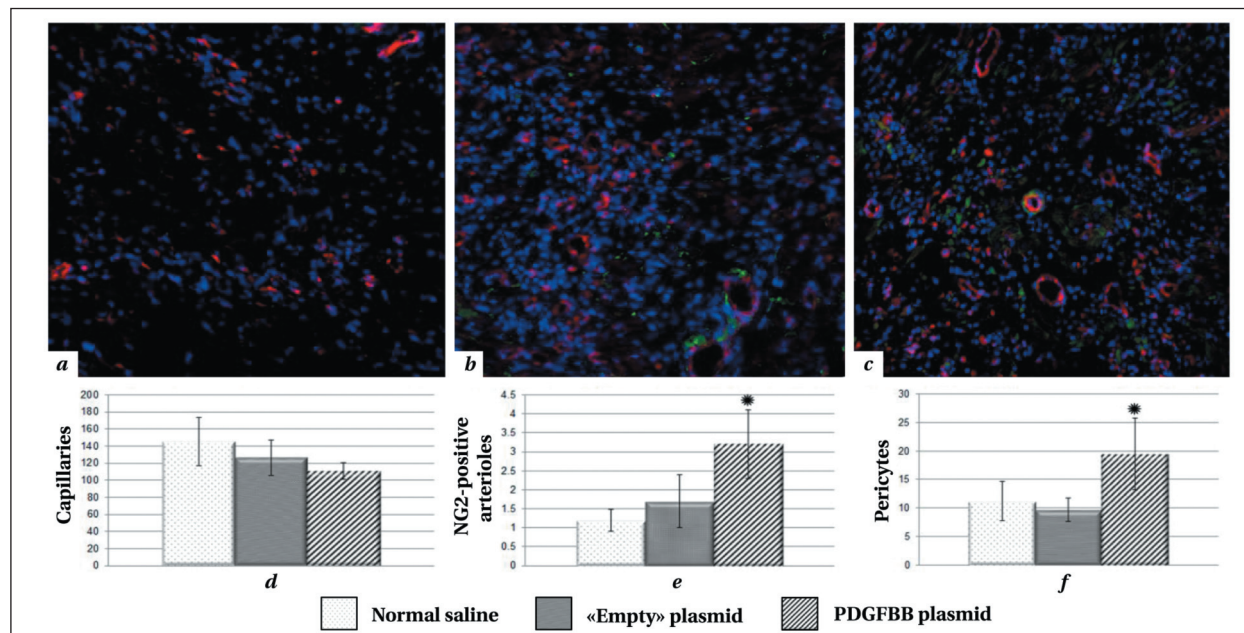


Рис. 1. Оценка васкуляризации перинфарктной области сердца через 14 суток после инфаркта миокарда.

Fig. 1. Assessment of the periinfarction area: vascularisation in 14 days after myocardial infarction.

Note. *a-c* — representative images of myocardial sections that following administration of normal saline (*a*), «empty» plasmid (*b*) or PDGFBB plasmid (*c*) were stained with antibodies to endothelial marker CD31 (*red*) and smooth muscular cells NG2 (*green*). Cell nuclei are counterstained with DAPI. *d-f* — diagrams of quantitative evaluation of the number of capillaries (*d*), NG2-positive arterioles (*e*) and individual pericytes (*f*) in control groups and after administration of PDGFBB plasmid. * — $P < 0.05$.

Примечание. Normal saline — физ. раствор; «empty» plasmid — «пустая» плазмиды. *a-c* — репрезентативные изображения окрашивания срезов миокарда (введение физиологического раствора — *a*), «пустой» плазмиды (*b*) и PDGFBB плазмиды (*c*) антителами к маркеру эндотелия CD31 (*красный*) и гладкомышечных клеток NG2 (*зеленый*). Ядра клеток докрасшены DAPI. *d-f* — графики количественной оценки числа капилляров (*d*), NG2-позитивных артериол (*e*) и отдельных перицитов (*f*) в контрольных группах и после введения PDGFBB плазмиды. * — $p < 0,05$.

достоверно больше, чем в группах сравнения. Около трети всех NG2-позитивных клеток (во всех группах) локализовалось в области эпикарда/субэпикарда, что позволило предположить возможность их образования путем эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток эпикардального мезотелия. В период эмбриогенеза и после острого ишемического повреждения вступление клеток проэпикарда/эпикарда в эпителиально-мезенхимальный переход является ключевым механизмом формирования мезенхимных клеток-предшественников для построения коронарных сосудов и соединительно-тканного каркаса сердца [15].

Для подтверждения возможности PDGFBB к опосредованной активации эпикардального пула клеток, вызывающей образование гладкомышечных клеток/перицитов, были проведены эксперименты с использованием модели сердца *ex vivo*. Сердца мышей с флуоресцентно меченным эпикардом культивировали *in vitro* в среде с добавлением PDGFBB или без него и через трое суток подготавливали криосрезы для гистологических исследований. После введения флуоресцентного красителя мы подтвердили, что метка (PKH26) специфично окрашивает поверхностный слой клеток стенки левого желудочка и колокализуется с марке-

smooth muscle cells. The total number of PKH+SMA-positive epicardial cells was 2.3 times greater after PDGFBB-stimulation than in control hearts, which may be suggestive of epicardial cell pool activation (fig. 2, *a, b*).

In order to study the possibility of epithelial-mesenchymal transition (EMT) stimulation in the epicardial cells under the action of PDGFBB, we conducted experiments *in vitro*. It was shown that when epicardial cells are cultured in a standard medium, they have «cobblestone» morphology, express Wt1 markers, demonstrate a low-organized cytoskeleton with a predominant distribution of actin filaments over the periphery of the cell. The addition of recombinant PDGFBB in the culture medium caused significant changes in cell culture (fig. 2, *c, d*). After PDGF stimulation, structured filaments of smooth-muscular alpha-actin and calponin were formed in epicardial cells, which were not visualized during culturing in a control medium. The obtained data suggest EMT activation producing pro-migratory phenotype and causing differentiation into pericytes/smooth muscle cells after PDGFBB stimulation.

The increasing incidence of ischemic diseases and limited availability of targeted treatments encourage growing interest in studying the mechanisms of vascularization and finding new ap-

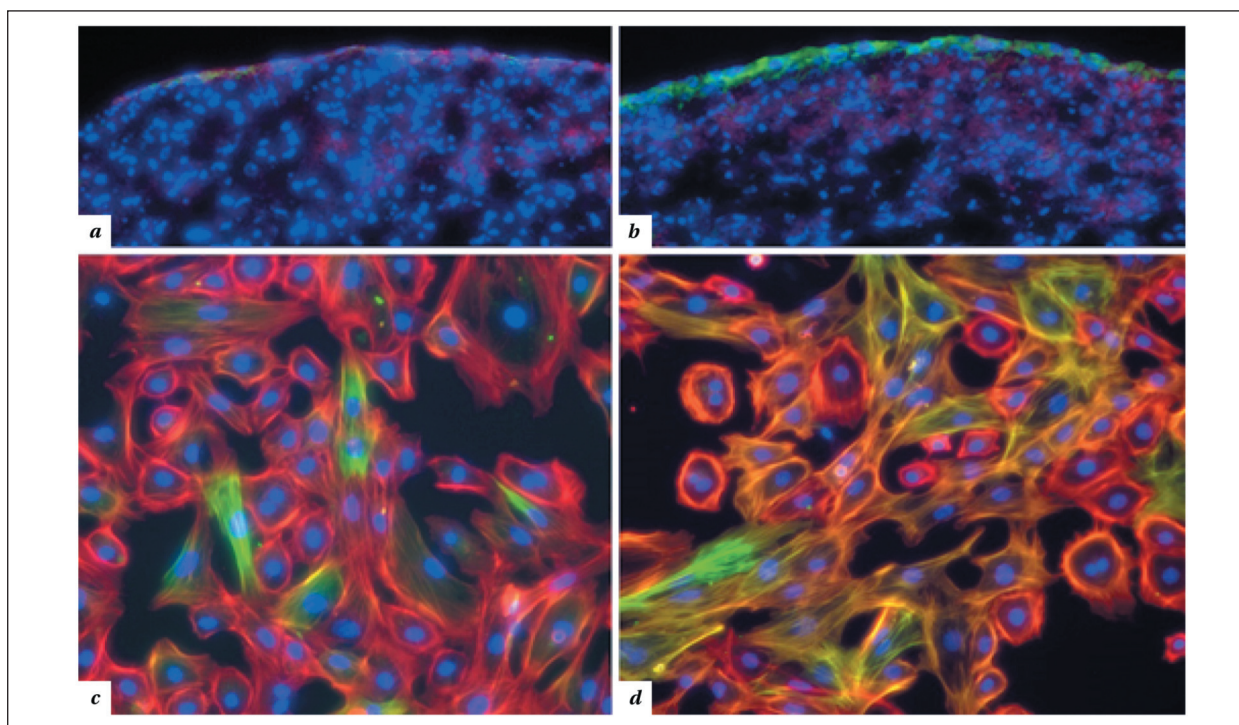


Рис. 2. Оценка дифференцировочной способности клеток эпикарда в гладкомышечном направлении после стимуляции PDGFbb *in vitro* и *ex vivo*.

Fig. 2. Evaluation of epicardial cell ability of differentiation into smooth muscle after PDGFbb *in vitro* and *ex vivo* stimulation.

Note. *a, b* — representative images of myocardial sections staining with antibodies to smooth muscular alpha-actin (green) after culturing in control medium (*a*) and medium containing PDGFbb (epicardial activation model *ex vivo*, *b*). The epicardium is labeled with the fluorescent dye PKH26 (red). Cell nuclei are counterstained with DAPI. *c, d* — representative images of epicardial cell staining with antibodies to calponin (*c*, green) and smooth muscle alpha-actin (*d*, green) after culturing in the medium containing PDGFbb. Fibrillar actin is stained red. Cell nuclei are counterstained with DAPI.

Примечание. *a, b* — репрезентативные изображения окрашивания срезов сердца антителами к гладкомышечному альфа-актину (зеленый) после культивирования в контрольной среде (*a*) и среде, содержащей PDGFbb (модель активации эпикарда *ex vivo*, *b*). Эпикард помечен флуоресцентным красителем PKH26 (красный). Ядра клеток докрашены DAPI. *c, d* — репрезентативные изображения окрашивания клеток эпикарда антителами к калпонию (*c*, зеленый) и гладкомышечному альфа-актину (*d*, зеленый) после культивирования в среде, содержащей PDGFbb. Фибриллярный актин окрашен красным. Ядра клеток докрашены DAPI.

ром Wt1, что указывает на ее специфическое включение в клетки мезотелия и возможность использования модели для прослеживания судьбы эпикардиальных клеток.

Было выявлено, что культивирование сердца *ex vivo* в среде с добавлением PDGFbb вызывает направленную миграцию PKH26-позитивных клеток эпикарда в подлежащие слои сердечной стенки в сравнении с образцами контрольных сердец. В контрольной группе миграция PKH26-позитивных клеток практически не наблюдалась. Иммунофлуоресцентное окрашивание срезов сердца показало, что часть PKH26-позитивных клеток эпикарда положительно окрашивалась антителами к гладкомышечному альфа-актину (SMA), что указывает на признаки дифференцировки клеток в гладкомышечном направлении. Общее число PKH+SMA-позитивных клеток эпикарда было в 2,3 раза больше после PDGF-стимуляции, чем в контрольных сердцах, что может указывать на признаки активации эпикардиального пула клеток (рис. 2, *a, b*).

proaches aimed at its stimulation. One such approach may be gene therapy using plasmids (mobile genetic elements shaped like a DNA circular molecule) encoding basic proangiogenic factors. Plasmids are safe from the point of view of mutagenesis and integration into the genome, and after injection into myocardium they are able to transfect mammalian cells, providing transient (up to 14 days) expression of a transgene, generating the gradient of vascular factors necessary for stimulation of vascular assembly.

This study demonstrated that intramyocardial injection of a genetic construct encoding PDGFbb after a myocardial infarction can stimulate vascular network repair by increasing the formation of NG2-positive arterioles and venules. These effects may be based on several mechanisms. The first is related to the well-known ability of PDGFbb to upregulate expression of VEGF (VEGF189, VEGF183, VEGF164), the key factor responsible for activation and specific differentiation of endothelial cells [6, 7]. In addition, PDGFbb stimulates the growth and differentiation of precursor endothelial cells, their subsequent mi-

Для исследования возможности стимуляции ЭМП в клетках эпикарда под действием PDGFBB были проведены эксперименты *in vitro*. Было показано, что при культивировании клеток эпикарда в стандартной среде они обладают «cobblestone» морфологией, экспрессируют маркеры Wt1, имеют низкоорганизованный цитоскелет с преимущественным распределением актиновых филаментов по периферии клетки. Добавление в среду культивирования рекомбинантного PDGFBB вызывало существенные изменения клеточной культуры (рис. 2, *c, d*). После стимуляции PDGFBB в клетках эпикарда формировались структурированные филаменты гладкомышечного альфа-актина и калпонины (рис. 2, *c, d*), которые не визуализировались при культивировании в контрольной среде. Полученные данные указывают на признаки активации ЭМП, приводящие к формированию промигранционного фенотипа и признаков дифференцировки в направлении перicyтов/гладкомышечных клеток после PDGF стимуляции.

Динамика роста заболеваний ишемической природы и ограниченность терапевтических средств таргетного воздействия стимулирует рост интереса к изучению механизмов васкуляризации и поиску новых подходов, направленных на ее стимуляцию. Одним из таких подходов может быть генная терапия с использованием плазмид (мобильных генетических элементов в виде кольцевой молекулы ДНК), кодирующих основные проангиогенные факторы. Плазмиды безопасны с позиций мутагенеза и интеграции в геном, а после введения в миокард способны трансфицировать клетки млекопитающих, обеспечивая транзиторную (до 14 дней) экспрессию трансгена, формирование градиента сосудистых факторов, что необходимо для стимуляции сборки сосудов.

В рамках данного исследования продемонстрировали, что внутримыocardальное введение генетической конструкции, кодирующей PDGFBB, после инфаркта миокарда может стимулировать восстановление сосудистой сети за счет увеличения образования NG2-позитивных артериол и венул. В основе этих проявлений может лежать несколько механизмов. Первый из них связан с известной способностью PDGFBB индуцировать повышенную экспрессию VEGF (VEGF189, VEGF183, VEGF164) — ключевого фактора, отвечающего за активацию и спецификацию эндотелиальных клеток [6, 7]. Кроме того, PDGF стимулирует рост и дифференцировку эндотелиальных клеток-предшественниц, их последующую миграцию и адгезию, что делает его одним из ключевых игроков в «оркестре» ангиогенных ростовых факторов, действия

gration and adhesion, which makes it one of the major players in the «orchestra» of angiogenic growth factors whose actions are aimed at enhancing the microcirculatory network [16, 17]. Another, no less important mechanism of proangiogenic action of PDGFBB is the regulation of functions of smooth muscle cells and pericytes [5, 18]. Animals knocked out on PDGFBB or PDGFR genes have defects in vascular maturation due to impaired pericyte integration into the vascular wall [19], which leads to an increase in vascular permeability, swelling, and fatal bleeding in late embryogenesis [20, 21]. The introduction of neutralizing antibodies to PDGFR disrupts the migration of pericytes and their embedding in the vascular wall leading to angiogenesis disorders [22]. However, the effect of PDGF on myocardium is not limited to vascular effects only. We first discovered that PDGFBB might stimulate the epicardial pool of cardiomyocytes. During embryogenesis, the epicardium is a source of paracrine signals and a producer of smooth muscle cells, pericytes, conduction system cells, and, according to some reports, coronary endothelium and cardiomyocytes [10]. In the postnatal heart, epicardial activity is significantly reduced, but it retains the ability to reactivate and participate in post infarction reparative regeneration.

With epicardial activation *ex vivo*, PDGFBB has been shown to stimulate the formation of epicardial precursor cells, some of which express markers of smooth muscle cells/pericytes. This process is probably based on cell entry into epithelial-mesenchymal transition (EMT), which promotes the acquisition of a migratory phenotype and the ability for directed differentiation. These data are based on the results of experiments with epicardial cells *in vitro*, indicating the possibility of their entry into EMT after PDGFBB-mediated stimulation. In addition to the ability to differentiate in vascular direction, epicardial cells are able to provide angioprotective action due to production of cocktails of secreted mitogens (FGF-1, -2, -4, -6, -9 and -16, IGF-1, -2) [10, 23–25], as well as modulation of inflammatory response during the repair period [26, 27].

Conclusion

Thus, intramyocardial injection of the genetic construct encoding PDGFBB after myocardial may have multifaceted effects on the processes of vascular network restoration. Injection of a genetically engineered preparation resulted in an increase in the number of new vessels and accumulation of vascular cells (smooth muscle cells/pericytes), which is probably due to direct mitogenic action or mediated secretion of VEGF, as well as stimulating effect on the epicardial cell pool. This suggests the prospect of using PDGFBB as a new tool to stimulate epicardium and post infarction vascularization and heart repair processes.

которых направлены на увеличение сети сосудов микроциркуляции [16, 17]. Другим, не менее важным, механизмом проангиогенного воздействия PDGFBB является регуляция функций гладкомышечных клеток и перicyтов [5, 18]. У животных, нокаутированных по генам PDGF-BB или PDGFR, наблюдаются дефекты созревания сосудов вследствие нарушения интеграции перicyтов в сосудистую стенку [19], что ведет к увеличению сосудистой проницаемости, отеков и летальных кровотечений в позднем эмбриогенезе [20, 21]. Введение нейтрализующих антител к PDGFR нарушает миграцию перicyтов и их встраивание в сосудистую стенку, что приводит к нарушению ангиогенеза [22]. Однако, действие PDGFBB на миокард не ограничивается исключительно сосудистыми эффектами. Мы впервые обнаружили, что PDGFBB может оказывать стимулирующее влияние на эпикардальный пул клеток сердца. В период эмбриогенеза эпикард служит источником паракринных сигналов и продуцентом гладкомышечных клеток, перicyтов, клеток проводящей системы, а по некоторым данным коронарного эндотелия и кардиомиоцитов [10]. В постнатальном сердце активность эпикарда существенно снижается, однако он сохраняет способность к реактивации и участию в репаративной регенерации после инфаркта.

При активации эпикарда *ex vivo* показали, что PDGFBB стимулирует образование эпикардальных клеток-предшественниц, часть из которых экспрессируют маркеры гладкомышечных клеток/перicyтов. Вероятно, в основе

такого процесса лежит вступление клеток в эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что способствует приобретению промигранционного фенотипа и способности к направленной дифференцировке. Эти данные основываются на результатах проведенных экспериментов с клетками эпикарда *in vitro*, указывающих на возможность их вступления в ЭМП после PDGFBB-опосредованной стимуляции. В дополнение к возможности дифференцировки в сосудистом направлении клетки эпикарда способны оказывать ангиопротективное действие за счет продукции коктейля секретируемых митогенов (FGF-1, -2, -4, -6, -9 и -16, IGF-1, -2) [10, 23-25], а также модуляции воспалительного ответа в период репарации [26, 27].

Заключение

Таким образом, внутримиекардиальное введение генетической конструкции, кодирующей PDGFBB, после инфаркта может оказывать плеотропное воздействие на процессы восстановления сосудистой сети. Введение генного препарата способствовало увеличению числа сформированных сосудов и накоплению сосудистых клеток (гладкомышечных клеток/перicyтов), что, вероятно, обусловлено прямым митогенным воздействием или опосредованным секрецией VEGF, а также стимулирующим влиянием на эпикардальный пул клеток. Это позволяет рассматривать PDGFBB в качестве нового инструмента для стимуляции эпикарда и процессов постинфарктной васкуляризации и репарации сердца.

Литература

1. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 3. DOI: 10.1038/s41569-020-0403-y.
2. Adams R., Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis/ *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8 (6): 464–478. DOI: 10.1038/nrm2183.
3. Bergers G., Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol.* 2005; 7 (4): 452–464. DOI: 10.1215/S1152851705000232.
4. Ross R., Glomset J., Kariya B., Harker L.A. Platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974; 71 (4): 1207–1210. DOI: 10.1073/pnas.71.4.1207.
5. Guo P., Hu B., Gu W. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelium and by promoting pericyte recruitment. *Am J Pathol.* 2003; 162: 1083–1093. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63905-3.
6. Affleck D.G., Bull D.A., Bailey S.H., Albanil A., Connors R., Stringham J.C., Karwande S.V. PDGF (BB) increases myocardial production of VEGF: shift in VEGF mRNA splice variants after direct injection of bFGF, PDGF (BB), and PDGF (AB). *J Surg Res.* 2002; 107: 203–209. DOI: 10.1006/jsre.2002.6510
7. Sato N., Beitz J., Kato J., Yamamoto M., Clark J., Calabresi P., Raymond A., Frackelton A. Platelet-derived growth factor indirectly stimulates angiogenesis *in vitro*. *Am. J. Pathol.* 1993; 142: 1119–1130. PMID: 7682762
8. Folestad E., Kunath A., Wägsäter D. PDGF-C and PDGF-D signaling in vascular diseases and animal models. *Mol Aspects Med.* 2018; 62: 1–11. DOI: 10.1016/j.mam.2018.01.005.
9. Medamana J., Clark R.A., Butler J. Platelet-Derived Growth Factor in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 243: 355–369. DOI: 10.1007/164_2016_80.
10. Дергилев К., Комова А., Поколаева З., Белоглазова И., Парфенова Е. Эпикард как новая мишень для регенеративных технологий в кардиологии. *Гены & Клетки.* 2020; 14 (2): 33–40.

References

1. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 3. DOI: 10.1038/s41569-020-0403-y.
2. Adams R., Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis/ *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8 (6): 464–478. DOI: 10.1038/nrm2183.
3. Bergers G., Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol.* 2005; 7 (4): 452–464. DOI: 10.1215/S1152851705000232.
4. Ross R., Glomset J., Kariya B., Harker L.A. Platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974; 71 (4): 1207–1210. DOI: 10.1073/pnas.71.4.1207.
5. Guo P., Hu B., Gu W. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelium and by promoting pericyte recruitment. *Am J Pathol.* 2003; 162: 1083–1093. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63905-3.
6. Affleck D.G., Bull D.A., Bailey S.H., Albanil A., Connors R., Stringham J.C., Karwande S.V. PDGF (BB) increases myocardial production of VEGF: shift in VEGF mRNA splice variants after direct injection of bFGF, PDGF (BB), and PDGF (AB). *J Surg Res.* 2002; 107: 203–209. DOI: 10.1006/jsre.2002.6510
7. Sato N., Beitz J., Kato J., Yamamoto M., Clark J., Calabresi P., Raymond A., Frackelton A. Platelet-derived growth factor indirectly stimulates angiogenesis *in vitro*. *Am. J. Pathol.* 1993; 142: 1119–1130. PMID: 7682762
8. Folestad E., Kunath A., Wägsäter D. PDGF-C and PDGF-D signaling in vascular diseases and animal models. *Mol Aspects Med.* 2018; 62: 1–11. DOI: 10.1016/j.mam.2018.01.005.
9. Medamana J., Clark R.A., Butler J. Platelet-Derived Growth Factor in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 243: 355–369. DOI: 10.1007/164_2016_80.
10. Dergilev K., Komova A., Tsokolaeva Z., Beloglazova I., Parfenova E. Epicardium as a New Target for Regenerative Technologies in Cardiology. *Geny & Kletki.* 2020; 14 (2): 33–40 [In Russ.] DOI: 10.23868/202004016

11. Winter E.M., Gittenberger-de Groot A.C. Epicardium-derived cells in cardiogenesis and cardiac regeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 692–703. DOI: 10.1007/s00018-007-6522-3
12. Olivey H.E., Svensson E.C. Epicardial-myocardial signaling directing coronary vasculogenesis. *Circ Res.* 2010; 106: 818–832. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209197
13. Дергулев К., Цоколаева З., Белоглазова И., Ратнер Е., Молокотина Ю., Парфенова Е. Характеристика ангиогенных свойств C-KIT+ — клеток миокарда. *Гены & Клетки.* 2018; 13 (3): 82–88. DOI: 10.23868/201811038
14. Cao J., Poss K.D. The epicardium as a hub for heart regeneration. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15 (10): 631–647. DOI: 10.1038/s41569-018-0046-4
15. Edelberg J.M., Tang, L., Hattori, K., Lyden, D., Rafii S. Young adult bone marrow-derived endothelial precursor cells restore aging-impaired cardiac angiogenic function. *Circ. Res.* 2002 90: 89–93. DOI: 10.1161/01.res.0000020861.20064.7e
16. Wyler von Ballmoos M., Yang Z., Völzmann J., Baumgartner I., Kalka C., Di Santo S. Endothelial progenitor cells induce a phenotype shift in differentiated endothelial cells towards PDGF/PDGFRβ axis-mediated angiogenesis. *PLoS One.* 2010; 5 (11): 14107. DOI: 10.1371/journal.pone.0014107
17. Wilkinson-Berka J.L., Babic S., De Gooyer T. Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy. *Am J Pathol.* 2004; 164: 1263–1273. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10)63214-2
18. Lindahl P., Johansson B.R., Leveen P., Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science.* 1997; 277: 242–245. DOI: 10.1126/science.277.5323.242
19. Leveen P., Pekny M., Gebre-Medhin S., Swolin B., Larsson E., Betsholtz C. Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. *Genes Dev.* 1994; 8: 1875–1887. DOI: 10.1101/gad.8.16.1875
20. Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. *Genes Dev.* 1994; 8: 1888–1896. DOI: 10.1101/gad.8.16.1888
21. Sano H., Sudo T., Yokode M. Functional blockade of platelet derived growth factor receptor-beta but not of receptor-alpha prevents vascular smooth muscle cell accumulation in fibrous cap lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001; 103: 2955–2960. DOI: 10.1161/01.cir.103.24.2955
22. Lavine K.J., Yu K., White A.C., Zhang X., Smith C., Partanen J., Ornitz D.M. Endocardial and epicardial derived FGF signals regulate myocardial proliferation and differentiation in vivo. *Dev Cell.* 2005; 8: 85–95. DOI: 10.1016/j.devcel.2004.12.002
23. Pennisi D.J., Mikawa T. Normal patterning of the coronary capillary plexus is dependent on the correct transmural gradient of FGF expression in the myocardium. *Dev Biol.* 2005; 279: 378–390. DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.12.028
24. Wang K., Shen H., Gan P., Cavallero S., Kumar S.R., Lien C.L., Sucov H.M. Differential roles of insulin like growth factor 1 receptor and insulin receptor during embryonic heart development. *BMC Dev Biol.* 2019; 19: 5. DOI: 10.1186/s12861-019-0186-8
25. Ramjee V., Li D., Manderfield L.J., Liu F., Engleka K.A., Aghajanian H., Rodell C.B., Lu W., Ho V., Wang T. Epicardial YAP/TAZ orchestrate an immunosuppressive response following myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2017; 127: 899–911. DOI: 10.1172/JCI88759
26. Balmer G.M., Bollini S., Dubé K.N., Martinez-Barbera J.P., Williams O., Riley P.R. Dynamic haematopoietic cell contribution to the developing and adult epicardium. *Nat Commun.* 2014; 5: 4054. DOI: 10.1038/ncomms5054
11. Winter E.M., Gittenberger-de Groot A.C. Epicardium-derived cells in cardiogenesis and cardiac regeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 692–703. DOI: 10.1007/s00018-007-6522-3
12. Olivey H.E., Svensson E.C. Epicardial-myocardial signaling directing coronary vasculogenesis. *Circ Res.* 2010; 106: 818–832. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209197
13. Dergilev K., Tsokolaeva Z., Beloglazova I., Ratner E., Molokotina Yu., Parfenova E. Characterization of the angiogenic properties of C-KIT+ — myocardial cells. *Geny & Kletki.* 2018; 13 (3): 82–88. [In Russ.] DOI: 10.23868/201811038
14. Cao J., Poss K.D. The epicardium as a hub for heart regeneration. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15 (10): 631–647. DOI: 10.1038/s41569-018-0046-4
15. Edelberg J.M., Tang, L., Hattori, K., Lyden, D., Rafii S. Young adult bone marrow-derived endothelial precursor cells restore aging-impaired cardiac angiogenic function. *Circ. Res.* 2002 90: 89–93. DOI: 10.1161/01.res.0000020861.20064.7e
16. Wyler von Ballmoos M., Yang Z., Völzmann J., Baumgartner I., Kalka C., Di Santo S. Endothelial progenitor cells induce a phenotype shift in differentiated endothelial cells towards PDGF/PDGFRβ axis-mediated angiogenesis. *PLoS One.* 2010; 5 (11): 14107. DOI: 10.1371/journal.pone.0014107
17. Wilkinson-Berka J.L., Babic S., De Gooyer T. Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy. *Am J Pathol.* 2004; 164: 1263–1273. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10)63214-2
18. Lindahl P., Johansson B.R., Leveen P., Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science.* 1997; 277: 242–245. DOI: 10.1126/science.277.5323.242
19. Leveen P., Pekny M., Gebre-Medhin S., Swolin B., Larsson E., Betsholtz C. Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. *Genes Dev.* 1994; 8: 1875–1887. DOI: 10.1101/gad.8.16.1875
20. Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. *Genes Dev.* 1994; 8: 1888–1896. DOI: 10.1101/gad.8.16.1888
21. Sano H., Sudo T., Yokode M. Functional blockade of platelet derived growth factor receptor-beta but not of receptor-alpha prevents vascular smooth muscle cell accumulation in fibrous cap lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001; 103: 2955–2960. DOI: 10.1161/01.cir.103.24.2955
22. Lavine K.J., Yu K., White A.C., Zhang X., Smith C., Partanen J., Ornitz D.M. Endocardial and epicardial derived FGF signals regulate myocardial proliferation and differentiation in vivo. *Dev Cell.* 2005; 8: 85–95. DOI: 10.1016/j.devcel.2004.12.002
23. Pennisi D.J., Mikawa T. Normal patterning of the coronary capillary plexus is dependent on the correct transmural gradient of FGF expression in the myocardium. *Dev Biol.* 2005; 279: 378–390. DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.12.028
24. Wang K., Shen H., Gan P., Cavallero S., Kumar S.R., Lien C.L., Sucov H.M. Differential roles of insulin like growth factor 1 receptor and insulin receptor during embryonic heart development. *BMC Dev Biol.* 2019; 19: 5. DOI: 10.1186/s12861-019-0186-8
25. Ramjee V., Li D., Manderfield L.J., Liu F., Engleka K.A., Aghajanian H., Rodell C.B., Lu W., Ho V., Wang T. Epicardial YAP/TAZ orchestrate an immunosuppressive response following myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2017; 127: 899–911. DOI: 10.1172/JCI88759
26. Balmer G.M., Bollini S., Dubé K.N., Martinez-Barbera J.P., Williams O., Riley P.R. Dynamic haematopoietic cell contribution to the developing and adult epicardium. *Nat Commun.* 2014; 5: 4054. DOI: 10.1038/ncomms5054

Поступила 29.07.20

Received 29.07.20

Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективыН. В. Белобородова¹, Е. В. Зуев^{1,2}, М. Н. Замятин², В. Г. Гусаров²¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2² Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова
Россия, г. Москва 105203, ул. Нижняя Первомайская, д. 70**Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects**Natalia V. Beloborodova¹, Evgeniy V. Zuev^{1,2}, Mikhail N. Zamyatin², Vitaliy G. Gusarov²¹ 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, Russia² National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov
70 Nizhnaya Pervomayskaya str., Moscow 105203, Russia

Для цитирования: Н. В. Белобородова, Е. В. Зуев, М. Н. Замятин, В. Г. Гусаров. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 65–90. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1>. [На русск. и англ.]

For citation: Natalia V. Beloborodova, Eugene V. Zuev, Michael N. Zamyatin, Vitaliy G. Gusarov. Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (6): 65–90. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1>. [In Russ. and Engl.]

Резюме

Эпидемия COVID-19, начавшаяся в декабре 2019 года в Китае, за несколько месяцев распространилась на все страны мира, приняв характер пандемии, число заболевших исчисляется миллионами. Механизмы патогенеза новой коронавирусной инфекции, вызванной неизвестным ранее вирусом SARS-CoV2, остаются недостаточно изученными. Для лечения COVID-19 применяют препараты разных групп, по мере появления опыта рекомендации регулярно пересматриваются. В условиях текущей пандемии важно предоставить специалистам актуальную информацию об эффективности и безопасности лечебных препаратов, применяемых для лечения пациентов с COVID-19, и о перспективных исследованиях в этой области.

Цель обзора — критический анализ опубликованных результатов лечения COVID-19 с использованием различных групп препаратов для выбора наиболее перспективных лекарственных средств.

Поиск источников провели по базам данных PubMed, Scopus, Cyberleninka, Clinical Trials, Cochrane Library и др., рассматривали преимущественно рандомизированные клинические исследования 2020 года, а также работы по изучению препаратов-претендентов. Материал статьи структурирован по механизму действия препаратов, содержит разделы противовирусной, иммуномодулирующей, антибактериальной терапии. В поиске новой перспективной мишени в лечении COVID-19 концентрировали внимание на матриксных металлопротеиназах (ММП), избыток которых ведет к разрушению внеклеточного матрикса, базальных мембран эпителия и эндотелия, способствует вторичному повреждению легочной ткани. В работе теоретически обосновали применение ингибиторов ММП на примере доксициклина, предложили протокол исследования для оценки эффективности нового подхода к лечению COVID-19.

Заключение. Лекарственных средств с доказанной эффективностью в отношении COVID 19 в настоящее время нет. Препараты с разными механизмами действия применяются не по показаниям, часто в комбинациях, в этих условиях трудно избежать суммирования побочных эффектов с неблагоприятными последствиями для пациента. Применение препаратов с недоказанной эффективностью оправдано лишь в рамках клинических исследований с последующим анализом и публикацией результатов, чтобы в случае успеха с уверенностью рекомендовать их большинству пациентов с COVID-19. Ключевые слова: COVID-19; противомаларийные средства; ингибиторы вирусных протеаз; противопаразитарные препараты; ингибиторы интерлейкинов; ингибиторы янус-киназ; интерфероны; плазма реконвалесцентов; кортикостероиды; прокальцитонин; антибиотики; новая мишень; матриксные металлопротеиназы, доксициклин.

Ключевые слова: COVID-19; противомаларийные средства; ингибиторы вирусных протеаз; противопаразитарные препараты; ингибиторы интерлейкинов; ингибиторы янус-киназ; интерфе-

Адрес для корреспонденции:Наталья Владимировна Белобородова
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru**Correspondence to:**Natalia V. Beloborodova
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

роны; плазма реконвалесцентов; кортикостероиды; прокальцитонин; антибиотики; новая мишень; матриксные металлопротеиназы, доксициклин

Summary

The COVID-19 outbreak started in December 2019 in China has spread over all countries of the world within few month acquiring a pandemic nature, the incident population counting millions. The pathogenic mechanisms of the new coronaviral infection caused by never-before-seen virus SARS-CoV2 are yet to be studied. Various drugs are used for COVID-19 treatment and guidelines are continuously revised as new experience is acquired. In the current pandemic situation, it is important to provide specialists with latest information concerning efficacy and safety drugs for COVID-19 patients and promising research in this field.

The purpose of the review is to critically analyze published data on outcomes of COVID-19 treatment with various drugs including potentially promising drugs.

The search has been carried out through such databases as PubMed, Scopus, Cyberleninka, <https://www.globalclinicaltrialsdata.com>, <https://clinicaltrials.gov>, Cochrane Library; mostly, randomized clinical trials-2020 and papers dedicated to candidate drugs have been considered. The paper is structured based on the drug's action mechanism and contains parts dedicated to antiviral, immunomodulatory, and antibacterial therapies. Looking for a new promising target in COVID-19 treatment, the authors focus their attention on matrix metalloproteinases (MMP), which abundance results in the destruction of extracellular matrix, epithelial and endothelial basal membranes and leads to secondary lung tissue injury. The paper provides a theoretic justification of MMP inhibitor use by an example of doxycycline and offers an efficacy study protocol for the new approach to COVID-19 therapy.

Conclusion: as of now, there are no drugs which efficacy for COVID 19 has been proven. Drugs possessing multiple mechanisms of action are employed beside their specified indications, often in combinations; in this situation, additive side effects with adverse consequences for the patient can hardly be avoided. Administration of drugs with unproven efficacy may be justified only in clinical trials followed by subsequent analysis and publication of findings demonstrating that in case of success, recommendations for a majority of COVID-19 patients could be confidently issued.

Keywords: COVID-19; anti-malaria drugs; viral protease inhibitors; anti-parasitic drugs; interleukin inhibitors; Janus kinase inhibitors; interferons; convalescents plasma; corticosteroids; procalcitonin; antibiotics; new target; matrix metalloproteinases; doxycycline

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1>

Введение

Эпидемия COVID-19, начавшаяся в декабре 2019 года в Китае, за несколько месяцев распространилась на все страны мира, приняв характер пандемии. Массовые поступления пациентов с симптомами как обычной простуды, так и тяжелых вирусных пневмонитов привели к существенному повышению нагрузки на медицинские организации и персонал, потребовали срочного перепрофилирования коек и получения новых компетенций тысячами врачей различных специальностей. Решить эти задачи в кратчайшие сроки очень сложно, тем более что специфических методов лечения новой коронавирусной инфекции пока нет. В таких условиях особенно важно обеспечить возможность получения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19, структурированной информации об эффективности и безопасности каждого из предлагаемых методов лечения, что и является целью данного обзора.

Многие механизмы патогенеза новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV2, остаются недостаточно изученными, но как и при других респираторных вирусных инфекциях (Influenza, MESR-CoV, SARS-CoV, RSV,

Introduction

The COVID-19 outbreak that started in December 2019 in China has spread over all countries of the world within few month acquiring a pandemic nature. Mass admissions of patients with symptoms varying from a common cold to severe viral pneumonitis raised drastically the load on health care institutions and staff and demanded urgent repurposing of beds and new competences to be acquired by thousands of physicians specializing in various fields. It is extremely difficult to address the issues within a very short time, especially since there are no specific methods to treat the new coronaviral infection, yet. In this situation, it is essential to provide specialists involved in medical aid to COVID-19 patients with structured information concerning efficacy and safety of each of suggested methods of treatment, and this is what this review is aimed at.

Many pathogenic mechanisms of the new coronaviral infection caused by SARS-CoV2 are yet to be studied; however, as in case of other respiratory viral infections (influenza, MESR-CoV, SARS-CoV, RSV, adenovirus, etc.), the disease clinical patterns and outcomes are generally determined by three main factors: virus direct action on the human body, peculiarities of the immune response including the

Adenovirus и др.), клиника и исход болезни в целом определяются тремя основными факторами: непосредственным воздействием вируса на организм человека, особенностями иммунного ответа, включая и его патологические формы, а также влиянием присоединяющейся бактериальной инфекции [1]. Соответственно, основными направлениями лечения COVID-19 является этиотропное, направленное на подавление активности возбудителя, патогенетическое, обеспечивающее коррекцию иммунного ответа, и антибактериальное [2].

В настоящее время основной перечень возможной этиотропной терапии, в соответствии с актуальной версией Временных рекомендаций МЗ РФ, включает препараты: Гидроксихлорохин, Хлорохин, Мефлохин, Азитромицин, Лопинавир/ритонавир, Рекомбинантные интерфероны, Умифеновир, Тоцилизумаб, Сарилумаб, Барicitиниб [2]. По эффективности при COVID-19 каждый из препаратов имеет ограниченную доказательную базу. Например, даже в отношении наиболее часто применяемого в мире и в России Гидроксихлорохина до сих пор нет убедительных данных высокого уровня качества лечения [3]. Принятая концепция назначения лекарств «off-label» является вынужденной мерой в условиях массового распространения этой вирусной инфекции. Решение о выборе препарата принимается после консилиума специалистов в каждой отдельной клинике, предпочтение отдается наиболее оправданному с клинической точки зрения препаратам. За короткий срок в течение нескольких месяцев анонсировано около 1000 исследований в отношении лечения и диагностики COVID-19 [4], большинство из них касается именно фармакологической терапии.

Целью статьи — критический анализ опубликованных результатов лечения COVID-19 с использованием различных групп препаратов для выбора наиболее перспективных лекарственных средств. Материал структурирован по механизму действия препаратов от наиболее часто обсуждаемых к более редким.

Противовирусная терапия. Первая большая группа представлена препаратами, обладающими потенциальной противовирусной активностью в отношении SARS-CoV2, в нее включены лекарства с разными механизмами действия.

Группа противомаларийных средств. Основные препараты этой группы — это Хлорохин, Гидроксихлорохин и Мефлохин. Несколько исследований *in vitro* показали противовирусную активность Хлорохина и Гидроксихлорохина, как против SARS-CoV1, так и SARS-CoV2 [5–7]. Основным механизмом действия рассматривается ощелачивание эндо-

immunopathology development, and the influence of a secondary bacterial infection [1]. Therefore, the main directions in COVID-19 therapy are causal to suppress viral activity, pathogenic to ensure immune response correction, and antibacterial [2].

At present, according to the updated Temporary Guidelines of the RF Health Ministry, the basic list of possible causal treatments includes: Hydroxychloroquine, Chloroquine, Mefloquine, Azithromycin, Lopinavir/Ritonavir, Recombinant Interferons, Umifenovir, Tocilizumab, Sarilumab, Baricitinib [2]. In terms of efficacy for COVID-19, each of the drugs has a limited body of evidence. For example, there are still no convincing high-quality data even for Hydroxychloroquine that is most frequently used in the world including Russia [3]. The adopted concept of prescribing drugs on the 'off-label' basis is a forced measure in a situation of viral infection's vast spreading. The drug choice decision is taken after a conference of specialists in each particular hospital, the preferential drug being the one that is most justified from the clinical point of view. For a very short time, within few months only, about 1000 studies concerning COVID-19 treatment and diagnosis have been announced [4], a majority of them being dedicated to a pharmacological therapy.

The purpose of the review is a critical review of published data concerning efficacy of a therapy based on current guidelines and discussion of candidate drugs for the coronaviral infection. The paper is structured based on the drug's action mechanism going from most frequently to seldom discussed.

Antiviral Therapy. The first large group of antivirals includes drugs with a potential antiviral activity against SARS-CoV2 possessing different mechanisms of action.

The Group of Anti-Malaria Drugs. The main drugs of this group are Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Mefloquine. Several *in vitro* studies have shown antiviral activity of Chloroquine and Hydroxychloroquine both against SARS-CoV1 and SARS-CoV2 [5–7]. The main mechanism of action is considered to be alkalization of the virus-containing endosome to prevent binding to the lysosome, thus, obstructing virus entry into cytoplasm and subsequent propagation [8]. An additional influence on the viral activity is created thanks to its effect on zinc metabolism [9]. Most publications refer currently to 2 *in vivo* studies carried out. The study by Gao J. included 100 COVID-19 patients. The findings indicate a positive influence of Hydroxychloroquine on the course of pneumonia: a better lung CT pattern, a shorter disease duration [10]. The other paper by Gautret P. including 36 patients has demonstrated a positive influence of Hydroxychloroquine on the viral load measured by PCR as well as synergy with

сомы, содержащей вирус, и предотвращение ее связывания с лизосомой, чем создается препятствие к выходу вируса в цитоплазму и его последующему размножению [8]. Дополнительное влияние на вирусную активность создается за счет воздействия на метаболизм цинка [9]. В настоящее время в большинстве публикаций ссылаются на 2 проведенных исследования *in vivo*. В исследование Gao J. было включено 100 пациентов с COVID-19. Результаты указывают на положительное влияние Гидроксихлорохина на течение пневмонии: улучшение КТ-картины легких, сокращение срока заболевания [10]. В другой работе Gautret P. с участием 36 пациентов продемонстрировано положительное влияние Гидроксихлорохина на степень вирусной нагрузки, измеренной методом ПЦР, а также его синергизм с Азитромицином [11]. Ограничением данной работы служит малый размер выборки, соответственно, высокая вероятность ложноположительных результатов. При решении вопроса о целесообразности применения Гидроксихлорохина важное значение имеет его способность вызывать угрожающие жизни нарушения сердечного ритма, которые можно и нужно прогнозировать и предупреждать с помощью ЭКГ мониторинга. При массовом поступлении пациентов в стационары с ограниченными ресурсами выполнить эти требования сложно, но этот фактор важен, и он может быть основной причиной тех различий в частоте летальных исходов, которые имеются в доступной литературе. Из группы противомаларийных средств в перечень препаратов в Методических рекомендациях МЗ РФ для лечения COVID-19 включен также Мефлохин, однако пока в опубликованных научных данных нам не удалось найти подтверждения его эффективности. Порядка двадцати исследований анонсировано для дальнейшего изучения препаратов этой группы, возможно, результаты этих работ обеспечат медицинское сообщество доказательной базой.

Ингибиторы вирусных протеаз. Большинство препаратов, исследуемых для лечения COVID-19, это средства, применяемые ранее для лечения других вирусных инфекций, таких как ВИЧ или Гепатит В. Механизм их действия заключается в подавлении активности вирусных протеаз, что замедляет или подавляет репликацию вируса в клетках. Комбинация Лопинавир/Ритонавир (Lopinavir/Ritonavir) включена в Российские рекомендации, но в настоящее время также нет доказательств ее эффективности в отношении SARS-CoV2. Основным действующим компонентом является Лопинавир, тогда как Ритонавир служит бустером для увеличения концентрации Лопинавира. Ранние работы были направлены на из-

Azithromycinum [11]. The limitation of this paper is a small sample size and, consequently, a high probability of false-positive results. In decision making on Hydroxychloroquinum usefulness, the ability of the drug to cause life-threatening arrhythmias, which can and must be foreseen and prevented with the help of ECG-monitoring, is important. These requirements might hardly be considered in cases of mass admissions of patients to hospitals with limited resources, but this factor could be more significant being the probable main cause of differences in lethal outcome incidence encountered in available literature. Another drug that belongs to the group of anti-malaria drugs included in the Ministry of Health of Russian Federation Guidelines' list of drugs for COVID-19 is Mefloquinum, though we have failed to find proof of its efficacy in published scientific data. About twenty studies have been announced for further investigation of drugs from this group, so there is a possibility that their findings will provide the medical community with a body of evidence.

Viral Protease Inhibitors. Most of the drugs investigated as COVID-19 therapy candidates are drugs used earlier for other viral infections such as HIV or Hepatitis B. Their mechanism is to suppress viral protease activity to slow down or inhibit virus replication in cells. The Lopinavir/Ritonavir combination has been included in the Russian Guidelines; however, as of today, its efficacy for SARS-CoV2 has not been proven, too. The main active ingredient is Lopinavir while Ritonavir serves as a booster to increase Lopinavir concentration. Earlier papers were aimed at investigating the Lopinavir/Ritonavir effect in respect of other coronavirus strains (MERS, SARS-CoV); those papers discussed its efficacy, but it has always been complimentary to conventional therapy — as a rule, to Ribavirinum. Hence, its real efficacy in respect of coronaviruses has remained dubious [12, 13]. At present, a few studies related to SARS-CoV2 have been completed. The randomized clinical study by Cao et al., 2020, included 199 patients with confirmed COVID-19 diagnosis. A statistical analysis did not show differences in the disease dynamics between the group that received conventional therapy and the group that received complimentary Lopinavir/Ritonavir. A modified analysis revealed an insignificant difference in the number of days before occurrence of clinical improvement signs [14]. Another study by Cai et al., 2020, included 298 patients, but finally no significant benefits from the use of Lopinavir/Ritonavir were found [15]. It is difficult to interpret Lopinavir/Ritonavir efficacy based on findings of some other study because of their ambiguous design [16, 17].

There is one more representative drug with a potential efficacy against COVID-19, the Favipiravir. 80 patients participated in a small study: a

учение действия Лопинавир/Ритонавира в отношении других штаммов коронавируса (MERS, SARS-CoV), в этих работах речь шла о его эффективности, но данный препарат всегда добавлялся к стандартной терапии, как правило, к Рибавирину. В связи с этим его истинная эффективность в отношении коронавируса оставалась до конца не выясненной [12, 13]. В настоящее время завершено несколько работ в отношении SARS-CoV2. В рандомизированном клиническом исследовании Cao et al., 2020 приняли участие 199 пациентов с подтвержденной COVID-19. Статистический анализ не показал различий в отношении динамики заболевания между группами при стандартном лечении и при добавлении Лопинавир/Ритонавира. Модифицированный анализ показал незначительную разницу в количестве дней до появления признаков улучшения клинического состояния [14]. В другом исследовании Cai et al., 2020 приняло участие 298 пациентов, но в итоге также не выявлено существенных преимуществ от применения Лопинавир/Ритонавира [15]. Интерпретировать эффективность Лопинавир/Ритонавира по данным некоторых других исследований сложно из-за их неоднородного дизайна [16, 17].

Еще один представитель ингибиторов вирусных протеаз с потенциальной эффективностью в отношении COVID-19 — это Фавипиравир (Favipiravir). В небольшом исследовании приняло участие 80 пациентов: группу Фавипиравира ($n=35$) сравнивали с Лопинавир/Ритонавиром ($n=45$) [18]. Фавипиравир показал более короткое время «освобождения» от вируса (18–21 сут.) по сравнению с группой без Фавипиравира (27 сут.), $p<0,001$. Положительная динамика картины легких по данным КТ также отмечена чаще при лечении Фавипиравиром (32/35, 91,4%) по сравнению с Лопинавир/Ритонавиром (28/45, 62,2%), $p<0,004$. Ограничениями данной работы служат небольшой размер выборки, отсутствие рандомизации и контроля.

Для изучения Ремдесивира (Remdesivir) при COVID-19 в настоящее время анонсировано шесть исследований. Ранее его противовирусная активность в отношении SARS-CoV и MERS-CoV была показана *in vitro*, а также в экспериментах на животных, но положительный эффект в подавлении репликации вируса MERS-CoV и проявлений заболевания был документирован лишь в случаях раннего начала лечения, не позднее чем через 12 часов после заражения, или при введении препарата до заражения [19]. Если экстраполировать эти данные на вирус SARS-CoV2, когда в реальности интервалы между заражением, появлением первых симптомов и началом лечения исчис-

Favipiravir ($n=35$) group was compared versus a Lopinavir/Ritonavir group ($n=45$) [18]. Favipiravir demonstrated shorter period of virus eradication (18–21 days) compared to the group without Favipiravir (27 days), $P<0.001$. A positive dynamics of CT lung pattern was also noted more frequently in case of Favipiravir therapy (32/35, 91.4%) versus Lopinavir/Ritonavir (28/45, 62.2%), $P=0.004$. The limitations of that paper include small sample and absence of randomization and control.

Six studies have been announced to investigate Remdesivir for COVID-19. Earlier, its anti-viral activity against SARS-CoV and MERS-CoV has been demonstrated *in-vitro* and in experiments on animals, but its positive effect in suppressing MERS-CoV replication and disease presentation has been documented only in cases of early commencement of therapy — not later than 12 hours after infection, or when the drug was administered before infection [19]. If these data are extrapolated to SARS-CoV2, when in reality the intervals between infection, presentation of first symptoms and commencement of treatment are days rather than hours, one can hardly expect a significant effect in Remdesivir studies in sick people. At the end of May 2020, however, a preliminary report on positive results of Remdesivir application in the most complex category of COVID-19 critical-state patients was published. The randomized blind study of the US National Health Institute included 1059 COVID-19 patients who required oxygen therapy or various respiratory support variants, of whom 538 received Remdesivir and 521 — placebo. Upon receipt of intermediate data showing reduction of the average recovery period in the main group, the Expert Monitor Panel recommended unblocking and publishing the findings before study completion.

In the group that received Remdesivir (200 mg during the first 24 hrs., thereafter, 100 mg/day i/v), a faster resolution of coronaviral infection versus the placebo group was observed (11 days vs. 15 days, $P<0.001$). The Kaplan-Meier 14-day mortality also differed in the Remdesivir group compared to placebo (7.1 vs 11.9%, OR 0.70; 95% CI 0.47–1.04) [20]. This study as well as other clinical studies of Remdesivir are continuing.

Anti-SARS-CoV-2 Plasma from Convalescents.

In most countries where the epidemic has developed, curative properties of plasma from donors who have been ill and recovered are being investigated. The background to this issue is the finding of the 2015 meta-analysis that included 27 studies proving this method's efficacy in reducing mortality from other severe viral infections including coronaviral ones (SARS-CoV1, MERS) [21]. At the same time, it could be important to note that initially seronegative patients responded to the treatment much better than patients who had antibodies. The length of hospital stay did not exceed 22 days in 67% of seronegative

ляются не часами, а днями, сложно ожидать ярко выраженного эффекта в исследованиях Ремдесивира у заболевших людей. В то же время, в конце мая 2020 г. опубликован предварительный отчет о положительных результатах применения ремдесивира у наиболее сложной категории пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии. В рандомизированное слепое исследование Национального института здоровья США включено 1059 пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородотерапии или различных вариантах респираторной поддержки, из них 538 получали Ремдесивир и 521 — плацебо. В связи с получением промежуточных данных о сокращении среднего времени выздоровления в основной группе Совет экспертов-мониторов рекомендовал разблокировать и опубликовать результаты до завершения исследования.

Так, в группе получавших Ремдесивир (200 мг в первые сутки, далее по 100 мг/сут., внутривенно) отмечено более быстрое разрешение коронавирусной инфекции по сравнению с группой плацебо (11 дней vs. 15 дней, $p<0,001$). Оценки летальности по методу Каплана-Мейера на 14 день лечения также различались: в группе Ремдесивир по сравнению с плацебо (7,1 vs 11,9%, отношение рисков 0,70; 95% ДИ 0,47–1,04) [20]. Это и ряд других клинических исследований Ремдесивира продолжаются.

Анти-SARS-CoV-2 плазма реконвалесцентов в большинстве стран с развившейся эпидемией изучаются лечебные свойства плазмы от переболевших и выздоровевших доноров. Обоснованием служат результаты мета-анализа 2015 года, в которое было включено 27 исследований, доказавших эффективность данного метода в снижении смертности при лечении других тяжелых вирусных инфекций, в том числе коронавирусной (SARS-CoV1, MERS) [21]. В то же время, немаловажным является тот факт, что пациенты, исходно без собственных специфических антител (серонегативные) значительно лучше отвечали на лечение, чем пациенты с имеющимися антителами. Так, продолжительность госпитализации не превышала 22 сут. у 67% серонегативных против 20% серопозитивных, $p=0,001$. Раннее начало лечения, до 14 суток от первых симптомов, улучшало вероятность выписки в течение 22 дней после поступления (58 против 16%; $p<0,001$).

В отношении COVID-19 в настоящее время завершены пилотные исследования с малым объемом выборки. Так, в работе Chenguang S. et al. принимало участие 5 пациентов, получивших иммунную плазму как метод лечения [22]. После ее переливания отмечена положительная динамика клинических и лабора-

patients vs. 20% of seropositive patients, $P=0.001$. Early commencement of treatment — within 14 days from the first symptoms — improved the probability of discharge within 22 days from admission (58 vs. 16%; $P<0.001$).

In respect to COVID-19, pilot sample-limited studies have been completed now. 5 patients receiving immune plasma as a method of treatment participated in the study by Chenguang S. et al. [22]. After transfusion, positive dynamics of clinical and laboratory (inflammation markers) indicators as well as findings of instrumental methods (CT pattern of the lungs) was noted; IgM and IgG values before and after transfusion were given. The limitation of that study is that all participants concurrently received different antiviral and pathogenic therapy including extracorporeal treatment, and there was no comparison group in the study, so the efficacy of findings cannot be judged properly. A similar work was carried out by Kai Duran et al., the number of patients being $n=10$. Same as in the previous study, the authors observed significant improvement of clinical, instrumental, and laboratory indicators in patients after immune plasma transfusion [23], but there was no comparison group in that study either.

The limitations of the convalescent plasma transfusion method are high cost, complex support logistics, and a rather short time of effect. In addition to absence of a body of evidence, a serious limitation for a wide-scale introduction of this method is its complications such as post-transfusion lung injuries, allergic reactions, volume overload [24]. As time passes, there are continuously more recovered patients — potential donors; about 40 studies have been planned for the nearest future to investigate the efficacy of convalescent plasma transfusion; if positive results are obtained this method might become more on demand and immediately available.

Other Drugs Suppressing Virus Replication.

The ability to suppress SARS-CoV2 replication in vitro has been proven for a number of other chemical compounds. Such drugs include anti-parasitic drugs — Ivermectin and Nitazoxanide, the activity of which was proven in vitro in respect of Coronavirus family. It has been shown that when Ivermectin was used in a concentration of 5mcM, which is not toxic for cells, a 99.98% decrease of viral RNA was achieved in experimental samples. For Nitazoxanide, MIC-50 (the 50% minimal inhibitory concentration) was also quite low being less than 1 mg/ml for the virus cell culture [25, 26].

Clevudine — a reverse transcriptase inhibitor — is known as a drug for hepatitis B and a retroviral infection. In the past, a number of papers indicated its in vitro activity in respect of other viruses, too, such as SARS-CoV, MERS-CoV [27]. At present, this drug is under investigation as regards its possible use to suppress SARS-CoV2 replication.

торных (воспалительные маркеры) показателей, а также данных инструментальных (КТ картина легких) методов, приведены данные об уровнях IgM и IgG до и после трансфузии. Ограничением данной работы служит тот факт, что все участники одновременно получали различную противовирусную и патогенетическую терапию, в том числе — с применением экстракорпоральных методов, в исследовании отсутствовала группа сравнения, что не позволяет объективно оценить эффективность результатов. Похожая работа проведена Kai Duran et al. с числом пациентов $n=10$. Как и в предыдущей работе, авторы отметили значимое улучшение клинических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов после переливания иммунной плазмы [23], но и в этой работе также отсутствовала группа сравнения.

Ограничением метода переливания плазмы реконвалесцентов служит его высокая стоимость, сложная логистика обеспечения, достаточно непродолжительный период эффекта. Кроме отсутствия доказательной базы, серьезным ограничением для широкого внедрения данного метода называют те осложнения, которые наблюдаются при применении данного метода. К ним относятся посттрансфузионные повреждения легких, аллергические реакции, объемная перегрузка [24]. С течением времени появляется все больше переболевших пациентов — потенциальных доноров, в ближайшее время запланировано около 40 исследований для изучения эффективности переливания плазмы реконвалесцентов, в случае получения положительных результатов метод может стать более востребованным и доступным.

Другие препараты, подавляющие репликацию вирусов. Для ряда других химических соединений также доказана способность подавлять *in vitro* репликацию вируса SARS-CoV2. К этой группе относятся противопаразитарные препараты Ивермектин (Ivermectin) и Нитазоксанид (Nitazoxanide), подтвердившие свою активность *in vitro* в отношении вирусов семейства Coronavirus. Показано, что при использовании Ивермектина в концентрации 5 мкМ, которая не токсична для клеток, в экспериментальных образцах достигалось снижение содержания вирусной РНК на 99,98%. Для Нитазоксанида МПК₅₀ (минимальная подавляющая концентрация 50%) также была довольно низкой и составила для культуры клеток вируса менее 1 мкг/мл [25, 26].

Клевудин (Clevudine) — ингибитор обратной транскриптазы, известен как препарат для лечения гепатита В и ретровирусной инфекции. В прошлом ряд работ указывали на его активность *in vitro* в отношении и других вирусов,

Immunomodulatory Therapy. Among various drugs there are quite few candidates for a pathogenic therapy of COVID-19. First of all, these are drugs affecting immune reactivity. Currently, most scientific communities consider the main mechanism of tissue injury during COVID-19 as the excessive immune responses of the body while the so-called lytic properties of the virus are much less pronounced. In this connection, interest in drugs possessing immunosuppressing properties has increased.

Corticosteroids. It is commonly known that corticosteroids are widely used to treat autoimmune and other diseases related to immune system hyperactivity state. It has been established that during coronaviral infection progression, the level of injury of organs, first of all, lung tissue is also a presentation of an excessive immune response, which is often metaphorically called a 'cytokine storm'. In spite of some contradictory data, corticosteroids hold a firm place in the treatment of coronaviral infection patients, especially during a shock induced by SARS-CoV2 [28–29]. The efficacy of anti-inflammatory hormones is most likely dependent on the disease period during which the therapy is commenced as well as on the degree of involvement of bacterial pathogens. During previous SARS-CoV and MERS epidemics, many studies were also dedicated to this topic. A retrospective observational study reported about 309 adults with severe MERS, almost half of whom (49%) received a corticosteroid therapy. Statistical analysis found no difference between the groups in 90-day mortality, but there was a statistically significant slowing down of virus elimination in the steroid therapy group (adjusted HR, 0.35; 95% CI, 0.17–0.72; $P=0.005$) [30]. In another study, 9 out of SARS 16 who received a hydrocortisone therapy had a higher level of viremia compared to the control group [31]. In the Rong-Chang Chen's study, all SARS-CoV patients ($n=401$) were divided into 2 groups: highly severe and moderately severe. Later, some patients from each group received a corticosteroid therapy with the average dose of methylprednisolone equal to 1000 mg. The primary analysis of all patients did not show benefits of the steroid therapy inclusion; however, a separate analysis of the highly severe group revealed reduced mortality and a shorter length of hospital stay [32]. A few studies were completed already during COVID-19, but their findings have failed to give a clear-cut answer concerning usefulness of a steroid hormonal therapy. For example, the study by Lei Zha et al. included 31 patients, 11 of whom received a methylprednisolone therapy; the end points were the virus elimination time, the length of hospital stay, and dynamics of symptoms. That study did not discover advantages of corticosteroids in the treatment of COVID-19 [33]. The study was ambiguous because all patients had ini-

таких как SARS-CoV, MERS-CoV [27]. В настоящее время этот препарат находится на этапе изучения возможностей его использования для подавления репликации вируса SARS-CoV2.

Иммуномодулирующая терапия. Среди лекарственных препаратов разных групп также немало претендентов для патогенетической терапии COVID-19, и в первую очередь — это препараты, влияющие на иммунореактивность. Сегодня большинством научных сообществ принято считать, что основным механизмом повреждения тканей при COVID-19 является избыточный иммунный ответ организма, а так называемые литические свойства вируса выражены в гораздо меньшей степени. В связи с этим вырос интерес к лекарственным препаратам со свойствами иммуносупрессоров.

Кортикостероиды. Кортикостероиды, как известно, широко применяются для лечения аутоиммунных и других заболеваний, связанных с состоянием гиперактивности иммунной системы. Установлено, что при прогрессировании коронавирусной инфекции степень повреждения органов, в первую очередь, легочной ткани, тоже является проявлением избыточного иммунного ответа, который часто образно называют «цитокиновым штормом». Несмотря на ряд противоречивых данных, кортикостероиды занимают прочное место в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно при шоке, индуцированном SARS-CoV2 [28–29]. Вероятнее всего, эффективность противовоспалительных гормонов зависит от периода заболевания, в котором начата терапия, и от степени вовлечения бактериальных патогенов. В периоды предыдущих эпидемий SARS-CoV и MERS многие работы были также посвящены этой теме. В ретроспективном обсервационном исследовании сообщалось о 309 взрослых с тяжелым MERS, почти половина из которых (49%) получала кортикостероидную терапию. Статистический анализ не выявил разницы в 90-дневной летальности между группами, но существовала статистически значимое замедление выведение вируса в группе стероидной терапии (adjusted HR, 0,35; 95% CI, 0,17–0,72; $p=0,005$) [30]. В другой работе 9 из 16 пациентов с SARS, получавшие терапию гидрокортизоном, имели более высокий уровень виремии по сравнению с пациентами в группе контроля [31]. В работе Rong-Chang Chen все пациенты с SARS-CoV ($n=401$) были разделены на 2 группы: более тяжелые и средней тяжести. В дальнейшем часть пациентов из каждой группы получала кортикостероидную терапию, дозы метилпреднизолона составили в среднем 1000 мг. Первичный анализ всех пациентов не показал преимуществ добавления стероидной терапии, однако

tially mild symptoms of the coronaviral infection and none of the patients in either group developed ARDS.

Nowadays, over ten studies are underway to investigate justification of corticosteroids during COVID-19. The genome-associated effects of inhaled glucocorticoids indicate complex mechanisms of action of this group of drugs [34]. Together with absence of data when the therapy should commence and what is the disease period during which it would be most effective, it is rather difficult to standardize treatment. Summing up the data on the use of corticosteroids for COVID-19 treatment, it can be concluded that no convincing evidence for efficacy of this type of therapy has been obtained, yet. Anyhow, the corticosteroid therapy is more justified in a severe course of the disease, when ARDS develops, first of all, as a part of refractory septic shock therapy.

Interleukin-6 (IL-6) Inhibitors. Interleukin-6 is the most extensively studied cytokine capable of augmenting the damaging action of immune response mediators in respect of host tissues. Drugs of the class of IL-6 inhibitors are used for diseases with the autoimmune component, for example, rheumatoid arthritis. It is known that COVID-19 activates systemic inflammation accompanied with excessive release of cytokines including IL-6, too, representing a theoretic background for use of inhibitory drugs. In clinical practice, the most commonly used drug is Tocilizumab. The guidelines on its usage are based on published positive results of individual clinical cases (the case/control study design) during treatment of COVID-19 patients [35, 36]. There are still no completed clinical trials proving efficacy of this drug, its optimal dose and route of administration during COVID 19, therefore, in each particular case, Tocilizumab usage requires a collegiate assessment and decision by a panel. The more so that the range of the described side effects of the drug is rather various, and encompasses elevated liver transaminase levels, thrombocytopenia, neutropenia, the most hazardous complications being an overlay of bacterial and fungal infections [37].

The efficacy of Siltuximab for COVID-19 has not been determined, too. The preprint authors report a decrease of laboratory inflammation markers in COVID-19 patients ($n=21$), who were treated with Siltuximab; however, an improved clinical status was achieved in one third of patients (7/21, 33%) only while the condition of 5 patients out of 21 (24%) aggravated [38]. New clinical studies of IL-6 inhibitors have been initiated [39], in particular, in the published data available on Sarilumab there is information about completion of phase-2 clinical trial. The trial included 222 patients, of them — 145 received Sarilumab and 77, the control group, — placebo. Among the preliminary findings of comparison between the groups, the researchers men-

отдельный анализ группы с тяжелым течением выявил снижение уровня смертности и укорочение сроков пребывания в стационаре [32]. Уже и при COVID-19 завершены некоторые исследования, но их результаты также не дали однозначного ответа на вопрос о целесообразности терапии стероидными гормонами. Так, например, в исследование Zha L. et al. включен 31 пациент, из которых 11 получили терапию метипреднизолоном; конечными точками служили время элиминации вируса, длительность госпитализации, динамика симптомов. В данной работе не выявлено преимуществ кортикостероидов в лечении COVID-19 [33]. Неоднозначность данной работы состоит в том, что все пациенты исходно имели легкие симптомы коронавирусной инфекции, в обеих группах ни у одного из пациентов не развился ОРДС.

В настоящее время продолжаются более десятка работ по изучению обоснованности гормональной терапии COVID-19. Геном-ассоциированные эффекты ингаляционных кортикостероидов указывают на сложные механизмы действия препаратов данной группы [34]. В совокупности с отсутствием данных о том, когда начинать терапию и в какой период болезни она будет наиболее эффективна, возникают большие трудности в стандартизации лечения.

Обобщая данные по применению кортикостероидов в лечении COVID-19, можно сделать вывод, что пока не получено убедительных доказательств эффективности данного вида терапии. Так или иначе, кортикостероидная терапия более оправдана в тяжелых случаях течения заболевания, при развитии ОРДС, и прежде всего — в терапии рефрактерного септического шока.

Ингибиторы интерлейкина-6 (IL-6). Интерлейкин-6 — наиболее изученный провоспалительный цитокин, способный усиливать повреждающее действие медиаторов иммунного ответа в отношении собственных тканей. Препараты класса ингибиторов IL-6 используются при лечении заболеваний с аутоиммунным компонентом, например, при ревматоидном артрите. Известно, что COVID-19 также активирует системное воспаление с избыточным выбросом цитокинов, в том числе IL-6, что является теоретической предпосылкой к использованию лекарств из группы ингибиторов IL-6. В клинической практике наиболее широко используется Тоцилизумаб (Tocilizumab). Рекомендации по его применению основаны на опубликованных положительных результатах отдельных клинических наблюдений (дизайн: случай-контроль) при лечении пациентов с COVID-19 [35, 36]. Пока нет завершенных клинических испытаний для подтверждения эффективности данного препарата, его оптималь-

tion decreased SRP (79% vs 21%), lower dependence on MLV (9% vs 27%), a higher percent of clinical improvements (59% vs 41%), and reduced mortality (23% vs 27%) [40].

Interleukin-1 (IL-1) Inhibitors. Another anti-inflammatory cytokine — Interleukin-1, is known mostly for its involvement in the immune-mediated tissue injury. The general background for use of this group of drugs is similar to that of IL-6 inhibitors. IL-1 inhibitor Anakinra is used as a drug for rheumatoid arthritis while in COVID-19 patients its potency as a complementary drug to the standard therapy is investigated. In the study by Giulio Cavalli et al, 29 patients received Anakinra in a combined therapy for the coronaviral infection and were compared against the standard therapy group. Positive results were obtained as regards 21-day survival (90% vs 56%) and time without MLV (72% vs 50%) [41].

Janus Kinase Inhibitors. Janus kinases are chemical molecules regulating signaling of cytokines, including anti-inflammatory; nowadays they are used most widely in the rheumatoid arthritis therapy [42]. One of drugs from this group is mentioned in literature in relation to COVID-19 therapy more frequently than others: it is Baricitinib. Along with its anti-inflammatory effect, its mediated anti-viral action through endocytosis suppression, which has been studied in drugs of this group, is considered [43]. In the study by F. Cantini et al., Baricitinib improved SpO₂, PaO₂/FiO₂, abated fever, decreased the MEWS score, and the level of C-reactive protein; the authors also noted good tolerance of the therapy [43]. The limitations of this study include small sample and absence of randomization. A number of studies have been initiated, which cover other drugs from the group of Janus kinase inhibitors: Ruxolitinib [44], Acalabrutinib [45], Tofacitinib [46], their findings will be known later.

One of the drugs from this group — namely, Baricitinib — is included in the Russian guidelines on COVID 19 treatment; nevertheless, it should be emphasized that the current literatures contains no convincing scientific evidence proving efficacy and safety of using drugs from the Janus kinase group for the treatment of COVID-19 patients.

Interferons of the 1st Type (IFN -1), Alpha, Beta. The anti-viral effect of interferons has been known since 1957 [47]. For dozens of years this issue was thoroughly studied for each type of interferons (IFN). The current belief is that these are interferons-alpha and beta (INF-a, INF-b) that feature the main anti-viral activity while such activity is less typical for IFN-gamma (IFN-γ) [48]. IFN-a and INF-b drugs were used and studied during previous coronaviral epidemics and contradictory results concerning their efficacy were obtained [49–51]. During the current coronaviral pandemic,

ной дозы и режима введения при COVID-19, поэтому использование Тоцилизумаба в каждом конкретном случае требует коллегиальной оценки и комиссионного решения. Тем более, что спектр описанных побочных действий препарата довольно широк и включает повышение печеночных трансаминаз, тромбоцитопению, нейтропению, а среди наиболее грозных осложнений — присоединение бактериальных и грибковых инфекций [37].

Эффективность в отношении COVID-19 Силтуксимаба (Siltuximab) также не определена. Авторы препринт-публикации сообщают о снижении лабораторных маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 ($n=21$), леченных Силтуксимабом, но улучшение клинического состояния достигнуто лишь у трети (7/21, 33%) пациентов, в то время как у 5 из 21 (24%) пациентов состояние ухудшилось [38]. Иницированы новые клинические исследования ингибиторов IL-6 [39], в частности, из доступных данных по препарату Сарилумаб (Sarilumab) существует информация о завершении 2-й фазы клинического испытания. В исследование включено 222 пациента, из которых 145 получали Сарилумаб, а 77 в группе контроля — плацебо. Из предварительных результатов сравнения групп исследователи называют уменьшение СРБ (79 vs 21%), снижение зависимости от ИВЛ (9 vs 27%), более высокий процент клинических улучшений (59 vs 41%) и более низкую летальность (23 vs 27%) [40].

Ингибиторы Интерлейкина-1 (IL-1). Еще один провоспалительный цитокин Интерлейкин 1 наиболее известен как участник иммуно-опосредованного процесса повреждения тканей. Общее теоретическое обоснование к применению препаратов данной группы сопоставимо с ингибиторами IL-6. Ингибитор IL-1 Анакинра (Anakinra) используется как препарат в лечении ревматоидного артрита, а у пациентов с COVID-19 изучаются его возможности в качестве дополнения к стандартной терапии. В работе Giulio Cavalli et al., 29 пациентов получали Анакинру в комплексном лечении коронавирусной инфекции и сравнивались с группой стандартной терапии. Получены положительные результаты в отношении 21-дневной выживаемости (90 vs 56%) и времени без ИВЛ (72 vs 50%) [41].

Ингибиторы Янус-киназ. Янус-киназы — химические молекулы, регулирующие сигнализацию цитокинов, в том числе — провоспалительных, в настоящее время наиболее широко используются при лечении ревматоидного артрита [42]. Один из препаратов данной группы в отношении лечения COVID-19 упоминается в литературе чаще других — это Барicitиниб (Baricitinib). Наряду с противовоспалительным эффектом рассматривается его опосредованное

no consensus has formed as regards the necessity of using IFN in COVID-19 treatment. This type of drugs is included in the Russian guidelines on COVID 19 treatment, by the US National Health Institute's guidelines show 'no' sign against IFN use due to absence of convincing evidence of its efficacy [2, 52]. IFN is a broad-range drug, as a rule, used in a combination with other medicines. In published studies, IFN is applied as a component of a combined drug therapy, so it is difficult to single out its isolated positive effect. In the study by Ivan Fan-Ngai Hung, et al, the Lopinavir/Ritonavir+Ribavirinum+IFN-beta-1b combination demonstrates better results in COVID-19 treatment compared to the Lopinavir/Ritonavir+Ribavirinum therapy without interferon [53]. In the group with IFN addition, virus elimination occurred earlier: on day 7 vs. day 12 in the control group, $P=0.0010$. A clinical improvement was observed noticeably faster, too: according to SOFA from day 3 vs. from day 8 in the control group, $P=0.041$, the length of hospital stay was half shorter (9 days vs. 14.5 days, $P=0.016$). By the way, the updated guidelines of the US National Health Institute on COVID-19 treatment recommend electing not to use Lopinavir/Ritonavir or other HIV protease inhibitors due to adverse pharmacodynamics and negative findings of clinical trials [<https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>].

In a study investigating IFN influence on cell cultures infected with SARS-CoV2, both IFN (INF-a and INF-b) demonstrated strong activity in reducing virus concentration within the range of 1 to 50 IU/ml, INF-b possessing a greater activity vs. INF-a *in vitro*. The available dosage forms of interferons allow achieving the above blood concentrations [54]. A quite high safety profile of such drugs has been verified in studies in disseminated sclerosis and hepatitis treatment. Nevertheless, it should be noted that adverse effects remain, especially in the group of INF-b, which application, according to some data, increases the risk of stroke 1.8-fold, the probability of depression — 1.3-fold, migraine — 1.8-fold, etc. [55]. Among the side effects of INF-a that was used to treat hepatitis in children, only cold symptoms were observed [56]. Today, the data concerning interferons' efficacy in respect of COVID-19 are ambiguous; Ministry of Health of Russian Federation Guidelines mention application of alpha-IFN drugs only as a possible specific prophylaxis of infection during diabetes mellitus [], otherwise, it is justified only within a research or upon physicians' agreement (a case conference).

At present, the data on IFN efficacy in respect of COVID-19 are ambiguous, hence, its use is justified only within a research or upon physicians' agreement (a case conference).

Other Immunosuppressive Drugs. Investiga-

противовирусное действие за счет подавления эндоцитоза, изученное у представителей данной группы лекарств [43]. Так, в исследовании F. Cantini et al Барицитиниб улучшал значения SpO_2 , PaO_2/FiO_2 , снижал выраженность лихорадки, значения шкалы MEWS, содержание С-реактивного белка, авторы отметили также хорошую переносимость терапии [43]. Ограничением данной работы служат малый размер выборки и отсутствие рандомизации. Иницирован ряд работ, включающий другие препараты группы ингибиторов Янус-киназ: Руксолитиниб (Ruxolitinib) [44], Акалабрутиниб (Acalabrutinib) [45], Тофацитиниб (Tofacitinib) [46], результаты которых станут известны позднее.

Один из препаратов этой группы, а именно Барицитиниб, включен в Российские рекомендации по лечению COVID 19, однако следует подчеркнуть, что в настоящее время в литературе нет убедительных научных данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения средств группы Янус-киназ для лечения пациентов с COVID-19.

Интерфероны 1-го типа (IFN-1), Альфа, Бета. О противовирусном действии интерферонов известно с 1957 года [47]. На протяжении десятилетий данный вопрос изучался детально для каждого типа интерферонов. В данный момент считается, что основной противовирусной активностью обладают Интерфероны альфа и бета (INF-a, INF-b), тогда как для интерферона гамма (INF-γ) такая активность менее характерна [48]. Препараты INF-a и INF-b применялись и исследовались во время предыдущих коронавирусных эпидемий, получены противоречивые результаты об их эффективности [49–51]. Во время текущей коронавирусной пандемии также не сформировалось единого мнения о необходимости интерферонов для лечения COVID-19. Данный тип лекарств включен в Российские рекомендации по лечению COVID 19, но в рекомендациях Национального института здоровья США стоит значение «против» использования INF-1 ввиду отсутствия убедительных доказательств эффективности [2, 52]. Интерферон неспецифичен и, как правило, используется в комбинации с другими лекарственными средствами. В опубликованных исследованиях интерферон применяют как один из компонентов комбинированной лекарственной терапии, в связи с чем трудно выделить его изолированный положительный эффект. В работе Ivan Fan-Ngai Hung et al, комбинация препаратов Лопинавир/Ритонавир+Рибавирин+Интерферон-бета-1b, показывает лучшие результаты в лечении COVID 19 в сравнении с лечением Лопинавир/Ритонавир+Рибавирин без интерферона [53]. В группе с добавлением Интерферона элиминация вируса происходила раньше, уже

tions have been requested to study other drugs suppressing the immune response and presumably capable of abating virus-initiated injury of host tissues. For instance, IFX-1 contains monoclonal antibodies to C5a component of the complement system. Its ability to suppress excessive inflammation is yet only planned to study [57]. Quite a lot of studies are aimed at investigating mesenchymal stem cells (MSC). MSC immunomodulatory and anti-inflammatory properties during treatment of respiratory diseases were confirmed in 17 completed clinical studies, and over 70 more studies are currently registered to study them further [58]. Dozens of drugs are under investigation as candidates for COVID-19 therapy including sartans, antiaggregants, statins, iron complexing agents (disulfiram), tranexamic acid, etc. Various mechanisms of antiviral and immunomodulatory activity are discussed as points of application of these drugs. It should be concluded that in the absence of scientific proof of such drugs' benefit during COVID-19, their application would be expedient only within the pathology such drugs have been development for and studied, i. e. if medically indicated.

Antibiotic Therapy during COVID-19. Prescription of antibiotics during viral infections have long been a topic of discussion and always requires a justified decision even in case of common ARVI or influenza, and needs special attention during a coronavirus infection in the pandemic situation.

On the website of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (<http://bsac.org.uk/>) it is pointed out that serious bacterial infections might be missed when full attention is focused on COVID-19. Hence, it is important to take into account a bacterial infection (examine and treat empirically) while assessing a feverish patient especially self-isolated at home [59].

Another website (<https://www.nice.org.uk/guidance>) — the website of the Great Britain National Institute for Health and Care Excellence [NICE] — contained data on concomitant bacterial infections in COVID 19 patients occurring rarer than in 10% of cases and unjustified usage of antibiotics leads to growth of antimicrobial resistance, a risk of pseudomembranous colitis related to antibiotic-associated *Clostridioides difficile* infection and might aggravate the situation [60].

Arguments «FOR» and «CONTRA». On the one hand, at the bedside of a patient with pneumonia and ARDS, a critical care physician is always apprehensive of sepsis, bearing in mind a septic shock hazard based on clinical experience, so quite often, proceeding from a high probability of a secondary bacterial infection, a decision is made to prescribe a combined antibiotic therapy. On the other hand, when the patient's condition is due to a severe coronavirus pneumonia presenting with an alveolar pulmonary edema, interstitial inflammation, formation

на 7 сут по сравнению с 12 сут в группе контроля, $p=0,0010$. Также заметно быстрее отмечалось клиническое улучшение, например, по шкале SOFA с 3-х сут по сравнению с 8 сут в контроле, $p=0,041$, а время пребывания в стационаре сокращалось в полтора раза (9 сут против 14,5 сут, $p=0,016$). Кстати, в последней версии документа по лечению COVID-19 Национального института здоровья США рекомендовано отказаться от Лопинавир/Ритонавир или других ингибиторов протеазы ВИЧ из-за неблагоприятной фармакодинамики и негативных результатов клинических испытаний [<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>].

В работе, посвященной изучению влияния интерферона на зараженные SARS-CoV2 культуры клеток оба интерферона (INF-а и INF-b) показали хорошую активность в снижении концентрации вируса в диапазоне концентраций от 1 до 50 МЕ/мл, причем *in vitro* INF-b обладал большей активностью по сравнению с INF-а. Доступные лекарственные формы интерферонов позволяют достигать указанных выше концентраций в крови [54]. Достаточно высокий профиль безопасности данных препаратов проверен в исследованиях при лечении рассеянного склероза и гепатита. Тем не менее, следует отметить, что неблагоприятные эффекты остаются, особенно в группе INF-b, применение которого, по некоторым данным, увеличивает риск инсульта 1,8 раз, вероятность депрессий — 1,3 раза, мигрени в 1,8 раз и др. [55]. Из побочных эффектов INF-а, который применяли для лечения гепатита у детей, были отмечены лишь симптомы простуды [56]. В настоящее время данные по эффективности интерферонов в отношении COVID-19 неоднозначны, в рекомендациях МЗ РФ применение препаратов альфа-интерферона названы в качестве возможной специфической профилактики инфекции у пациентов групп высокого риска, а в других случаях оправдано лишь в рамках научных исследований, либо по согласию врачей (консилиум).

Другие препараты с иммуносупрессорным действием. Заявлены исследования по изучению других лекарств, подавляющих иммунный ответ, и, как предполагается, способных уменьшить повреждение собственных тканей, инициированное вирусом. Так, препарат IFX-1 содержит моноклональные антитела к C5a компоненту системы комплемента. Его способность в подавлении избыточного воспаления только планируется изучить [57]. Значительное количество работ направлено на исследование мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства МСК при лечении

of hyaline membranes and so on as a consequence of a massive viremia and cytopathy — without bacterial involvement, the question arises: what will be the point of application of antibiotics administered into the body? The answer is obvious: in the absence of a bacterial infection, the target for antibiotics will be the patient's own bacteria, i.e. the patient's microbiota, which damage is inevitable in this situation. The importance of gastrointestinal dysfunction is usually ignored because diarrhea is not among the early symptoms of the coronaviral infection. At the same time, a targeted analysis of COVID-19 course in 194 inpatients given in a multi-center study discovered development of diarrhea in 16.5%. Diarrhea development was significantly ($P<0.0001$) associated with the disease severity and with requirement for the use of mechanical lung ventilation (MLV) in ICU ($P<0.0002$) indicating an unfavorable prognosis [61].

At the pandemic peak, in an emergency situation of in-mass admissions, the issue of a destructive influence of an excessive antibiotic therapy on endogenous microbiota has not been raised, yet — there are other things to worry about. However, one cannot rule out that in the most severe patients transferred to ICU, a septic process onset goes on at a background of irreversible microbiota dysfunction [62–64]. That microbiota which, until a critical state has developed, functioned as an important organ and, strained to the limit, continued performing a number of important functions including barrier, immunological, colony resistance, production of serotonin and anti-inflammatory metabolites and so on, might start functioning against the host body [64, 65]. Contemporary potent antibiotics fairly referred to as life-saving during severe bacterial pneumonias and peritonitis, in a COVID-19 patient might play a trigger role in the development of organ dysfunctions and sepsis as a consequence of excessive damage of microbiota according to the five sepsis postulates worded earlier [62, 67].

Multiple organ dysfunction and septic shock [2], i. e. the classical attributes of a bacterial sepsis, are mentioned among lethal complications of a coronaviral infection, while others consider a shock during COVID-19 as an infection-toxic shock [68], which, in terms of disease management, might shift the emphasis from antibiotics to detoxification including extracorporeal methods. Based on pathology data, the prevalence of bacterial complications during COVID-19 is rather low, which is supported by absence of obvious pyoinflammatory sites, and absence of typical for sepsis massive neutrophilic infiltration of the tissue of lungs and other organs by a histologic examination [69, 70].

Bacterial Impact. The bacterial contribution can be assessed due to the experience of Chinese colleagues in COVID-19 treatment described in the paper [71], where survived ($n=118$) and deceased ($n=53$) patients are compared by numerous clinical

респираторных заболеваний были подтверждены в 17 завершенных клинических исследованиях, а в настоящее время зарегистрировано еще более 70 исследований для их дальнейшего изучения [58]. В качестве кандидатов для лечения COVID-19 изучаются десятки лекарств, включая препараты сартанов, антиагрегантов, статинов, комплексообразователей железа (дисульфiram), транексамовую кислоту и т. д. В качестве точек приложения данных лекарственных средств обсуждаются различные механизмы противовирусной и иммуномодулирующей активности. Следует заключить, что в условиях отсутствия научных доказательств о пользе данных лекарственных средств при COVID-19, их применение целесообразно только в рамках той имеющейся патологии, для которой эти медикаменты разработаны и изучены, то есть по показаниям.

Антибиотикотерапия при COVID-19. Назначение антибиотиков при вирусных инфекциях издавна является предметом дискуссий и требует обоснованного решения всегда, даже при обычных ОРВИ или гриппе, а при коронавирусной инфекции, в условиях пандемии, требует особого внимания.

На сайте Британского общества антимикробной терапии <http://bsac.org.uk/> обращают внимание на то, что серьезные бактериальные инфекции могут быть пропущены, когда все внимание сосредоточено на COVID-19. Поэтому важно учитывать (исследовать и эмпирически лечить) бактериальную инфекцию при оценке лихорадящего пациента и особенно тех, кто сам себя изолировал дома [59]. На другом сайте <https://www.nice.org.uk/guidance> Национального института передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи Великобритании [NICE] приведены данные, что сопутствующие бактериальные инфекции у пациентов с COVID-19 встречаются реже, чем в 10% случаев, а неоправданное применение антибиотиков ведет к росту антимикробной резистентности, к риску псевдомембранозного колита, связанного с антибиотик-ассоциированной инфекцией *Clostridioides difficile*, и может лишь ухудшить ситуацию [60].

Аргументы «ЗА» и «ПРОТИВ». С одной стороны, у постели пациента с пневмонией и ОРДС врач-реаниматолог всегда помнит о «септической настороженности», клинический опыт напоминает об угрозе септического шока, поэтому часто, на основании высокой вероятности присоединения бактериальной инфекции, принимается решение о назначении комбинированной антибиотикотерапии. С другой стороны, когда состояние пациента обусловлено тяжелым течением коронавирусной пневмонии, с развитием альвеолярного отека,

and laboratory parameters. To monitor the bacterial load, the procalcitonin (PCT) assay was used. The study estimated that in COVID-19 patients mean PCT values were within the normal range and amounted to 0.1 ng/ml; 0.5 ng/ml threshold overriding was noted in 25% in the deceased group and less than in 1% in the survived group. Commenting the above data, one should point out that assessment of mean PCT figures is strongly informative because of the known features of this test. For example, if blood was sampled for PCT assay before administration of antibiotics then low PCT indicates initial absence of a bacterial load; otherwise, at a background of a current bacterial infection, low PCT might reflect adequacy of a conducted antibacterial therapy. By the way, a detailed analysis of statistic finding available in the numerous tables of that paper [71] reveals that the lethal outcome risk is significantly ($P=0.011$) related to PCT values over 13.75 (1.8–104) ng/ml, i. e. a secondary bacterial infection might impact the fate of deceased patients.

Therefore, to make a decision on the use of antibiotics one must be confident of their usefulness for a patient, i.e. prompt individual monitoring of bacterial load is necessary and repeated procalcitonin tests might significantly aid to complete the task [72–76]. According to a study that included over 1000 COVID-19 patients, PCT > 0.5 ng/ml was recorded in 4.4% on average, but significantly different regarding the severity of the patients' condition: in 3.3% in non-severe cases and in 13.7% of severely affected patients [74]. PCT monitoring allows taking measures timely and 5-fold reducing the risk of development of the severest forms of COVID-19 [75].

In COVID-19 pneumonia patients, during the first 2–3 weeks of the disease, the increased PCT >0.5 ng/ml does not mean an external bacterial 'contamination' but rather shows an activation of bacteria present in the patient's airways. The list of bacteria engaged in this process is well known: these are, first of all, *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*, rarer — *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*. When bacterial involvement cannot be ruled out in a coronaviral pneumonia patient (for example, a history of chronic bronchitis, COLD, etc.), these are the bacteria that should be a target for antibiotics. The intention to use broad-spectrum antibiotics as an initial therapy, for example, 3rd generation cephalosporins (ceftriaxone etc.), will expectedly promote selection of *Staphylococcus* in the body, initially colonized MRSA, with all that it entails.

Official Guidelines. Transformation of the attitude to absolute prescription of antimicrobial drugs to all patients admitted for COVID-19 can be traced by the example of different versions of the Temporary Guidelines [2] (table 1). The early versions (February–March, 2020) provided a list of various types of antibiotics including broad-spectrum

интерстициального воспаления, формированием гиалиновых мембран и т. д., что является следствием массивной виремии и цитопатии — без участия бактерий, то возникает вопрос: что станет точкой приложения введенных в организм антибиотиков? Ответ очевиден: при отсутствии бактериальной инфекции мишенью для антибиотиков будут собственные бактерии пациента, то есть его микробиота, повреждение которой в этой ситуации неизбежно. Сегодня значимость гастроинтестинальной дисфункции, как правило, игнорируются, поскольку диарея не относится к ранним симптомам коронавирусной инфекции. В то же время, целенаправленный анализ течения COVID-19 у 194 госпитализированных пациентов, представленный в многоцентровом исследовании, выявил развитие диареи у 16,5%, причем факт развития диареи был достоверно ($p < 0,0001$) связан с тяжестью течения заболевания, с применением ИВЛ в ОРИТ ($p < 0,0002$), то есть указывал на неблагоприятный прогноз [61].

На пике пандемии, в urgentных условиях массового поступления пациентов, вопрос о разрушительном влиянии чрезмерной антибиотикотерапии на эндогенную микробиоту пока не ставится — не до этого. Но нельзя исключить, что у наиболее тяжелых пациентов, переведенных в ОРИТ, запуск септического процесса реализуется на фоне необратимой дисфункции микробиоты [62–64]. Та самая микробиота, которая до момента развития критического состояния функционировала как важный орган, продолжала на пределе выполнять ряд важнейших функций, включая барьерную, иммунологическую, колонизационную резистентность, продукцию серотонина, противовоспалительных метаболитов и др., может начать функционировать против организма хозяина [64, 65]. Как это ни парадоксально, современные мощные антибиотики, которые справедливо называют жизненноспасающими при тяжелых бактериальных пневмониях и перитонитах, у пациента с COVID-19 могут сыграть роль триггеров в развитии органных дисфункций и сепсиса, как следствие чрезмерного повреждения микробиоты, в соответствии с пятью постулатами сепсиса, сформулированными ранее [62, 67].

В числе летальных осложнений коронавирусной инфекции указываются полиорганная дисфункция и септический шок [2], то есть классические атрибуты бактериального сепсиса, в то время как другие рассматривают шок при COVID-19 как инфекционно-токсический [68], что в плане лечебной тактики может сместить акценты с антибиотиков на детоксикацию, включая экстракорпоральные методы. По патологоанатомическим данным, частота бактериальных осложнений при COVID-19 доста-

антибиотиков, with a remark: for patients with lower airways lesions. That approach widely spread all over the world during that period was grounded on the experience of previous epidemics characterized by a high probability of viral-bacterial lesions. By the end of April, the perception of the role of a bacterial infection during COVID-19 had been changed and guidelines had been respectively modified. In version 6 of the Guidelines dated 28.04.2020 [2], all broad-spectrum antibacterial drugs were moved to ICU Treatment Section leaving only a combination of Azithromycinum plus Hydroxychloroquinum as an empirical therapy in other patients [2].

It should be noted that the use of the Azithromycinum plus Hydroxychloroquinum combination did not meet expectations of clinicians, too. For example, the Azithromycinum plus Hydroxychloroquinum combination was deleted from the updated Guidelines by COVID-19 Treatment Commission, the US National Health Institute, published 21.04.2020, due to its potential toxicity: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation>.

Version 6 of the Temporary Guidelines (Russian Federation) [2] includes a section of antibiotic therapy for severe patients (ICU). The condition severity due to a secondary bacterial infection appears to be meant here implying a decision grounded by clinical and laboratory data. The list of drugs recommended as the initial antimicrobial therapy is given in table 2.

Table 2 contains almost a full arsenal of broad-spectrum antibiotics; the choice of antimicrobial drugs for COVID-19 complicated with a bacterial pneumonia suggests the usual plan of action when the initial therapy is prescribed with regard to most probable agents of community acquired pneumonia and nosocomial pneumonia and includes assessment of the risk of antibiotic-resistance.

Discussion and Prospects

The mortality of the new coronaviral infection is considered low (?), though it is too early to draw conclusions. As of the day the text of this paper was written (07.05.2020), according to WHO, mortality equaled to 6.9% on average for all COVID-19 cases recorded in the world. Of course, the most effective method of reducing mortality is the development of vaccines and specific antiviral drugs which efficacy will be based on findings of randomized clinical studies. However, upon a careful examination of protocols of those studies it has turned out that they currently include patients who had a domestic contact with a coronaviral patients while massive viremia symptoms (fever, cough, dyspnea) remain exclusion criteria (!) [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04318444>].

In reality, a patient seeks medical treatment on the 6th-8th day, when a clinical presentation and

точно низкая, что подтверждается отсутствием явных гнойно-воспалительных очагов, при анализе гистологических препаратов — отсутствием характерной для сепсиса массивной нейтрофильной инфильтрации тканей легких и др. органов [69, 70].

Роль бактерий. Оценить вклад бактериального фактора позволяет опыт китайских коллег по лечению COVID-19, который представлен в статье [71], где выживших ($n=118$) и умерших ($n=53$) пациентов сравнивают по многочисленным клинико-лабораторным параметрам. Для объективного мониторинга бактериальной нагрузки использовался количественный тест на прокальцитонин (PCT). В работе подсчитано, что у пациентов с COVID-19 средние значения уровня PCT были в пределах нормы и составили 0,1 нг/мл; превышение порога 0,5 нг/мл отмечено у 25% в группе умерших и менее чем в 1% в группе выживших пациентов. Комментируя приведенные выше данные, следует отметить, что оценка средних показателей PCT мало информативна из-за известных особенностей этого теста. Например, если забор крови на PCT проведен до применения антибиотиков, то низкий PCT указывает на исходное отсутствие бактериальной нагрузки; в других случаях, на фоне текущей бактериальной инфекции, низкий PCT может отражать адекватность проводимой антибактериальной терапии. Кстати, при детальном анализе результатов статистической обработки, доступных в многочисленных таблицах этой же статьи [71], можно найти, что риск летального исхода достоверно ($p=0,011$) связан с уровнем PCT выше 13,75 (1,8–104) нг/мл, то есть присоединение бактериальной инфекции сыграло в судьбе умерших пациентов не последнюю роль.

Таким образом, для принятия решения о применении антибиотиков нужна уверенность в их полезности для пациента, то есть необходим объективный индивидуальный мониторинг бактериальной нагрузки; серьезным подспорьем в этом служат результаты повторных тестов на прокальцитонин [72–76]. По данным исследования, включающего более 1000 пациентов с COVID-19, цифры PCT > 0,5 нг/мл зарегистрированы в среднем у 4,4%, по степени тяжести — у 3,3% среди нетяжелых, и у 13,7% тяжелых пациентов [74]. Мониторинг уровня PCT позволяет своевременно принять меры и в 5 раз снизить риск развития наиболее тяжелых форм COVID-19 [75].

В июне 2020 г. в очередную версию Рекомендаций МЗ РФ по лечению COVID-19 №7 внесено уточнение о необходимости определять значение теста на PCT как объективного маркера присоединения бактериальной инфекции для принятия решения о применении антибиотиков.

lung injury symptoms are developing, i.e. at a stage of complete mass virus replication, onset desquamation of alveolar and bronchial epithelium (dry cough), inflammation and edema of interstitial tissue (lung CT ground-glass pattern). In this instance, a causal antiviral therapy has a delayed commencement, which certainly reduces its efficacy, absence of proof of reliability and safety of a prescribed antiviral drug should also be taken into account. In short, at the time of patient's admission, a physician sees a picture reflecting an already triggered specific (coronaviral) inflammatory cascade in the lung tissue so it is difficult to rely only on the effect of virus replication suppression.

New Potential Target. Papers published in 2020 discuss potential targets for future drugs. Among promising targets, the review suggests cell receptors interacting with which virus can activate synthesis of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) [78]. At the same time, matrix metalloproteinases themselves wrongly lack of clinicians' attention as a drug target in COVID-19 patients. These proteolytic enzymes are called metalloproteinases because their composition includes metal (zinc). One of them, MMP-9, is capable to destroy extracellular matrix components — interstitial matrix and basal membranes, and may be directly involved in the lung tissue pathogenesis during COVID-19. MMP-9 over-expression and dysregulation are known to play an important role in the pathogenesis of different severe autoimmune, oncological and other severe diseases. Research is underway in the world aimed at developing artificial MMP-9 inhibitors for the above diseases [79–83].

In the literature of early 2000s, one can find quite few experimental studies demonstrating that an important mechanism of lung injury is linked to metalloproteinases [80]. This process is regulated by cytokines [79]. However, we have failed to find in scientific literature any attempts to connect clinical presentation of COVID-19 with this mechanisms or investigations on use of known MMP-9 inhibitors during coronaviral injury of the lungs.

A search through sources of information has shown that collagen-IV, an essential ingredient of the basal membrane of alveolar epithelium and capillary endothelium is the main substrate for the destructive effect of MMP-9 [81]. Endogenous and exogenous MMP inhibitors are known. The tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP), which provides extracellular matrix integrity and abates lung injury, is an endogenous inhibitor of MMP; during ARDS the misbalance between MMP and TIMP is drastically shifted toward predominance of matrix metalloproteinases [82]. Tetracycline and its modified analogs are exogenous broad-range inhibitors of MMP [84].

The best studied exogenous MMP-9 inhibitor is doxycycline — an antibiotic tetracycline family that, along with antimicrobial activity, possesses

На фоне течения пневмонии вирусной этиологии (COVID-19) в первые 2–3 недели заболевания повышение РСТ $>0,5$ нг/мл не означает внешнее «заражение» бактериями, а указывает на активацию бактерий, которые находились в дыхательных путях пациента. Перечень бактерий, вовлеченных в этот процесс, хорошо известен: это прежде всего *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, реже *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*. Когда у пациента с коронавирусной пневмонией нельзя исключить участие бактерий (например, хронический бронхит, ХОБЛ в анамнезе и др.), именно эти бактерии должны служить мишенью для антибиотиков. Намерение применить антибиотики широкого спектра действия для стартовой терапии, например, назначение цефалоспоринов 3-го поколения (цефтриаксон и др.) закономерно будет способствовать селекции стафилококка в организме пациента, исходно колонизированного MRSA, со всеми вытекающими последствиями.

Официальные рекомендации. Трансформацию отношения к тотальному назначению антимикробных препаратов всем госпитализируемым пациентам с COVID-19 можно проследить на примере разных версий Временных рекомендаций МЗ РФ (табл. 1). В ранних версиях (февраль–март) приводился перечень антибиотиков разных классов, в том числе самого широкого спектра действия, с уточнением — для пациентов с поражением нижних отделов дыхательных путей. Основанием для такого подхода, распространенного в этот период во всем мире, был опыт прежних эпидемий, когда вероятность вирусно-бактериального поражения была высокой. К концу апреля представления о роли бактериальной инфекции при COVID-19 изменились, что нашло отражение и в рекомендациях. В версии 6 Рекомендаций МЗ РФ от 28.04.2020 [2] все антибактериальные препараты широкого спектра действия перенесены в Раздел по лечению осложненных форм инфекции, а для эмпирической терапии оставлен только азитромицин в комбинации с гидроксихлорохином [2].

Следует отметить, что применение комбинации азитромицин плюс гидроксихлорохин тоже не оправдало надежд специалистов. В частности, например, из очередной версии рекомендаций Комиссии по лечению COVID-19 Национального института здоровья США, опубликованной 21.04.2020, комбинация азитромицина с гидроксихлорохином изъята из-за потенциальной токсичности <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>. Версия 6 Временных рекомендаций

the capability of molecularly protecting lung tissue in response to injury. Doxycycline's effects have been convincingly demonstrated in experimental studies on models of acute lung injury of different origin [85–90].

Interestingly, 10–20 years ago nobody could foresee COVID-19 epidemics and nobody asked the question why patient transfer to MLV resulted in a lethal outcome in more than 80% in that category of patients. In this connection it is important to mention that as early as 2010 a team of Canadian researchers carried out an experiment on the model of acute respiratory failure due to a mechanical impact created by a MLV machine and showed that during high-frequency ventilation it is increased MMP-9 activity that entails serious changes in the lung proteome and that such changes can be minimized by inhibiting metalloproteinases with the help of doxycycline. The original pharmacoproteomic approach in that work has allowed proving to satisfaction that application of doxycycline as MMP-9 inhibitor might prevent protein degradation in the lung tissue [90].

Another paper published in 2014 evaluated the effect of high and low doses of doxycycline on MMP-9 dynamics on the experimental model of acute lung injury in an intraoperative cardiopulmonary bypass setting. The experiment on 30 dogs demonstrated that application of doxycycline decreased serum MMP-9 vs. the control, and reduced cell membrane degradation of alveolar epithelium, lowered neutrophil infiltration and lung edema, also when low doses of doxycycline were used [88].

One more example is related to secondary lung injury during necrotic pancreatitis because this process is also mediated by matrix metalloproteinase from neutrophils. In an experiment on the acute pancreatitis model, doxycycline potency as a broad-spectrum metalloproteinase inhibitor in preventing pulmonary complications was evaluated. The German colleagues proved that MMP-9 inhibition by doxycycline reduced related to pancreatitis injury of the lungs and MMP-9 expression in the lung tissue and suggested the use of doxycycline to prevent secondary pulmonary complications during acute pancreatitis [91].

Summarizing the above studies, under exposure to adverse factors of different origin, a similar mechanism of secondary injury of the lung tissue by excess of matrix metalloproteinases takes place and there is an experimental proof of doxycycline ability to inhibit mass release of MMP-9 and prevent a destructive process in the lung tissue.

Therefore, today, due to current COVID-19 epidemics, we have theoretic background and real possibility of the clinical use of one of MMP-9 inhibitors, doxycycline, to treat the coronaviral infection. Doxycycline has been known all over the world for more than 50 years, has dozens of generic

Таблица 1. Антибактериальные препараты для стартовой терапии COVID-19 из рекомендаций Министерства здравоохранения РФ и из рекомендаций Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE) Великобритании (предыдущие и текущие версии).

Страна, документ	Антибиотики	Примечание
Россия		
Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ [2]	Версия от 01.05.2020	
	амоксциллин-клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины 3–4 поколений, карбапенемы, линезолид	для пациентов с поражением нижних отделов дыхательных путей
	Версия 7 (03.06. 2020)	
	азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином)	
Великобритания		
Национальный институт здравоохранения и передового опыта (NICE) [77]	Версии (февраль–март 2020)	
	комбинация амоксициллин+ кларитромицин	
	монотерапия доксициклин или	при аллергии к пенициллинам
	монотерапия кларитромицин	
	Версия от 01.05.2020	
	доксициклин или	
	амоксциллин/клавуланат + кларитромицин	
	левофлоксацин	при тяжелой пневмонии

Table 1. Antibacterial drugs for the initial treatment of COVID-19 from the Guidelines by the Ministry of Public Health of Russian Federation and Great Britain's National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (previous and current versions).

Country, Document	Antibiotic	Note
Russia		
Prophylaxis, diagnosis and treatment of the new coronaviral infection (COVID-19). Temporary Guidelines, by the Ministry of Public Health of Russian Federation [2]	Version 4 (17.02.2020)	
	amoxicillin-clavulanat, levofloxacin, maxifloxacin, cephalosporins of the 3 rd –4 th generation, carbapenems, linezolid	for patients with lower airways lesions
	Version 7 (03.06. 2020)	
	Azithromycinum (combined with Hydroxychloroquinum)	
Great Britain		
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [77]	Version /February–March 2020	
	amoxicillin + clarithromycin combination	
	doxycycline monotherapy or clarithromycin monotherapy	in case of penicillin allergy
	Version of 01.05.2020	
	oxycycline or amoxicillin/clavulanat + clarithromycin	
	levofloxacin	in case of a severe pneumonia

МЗ РФ содержит раздел антибиотикотерапии для пациентов в тяжелом состоянии (ОРИТ). По всей видимости, подразумевается тяжесть состояния, которая обусловлена присоединением бактериальной инфекции, что предполагает клиническое и лабораторное обоснование такого решения. Перечень рекомендуемых для стартовой антимикробной терапии препаратов представлен в табл. 2.

Как видно, в табл. 2 представлен практически полный арсенал антибиотиков широкого спектра действия; выбор антимикробных препаратов при лечении пациентов с COVID-19, осложнившимся бактериальной пневмонией, предполагает обычный алгоритм действий, при котором стартовая терапия назначается с учетом наиболее вероятных возбудителей внебольничной и нозокомиальной пневмоний, с оценкой риска резистентности патогенов к антибиотикам.

names, has not still lost its relevance, and is used for most different diseases [92]. Because of high tolerance and low incidence of adverse reactions, the drug can be prescribed, if necessary, as courses of 7 days to 3–4 weeks [93, 94] or even three months [95, 96]. Importantly, in some countries doxycycline is included in the list drugs recommended for COVID-19 (table 1), among other respiratory antibiotics [97], but it remains unknown how frequently and effectively it is applied in real practice.

Based on the above facts, doxycycline, as an inhibitor (MMT-9), has all grounds to be an effective drug for patients who contracted SARS-CoV-2 and were hospitalized. Inhibition of matrix metalloproteinases might preclude triggering of the lung tissue injury cascade, namely, destruction of matrix components of the basal membranes of alveolar epithelium, vascular endothelium, cell junctions, stop progression of hyperinflammation in the interstitial tissue, and avoid the consequences of a severe hypoxia and

Таблица 2. Антибиотики для пациентов с COVID-19 при осложненных формах инфекции — из Временных рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [2].

Название документа	Антибиотики	Примечание
Россия		
Профилактика, диагностика новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версии 6.7	амоксциллин/клавуланат или амоксциллин/сульбактам или цефтриаксон или цефотаксим или цефтаролин в/в — в комбинации с азитромицином или кларитромицином в/в	при поступлении в ОРИТ
	цефтриаксон или цефотаксим в/в — в комбинации с левофлоксацином или моксифлоксацином в/в	альтернатива
	цефтаролин или линезолид или ванкомицин — в комбинации с азитромицином в/в или левофлоксацином или моксифлоксацином в/в	при повышенном риске MRSA
	пиперацillin/тазобактам или меропенем или имипенем/циластатин или дорипенем — в комбинации с ципрофлоксацином или левофлоксацином	при повышенном риске <i>Paeruginosa</i>
	пиперацillin/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.	при неэффективности — с учетом микробиологических данных

Table 2. Antibiotics for complicated COVID-19 patients — from the Temporary Guidelines (approved by the Ministry of Public Health of Russian Federation) [2].

Document	Antibiotic	Note
Russia		
Prophylaxis, diagnosis and treatment of the new coronaviral infection (COVID-19). Versions 6.7	amoxicillin/clavulanat or amoxicillin/sulbactam or ceftriaxone or cefotaxime or ceftaroline i/v — in a combination with azithromycin or clarithromycin i/v	upon admission in ICU
	ceftriaxone or cefotaxime i/v — in a combination with levofloxacin or maxifloxacin i/v	alternative
	ceftaroline or linezolid or vancomycin — in a combination with azithromycin i/v or clarithromycin i/v or levofloxacin or maxifloxacin i/v	of a high risk of MRSA
	piperacillin/tazobactam or meropenem or imipenem/cilastatin or doripenem — in a combination with ciprofloxacin or levofloxacin	in case of a high risk of <i>Paeruginosa</i>
	piperacillin/tazobactam, cefepime/sulbactam, meropenem, doripenem, imipenem/cilastatin, ceftolozanum/tazobactam, ceftazidime/avibactam, tigecycline, aztreonam, amikacin etc.	in case of inefficacy — taking into account microbiological data

Обсуждение и перспективы

Считается, что летальность при новой коронавирусной инфекции невысока (?), хотя итоги подводить еще рано. На день написания текста этой статьи (07.05.2020) по данным ВОЗ среди всех зарегистрированных случаев COVID-19 в мире летальность в среднем составляет 6,9%. Безусловно, наиболее эффективным способом снижения летальности является разработка вакцин и специфических противовирусных препаратов, эффективность которых будет основана на результатах рандомизированных клинических исследований. Но при внимательном рассмотрении протоколов этих исследований оказалось, что в них сегодня включают пациентов, имевших домашний контакт с коронавирусным больным, а признаки массивной вирусемии (лихорадка, кашель, одышка) являются критериями исключения (!) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04318444].

ARDS. Simultaneously, doxycycline addresses the problem of initial antibacterial therapy if such is indicated because, by the spectrum of its activity, it is a respiratory antibiotic for community-acquired pneumonias. The doxycycline's ability to inhibit matrix metalloproteinases has turned out useful for chronic obstructive bronchitis [98], and this resolves the problem of choosing an antibiotic for COVID-19 patients with a history of COLD. There is one more important property of doxycycline: it does not suppress colonization resistance, i. e. it is a sparing drug in respect of intestinal microbiota, which is significant for prevention of secondary nosocomial infections and sepsis [99–102].

Application of a matrix metalloproteinase inhibitor — doxycycline — in patients admitted for COVID-19 is expected to reduce prevalence of a severe course and critical state development (transfer to ICU, ARDS, requirement for MLV), and lower the risk of secondary organ dysfunctions and lethal outcomes. The actual opportu-

Между тем, в реальной практике пациент обращается за помощью на 6–8 день, с клиническими проявлениями и признаками повреждения легких, то есть на стадии уже состоявшегося массивного размножения вируса, при начавшемся процессе десквамации альвеолярного и бронхиального эпителия (сухой кашель), воспаления и отека интерстициальной ткани (участки «матового стекла» на КТ легких). Этиотропная противовирусная терапия в этом случае имеет отсроченное начало, что заведомо снижает ее эффективность, при этом следует учесть отсутствие доказательств надежности и безопасности назначенного противовирусного препарата. Одним словом, в момент поступления в стационар врач чаще всего имеет перед собой картину, которая отражает уже реализовавшийся запуск специфического (коронавирусного) воспалительного каскада в легочной ткани, поэтому сложно рассчитывать только на эффект подавления репликации вируса.

О новой потенциальной мишени. В публикациях 2020 года обсуждаются потенциальные мишени, на которые следует ориентировать будущие лекарства. В обзоре в числе перспективных мишеней предложены клеточные рецепторы, при взаимодействии с которыми вирус может активировать синтез матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) [78]. В то же время, сами матричные металлопротеиназы как мишень для лекарственного воздействия при COVID-19 пока незаслуженно остаются без внимания клиницистов. Эти протеолитические ферменты называются металлопротеиназами, потому что имеют в своем составе металл (цинк). MMP-9 способны разрушать компоненты внеклеточного матрикса — интерстициальный матрикс и базальные мембраны, и могут принимать самое непосредственное участие в патогенезе повреждения легочной ткани при COVID-19. Известно, что сверх-экспрессия и дисрегуляция MMP-9 играют важную роль в патогенезе различных тяжелых аутоиммунных, онкологических и др. проблемных заболеваний. В мире ведутся исследования по созданию искусственных ингибиторов MMP-9 для вышеперечисленных заболеваний [79–83].

В литературе начала 2000-х годов можно найти немало экспериментальных исследований, показавших, что важный механизм легочного повреждения под действием тех или иных факторов связан с металлопротеиназами [80], также описано, как этот процесс регулируется цитокинами [79]. Однако в научной литературе нам не удалось найти попыток связать клинику COVID-19 с этим механизмом, не найдены также исследования о применении

nities of this new strategy in COVID-19 treatment can be assessed shortly and inexpensively. The authors of this paper has developed a Study Protocol based on doxycycline as a MMP-9 inhibitor for COVID-19. The Protocol will be publicly available in view of the current epidemics emergency; it is fairly simple and easy to implement in any hospital where COVID-19 patients are hospitalized to. The decision on participation in this study shall be made on site. It provides for a comparison between two groups depending on the initial therapy prescription: A) the doxycycline group; B) the group of any other antibacterial drug (if a physician finds it necessary to prescribe an antibiotic to a particular patient on the day of admission). Inclusion criteria, a simple randomization method at the time of patient's admission to a hospital, clinical efficacy assessment based on end points, a registration sheet have been determined and contact information for feedback has been provided. The Protocol is available on the web-site of V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, at: www.niiorramn.ru, from the time of publication of this paper.

Conclusion

Today, an unprecedented flow of scientific publications on the topic of COVID-19 is observed: in May, 2020, more than 120 new papers on coronavirus have become publicly available, every week. Nevertheless, the international scientific community should state that there are still no precise treatment methods or specific drugs with proven efficacy against SARS-CoV-2. Finding effective drugs with other action mechanisms, beside the virus suppression only, is urgently needed to treat the new disease called COVID-19.

Many drugs including listed in national guidelines in Europe, USA, Russia and other countries have poor body of evidence. Absence of a single concept and abundance of drugs often leads to redundancy in prescriptions. In a poly-pharmacy situation it is difficult to avoid side effects' summation and unforeseen drug interactions, which might adversely affect the patient's condition.

Abiding by the essential principle of medicine — *primum non nocere*, every prescription of a drug must be justified in terms of evidential medicine. Application of drugs with unproven efficacy may be justified only within a research that should be organized to prove or disprove drug efficacy, and its findings should be subsequently published so that, if successful, confident recommendations for most COVID-19 patients could be given.

известных ингибиторов MMP-9 при коронавирном повреждении легких. Поиск информационных источников показал, что главным субстратом для разрушающего действия MMP-9 является коллаген-IV [81] — основной ингредиент базальной мембраны альвеолярного эпителия и капиллярного эндотелия. Известны эндогенные и экзогенные ингибиторы MMP. Эндогенным ингибитором MMP является тканевый ингибитор металлопротеиназы (TIMP), который обеспечивает целостность внеклеточного матрикса и снижает степень повреждения легких, при ОРДС дисбаланс между MMP и TIMP резко смещен в сторону преобладания матриксных металлопротеиназ [82]. Экзогенными ингибиторами MMP широкого спектра действия являются тетрациклин и его модифицированные аналоги [84].

Среди экзогенных ингибиторов MMP-9 наиболее изучен доксициклин — антибиотик тетрациклинового ряда, обладающий, наряду с антимикробной активностью, способностью на молекулярном уровне защищать ткань легкого в ответ на повреждение. В экспериментальных исследованиях на моделях острого повреждения легких разного генеза были убедительно продемонстрированы эффекты доксициклина [85–90].

Интересно, что 10–20 лет назад никто не мог предвидеть эпидемию COVID-19, и еще не задавался вопросом, почему у этой категории пациентов перевод на ИВЛ более чем в 80% случаев ведет к летальному исходу. В этой связи важно дать информацию, что еще в 2010 году группа канадских исследователей провела эксперимент на модели острой дыхательной недостаточности, обусловленной механическим воздействием, создаваемым аппаратом ИВЛ, и показала, что при высокочастотной вентиляции именно повышенная активность MMP-9 приводит к серьезным изменениям в легочном протеоме, и что эти изменения могут быть минимизированы ингибированием металлопротеиназ с помощью доксициклина. Оригинальный фармакопротеомный подход в этой работе позволил убедительно доказать, что использование доксициклина в качестве ингибитора MMP-9 может предотвратить деградацию белков в легочной ткани [90].

В другой работе 2014 года оценивали эффект высоких и низких доз доксициклина на изменение уровня MMP-9 на экспериментальной модели острого повреждения легких в условиях операции с искусственным кровообращением (CPB). В эксперименте на 30 собаках показано, что применение доксициклина привело к снижению сывороточной концентрации MMP-9, при этом, по сравнению с конт-

ролем, уменьшалась деградация клеточной мембраны альвеолярного эпителия, снижалась нейтрофильная инфильтрация и отек легких, в том числе — при использовании низких доз доксициклина [88].

Еще один пример связан с вторичным повреждением легких при некротическом панкреатите, так как этот процесс тоже опосредован матриксной металлопротеиназой из нейтрофилов. В эксперименте на модели острого панкреатита оценивали способность доксициклина как ингибитора широкого спектра металлопротеиназ предотвращать легочные осложнения. В работе немецких коллег доказано, что ингибирование активности MMP-9 доксициклином уменьшало связанное с панкреатитом повреждение легких и экспрессию MMP-9 в легочной ткани, и было предложено использовать доксициклин для предотвращения вторичных легочных осложнений при остром панкреатите [91].

Обобщая результаты приведенных выше исследований, мы видим, что при воздействии неблагоприятных факторов разного генеза имеет место сходный механизм вторичного повреждения легочной ткани избытком матриксных металлопротеиназ, а также имеем экспериментальные доказательства способности доксициклина ингибировать массивный выброс MMP-9 и предотвращать разрушительный процесс в легочной ткани.

Таким образом, сегодня, в условиях текущей эпидемии COVID-19, мы имеем серьезные теоретические обоснования и реальную возможность использовать один из ингибиторов MMP-9 для лечения коронавирусной инфекции — доксициклин. Доксициклин известен более 50 лет во всем мире, имеет десятки генерических названий, до сих пор не потерял актуальности и используется при самых разных заболеваниях [92]. Благодаря хорошей переносимости и низкой частоте нежелательных реакций при необходимости может назначаться длительными курсами — от 7 дней до 3–4 недель [93, 94] и даже до трех месяцев [95, 96]. Важно также, что доксициклин в некоторых странах входит в перечень рекомендуемых лекарств для COVID-19 (табл. 1), в числе других респираторных антибиотиков [97], но неизвестно, как часто, когда и с каким эффектом он реально применяется на практике.

На основании представленных выше фактов, доксициклин как ингибитор (MMP-9) имеет все основания оказаться эффективным средством для пациентов, заразившихся вирусом SARS-CoV-2 и госпитализированных в стационар. Ингибирование матриксных металлопротеиназ может предотвратить

запуск каскада повреждения легочной ткани, а именно — разрушение матричных компонентов базальных мембран альвеолярного эпителия, эндотелия сосудов, межклеточных соединений, остановить прогрессирование гипервоспаления в интерстициальной ткани, избежать последствий тяжелой гипоксии и ОРДС. Одновременно доксициклин решает задачу стартовой антибактериальной терапии, если она показана, так как по спектру активности относится к респираторным антибиотикам для внебольничных пневмоний. Способность доксициклина ингибировать матриксные металлопротеиназы оказалась полезной при хронических обструктивных бронхитах [98], что решает проблему выбора антибиотика для пациентов с COVID-19, имеющих ХОБЛ в анамнезе. Еще одно важное свойство доксициклина — он не подавляет колонизационную резистентность, то есть является щадящим препаратом в отношении микробиоты кишечника, а это важно для предотвращения вторичных госпитальных инфекций и сепсиса [99–102].

Ожидается, что применение ингибитора матриксных металлопротеиназ — доксициклина — у пациентов, поступивших в стационар с COVID-19, приведет к сокращению числа случаев тяжелого течения, к снижению частоты развития критического состояния (перевод в ОРИТ, ОРДС, необходимость ИВЛ), а также снизит риск вторичных органических дисфункций и летальных исходов. Реальные возможности этой новой стратегии в лечении COVID-19 можно оценить в короткие сроки, без особых затрат. Авторами данной статьи разработан Протокол исследования на основе доксициклина как ингибитора MMP-9 для лечения COVID-19. Протокол будет размещен на сайте в открытом доступе на русском языке. С учетом срочности в условиях эпидемии, протокол предельно прост, легко реализуется в любом стационаре, куда госпитализируются пациенты с COVID-19. Решение об участии в этом исследовании принимается на местах. Предусмотрено сравнение двух групп в зависимости от назначенной стартовой терапии: А) группа доксициклина; Б) группа любого другого антибактериального препарата (если врач

считает необходимым назначение антибиотика данному пациенту в день поступления). Определены критерии включения, простой способ рандомизации в момент поступления пациента в стационар, оценка клинической эффективности по целевым точкам, лист регистрации. Сразу после публикации данной статьи Протокол будет доступен на сайте www.niiorramn.ru НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ РР, там же даны координаты для обратной связи.

Заключение

В настоящее время можно наблюдать беспрецедентный поток научных публикаций на тему COVID-19, в мае 2020 г. еженедельно в открытом доступе появляется более 120 новых статей о коронавирусе. И все же международное научное сообщество вынуждено констатировать, что пока нет конкретных методов лечения и нет препаратов с доказанной эффективностью против SARS-CoV-2. Остро стоит проблема поиска эффективных препаратов с другими механизмами действия: не только для подавления вируса, сколько для лечения новой болезни под названием COVID-19.

Многие лекарственные препараты, включая те, которые входят в национальные рекомендации Европы, США, России и др., обладают слабой доказательной базой. Отсутствие единой концепции и изобилие средств часто ведет к избыточности в назначениях. В условиях полипрагмазии трудно избежать суммирования побочных эффектов и непредвиденных лекарственных взаимодействий, что может неблагоприятно отразиться на состоянии пациента.

Руководствуясь главным принципом медицины «не навреди» (лат. «*primum non nocere*»), каждое лекарственное назначение должно быть обосновано с точки зрения доказательной медицины. Применение препаратов с недоказанной эффективностью оправдано лишь в рамках научного исследования, которое необходимо организовать, с целью доказать или опровергнуть эффективность препарата, с последующим обнародованием результатов, чтобы в случае успеха с уверенностью рекомендовать большинству пациентов с COVID-19.

Литература

1. Stollenwerk N., Harper R.W., Sandrock Ch.E. Bench-to-bedside review: Rare and common viral infections in the intensive care unit — linking pathophysiology to clinical presentation. *Critical Care*. 2008; 12 (4): 219. DOI: 10.1186/cc6917
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 7 от 03.06.2020 https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
3. Alexander P.E., Debono V.B., Mammen M.J., Iorio A., Aryal K., Deng D., Brocard E., Alhazzani W. COVID-19 research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxy-

References

1. Stollenwerk N., Harper R.W., Sandrock Ch.E. Bench-to-bedside review: Rare and common viral infections in the intensive care unit — linking pathophysiology to clinical presentation. *Critical Care*. 2008; 12 (4): 219. DOI: 10.1186/cc6917
2. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7 from 06/03/2020 https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf [In Russ.]
3. Alexander P.E., Debono V.B., Mammen M.J., Iorio A., Aryal K., Deng D., Brocard E., Alhazzani W. COVID-19 research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxy-

- chloroquine. *J Clin Epidemiol.* 2020; 123: 120-126. PMID: 32330521 PMCID: PMC7194626 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.016
4. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.com <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=COVID-19>
5. Keyaerts E., Li S., Vijgen L., Rysman E., Verbeeck J., Van Ranst M., Maes P. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2009; 53 (8): 3416-3421. DOI: 10.1128/AAC.01509-08
6. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek Th.G., Seidah N.G., Nichol St.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal.* 2005; 2 (1): 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
7. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W. and Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research.* 2020; 30 (3): 269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
8. Delvecchio R., Higa L.M., Pezzuto P., Valadão A.L., Garcez P.P., Monteiro F.L., Loiola E.C., Dias A.A., Silva F.J.M., Aliota M.T., Caine E.A., Osorio J.E., Bellio M., O'Connor D.H., Rehen S., de Aguiar R.S., Savarino A., Campanati L., Tanuri A. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses.* 2016; 8 (12): 322. DOI: 10.3390/v8120322. PMID: 27916837
9. te Velthuis A.J.W., van den Worm S.H.E., Sims A.C., Baric R.S., Snijder E.J., van Hemert M.J. Zn2+ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (11): e1001176. PMID: 32330521 PMCID: PMC7194626 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.016
10. Gao J., Tian Zh., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14: 723. DOI: 10.5582/bst.2020.01047. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
11. Gautret P., Lagier J.-Ch., Parola Ph., Hoang V.Th., Meddeb L., Mailhe M., Doudrier B., Courjon J., Giordanengo V., Vieira V.E., Dupont H.T., Honoré S., Colson Ph., Chabrière E., La Scola B., Rolain J.-M., Brouqui Ph., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>
12. Chu C.M., Cheng V.C.C., Hung I.F.N., Wong M.M.L., Chan K.H., Chan K.S., Kao R.Y.T., Poon L.L.M., C.L.P., Guan Y., Peiris J.S.M., Yuen K.Y., HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59: 252-256. DOI: 10.1136/thorax.2003.012658
13. Chan K.S., Lai S.T., Chu C.M., Tsui E., Tam C.Y., Wong M.M.L., Tse M.W., Que T.L., Peiris J.S.M., Sung J., Wong V.C.W., Yuen K.Y. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003; 9: 399-406. PMID: 14660806
14. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., Ruan L., Song B., Cai Y., Wei M., Li X., Xia J., Chen N., Xiang J., Yu T., Bai T., Xie X., Zhang L., Li C., Yuan Y., Chen H., Li H., Huang H., Tu S., Gong F., Liu Y., Wei Y., Dong C., Zhou F., Gu X., Xu J., Liu Z., Zhang Y., Li H., Shang L., Wang K., Li K., Zhou X., Dong X., Qu Z., Lu S., Hu X., Ruan S., Luo S., Wu J., Peng L., Cheng F., Pan L., Zou J., Jia C., Wang J., Liu X., Wang S., Wu X., Ge Q., He J., Zhan H., Qiu F., Guo L., Huang C., Jaki T., Hayden F.G., Horby P.W., Zhang D., Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. PMID: 32187464
15. Cai Q., Huang D., Ou P., Yu H., Zhu Zh., Xia Zh., Su Y., Ma Zh., Zhang Y., Li Zh., He Q., Liu L., Fu Y., Chen J. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *MedRxiv.* 2020; DOI: 10.1101/2020.02.17.20024018. PMID: 32239761
16. Hu L., Chen S., Fu Y., Gao Z., Long H., Ren H.-W., Zuo Y., Li H., Wang J., Xu Q.-B., Yu W.-X., Liu J., Shao Ch., Hao J.-J., Wang Ch.-Zh., Ma Y., Wang Zh., Yanagihara R. J.-M. Wang, Deng Y. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China. *medRxiv* 2020 DOI: 10.1101/2020.03.25.20037721. PMID: 32361738
17. Yan D., Liu X.-Y., Zhu Y.-N., Huang L., Dan B.-T., Zhang G.-J., Gao Y.-H. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2000799. DOI: 10.1183/13993003.00799-2020
18. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S., Wang Z., Zhang Z., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering.* 2020; DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
19. de Wit E., Feldmann E., Cronin J., Jordan R., Okumura A., Thomas T., Scott D., Cihlar T., Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2020; 117 (12): 6771-6776. DOI: 10.1073/pnas.1922083117. PMID: 32054787
20. Beigel John H., Tomashek Kay M., Dodd Lori E., Mehta Aneesh K., Zingman Barry S., Kalil Andre C., Hohmann Elizabeth, Chu Helen Y., Luetkemeyer Annie, Kline Susan, Lopez de Castilla Diego, Finberg Robert W., Dierberg Kerry, Tapson Victor, Hsieh Lanny, Patterson Thomas F., Paredes Roger, Sweeney Daniel A., Short William R., Touloumi Giota, Lye David Chien, Ohmagari Norio, Oh Myoungdon, Ruiz-Palacios Guillermo M., Benfield Thomas, Fätkenheuer Gerd, Kortepeter Mark G., Atmar Robert L., Creech C. Buddy, Lundgren Jens, Babiker Abdel G., Pett Sarah, Neaton James D., Burgess Timothy H., Bonnett Tyler, Green Michelle, Makowski Mat, Osinusi Anu, Nayak Seema, Lane H. Clifford. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.
- chloroquine. *J Clin Epidemiol.* 2020; 123: 120-126. PMID: 32330521 PMCID: PMC7194626 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.016
4. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.com <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=COVID-19>
5. Keyaerts E., Li S., Vijgen L., Rysman E., Verbeeck J., Van Ranst M., Maes P. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2009; 53 (8): 3416-3421. DOI: 10.1128/AAC.01509-08
6. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek Th.G., Seidah N.G., Nichol St.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal.* 2005; 2 (1): 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
7. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W. and Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research.* 2020; 30 (3): 269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
8. Delvecchio R., Higa L.M., Pezzuto P., Valadão A.L., Garcez P.P., Monteiro F.L., Loiola E.C., Dias A.A., Silva F.J.M., Aliota M.T., Caine E.A., Osorio J.E., Bellio M., O'Connor D.H., Rehen S., de Aguiar R.S., Savarino A., Campanati L., Tanuri A. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses.* 2016; 8 (12): 322. DOI: 10.3390/v8120322. PMID: 27916837
9. te Velthuis A.J.W., van den Worm S.H.E., Sims A.C., Baric R.S., Snijder E.J., van Hemert M.J. Zn2+ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (11): e1001176. PMID: 32330521 PMCID: PMC7194626 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.016
10. Gao J., Tian Zh., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14: 723. DOI: 10.5582/bst.2020.01047. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
11. Gautret P., Lagier J.-Ch., Parola Ph., Hoang V.Th., Meddeb L., Mailhe M., Doudrier B., Courjon J., Giordanengo V., Vieira V.E., Dupont H.T., Honoré S., Colson Ph., Chabrière E., La Scola B., Rolain J.-M., Brouqui Ph., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>
12. Chu C.M., Cheng V.C.C., Hung I.F.N., Wong M.M.L., Chan K.H., Chan K.S., Kao R.Y.T., Poon L.L.M., C.L.P., Guan Y., Peiris J.S.M., Yuen K.Y., HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59: 252-256. DOI: 10.1136/thorax.2003.012658
13. Chan K.S., Lai S.T., Chu C.M., Tsui E., Tam C.Y., Wong M.M.L., Tse M.W., Que T.L., Peiris J.S.M., Sung J., Wong V.C.W., Yuen K.Y. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003; 9: 399-406. PMID: 14660806
14. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., Ruan L., Song B., Cai Y., Wei M., Li X., Xia J., Chen N., Xiang J., Yu T., Bai T., Xie X., Zhang L., Li C., Yuan Y., Chen H., Li H., Huang H., Tu S., Gong F., Liu Y., Wei Y., Dong C., Zhou F., Gu X., Xu J., Liu Z., Zhang Y., Li H., Shang L., Wang K., Li K., Zhou X., Dong X., Qu Z., Lu S., Hu X., Ruan S., Luo S., Wu J., Peng L., Cheng F., Pan L., Zou J., Jia C., Wang J., Liu X., Wang S., Wu X., Ge Q., He J., Zhan H., Qiu F., Guo L., Huang C., Jaki T., Hayden F.G., Horby P.W., Zhang D., Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. PMID: 32187464
15. Cai Q., Huang D., Ou P., Yu H., Zhu Zh., Xia Zh., Su Y., Ma Zh., Zhang Y., Li Zh., He Q., Liu L., Fu Y., Chen J. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *MedRxiv.* 2020; DOI: 10.1101/2020.02.17.20024018. PMID: 32239761
16. Hu L., Chen S., Fu Y., Gao Z., Long H., Ren H.-W., Zuo Y., Li H., Wang J., Xu Q.-B., Yu W.-X., Liu J., Shao Ch., Hao J.-J., Wang Ch.-Zh., Ma Y., Wang Zh., Yanagihara R. J.-M. Wang, Deng Y. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China. *medRxiv* 2020 DOI: 10.1101/2020.03.25.20037721. PMID: 32361738
17. Yan D., Liu X.-Y., Zhu Y.-N., Huang L., Dan B.-T., Zhang G.-J., Gao Y.-H. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2000799. DOI: 10.1183/13993003.00799-2020
18. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S., Wang Z., Zhang Z., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering.* 2020; DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
19. de Wit E., Feldmann E., Cronin J., Jordan R., Okumura A., Thomas T., Scott D., Cihlar T., Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2020; 117 (12): 6771-6776. DOI: 10.1073/pnas.1922083117. PMID: 32054787
20. Beigel John H., Tomashek Kay M., Dodd Lori E., Mehta Aneesh K., Zingman Barry S., Kalil Andre C., Hohmann Elizabeth, Chu Helen Y., Luetkemeyer Annie, Kline Susan, Lopez de Castilla Diego, Finberg Robert W., Dierberg Kerry, Tapson Victor, Hsieh Lanny, Patterson Thomas F., Paredes Roger, Sweeney Daniel A., Short William R., Touloumi Giota, Lye David Chien, Ohmagari Norio, Oh Myoungdon, Ruiz-Palacios Guillermo M., Benfield Thomas, Fätkenheuer Gerd, Kortepeter Mark G., Atmar Robert L., Creech C. Buddy, Lundgren Jens, Babiker Abdel G., Pett Sarah, Neaton James D., Burgess Timothy H., Bonnett Tyler, Green Michelle, Makowski Mat, Osinusi Anu, Nayak Seema, Lane H. Clifford. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.

21. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J.K., Cleary P, Khaw F-M., Lim W.Sh., Makki S., Rooney K.D., Nguyen-Van-Tam J.S., Beck Ch.R. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 211 (1): 80-90. DOI: 10.1093/infdis/jiu396. PMID: 25030060
22. Shen Ch., Wang Zh., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L., Wei J., Xiao H., Yang Y., Qu J., Qing L., Chen L., Xu Zh., Peng L., Li Y., Zheng H., Chen F., Huang K., Jiang Y., Liu D., Zhang Zh., Liu Y., Liu L. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1582-1589. DOI: 10.1001/jama.2020.4783. PMID: 32219428
23. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu., Zhou M., Chen L., Meng Sh., Hu Y., Peng Ch., Yuan M., Huang J., Wang Z., Yu J., Gao., Wang D., Yu X., Li L., Zhang J., Wu X., Li B., Xu Y., Chen W., Peng Y., Hu Y., Lin L., Liu X., Huang Sh., Zhou Zh., Zhang L., Wang Y., Zhang Zh., Deng K., Xia Zh., Gong Q., Zhang W., Zheng X., Liu Y., Yang H., Zhou D., Yu D., Hou J., Shi Zh., Chen S., Chen Zh., Zhang X., Yang X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS.* 2020; 117 (17): 9490-9496; first published April 6, 2020. DOI: 10.1073/pnas.2004168117. PMID: 32253318
24. Pandey S., Vyas G.N. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion.* 2012; 52 (Suppl. 1): 65S-79S. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03663.x
25. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research.* June 2020; 178: 104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. PMID: 32251768
26. Rossignol J.-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection and Public Health.* 2016; 9 (3): 227-230. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.04.001
27. Sisk J.M., Frieman M.B., Machamer C.E. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. *J Gen Virol.* 2018; 99 (5): 619-630. DOI: 10.1099/jgv.0.001047. PMID: 29557770
28. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.Ng, Fan E., Oczkowski S., Levy M.M., Derde L., Dzierba A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Cecconi M., Koh Y., Chertow D.S., Maitland K., Alshamsi F., Bellley-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J.S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M.J., Alexander P.E., Arrington A., Centofanti J.E., Citerio G., Baw B., Memish Z.A., Hammond N., Hayden E.G., Evans L., Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign. Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine.* 2020; 48 (6): e440-e469 Volume Online First — Issue — DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363. PMID: 32222812
29. Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro, Falorni M.A., Giordano C., Giordano R., Pivonello R., Pofi R., Hasenmajer V., Venneri M.A., Sbardella E., Simeoli C., Scaroni C., Lenziet A. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *Journal of Endocrinological Investigation.* (43): 1141-1147 DOI: 10.1007/s40618-020-01266-w
30. Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A.A., Almekhlafi G.A., Hussein M.A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K., Alraddadi B., Shalhoub S., Abdulmomen A., Qushmaq I., Mady A., Solaiman O., Al-Aithan A.M., Al-Raddadi R., Ragab A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Deeb A.M., Al Mutairi H., Al-Dawood A., Merson L., Hayden E.G., Fowler R.A., Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir. Crit Care Med.* 2018; 197: 757-767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116
31. Lee N., Chan K.C.A., Hui D.S., Ng E.K.O., Wu A., Chiu R.W.K., Wong V.W.S., Chan P.K.S., Wong K.T., Wong E., Cockram C.S., Tam J.S., Sung J.J.Y., Lo Y. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004; 31: 304-309. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.07.006
32. Chen R.-Ch., Tang X.-P., Tan Sh.-Y., Liang B.-L., Wan Zh.-Y., Fang J.-Q., Zhong N. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids. *Chest Journal.* 2006; 129 (6): 1441-1452. DOI: 10.1378/chest.129.6.1441. PMID: 16778260
33. Zha L., Li Sh., Pan L., Tefsen B., Li Y., French N., Chen L., Yang G., Villanueva E.V. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia.* 2020; 212 (9): 416-420 DOI: 10.5694/mja2.50577. PMID: 32296987
34. Keskin O., Farzan N., Birben E., H.Akel, Karaaslan C., Maitland-van der Zee A.H., Wechsler M.E., Vijverberg S.J., Kalayci O. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9: 2. Published online 2019 Jan 9. DOI: 10.1186/s13601-018-0239-2. PMID: 30647901
35. Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Lu Zh., Wang J., Zheng Ch. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Advances.* 2020; 4 (7): 1307-1310. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001907. PMID: 32243501
36. Case Study: Treating COVID-19 in a Patient with Multiple Myeloma [news release]. Washington. Published April 3, 2020. [hematology.org/newsroom/press-releases/2020/case-study-treating-covid-19](https://www.hematology.org/newsroom/press-releases/2020/case-study-treating-covid-19). Accessed April 7, 2020.
37. Jones G., Ding Ch. Tocilizumab: A Review of Its Safety and Efficacy in Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010; 3: 81-89. DOI: 10.4137/CMAMD.S4864
38. Gritti G., Raimondi F., Ripamonti D., Riva I., Landi F., Alborghetti L., Frigeni M., Damiani M., Micò C., Fagioli S., Cosentini R., Lorini F.L., Fabretti F., Morgan J.H., Owens B.M.J., Kanhai K., Cowburn J., Rizzi M., Di Marco F., Rambaldi A. Use of siltuximab in patients with
21. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J.K., Cleary P, Khaw F-M., Lim W.Sh., Makki S., Rooney K.D., Nguyen-Van-Tam J.S., Beck Ch.R. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 211 (1): 80-90. DOI: 10.1093/infdis/jiu396. PMID: 25030060
22. Shen Ch., Wang Zh., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L., Wei J., Xiao H., Yang Y., Qu J., Qing L., Chen L., Xu Zh., Peng L., Li Y., Zheng H., Chen F., Huang K., Jiang Y., Liu D., Zhang Zh., Liu Y., Liu L. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1582-1589. DOI: 10.1001/jama.2020.4783. PMID: 32219428
23. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu., Zhou M., Chen L., Meng Sh., Hu Y., Peng Ch., Yuan M., Huang J., Wang Z., Yu J., Gao., Wang D., Yu X., Li L., Zhang J., Wu X., Li B., Xu Y., Chen W., Peng Y., Hu Y., Lin L., Liu X., Huang Sh., Zhou Zh., Zhang L., Wang Y., Zhang Zh., Deng K., Xia Zh., Gong Q., Zhang W., Zheng X., Liu Y., Yang H., Zhou D., Yu D., Hou J., Shi Zh., Chen S., Chen Zh., Zhang X., Yang X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS.* 2020; 117 (17): 9490-9496; first published April 6, 2020. DOI: 10.1073/pnas.2004168117. PMID: 32253318
24. Pandey S., Vyas G.N. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion.* 2012; 52 (Suppl. 1): 65S-79S. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03663.x
25. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research.* June 2020; 178: 104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. PMID: 32251768
26. Rossignol J.-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection and Public Health.* 2016; 9 (3): 227-230. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.04.001
27. Sisk J.M., Frieman M.B., Machamer C.E. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. *J Gen Virol.* 2018; 99 (5): 619-630. DOI: 10.1099/jgv.0.001047. PMID: 29557770
28. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.Ng, Fan E., Oczkowski S., Levy M.M., Derde L., Dzierba A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Cecconi M., Koh Y., Chertow D.S., Maitland K., Alshamsi F., Bellley-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J.S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M.J., Alexander P.E., Arrington A., Centofanti J.E., Citerio G., Baw B., Memish Z.A., Hammond N., Hayden E.G., Evans L., Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign. Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine.* 2020; 48 (6): e440-e469 Volume Online First — Issue — DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363. PMID: 32222812
29. Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro, Falorni M.A., Giordano C., Giordano R., Pivonello R., Pofi R., Hasenmajer V., Venneri M.A., Sbardella E., Simeoli C., Scaroni C., Lenziet A. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *Journal of Endocrinological Investigation.* (43): 1141-1147 DOI: 10.1007/s40618-020-01266-w
30. Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A.A., Almekhlafi G.A., Hussein M.A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K., Alraddadi B., Shalhoub S., Abdulmomen A., Qushmaq I., Mady A., Solaiman O., Al-Aithan A.M., Al-Raddadi R., Ragab A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Deeb A.M., Al Mutairi H., Al-Dawood A., Merson L., Hayden E.G., Fowler R.A., Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir. Crit Care Med.* 2018; 197: 757-767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116
31. Lee N., Chan K.C.A., Hui D.S., Ng E.K.O., Wu A., Chiu R.W.K., Wong V.W.S., Chan P.K.S., Wong K.T., Wong E., Cockram C.S., Tam J.S., Sung J.J.Y., Lo Y. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004; 31: 304-309. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.07.006
32. Chen R.-Ch., Tang X.-P., Tan Sh.-Y., Liang B.-L., Wan Zh.-Y., Fang J.-Q., Zhong N. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids. *Chest Journal.* 2006; 129 (6): 1441-1452. DOI: 10.1378/chest.129.6.1441. PMID: 16778260
33. Zha L., Li Sh., Pan L., Tefsen B., Li Y., French N., Chen L., Yang G., Villanueva E.V. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia.* 2020; 212 (9): 416-420 DOI: 10.5694/mja2.50577. PMID: 32296987
34. Keskin O., Farzan N., Birben E., H.Akel, Karaaslan C., Maitland-van der Zee A.H., Wechsler M.E., Vijverberg S.J., Kalayci O. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9: 2. Published online 2019 Jan 9. DOI: 10.1186/s13601-018-0239-2. PMID: 30647901
35. Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Lu Zh., Wang J., Zheng Ch. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Advances.* 2020; 4 (7): 1307-1310. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001907. PMID: 32243501
36. Case Study: Treating COVID-19 in a Patient with Multiple Myeloma [news release]. Washington. Published April 3, 2020. [hematology.org/newsroom/press-releases/2020/case-study-treating-covid-19](https://www.hematology.org/newsroom/press-releases/2020/case-study-treating-covid-19). Accessed April 7, 2020.
37. Jones G., Ding Ch. Tocilizumab: A Review of Its Safety and Efficacy in Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010; 3: 81-89. DOI: 10.4137/CMAMD.S4864
38. Gritti G., Raimondi F., Ripamonti D., Riva I., Landi F., Alborghetti L., Frigeni M., Damiani M., Micò C., Fagioli S., Cosentini R., Lorini F.L., Fabretti F., Morgan J.H., Owens B.M.J., Kanhai K., Cowburn J., Rizzi M., Di Marco F., Rambaldi A. Use of siltuximab in patients with

- COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv*. preprint DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561
39. Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (COVID-19). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04330638. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04330638>
 40. Regeneron and sanofi provide update on u.s. phase 2/3 adaptive-designed trial of keczara® (sarilumab) in hospitalized covid-19 patients. TARRYTOWN, N.Y. and PARIS, April 27, 2020 /PRNewswire/ — <https://www.prnewswire.com/news-releases/regeneron-and-sanofi-provide-update-on-us-phase-23-adaptive-designed-trial-of-keczara-sarilumab-in-hospitalized-covid-19-patients-301047326.html>
 41. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., Oltolini Ch., Castiglioni B., Din Ch.T., Boffini N., Tomelleri A., Farina N., Ruggeri A., Rovere-Querini P., Di Lucca G., Martinenghi S., Scotti R., Tresoldi M., Ciceri F., Landoni G., Zangrillo A., Scarpellini P., Dagna L. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (6): e325-e331. Published Online May 7. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2. PMID: 32501454
 42. O'Shea J.J., Kontzias A., Yamaoka K., Tanaka Y., Laurence A. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. Author manuscript; 2013; 72 (Suppl 2): ii111-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202576. PMID: 23532440
 43. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020; 81 (2): 318-356. PMID: 32333918 PMCID: PMC7177073 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
 44. Safety and Efficacy of Ruxolitinib for COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04348071. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348071>
 45. Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. CALAVI (Calquence Against the Virus) (ACE-ID-201). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04346199. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346199>
 46. TOFAcetinib in SARS-CoV2 Pneumonia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04332042. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332042>
 47. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. *The interferon. Proc R Soc London Ser B*. 1957; 147: 258-267. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048
 48. Charles E. Samuel. Antiviral Actions of Interferons. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14 (4): 778-809. DOI: 10.1128/CMR.14.4.778-809.2001
 49. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J., Montgomery S.A., Hogg A., Babusis D., Clarke M.O., Spahn J.E., Bauer L., Sellers S., Porter D., Feng J.Y., Cihlar T., Jordan R., Denison M.R., Baric R.S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.*, 2020; 11. 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6. PMID: 31924756
 50. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidaroos A.Y., Almakhlafti G.A., Albarrak M.M., Memish Z.A., Albarrak A.M. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis*. 2014; 14: 1090-1095. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X. PMID: 25278221
 51. Arabi Y.M., Shalhoub S., Mandourah Y., Al-Hameed F., Al-Omari A., Al Qasim E., Jose J., Alraddadi B., Almotairi A., Al Khatib K., Abdulmomen A., Qushmaq I., Sindi A.A., Mady A., Solaiman O., Al-Raddadi R., Maghrabi K., Ragab A., Al Mekhlafi G.A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Kharaba A., Gramish J.A., Al-Aithan A.M., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F.G., Fowler R. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: A multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2020; 70 (9): 1837-1844. DOI: 10.1093/cid/ciz544. PMID: 31925415
 52. National institutes of health. Immune-based therapy under evaluation for treatment of COVID-19. Last Updated: May 12, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/>
 53. Hung I.F.-N., Lung K.-Ch., Tso E.Y.-K., Liu R., Chung T.W.-H., Chu M.-Y., Ng Y.-Y., Lo J., Chan J., Tam A.R., Shum H.-P., Chan V., Wu A.K.-L., Sin K.-M., Leung W.-Sh., Law W.-L., Lung D.Ch., Sin S., Yeung P., Yip C.Ch.-Y., Zhang R.R., Fung A.Y.-F., Yan E.Y.-W., Leung K.-H., Ip J.D., Chu A.W.-H., Chan W.-M., Ng A.Ch.-K., Lee R., Fung K., Yeung A., Wu T.-Ch., Chan J.W.-M., Yan W.-W., Chan W.-M., Chan J. F.-W., Lie A.K.-W., Tsang O.T.-Y., Cheng V.Ch.-Ch., Que T.-L., Lau Ch.-S., Chan K.-H., To K.K.-W., Yuen K.-Y. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; 395 (10238): 1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4. PMID: 32401715
 54. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang Ch. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res*. 2020; 179: 104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811. PMID: 32360182
 55. de Jong H.J.I., Kingwell E., Shirani A., Tervaert J.W.C., Hupperts R., Zhao Y., Zhu F., Evans Ch., van der Kop M.L., Traboulsee A., Gustafson P., Petkau J., Marrie R.A., Tremlett H., British Columbia Multiple Sclerosis Clinic Neurologists. Evaluating the safety of β -interferons in MS: a series of nested case-control studies. *Neurology*. 2017; 88 (24): 2310-2320. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004037. PMID: 28500224
 56. Hu Y., Ye Y., Ye L., Wang X., Yu H. Efficacy and safety of interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (32): e16683. DOI: 10.1097/MD.00000000000016683. PMID: 31393369
 57. Open-label, Randomized Study of IFX-1 in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (PANAMO). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04333420. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333420>
 58. Golchin A., Seyedjafari E., Ardeshtyryajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep*. 2020; Apr 13: 1-7. DOI: 10.1007/s12015-020-09973-w. PMID: 32281052
 - COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv*. preprint DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561
 39. Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (COVID-19). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04330638. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04330638>
 40. Regeneron and sanofi provide update on u.s. phase 2/3 adaptive-designed trial of keczara® (sarilumab) in hospitalized covid-19 patients. TARRYTOWN, N.Y. and PARIS, April 27, 2020 /PRNewswire/ — <https://www.prnewswire.com/news-releases/regeneron-and-sanofi-provide-update-on-us-phase-23-adaptive-designed-trial-of-keczara-sarilumab-in-hospitalized-covid-19-patients-301047326.html>
 41. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., Oltolini Ch., Castiglioni B., Din Ch.T., Boffini N., Tomelleri A., Farina N., Ruggeri A., Rovere-Querini P., Di Lucca G., Martinenghi S., Scotti R., Tresoldi M., Ciceri F., Landoni G., Zangrillo A., Scarpellini P., Dagna L. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (6): e325-e331. Published Online May 7. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2. PMID: 32501454
 42. O'Shea J.J., Kontzias A., Yamaoka K., Tanaka Y., Laurence A. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. Author manuscript; 2013; 72 (Suppl 2): ii111-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202576. PMID: 23532440
 43. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020; 81 (2): 318-356. PMID: 32333918 PMCID: PMC7177073 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
 44. Safety and Efficacy of Ruxolitinib for COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04348071. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348071>
 45. Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. CALAVI (Calquence Against the Virus) (ACE-ID-201). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04346199. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346199>
 46. TOFAcetinib in SARS-CoV2 Pneumonia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04332042. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332042>
 47. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. *The interferon. Proc R Soc London Ser B*. 1957; 147: 258-267. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048
 48. Charles E. Samuel. Antiviral Actions of Interferons. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14 (4): 778-809. DOI: 10.1128/CMR.14.4.778-809.2001
 49. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J., Montgomery S.A., Hogg A., Babusis D., Clarke M.O., Spahn J.E., Bauer L., Sellers S., Porter D., Feng J.Y., Cihlar T., Jordan R., Denison M.R., Baric R.S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.*, 2020; 11. 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6. PMID: 31924756
 50. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidaroos A.Y., Almakhlafti G.A., Albarrak M.M., Memish Z.A., Albarrak A.M. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis*. 2014; 14: 1090-1095. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X. PMID: 25278221
 51. Arabi Y.M., Shalhoub S., Mandourah Y., Al-Hameed F., Al-Omari A., Al Qasim E., Jose J., Alraddadi B., Almotairi A., Al Khatib K., Abdulmomen A., Qushmaq I., Sindi A.A., Mady A., Solaiman O., Al-Raddadi R., Maghrabi K., Ragab A., Al Mekhlafi G.A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Kharaba A., Gramish J.A., Al-Aithan A.M., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F.G., Fowler R. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: A multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2020; 70 (9): 1837-1844. DOI: 10.1093/cid/ciz544. PMID: 31925415
 52. National institutes of health. Immune-based therapy under evaluation for treatment of COVID-19. Last Updated: May 12, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/>
 53. Hung I.F.-N., Lung K.-Ch., Tso E.Y.-K., Liu R., Chung T.W.-H., Chu M.-Y., Ng Y.-Y., Lo J., Chan J., Tam A.R., Shum H.-P., Chan V., Wu A.K.-L., Sin K.-M., Leung W.-Sh., Law W.-L., Lung D.Ch., Sin S., Yeung P., Yip C.Ch.-Y., Zhang R.R., Fung A.Y.-F., Yan E.Y.-W., Leung K.-H., Ip J.D., Chu A.W.-H., Chan W.-M., Ng A.Ch.-K., Lee R., Fung K., Yeung A., Wu T.-Ch., Chan J.W.-M., Yan W.-W., Chan W.-M., Chan J. F.-W., Lie A.K.-W., Tsang O.T.-Y., Cheng V.Ch.-Ch., Que T.-L., Lau Ch.-S., Chan K.-H., To K.K.-W., Yuen K.-Y. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; 395 (10238): 1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4. PMID: 32401715
 54. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang Ch. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res*. 2020; 179: 104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811. PMID: 32360182
 55. de Jong H.J.I., Kingwell E., Shirani A., Tervaert J.W.C., Hupperts R., Zhao Y., Zhu F., Evans Ch., van der Kop M.L., Traboulsee A., Gustafson P., Petkau J., Marrie R.A., Tremlett H., British Columbia Multiple Sclerosis Clinic Neurologists. Evaluating the safety of β -interferons in MS: a series of nested case-control studies. *Neurology*. 2017; 88 (24): 2310-2320. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004037. PMID: 28500224
 56. Hu Y., Ye Y., Ye L., Wang X., Yu H. Efficacy and safety of interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (32): e16683. DOI: 10.1097/MD.00000000000016683. PMID: 31393369
 57. Open-label, Randomized Study of IFX-1 in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (PANAMO). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04333420. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333420>
 58. Golchin A., Seyedjafari E., Ardeshtyryajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep*. 2020; Apr 13: 1-7. DOI: 10.1007/s12015-020-09973-w. PMID: 32281052

59. Website of the British society for antimicrobial therapy <http://bsac.org.uk/>
60. Website of National Institute for Health and Care Excellence [NICE] <https://www.nice.org.uk/guidance>
61. Qing Y, Wenyang J, Raoyao L. COVID-19 Patients with Gastrointestinal Symptoms Are More Likely to Develop into Severe Cases «Science and Technology Daily», 21.04.2020 https://gmcc.alibabadoctor.com/news/detail?content_id=1496ca6b1c270a6e8a38dd92471d795
62. Белобородова Н.В. «Сепсис. Метаболический подход». Монография. М.: Издательство Медицинское информационное агентство «МИА»; 2018. 272. ISBN: 978-5-9986-0350-1
63. Beloborodova N.V., Sarshor Yu.N., Bedova A.Yu., Chernevskaya E.A., Pautova A.K. Involvement of Aromatic Metabolites in the Pathogenesis of Septic Shock. *SHOCK*. 2018; 50 (3): 273-279. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001064
64. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. of Crit. Care*. 2018; 43: 246-255. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.09.014
65. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018. 14 (5): 96-119. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
66. Beloborodova N.V., Grechko A.V., Olenin A.Yu. Chapter «Metabolomic Discovery of Microbiota Dysfunction as the Cause of Pathology» in Book «Infection and Sepsis» InTechOpen [online first]. DOI: 10.5772/intechopen.87176
67. Белобородова Н.В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 62-79. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79
68. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 3 (03.03.2020), раздел 4.5.1. Особенности клинических проявлений. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73647088/>
69. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R., Antinori S., Corbellino M., Galli M., Catena E., Tosoni A., Gianatti A., Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv*. DOI: 10.1101/2020.04.19.20054262
70. Заиртамыанц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Чернышев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. Патологическая анатомия легких при COVID-19: атлас. Москва; Рязань: Издательство ГУП РО «Рязанская областная типография», 2020. — 52 с., ил. 62
71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30566-3.
72. Self W.H., Balk R.A., Grijalva C.G., Williams D.J., Zhu Y., Anderson E.J., Waterer G.W., Courtney D.M., Bramley A.M., Trabue Ch., Fakhraan Sh., Blaschke A.J., Jain S., Edwards K.M., Wunderink R.G. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia (multicenter study). *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (2): 183-190. DOI: 10.1093/cid/cix317. PMID: 28407054
73. Grondman I., Pirvu A., Riza A., Ioana M., Mihai G., Netea M.G. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. Review Article. *Biochemical Society Transactions*. 2020; 48: 1-14. DOI: 10.1042/BST20190029.
74. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou Ch.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei Ch.-L., Hui D.S.C., Du B., Li L.-J., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R.-Ch., Tang Ch.-L., Wang T., Chen P.-Y., Xiang J., Li Sh.-Y., Wang J.-L., Liang Z.-J., Peng Y.-X., Wei L., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J.-Y., Chen Zh., Li G., Zheng Zh.-J., Qiu Sh.-Q., Luo J., Ye Ch.-J., Zhu Sh.-Y., Zhong N.-Sh., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720. NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013
75. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 505: 190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
76. Jereb M., Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; Apr; 118 (5-6): 170-174. DOI: 10.1007/s00508-006-0563-8
77. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG173] Published date: 01 May 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>
78. Sorbera L.A., Graul A.I., Dulsat C. Taking aim at a fast-moving target: targets to watch for SARS-CoV-2 and COVID-19. *Drugs of the Future*. 2020; 45 (4): 1-6 (Advanced Publication). DOI: 10.1358/dof.2020.45.4.3150676
79. Bhattacharya S., Sen N., Yiming M.T., Patel R., Parthasarathi K., Quadri S., Issekutz A.C., Bhattacharya J. High tidal volume ventilation induces proinflammatory signaling in rat lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003; 28: 218-224. DOI: 10.1165/rcmb.4763.
80. Ries C., Petrides P.E. Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and its regulatory dysfunction in disease. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1995; 376 (6): 345-355. PMID: 7576228
81. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem*. 1997; 378: 151-160. PMID: 9165065
82. Bode W., Maskos K. Structural basis of the matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases. Review. *Biol Chem*. 2003; 384 (6): 863-872. DOI: 10.1515/BC.2003.097.
83. Castro M.M., Kandasamy A.D., Youssef N., Schulz R. Matrix Metalloproteinase Inhibitor Properties of Tetracyclines: Therapeutic Potential in Cardiovascular Diseases. *Pharmacol Res*. 2011; 64 (6): 551-560. Epub 2011 May 31. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.05.005.
59. Website of the British society for antimicrobial therapy <http://bsac.org.uk/>
60. Website of National Institute for Health and Care Excellence [NICE] <https://www.nice.org.uk/guidance>
61. Qing Y, Wenyang J, Raoyao L. COVID-19 Patients with Gastrointestinal Symptoms Are More Likely to Develop into Severe Cases «Science and Technology Daily», 21.04.2020 https://gmcc.alibabadoctor.com/news/detail?content_id=1496ca6b1c270a6e8a38dd92471d795
62. Beloborodova N.V. «Sepsis. The metabolic approach». Monograph. M.: Publishing house Medical information agency «MIA»; 2018. 272 [In Russ.]. ISBN: 978-5-9986-0350-1
63. Beloborodova N.V., Sarshor Yu.N., Bedova A.Yu., Chernevskaya E.A., Pautova A.K. Involvement of Aromatic Metabolites in the Pathogenesis of Septic Shock. *SHOCK*. 2018; 50 (3): 273-279. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001064
64. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. of Crit. Care*. 2018; 43: 246-255. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.09.014
65. Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. Gut Microbiome in Critical Illness (Review). *Obshchaya Reanimatologiya—General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 96-119. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
66. Beloborodova N.V., Grechko A.V., Olenin A.Yu. Chapter «Metabolomic Discovery of Microbiota Dysfunction as the Cause of Pathology» in Book «Infection and Sepsis» InTechOpen [online first]. DOI: 10.5772/intechopen.87176
67. Beloborodova N.V. Metabolism of Microbiota in Critical Illness (Review and Postulates). *Obshchaya Reanimatologiya—General Reanimatology*. 2019; 15 (6): 62-79 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79
68. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 3 (03.03.2020), section 4.5.1. Features of clinical manifestations [In Russ.] <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73647088/>
69. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R., Antinori S., Corbellino M., Galli M., Catena E., Tosoni A., Gianatti A., Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv*. DOI: 10.1101/2020.04.19.20054262
70. Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M. Pathological anatomy of the lungs in COVID-19: an atlas. Moscow; Ryazan: Publishing house GUP RO «Ryazan Regional Printing House», 2020. — 52 p., il. 62 [In Russ.]
71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30566-3.
72. Self W.H., Balk R.A., Grijalva C.G., Williams D.J., Zhu Y., Anderson E.J., Waterer G.W., Courtney D.M., Bramley A.M., Trabue Ch., Fakhraan Sh., Blaschke A.J., Jain S., Edwards K.M., Wunderink R.G. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia (multicenter study). *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (2): 183-190. DOI: 10.1093/cid/cix317. PMID: 28407054
73. Grondman I., Pirvu A., Riza A., Ioana M., Mihai G., Netea M.G. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. Review Article. *Biochemical Society Transactions*. 2020; 48: 1-14. DOI: 10.1042/BST20190029.
74. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou Ch.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei Ch.-L., Hui D.S.C., Du B., Li L.-J., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R.-Ch., Tang Ch.-L., Wang T., Chen P.-Y., Xiang J., Li Sh.-Y., Wang J.-L., Liang Z.-J., Peng Y.-X., Wei L., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J.-Y., Chen Zh., Li G., Zheng Zh.-J., Qiu Sh.-Q., Luo J., Ye Ch.-J., Zhu Sh.-Y., Zhong N.-Sh., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720. NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013
75. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 505: 190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
76. Jereb M., Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; Apr; 118 (5-6): 170-174. DOI: 10.1007/s00508-006-0563-8
77. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG173] Published date: 01 May 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>
78. Sorbera L.A., Graul A.I., Dulsat C. Taking aim at a fast-moving target: targets to watch for SARS-CoV-2 and COVID-19. *Drugs of the Future*. 2020; 45 (4): 1-6 (Advanced Publication). DOI: 10.1358/dof.2020.45.4.3150676
79. Bhattacharya S., Sen N., Yiming M.T., Patel R., Parthasarathi K., Quadri S., Issekutz A.C., Bhattacharya J. High tidal volume ventilation induces proinflammatory signaling in rat lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003; 28: 218-224. DOI: 10.1165/rcmb.4763.
80. Ries C., Petrides P.E. Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and its regulatory dysfunction in disease. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1995; 376 (6): 345-355. PMID: 7576228
81. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem*. 1997; 378: 151-160. PMID: 9165065
82. Bode W., Maskos K. Structural basis of the matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases. Review. *Biol Chem*. 2003; 384 (6): 863-872. DOI: 10.1515/BC.2003.097.
83. Castro M.M., Kandasamy A.D., Youssef N., Schulz R. Matrix Metalloproteinase Inhibitor Properties of Tetracyclines: Therapeutic Potential in Cardiovascular Diseases. *Pharmacol Res*. 2011; 64 (6): 551-560. Epub 2011 May 31. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.05.005.

84. Acharya M.R., Venitz J., Figg W.D., Sparreboom A. Chemically modified tetracyclines as inhibitors of matrix metalloproteinases. *Drug Resistance Updates*. 2004; 7 (3): 195-208. DOI: 10.1016/j.drug.2004.04.002
85. Steinberg J., Fink G., Picone A., Searles B., Schiller H., Lee H.M., Nieman G. Evidence of increased matrix metalloproteinase-9 concentration in patients following cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2001; 33: 218-222. PMID: 11806432
86. Lin T.C., Li C.Y., Tsai C.S., Ku C.H., Wu C.T., Wong C.S., Ho S.T. Neutrophil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2005; 100 (6): 1554-1560. DOI: 10.1213/01.ANE.0000154307.92060.84
87. Joffs C., Gunasinghe H.R., Multani M.M., Dorman B.H., Kratz J.M., Crumbley A.J. 3rd, Crawford E.A. Jr., Spinale F.G. Cardiopulmonary bypass induces the synthesis and release of matrix metalloproteinases. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 1518-1523. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)02442-0
88. Zhang C., Gong W., Liu H., Guo Z., Ge S. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 with low-dose doxycycline reduces acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 (12): 4975-82. eCollection 2014. PMID: 25663995. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307442/>
89. Dalvi P.S., Singh A., Trivedi H.R., Ghanchi I.D., Parmar D.M., Mistry S.D. Effect of doxycycline in patients of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease with stable symptoms. *Annals of Thoracic Medicine*. 2011; 6 (4): 221-226. <http://www.thoracicmedicine.org>. DOI: 10.4103/1817-1737.84777
90. Doroszko A., Hurst Th.S., Polewicz D., Sawicka J., J. Fert-Bober, D.H. Johnson, G. Sawicki. Effects of MMP-9 inhibition by doxycycline on proteome of lungs in high tidal volume mechanical ventilation-induced acute lung injury. *Proteome Sci*. 2010; 8: 3. Published online 2010 Jan 29. DOI: 10.1186/1477-5956-8-3. PMID: PMC2824689 PMID: 20205825 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824689/>
91. Sochor M., Richter S., Schmidt A., Hempel S., Hopt U.T., Keck T. Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 with Doxycycline Reduces Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Digestion*. 2009; 80 (2): 65-73. DOI: 10.1159/000212080
92. Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С. Доксциклин в современной клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22 (1): 21-28. DOI: 10.36488/сма.2020.1.21-28
93. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D., Halperin J.J., Steere A.C., Klempner M.S., Krause P.J., Bakken J.S., Strle F., Stanek G., Bockenstedt L., Fish D., Dumler J.S., Nadelman R.B. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (9): 1089-1134. DOI: 10.1086/508667
94. van Zuuren E.J., Kramer S., Carter B., Graber M.A., Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 3: CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262.pub4
95. Müllegger R.R., Glatz M. Skin manifestations of Lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9 (6): 355-368. DOI: 10.2165/0128071-200809060-00002
96. Torresani C., Pavesi A., Manara G.C. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol*. 1997; 36 (12): 938-946. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1997.00301.x
97. Heneghan C., Aronson J., Hobbs R., Mahtani K. Rapidly managing pneumonia in older people during a pandemic. The Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Oxford COVID-19 Evidence Service Team. March 16, 2020 <https://www.cebm.net/covid-19/rapidly-managing-pneumonia-in-older-people-during-a-pandemic/>
98. Dalvi P.S., Singh A., Trivedi H. R., Ghanchi I.D., Parmar D.M., Mistry S.D. Effect of Doxycycline in Patients of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Stable Symptoms. *Ann Thorac Med* 2011; 6 (4): 221-226. DOI: 10.4103/1817-1737.84777
99. van der Waaij D. Colonization Resistance of the Digestive Tract — Mechanism and Clinical Consequences. *Nahrung* 1987; 31 (5-6): 507-517 DOI: 10.1002/food.19870310551
100. Vollaard E.J., Clasener H.A., Van Griethuysen A.J.A., Janssen A.J.H.M., Sanders-Reimers A.H.J., Muller N.F., Huige P.J. Influence of cefaclor, phenethicillin, co-trimoxazole and doxycycline on colonization resistance in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (5): 747-758. DOI: 10.1093/jac/22.5.747
101. Gorbach S.L., Barza M., Giuliano M., Jacobus N.V. Colonization resistance of the human intestinal microflora: testing the hypothesis in normal volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988; 7 (1): 98-102. DOI: 10.1007/BF0196219
102. Vollaard E.J., Clasener H.A., van Saene H.K., Muller N.F. Effect on colonization resistance: an important criterion in selecting antibiotics. *Drug Intel. and Clin. Pharm.* 1990; 24 (1): 60-66. DOI: 10.1177/106002809002400113
84. Acharya M.R., Venitz J., Figg W.D., Sparreboom A. Chemically modified tetracyclines as inhibitors of matrix metalloproteinases. *Drug Resistance Updates*. 2004; 7 (3): 195-208. DOI: 10.1016/j.drug.2004.04.002
85. Steinberg J., Fink G., Picone A., Searles B., Schiller H., Lee H.M., Nieman G. Evidence of increased matrix metalloproteinase-9 concentration in patients following cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2001; 33: 218-222. PMID: 11806432
86. Lin T.C., Li C.Y., Tsai C.S., Ku C.H., Wu C.T., Wong C.S., Ho S.T. Neutrophil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2005; 100 (6): 1554-1560. DOI: 10.1213/01.ANE.0000154307.92060.84
87. Joffs C., Gunasinghe H.R., Multani M.M., Dorman B.H., Kratz J.M., Crumbley A.J. 3rd, Crawford E.A. Jr., Spinale F.G. Cardiopulmonary bypass induces the synthesis and release of matrix metalloproteinases. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 1518-1523. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)02442-0
88. Zhang C., Gong W., Liu H., Guo Z., Ge S. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 with low-dose doxycycline reduces acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 (12): 4975-82. eCollection 2014. PMID: 25663995. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307442/>
89. Dalvi P.S., Singh A., Trivedi H.R., Ghanchi I.D., Parmar D.M., Mistry S.D. Effect of doxycycline in patients of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease with stable symptoms. *Annals of Thoracic Medicine*. 2011; 6 (4): 221-226. <http://www.thoracicmedicine.org>. DOI: 10.4103/1817-1737.84777
90. Doroszko A., Hurst Th.S., Polewicz D., Sawicka J., J. Fert-Bober, D.H. Johnson, G. Sawicki. Effects of MMP-9 inhibition by doxycycline on proteome of lungs in high tidal volume mechanical ventilation-induced acute lung injury. *Proteome Sci*. 2010; 8: 3. Published online 2010 Jan 29. DOI: 10.1186/1477-5956-8-3. PMID: PMC2824689 PMID: 20205825 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824689/>
91. Sochor M., Richter S., Schmidt A., Hempel S., Hopt U.T., Keck T. Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 with Doxycycline Reduces Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Digestion*. 2009; 80 (2): 65-73. DOI: 10.1159/000212080
92. Zyryanov S.K., Golub A.V., Kozlov R.S. Doxycycline in the current clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2020; 22 (1): 21-28 [In Russ.]. DOI: 10.36488/cmcc.2020.1.21-28
93. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D., Halperin J.J., Steere A.C., Klempner M.S., Krause P.J., Bakken J.S., Strle F., Stanek G., Bockenstedt L., Fish D., Dumler J.S., Nadelman R.B. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (9): 1089-1134. DOI: 10.1086/508667
94. van Zuuren E.J., Kramer S., Carter B., Graber M.A., Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 3: CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262.pub4
95. Müllegger R.R., Glatz M. Skin manifestations of Lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9 (6): 355-368. DOI: 10.2165/0128071-200809060-00002
96. Torresani C., Pavesi A., Manara G.C. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol*. 1997; 36 (12): 938-946. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1997.00301.x
97. Heneghan C., Aronson J., Hobbs R., Mahtani K. Rapidly managing pneumonia in older people during a pandemic. The Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Oxford COVID-19 Evidence Service Team. March 16, 2020 <https://www.cebm.net/covid-19/rapidly-managing-pneumonia-in-older-people-during-a-pandemic/>
98. Dalvi P.S., Singh A., Trivedi H. R., Ghanchi I.D., Parmar D.M., Mistry S.D. Effect of Doxycycline in Patients of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Stable Symptoms. *Ann Thorac Med* 2011; 6 (4): 221-226. DOI: 10.4103/1817-1737.84777
99. van der Waaij D. Colonization Resistance of the Digestive Tract — Mechanism and Clinical Consequences. *Nahrung* 1987; 31 (5-6): 507-517 DOI: 10.1002/food.19870310551
100. Vollaard E.J., Clasener H.A., Van Griethuysen A.J.A., Janssen A.J.H.M., Sanders-Reimers A.H.J., Muller N.F., Huige P.J. Influence of cefaclor, phenethicillin, co-trimoxazole and doxycycline on colonization resistance in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (5): 747-758. DOI: 10.1093/jac/22.5.747
101. Gorbach S.L., Barza M., Giuliano M., Jacobus N.V. Colonization resistance of the human intestinal microflora: testing the hypothesis in normal volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988; 7 (1): 98-102. DOI: 10.1007/BF0196219
102. Vollaard E.J., Clasener H.A., van Saene H.K., Muller N.F. Effect on colonization resistance: an important criterion in selecting antibiotics. *Drug Intel. and Clin. Pharm.* 1990; 24 (1): 60-66. DOI: 10.1177/106002809002400113

Поступила 4.06.20, online first 23.06.2020

Received 4.06.20, online first 23.06.2020

Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас? (мета-анализ и обзор)

В. В. Лихванцев¹, М. Я. Ядгаров¹, М. Di Piazza², К. К. Каданцева¹

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

² Отдел анестезиологии и интенсивной терапии, Научный институт Сан-Рафаэле,
60 Виа Олгиттина, 20132, Милан

Inhalation vs Total Intravenous Anesthesia in Cancer Surgery: Where is the «Pendulum» Now? (Meta-Analysis and Review)

V. Likhvantsev¹, M. Yadgarov¹, M. Di Piazza², K. Kadantseva¹

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

² Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute,
Via Olgettina, 60, 20132, Milan, Italy

Для цитирования: В. В. Лихванцев, М. Я. Ядгаров, М. Di Piazza, К. К. Каданцева. Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас? (Мета-анализ и обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 91–104. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-91-104>. [На русск. и англ.]

For citation: V. Likhvantsev, M. Yadgarov, M. Di Piazza, K. Kadantseva. Inhalation vs Total Intravenous Anesthesia in Cancer Surgery: Where is the «Pendulum» Now? (Meta-Analysis and Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (6): 91–104. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-91-104>. [In Russ. and Engl.]

Резюме

Многие годы с переменным успехом продолжаются сравнительные исследования эффективности и безопасности ингаляционной и тотальной внутривенной анестезий (ИА и ТВА, соответственно), включая проблему значимости феномена анестетической органопротекции в клинике.

Цель исследования — оценка новых данных относительно клинической эффективности анестетического прекондиционирования и проблемы выбора между ингаляционной и внутривенной анестезией.

Материалы и методы. Данный системный обзор и мета-анализ выполнили в соответствии с рекомендациями «Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и руководящих принципов мета-анализа» (the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines) на основании поиска и анализа литературы за последние пять лет.

Результаты. При первоначальном поиске в базе данных PubMed отобрали 759 статей. Под критерии поиска подошли 13 публикаций, включая 10 исследований — сравнений ТВА и ИА у пациентов, оперируемых по поводу злокачественных заболеваний и 3 исследования, посвященные клинической значимости анестетической кардиопротекции.

Анализ двух мета-анализов и одного мульти-регионального клинического исследования (МРКИ) подвиг авторов к заключению о тщетности дальнейших поисков доказательств эффективности анестетической кардиопротекции в клинике. Вместе с тем, мета-анализ 9-ти ретроспективных когортных исследований и 1-го МРКИ выявил негативное влияние ИА на 3-х летнюю летальность в хирургической онкологии; показатели составили: Total Hazard Ratio (HR) -1,73 (1,36; 1,96), характеристики гетерогенности — $Q = 8,336$, $df = 3$, $I^2 = 64,01$; анализ общего эффекта — $Z = 2,386$ ($p < 0,017$). Анализ пятилетней летальности различий не выявил, однако и не снял сомнений относительно возможных ограничений на использование ИА в данной области хирургии.

Заключение. Авторы предлагают прекратить исследования, направленные на поиск доказательств эффективности анестетической кардиопротекции в клинике ввиду тщетности предпринимаемых усилий. Вместе с тем, некоторые, преимущественно, когортные исследования указывают на наличие серьезной проблемы на пути дальнейшего использования ингаляционной анестезии в хирургической онкологии. Авторы считают необходимым проведение серьезного сравнительного МРКИ в данном направлении.

Ключевые слова: исходы анестезии; периоперационная смертность; ингаляционная анестезия; внутривенная анестезия; анестезия онкологических пациентов; анестетическое прекондиционирование

Адрес для корреспонденции:

Валерий Владимирович Лихванцев
E-mail: lik0704@gmail.com

Correspondence to:

Valery V. Likhvantsev
E-mail: lik0704@gmail.com

Summary

Comparative studies on the efficacy and safety of Inhalation Anesthesia (IA) and Total IntraVenous Anesthesia (TIVA) have been performed for many years, and the results were various.

The aim of this study was to evaluate new data on the clinical efficacy of anesthetic preconditioning, the difference between inhalation and intravenous anesthesia on cardiac protection and clinically relevant outcomes in cancer surgery.

Materials and methods. We carried out a systematic review and meta-analysis on searches and analysis of the literature over the past five years in accordance to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.

Results. Out of the 759 articles which were initially identified, we selected 3 studies regarding the clinical significance of anesthetic cardioprotection and 10 studies comparing IA and TIVA in patients undergoing surgery for malignant diseases.

Two meta-analyses and one multi-regional clinical trial (MRCT) suggest that further studies of the effectiveness of anesthetic cardioprotection is futile.

A meta-analysis of 9 retrospective cohort studies and 1 MRCT showed a detrimental effect of IA on 3-year survival in surgical oncology (Hazard Ratio (HR): 1.73 (1.36; 1.96) Heterogeneity: $Q = 8.336$, $df = 3$, $I^2 = 64.01$, overall effect analysis: $Z = 2.386$ ($P < 0.017$)). Analysis of 5-year mortality did not reveal any differences, although it did not remove any doubts about the possible negative effect of the use of IA in surgical oncology.

Conclusion. Due to the futility of the previous efforts, the authors suggest not starting new studies aimed at finding evidence of the effectiveness of anesthetic cardioprotection on clinically relevant outcomes. However, since cohort studies indicate a possible beneficial effect of the use of TIVA in surgical oncology, the authors suggest conducting a serious comparative MRCT in this setting.

Keywords: *anesthesia related outcomes, perioperative mortality; volatile anesthesia vs TIVA; anesthesia for cancer patients; anesthetic preconditioning*

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-91-104>

Введение

Длительная история соперничества ингаляционной и тотальной внутривенной анестезий (ИА и ТВА, соответственно) насчитывает немало драматических событий и помнит периоды времени, когда, то одна, то другая, методики делали существенный прорыв так, что казалось, навсегда хоронили надежды сторонников альтернативной концепции добиться, хотя бы, относительного паритета. Данная, весьма интересная в историческом плане, тема все еще ждет своего «золотого пера»; авторы же настоящей статьи предполагают сконцентрировать внимание на последнем (по времени, но не по наличию окончательного решения) этапе этого соперничества, связанном с обнаружением у ингаляционных анестетиков эффекта периоперационной органопroteкции. Именно этот феномен был взят на вооружение сторонниками ингаляционной анестезии (в том числе, одним из авторов настоящей статьи) и многие годы использовался как аргумент, свидетельствующий о преимуществе обсуждаемой методики [1].

В кратком изложении, события, связанные с феноменом анестетического preconditionирования, развивались следующим образом: длительные поиски фармакологического эквивалента тренировочной ишемии для инициации процесса preconditionирования органов и тканей [2–4] привели к появлению в 1997 г. трех независимых иссле-

Introduction

There is a long-standing rivalry between inhalation and intravenous anesthesia.

Over the years many studies tried to investigate the efficacy and safety of the two techniques, and there were moments when one seemed to prevail over the other; to date, however, there is no definite evidence favoring either of the two, and the issue remains controversial. The authors of this article propose focusing on the most recent stage of this rivalry and the discovery of the effect of perioperative organ protection in inhalation anesthetics. This phenomenon was embraced by the supporters of inhalation anesthesia (including one of the authors of this article) and it has been used for many years as an argument to support the advantages of this technique [1].

Briefly, the events associated with anesthetic preconditioning developed as follows: a long search for the pharmacological equivalent of training ischemia to initiate the process of preconditioning of organs and tissues [2–4] led to the emergence in 1997 of three independent studies, the authors of which reported discovering the desired properties in halogenated anesthetics [5–7]. These studies served as a starting point for a number of works aimed at:

1. Explaining of the mechanisms of ischemic — pharmacological — anesthetic preconditioning;
2. Assessing the clinical significance of the discovered phenomenon, firstly in the anesthesiology field.

дований, авторы которых сообщили об обнаружении искомых свойств у галогенсодержащих анестетиков [5–7]. Данные исследования послужили отправной точкой для проведения ряда работ, направленных на

1. Выяснение механизмов ишемического — фармакологического — анестетического preconditionирования; и

2. Определение клинической значимости обнаруженного феномена, прежде всего, в анестезиологии.

Исследования молекулярных механизмов реализации эффекта анестетического preconditionирования все еще продолжаются, хотя многие вещи понятны уже сегодня. Так, доказанным является участие в каскадном процессе усиления свободно-радикального механизма, рецепторов, связанных с G-белком, калиевых каналов, гигантской митохондриальной поры и экспрессии генов [1, 8–11].

Едва ли не первыми, кто приступил к исследованию эффекта анестетического preconditionирования в клинике, были S. DeHert с соавт. [12, 13]. Авторы опубликовали цикл работ, посвященных кардиоанестезиологии, в котором поделились весьма обнадеживающими данными: им удалось показать наличие у галогенсодержащих анестетиков кардиопротекторных свойств, что проявлялось снижением содержания кардиоспецифических маркеров (тропонин) и, даже, уменьшением количества осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [14, 15].

Исследования в данном направлении продолжались, и по их результатам в кардиохирургии в середине прошлого десятилетия было выполнено три мета-анализа. Во всех трех авторы приходили к выводу, что имеет место снижение летальности в группе больных с ингаляционной анестезией [16–18]. Эти выводы подтверждали и три «среднего размера» МРКИ, посвященные той же проблеме [19–21].

Нельзя сказать, что все исследователи были единодушны в оценке значимости феномена ингаляционной органопroteкции для клиники. Ряд оригинальных работ и мета-анализов не подтверждали высокой эффективности методики [22–24].

Однако, в итоге две консенсусные конференции рекомендовали предпочтительное использование ИА в кардиохирургии, основываясь на данных о снижении летальности и частоты развития жизнеопасных осложнений [25, 26], а специализированные Американская и Европейские ассоциации внесли такое же положение в свои клинические рекомендации [27, 28].

В некардинальной хирургии иллюзий относительно клинической значимости анестетического preconditionирования было

Research into the molecular mechanisms behind the effect of anesthetic preconditioning is still ongoing, even though many concepts have already been understood.

For example, it was proven that the strengthening of the free radical mechanism, G-protein receptors, potassium channels, giant mitochondrial pore and gene expression all participate in the cascade process [1, 8–11].

Among the first who studied the effects of anesthetic preconditioning in the clinical setting were De Hert S et al. [12, 13]. They published a series of works dedicated to cardioanesthesiology, sharing very encouraging data: they were able to show that halogenated anesthetics have cardioprotective properties, demonstrated by the decrease in cardiospecific markers (troponin) and in the number of cardiovascular complications [14, 15].

Research continued in this direction continued and, considering their results in cardiac surgery, three meta-analyses were performed over the last decade. In all of them the authors concluded that there was a decrease in mortality in the inhalation anesthesia group [16–18]. These findings were supported by three medium-sized MRCTs addressing the same problem [19–21].

Researches assessing the significance of the inhaled anesthesia for organ protection in the clinical setting, however, were not unanimous. A number of original works and meta-analyses did not confirm the effectiveness of the method [22–24].

Nevertheless, two consensus conferences recommended preferring the use of inhalation anesthesia in cardiac surgery, because there was evidence that it reduced mortality and the incidence of life-threatening complications [25, 26]. The corresponding American and European associations have made the same provision in their clinical guidelines [27, 28].

In non-cardiac surgery there was significantly less conviction about the clinical significance of anesthetic preconditioning. A large study by Lurati Buse G. and colleagues has seriously undermined the position of the supporters of inhalation anesthesia [29]. Although attempts were made to explain the lack of differences between the inhalation and intravenous anesthesia groups with the lower frequency of episodes of myocardial ischemia in the general surgical population of patients, the European Society of Anesthesiologists did not include indications regarding the priority of inhalation techniques in its 2014 guidelines [30].

Therefore, at the beginning of 2018 the comparative effectiveness and safety of the two main general anesthesia methods seemed uncertain, perhaps with a slight shift towards the inhalation technique due to its supposed clinical significance in the anesthetic organ protection phenomenon.

The purpose of this review was to evaluate new

существенно меньше. Мощное исследование G. Lurati Buse с коллегами [29] серьезно поколебало позицию сторонников ингаляционной анестезии. И, хотя, предпринимались попытки объяснить отсутствие различий в группах ИА и ТВА меньшей частотой эпизодов ишемии миокарда в общехирургической популяции пациентов, и, соответственно, ограничением поля для проявления защитного эффекта, Европейское общество анестезиологов отказалось включить пункт о приоритете ингаляционных методик в свой guideline 2014 г. [30].

Таким образом, в начале 2018 г. ситуация с эффективностью и безопасностью двух основных методов общей анестезии представлялась неопределенной, может быть, с небольшим перевесом в сторону ингаляционной методики в связи с предполагаемой клинической значимостью феномена анестетической органопротекции.

Цель аналитического обзора — оценка новых данных относительно клинической эффективности анестетического прекондиционирования и проблемы выбора между ИА и ТВА.

Методы

Системный обзор и мета-анализ выполнили в соответствии с рекомендациями «Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и руководящих принципов мета-анализа» (the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines) [31–34].

Стратегия поиска и отбор исследований. Провели систематический поиск опубликованных за последние 5 лет исследований в базе данных PubMed. Анализировали аналитические обзоры и мета-анализы, рандомизированные контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные когортные исследования, опубликованные в рецензируемых журналах, сравнивающих летальность после ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии в общей клинической практике и при онкологических заболеваниях, в частности. В связи с тем, что авторы уже подводили итог исследованиям в области анестетической кардиопротекции в 2019 г. [37], в настоящем обзоре подлежали анализу работы, опубликованные по данной теме в 2019–2020 гг. После удаления дубликатов два эксперта отобрали подходящие по названию/резюме публикации. Окончательное решение о включении в настоящее исследование принимали на основании анализа полнотекстовых статей двумя экспертами на условиях консенсуса или главным исследователем при возникновении конфликтных мнений.

Сбор данных. Поиск проводили в форме запросов по следующим ключевым фразам: [mortality after anesthesia/mortality total intravenous anesthesia/total intravenous anesthesia versus volatile anesthetics/total intravenous anesthesia versus halogenated anesthetics/total intravenous anesthesia versus inhaled anesthesia/sevoflurane versus total intravenous anesthesia]. Поиск в базе данных дополнили анали-

з evidence regarding the clinical efficacy of anesthetic preconditioning and, in general, the choice between inhalation and intravenous anesthesia.

Methods

This systematic review and meta-analysis were performed in accordance to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [31–34].

Search strategy and study selection. A systematic search of PubMed database for pertinent studies published over the last 5 years was performed. Eligible randomized controlled trials, prospective and retrospective observational studies and case series published in peer-reviewed journals comparing mortality after inhalation and total intravenous anesthesia in general and surgical oncology were analysed. After removing duplicates, an eligibility assessment of title and abstract was performed by two investigators. The final decision on whether including an article or not in this study was based on full-text analysis by two investigators or, in case of conflicting opinions, by the principal investigator.

Data collection. The search was conducted in the following form: [mortality after anesthesia/mortality total intravenous anesthesia/total intravenous anesthesia versus volatile anesthetics/total intravenous anesthesia versus halogenated anesthetics/total intravenous anesthesia versus inhaled anesthesia/sevoflurane versus total intravenous anesthesia]. Electronic searches were followed by a scrutiny of the reference lists of relevant review articles, and primary studies were also included.

Statistical analysis. In order to visualize the results of the meta-analysis, Forest-plot diagrams were built using the «DistillerSR Forest Plot Generator» software. Z-statistics for determining statistically significant differences (assessing the effect of the effect) were calculated using IBM SPSS Statistics 21. To quantify the discrepancy between studies, the heterogeneity coefficient I^2 was calculated (formula 2).

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) * 100\%, (2)$$

where Q is the chi-squared statistic calculated through formula 3.

$$Q_i = W_i * (T_i - \hat{T})^2 (3)$$

where W is the weight of the study, $(T_i - \hat{T})^2$ is the square of the deviations of the logarithms of HR indicators and df is the number of degrees of freedom.

To interpret the I^2 values, this generally accepted classification was used:

$I^2=0\%$ — no heterogeneity (studies are homogeneous);

$I^2=25\%$ — low heterogeneity (negligible);

$I^2=50\%$ — moderate heterogeneity (studies are heterogeneous, it is preferable to take into account heterogeneity);

$I^2=75\%$ — high heterogeneity (heterogeneity of studies should be taken into account).

The size of the overall effect was calculated taking into account the weight of each study (formula 4):

$$\text{Summary HR} = \frac{\sum_i (\text{weight}_i * \text{HR}_i)}{\sum_i \text{weight}_i} (4)$$

зом источников, содержащихся в списке литературы ранее отобранных статей.

Также провели дополнительный поиск в базе данных РИНЦ с использованием следующих ключевых слов: [прекондиционирование миокарда, сравнение тотальной внутривенной и ингаляционной анестезии].

Статистика. Forest-plot диаграммы построили с использованием ПО «DistillerSR Forest Plot Generator».

Z-статистику для определения статистически значимых различий (оценки влияния эффекта) рассчитали с использованием IBM SPSS Statistics 21, разработали авторский скрипт.

Для количественной оценки несоответствия между исследованиями рассчитали коэффициент

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) * 100\%, (2)$$

где Q — статистика хи-квадрат

$$Q_i = W_i * (T_i - \hat{T})^2 (3)$$

где W — вес исследования, $(T_i - \hat{T})^2$ — квадрат отклонений логарифмов HR, а df — число степеней свободы. Коэффициент I^2 описывает процентную долю изменчивости в оценках эффекта, обусловленную неоднородностью. Значение менее 40% не рассматриваются, значения от 30 до 60% свидетельствуют об умеренной неоднородности, в случае более 60% говорят о значительной гетерогенности.

Величину общего эффекта рассчитали с учетом веса каждого исследования:

$$\text{Summary HR} = \frac{\sum (weight_i * HR_i)}{\sum weight_i} (4)$$

Результаты и обсуждение

Характеристика исследования. Из 759 статей, полученных при первоначальном поиске в базах данных PubMed и РИНЦ, под критерии поиска подошли 13 публикаций, включая 10 исследований сравнения ТВА и ИА у пациентов, оперируемых по поводу злокачественных заболеваний и 3 исследования, где применялись данные методы анестезии при заболеваниях, не относящихся к онкологическим (рис. 1).

Клиническая эффективность анестетического preconditionирования. Xue-Feng Jiao с соавторами проанализировали 89 МРКИ, в которых проводилось сравнение ингаляционной анестезии с внутривенной при операциях аорто-коронарного шунтирования, общее количество пациентов — 14387 человек [35]. Первичной конечной точкой была выбрана годовая летальность. В результате не было обнаружено статистически значимой разницы между сравниваемыми группами (RR=0,64, 95% CI: 0,32–1,26, $p=0,19$, $I^2=51\%$), также не было обнаружено разницы по таким показателям как время лечения в палатах интенсивной терапии (ПИТ), частота развития в п/о периоде сердечной недостаточности, инсульта или частоты

Results and Discussion

Study characteristics. Out of 759 articles obtained through the initial PubMed database search, 13 publications fit the search criteria, including 3 studies comparing IA and TIVA in patients undergoing surgery because of a malignancy and 10 studies where these methods of anesthesia were employed in non-oncological cases.

Clinical efficacy of anesthetic preconditioning. Xue-Feng Jiao et al analyzed 89 MRCTs comparing inhalation with intravenous anesthesia for coronary artery bypass grafting. A total of 14,387 patients were included [35] 1-year mortality was chosen as the primary endpoint and no statistically significant difference was found between the compared groups (RR=0.64, 95% CI: 0.32–1.26, $P=0.19$, $I^2=51\%$). Furthermore, no difference was found in terms of length of ICU, post-operative heart failure, stroke or need for intra-aortic balloon pump placement.

In another meta-analysis [36] inhalation and total intravenous anesthesia for heart valves replacement were compared. A total of 13 MRCTs, 962 patients overall, were included in the analysis. Again, 1-year mortality did not differ between the two groups: IA 12/249 [4.8%] vs. TIVA 13/247 [5.3%], RR=0.97; 95% CI: 0.45 to 2.09; $P=0.93$; P for heterogeneity=0.66, $I^2=0\%$. The authors also did not find any difference in peak post-operative troponin values, time on mechanical ventilation and length of ICU and hospital stay.

The most relevant manuscript for solving this issue was the Mortality in Cardiac Surgery Randomized Controlled Trial of Volatile Anesthetics (MYRIAD), a large mRCT published in NEJM in 2019 [37]. Scientists from 36 centers in 13 countries carried out the largest study to date comparing the effectiveness and safety of inhalation versus total intravenous anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). It was planned to include more than 10,000 patients but, after summing up the interim results, it was decided to stop the study due to the impossibility of rejecting the null hypothesis. A total of 5,400 patients were included. The following results were obtained: there were no differences in 30-day (RR-1.11; 95% CI, 0.70 to 1.76) and 1-year mortality (RR-0.94; 95% CI 0.69 to 1.29; $P=0.71$) between the treatment and the control group, and the Kaplan–Meier curves were practically overlapping.

Long-term consequences of anesthesia in patients operated on for malignant tumors of various localization. From 2014 to 2020 a total of 10 studies were found, and their end point was overall mortality. Only one study was a RCT, the rest being retrospective cohort studies (table).

As reported in fig. 2, patients in the inhalation anesthesia group had a significantly higher risk of death (Calculated Total Hazard Ratio (HR): 1.73

применения внутри-аортальной баллонной контрпульсации.

В следующем аналитическом обзоре и мета-анализе [36] сравнивались ингаляционная и тотальная внутривенная анестезии при протезировании клапанов сердца. Всего в анализ были включены 13 МРКИ с общим количеством пациентов 962 человека. И вновь, изучение годовой летальности не позволило выявить предпочтительную методику: летальность составила в группе ингаляционной анестезии 12/249 [4,8%] vs. TBA

13/247 [5,3%], RR=0,97; 95% CI: 0.45 to 2.09; $p=0,93$; p for heterogeneity = 0,66, $I^2=0\%$. Авторы, также, не обнаружили отличий в пиковых значениях тропонина в п/о периоде, времени пребывания в ПИТ и госпитале, и времени искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Но самым значимым для решения обсуждаемого вопроса явились результаты крупнейшего МРКИ MYRIAD, опубликованные в NEJM [37]. Ученые из 13 стран (36 центров) провели самое крупное на сегодняшний день исследование — сравнение эффективности и безопасности ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии у больных при аортокоронарном шунтировании. Планировалось включить в исследование 10 000 пациентов, однако после подведения промежуточных итогов было принято решение остановить исследование ввиду невозможности отвергнуть нулевую гипотезу. Таким образом, всего было включено 5 200 пациентов. Получены следующие результаты: отсутствуют различия в 30-ти дневной летальности (RR — 1,11; 95% CI, 0,70 to 1,76) и годовой (RR — 0,94; 95% CI 0,69 to 1,29; $p=0,71$). Кривые Каплана–Майера основной и контрольной групп, практически совпадали на всех участках.

Отдаленные последствия анестезии у больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей различной локализации. Отдельную группу составили исследования, посвященные анализу влияния выбора метода анестезии на продолжительность жизни онкологических больных.

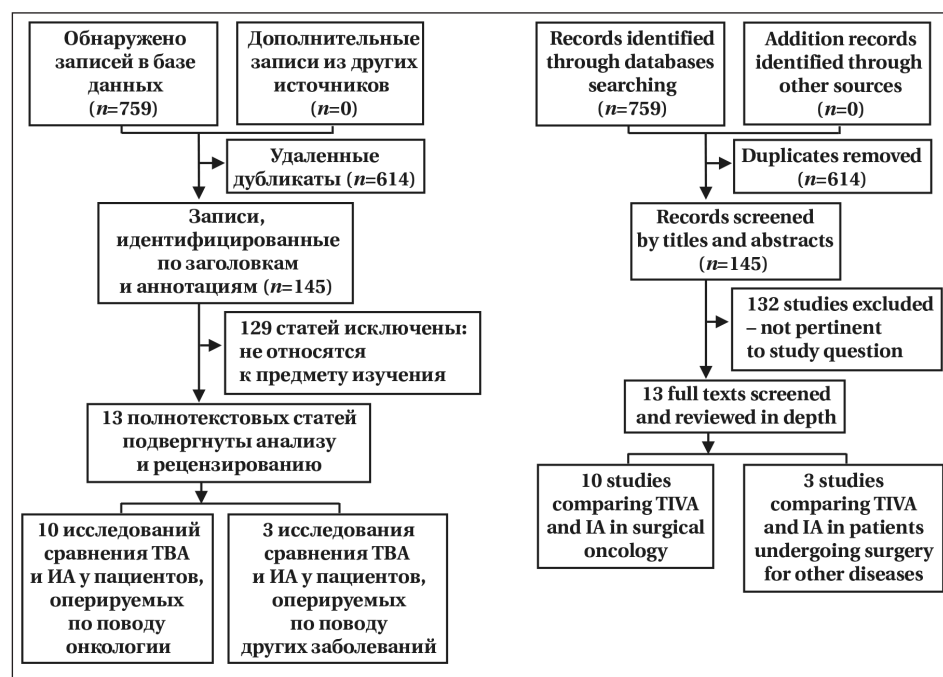


Рис. 1. Поиск и выбор статей.

Fig. 1. Selection of included studies.

(1.36; 1.96), Heterogeneity: $Q=8.336$, $df=3$, $I^2=64.01$, Analysis of the overall effect: $Z=2.386$ ($P<0.017$)).

The statistical significance of the difference was lost when comparing the 5-year mortality rate (HR: (95% CI): 1.58 (0.85; 2.17), Heterogeneity: $Q=22.014$, $df=4$, $I^2=81.83$, Overall effect analysis: $Z=0.770$ ($p=0.441$)) (fig. 3).

Clinical efficacy of anesthetic preconditioning. The year 2019 may have been decisive in relation to the question of the clinical significance of the anesthetic cardioprotection phenomenon. Two important meta-analyses in which mortality was studied as a primary or a secondary endpoint were published in the last two years.

In assessing the contribution of the MYRIAD study to the final decision on the clinical efficacy of anesthetic preconditioning, we would like to make the following premises:

1. This study was characterized by a high power of research and a low heterogeneity of groups, which increases the accuracy and the reliability of the results obtained;

2. This study was conducted in patients undergoing CABG, a classic model to study the effect of anesthetic myocardial preconditioning in the clinical experience. The choice of cardiac surgery is obvious since it is associated with an inevitable risk of myocardial ischemia. The classic question is «If not here, where?», and it implies an equally decisive answer: «Then nowhere.»

As has happened more than once, the data obtained in this experiment has not been confirmed in clinical studies. Apparently, it's time to admit the obvious: the hope that anesthetic preconditioning

Основные характеристики исследований, посвященных эффекту анестезии на продолжительность жизни онкологических больных.**Main characteristics of studies investigating the effects of anesthesia on life expectancy for cancer patients.**

№	Study	Sample size	Study design	Outcomes assessed	Follow-up, months	Hazard ratio for overall survival (TIVA = 1), CI 95%	Log (Hazard ratio)
1	Wigmore et al. [38] (2016) ¹	7030 (3714 TIVA, 3316 Inhalation)	Retrospective cohort	Overall survival	32	1.47 (1.31; 1.64)	0.39 (0.27; 0.49)
2	Enlund et al. [39] (2014) ²	2838 (903 TIVA, 1935 Inhalation)	Retrospective cohort	Overall survival	60	1.17* (1.00; 1.39)	0.16 (0; 0.33)
3	Kim et al. [40] (2019) ³	4607 (816 TIVA, 3791 Inhalation)	Retrospective cohort	Overall survival	12	1.08* (0.61; 1.92)	0.08 (-0.49; 0.65)
4	Kim et al. [41] (2017) ⁴	2645 (56 TIVA, 2589 Inhalation)	Retrospective cohort	Overall survival	70	2.97 (0.72; 12.22)	1.09 (-0.33; 2.50)
5	Jun et al. [42] (2017) ⁵	922 (731 TIVA, 191 Inhalation)	Retrospective cohort	Overall survival	38	1.50 (1.19; 1.89)	0.41 (0.17; 0.64)
6	Oh et al. [43] (2018) ⁶	362 (181 TIVA, 181 Inhalation)	Retrospective cohort	Overall survival	60	1.15* (0.90; 1.47)	0.14 (-0.11; 0.39)
7	Wu et al. [44] (2018) ⁷	1363 (657 TIVA, 706 Inhalation)	Prospective randomized-controlled trial	Overall survival	39–44	3.70* (2.86; 4.55)	1.31 (1.05; 1.52)
8	Zheng et al. [45] (2018) ⁸	2856 (1506 TIVA, 1350 Inhalation)	Retrospective cohort	Overall survival	40–44	1.49* (1.30; 1.72)	0.40 (0.26; 0.54)
9	Yoo et al. [46] (2019) ⁹	3552 (1776 TIVA, 1776 Inhalation)	Retrospective cohort	Overall survival	53–67	0.96 (0.69; 1.32)	-0.04 (-0.37; 0.28)
10	Dong et al. [47] (2020) ¹⁰	294 (154 TIVA, 140 Inhalation)	Retrospective cohort	Overall survival	60	1.04* (0.79; 1.36)	0.04 (-0.24; 0.31)

Note. * — In these studies, HR for the Inhalation group was taken as 1 and in this table HR TIVA = 1 is taken as a reference. Therefore, the following translation was made: (1/HR).

Примечание. Для табл., рис. 2, 3: study — исследование; hazard ratio for overall survival — отношение рисков для общей выживаемости; CI — ДИ; sample size — размер выборки; study design — дизайн исследования; outcomes assessed — оцениваемые исходы; follow-up, months — период наблюдения, мес.; retrospective cohort — ретроспективное когортное; overall survival — общая выживаемость. * — В данных исследованиях HR для группы Inhalation был взят за 1 (в этой таблице за основу взят HR TIVA = 1), поэтому осуществлен перевод (1/HR).

Всего, с 2014 г. по 2020 г. было найдено 10 исследований, конечной точкой которых являлась летальность (табл.). Только одно исследование представляло собой РКИ, остальные — являлись ретроспективными когортными исследованиями (табл.).

В результате детального изучения подходящими для включения в мета-анализ для контроля 3-х летней летальности оказались четыре работы (№№ 1; 5; 7; 8) (рис. 2); пятилетней летальности — 5 исследований (2; 4; 6; 9; 10) (рис. 2).

Как следует из рис. 2, в сроки «до трех лет» значительно больший риск наступления летального исхода был у пациентов группы с ингаляционной анестезией. Расчетный показатель отношения рисков (Total Hazard Ratio) (HR): 1,73 (1,36; 1,96) Гетерогенность: $Q=8,336$, $df=3$, $I^2=64,01$ Анализ общего эффекта: $Z=2,386$ ($p<0,017$).

Статистическая значимость отличий утрачивалась при сравнении пятилетней летальности: HR: (95% CI): 1,58 (0,85; 2,17). Анализ гетерогенности: $Q=22,014$, $df=4$, $I^2=81,83$

Анализ общего эффекта: $Z=0,770$ ($p=0,441$) (рис. 3).

Клиническая эффективность анестетического пре кондиционирования. Пожалуй,

could be as effective in the clinical experience are not destined to come true. There are several explanations:

Vulnerability of the cascade amplification mechanism for adjuvant drugs. A cascade amplification mechanism (as opposed to a one-stage process) is always more vulnerable. In some experiments it was shown that in addition to propofol, true antioxidants (i. e. acetylcysteine), ketamine, possibly barbiturates, beta-blockers, some antidiabetic drugs, some antianginal drugs whose mechanism of action implicates the blockade cyclooxygenase type-2, etc., are able to block, cancel or weaken the effect of anesthetic preconditioning. There are probably many more drugs used in the process of anesthesia for which the mechanism of interaction in the implementation of the process of anesthetic preconditioning has not been studied.

Dose, method and duration of administration, first and second «window» of preconditioning. As a general rule, when planning a comparative study the authors present very «liberal» requirements for anesthesia methods: in the inhalation anesthesia group the use of a halogenated anesthetic is required (the dose and the duration of administration are left to the discretion of the anesthesiologist) whereas in the TIVA group the use of a volatile anesthetic is not permitted.

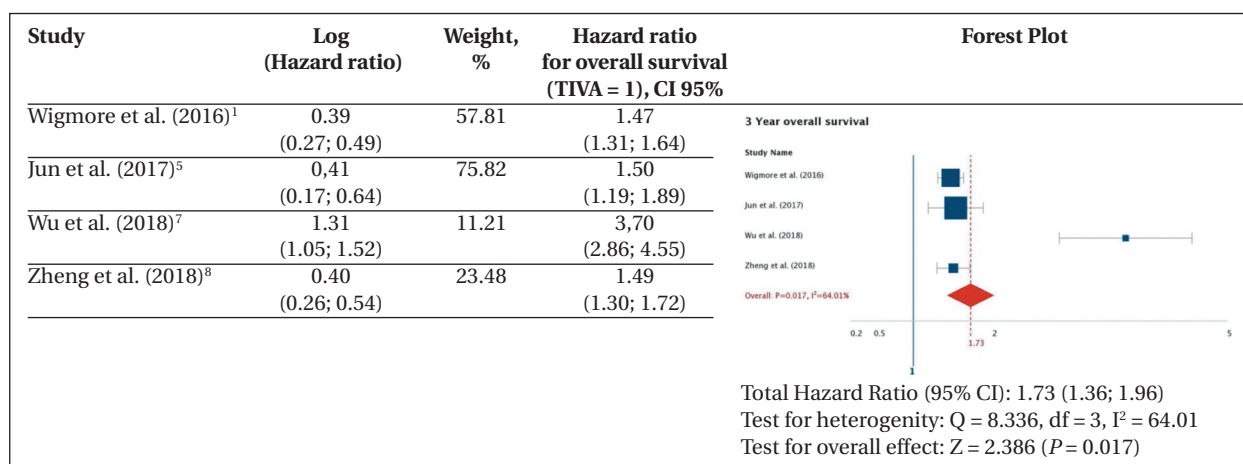


Рис. 2. Forest Plot для 3-х летней летальности у пациентов, оперированных по поводу злокачественных опухолей, в зависимости от использованного метода анестезии.

Fig. 2. Forest Plot for 3-year mortality in patients undergoing surgery for malignant tumors, depending on the anesthesia method used.

Примечание. Для рис. 2, 3: weight — вес; total Hazard ratio — расчетный показатель отношения рисков; test for heterogeneity/overall effect — анализ гетерогенности/общего эффекта.

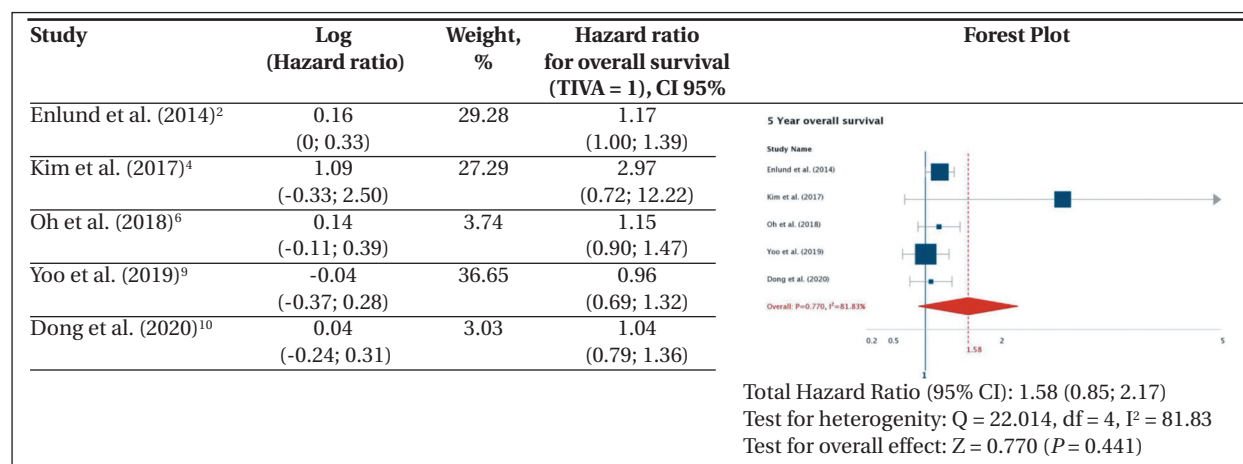


Рис. 3. Forest Plot для 5-ти летней летальности у пациентов, оперированных по поводу злокачественных опухолей, в зависимости от использованного метода анестезии.

Fig. 3. Forest Plot for 5-year mortality in patients undergoing surgery for malignant tumors, depending on the anesthesia method used.

2019 г. стал решающим в отношении вопроса о клинической значимости феномена анестетической кардиопротекции: были опубликованы два мета-анализа, в которых летальность изучалась в качестве первичной или вторичной конечной точки. Оба исследования не показали клинической значимости анестетического preconditionирования.

Оценивая вклад исследования MYRIAD [37] в окончательное решение исследуемого вопроса, авторы исходили из двух предпосылок:

1. Большой мощности исследования и низкой гетерогенности групп, что, безусловно, повышает точность и надежность полученных результатов;

2. Исследование было проведено у пациентов с АКШ — классической модели для

In most cases and for most drugs, the effect, if any, is dose-dependent. The phenomenon of anesthetic preconditioning was discovered by chance, and its efficacy was investigated only in the dose range commonly used to maintain anesthesia. After all, however, anesthesia and anesthetic preconditioning are two different processes, realized through different mechanisms and the doses that induce anesthesia may not be the most effective in initiating the process of anesthetic preconditioning.

It is generally accepted that sevoflurane at a dose of 1 MAC or more is capable of initiating the process of myocardial preconditioning [48–52]. We have shown, however, that for this purpose it is better to use the «intermittent mode», which is a short-term increase in the concentration of the anesthetic up to 2 MAC [53–55]. The latter, apparently, is ex-

изучения эффекта анестетического preconditionирования миокарда в клинике. Выбор кардиохирургии очевиден и связан с неизбежным эпизодом ишемии миокарда у каждого пациента. Сакраментальный вопрос: «уж если не здесь?», подразумевает столь же решительный ответ: «тогда и нигде».

Как уже случалось не раз, данные, полученные в эксперименте, не нашли подтверждения в клинических исследованиях. По-видимому, пора признать очевидное: надеждам, связанным с высокой эффективностью анестетического preconditionирования в клинике, не суждено сбыться. Тому можно предложить несколько объяснений:

Уязвимость каскадного механизма усиления для адьювантных препаратов. Каскадный механизм усиления (в отличие от процесса, реализуемого в один этап) всегда более уязвим. В эксперименте было показано, что блокируют, отменяют или ослабляют эффект анестетического preconditionирования, помимо пропофола, истинные антиоксиданты (ацетилцистеин, например), а также, кетамин, возможно, барбитураты, бета-адреноблокаторы, некоторые препараты для лечения диабета, антиангинальные средства, механизм действия которых предусматривает блокаду циклооксигеназы 2-го типа и т. д. А для скольких препаратов, так или иначе используемых в процессе анестезии, не изучен механизм взаимодействия в реализации процесса анестетического preconditionирования?

Доза, способ и длительность введения, первое и второе «окно» preconditionирования. Для большинства случаев и большинства препаратов, эффект, если он имеет место, носит дозо-зависимый характер. Как правило, при планировании сравнительного исследования в рассматриваемом нами аспекте данное обстоятельство игнорируется, условия включения/исключения существенно «облегчаются»: в группе ингаляционной анестезии требуется использование галогенсодержащего анестетика (доза, длительность введения оставляются на усмотрение анестезиолога); в группе ТВА — наоборот, нельзя использовать ингаляционный препарат. И все.

Феномен анестетического preconditionирования был обнаружен случайно, эффективность исследовалась только в диапазоне доз, обычно используемых для поддержания анестезии. Но ведь анестезия и анестетическое preconditionирование — два разных процесса, реализуемые через разные механизмы. Почему же мы полагаем, что дозы, вызывающие анестезию, окажутся максимально эффективны и при инициации процесса анестетического preconditionирования?

trremely important in «old» hearts, in which protection is especially difficult to initiate [56–59].

Furthermore, the process of preconditioning has a specific duration in time: it develops in about 15 minutes after the beginning of sevoflurane inhalation and it lasts up to 1.5 hours. The «second window» opens after 24 hours and can last up to 72 hours [60–62]. Thus, some researchers attach particular importance to the continuous supply of sevoflurane, including the time of artificial circulation [63–67].

In pragmatic studies such as the MYRIAD trial [37], for example, these features are ignored, and probably with good reason, since rejection of proven and effective drugs and an increase in the end-alveolar halogenated anesthetic concentration up to 2 MAC may have very negative consequences for the patient.

Long-term consequences of anesthesia in patients undergoing surgery for malignant tumors of various localizations.

The performed meta-analysis demonstrates that the choice of the anesthesia method can significantly affect the long-term outcomes of surgical treatment of malignant tumors. The fact that five years after surgery the differences are smoothed out is, of course, encouraging, but not reassuring. It is possible that the reason for the lack of difference is the small number of studies on this matter and the high heterogeneity of the groups.

In the past it was noted that inhalation anesthetics inhibit the body's immune response [68–73]. At the same time, immunity plays an essential role in suppressing the neogenesis process [74–78]. The mechanism of the possible effect of inhalation anesthesia on patient survival after surgical oncology, therefore, becomes clear.

Conclusion

Over the years many clinical studies, even if not completely refuting the existence of anesthetic preconditioning as a phenomenon, have cast doubt on its practical significance. Indeed, if the initiation of the process requires abandoning the use of well-proven adjuvant drugs and working with sevoflurane in the dose range «around 2 MAC»: is it worth, then, counting on the popularity of such a technique? The answer to this question is probably obvious.

Apparently, one should agree with those anesthesiologists who believe that further research in this direction, at least in relation to anesthetic cardioprotection, should no longer be pursued [79, 80].

This statement can in no way be interpreted as a basis for refusing to use inhalation anesthesia. Both IA and TIVA have to be considered equally effective and safe, and we do not recommend the use of one method over the other.

Attention should be paid to the fact that the previous statement is true only in relation to anesthetic cardioprotection. The possibility of anes-

Принято считать, что севофлуран в дозе 1 МАК и более способен инициировать процесс прекодиционирования миокарда [48–52], хотя нами было показано, что с этой целью лучше использовать «пульсирующий режим» — кратковременное повышение концентрации анестетика до 2 МАК [53–55]. Последнее, по-видимому, в высшей степени актуально для «старого» сердца, инициировать защиту которого особенно сложно [56–59].

Далее, процесс прекодиционирования имеет свою протяженность во времени, он развивается, примерно, через 15 мин после начала инсuffляции севофлурана и сохраняется до 1,5 часов. «Второе окно» открывается через 24 часа и может продолжаться до 72 часов [60–62]. Таким образом, часть исследователей особое значение придает непрерывной подаче севофлурана, включая время искусственного кровообращения [63–67].

В прагматичных исследованиях, таких как MYRIAD [37], например, эти особенности игнорируются. И справедливо, т. к. отказ от проверенных и эффективных препаратов и повышение конечно-альвеолярной концентрации галогенсодержащего анестетика до 2 МАК могут иметь весьма негативные последствия для больного.

Отдаленные последствия анестезии у больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей различной локализации.

Проведенный мета-анализ продемонстрировал, что выбор метода анестезии может существенно повлиять на отдаленные исходы хирургического лечения злокачественных опухолей. Тот факт, что к пяти годам после операции различия сглаживаются, конечно, воодушевляет, но не успокаивает. Не исключено, что причиной отсутствия различий является небольшое количество исследований в этом направлении и высокая гетерогенность групп.

Ранее обращалось внимание, что ингаляционные анестетики ингибируют иммунный ответ организма [68–73]. В то же время, иммунитет играет существенную роль в подавлении процесса неогенеза [74–78], таким образом, становится понятен механизм возможного влияния ингаляционной анестезии на выживаемость пациентов после операций по поводу злокачественных новообразований.

Заключение

Многочисленные клинические исследования, не опровергнув существование анестетического прекодиционирования, как явления, заставили усомниться в его практической значимости. В самом деле, если для инициации

thetic protection of other organs and tissues and in other settings (i.e. sedation in the ICU) is still up for debate, although, in the light of the discussion above, some doubts may arise.

At the same time, there is a feeling that the «pendulum» has once again «swung in the other direction»: the growing number of facts indicating the dangers of using inhalation anesthetics in surgical oncology cannot be ignored.

To date, mainly retrospective and observational studies are available. However, further studies on this matter are warranted, and the authors feel there is the need to carry out a serious MRCT in order to resolve this long-standing issue.

процесса требуется отказаться от использования хорошо зарекомендовавших себя адъювантных препаратов и работать севофлураном в диапазоне доз «около 2МАК», то стоит ли рассчитывать на популярность подобной методики? Ответ очевиден настолько же, насколько неочевиден положительный результат даже такого «экстремального» способа проведения анестезии.

По-видимому, следует согласиться с теми анестезиологами, которые полагают, что дальнейшие исследования в данном направлении, по крайней мере в отношении анестетической кардиопротекции, следует прекратить [79, 80].

Данное утверждение ни в коей мере не может трактоваться как основание для отказа от использования ингаляционной анестезии. Итог обсуждения проблем ингаляционной анестезии и ТВА на сегодняшний день позволяет считать и ту и другую методики равно безопасными и эффективными, и не позволяет рекомендовать предпочтительное использования одной из них.

Следует обратить внимание и на тот факт, что утверждение справедливо только в отношении анестетической кардиопротекции. Возможность анестетической защиты иных органов и тканей, а, в равной степени, и в иных условиях (при седации в ПИТ, например), все еще является предметом дебатов, хотя, в свете вышеизложенного, вызывает серьезные сомнения.

Вместе с тем, есть ощущение, что «маятник» в очередной раз «качнулся в другую сторону»: нельзя игнорировать возрастающее количество фактов, свидетельствующих об опасности применения ингаляционных анестетиков в хирургической онкологии. Пока, речь идет, преимущественно, о ретроспективных, обсервационных исследованиях. Однако, по-видимому, пора задуматься и о проведении серьезного МРКИ в данном направлении.

Литература

1. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое preconditioning. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 5-9. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-6-59
2. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74 (5): 1124-1136. DOI: 10.1161/01.cir.74.5.1124.
3. Reimer K.A., Murry C.E., Yamasawa I., Hill M.L., Jennings R.B. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 1986; 251 (6 Pt 2): H1306-15. DOI: 10.1152/ajpheart.1986.251.6.H1306.
4. Reimer K.A., Jennings R.B. The «wavefront phenomenon» of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*. 1979; 40 (6): 633-644. PMID: 449273
5. Cason B.A., Gampel A.K., Slocum R.E., Hickey R.F. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology*. 1997; 87 (5): 1182-1190. DOI: 10.1097/00000542-199711000-00023.
6. Cope D.K., Impastato W.K., Cohen M.V., Downey J.M. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology*. 1997; 86 (3): 699-709. DOI: 10.1097/00000542-199703000-00023.
7. Kersten J.R., Schmeling T.J., Pagel P.S., Gross G.J., Warltier D.C. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology*. 1997; 87 (2): 361-370. DOI: 10.1097/00000542-199708000-00024.
8. Kunst G., Klein A.A. Peri-operative anesthetic myocardial preconditioning and protection — cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. *Anesthesia*. 2015; 70 (4): 467-482. DOI: 10.1111/anae.12975.
9. Sivaraman V., Pickard J.M., Hausenloy D.J. Remote ischaemic conditioning: cardiac protection from afar. *Anaesthesia*. 2015; 70 (6): 732-748. DOI: 10.1111/anae.12973.
10. Maldonado Y., Weiner M.M., Ramakrishna H. Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery: Is There a Proven Clinical Benefit? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31 (5): 1910-1915. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.03.043.
11. Зарубина И.В., Горьянов А.В., Шабанов П.Д. Молекулярные механизмы ишемического и фармакологического preconditioning. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2010; VIII (2): 3-12.
12. De Hert S.G., van der Linden P.J., ten Broecke P.W., Vermeylen K.T., Rodrigus I.E., Stockman B.A. Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2001; 95 (2): 357-363. PMID: 11506106 DOI: 10.1097/00000542-200108000-00016
13. De Hert S.G., Cromheecke S., ten Broecke P.W., Mertens E., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E. Van der Linden P.J. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology*. 2003; 99 (2): 314-323. DOI: 10.1097/00000542-200308000-00013.
14. De Hert S.G., ten Broecke P.W., Mertens E., Van Sommeren E.W., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2002; 97 (1): 42-49. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00007.
15. De Hert S.G., Longrois D., Yang H., Fleisher L.A. Does the use of a volatile anesthetic regimen attenuate the incidence of cardiac events after vascular surgery? *Acta Anaesthesiol Belg*. 2008; 59 (1): 19-25.
16. Landoni G., Biondi-Zoccai G.G., Zangrillo A., Bignami E., D'Avolio S., Marchetti C., Calabrò M.G., Fochi O., Guarracino E., Tritapepe L., De Hert S., Torri G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007; 21 (4): 502-511. DOI: 10.1053/j.jvca.2007.02.013.
17. Uhlig C., Bluth T., Schwarz K., Deckert S., Heinrich L., De Hert S., Landoni G., Serpa Neto A., Schultz M.J., Pelosi P., Schmitt J., Gama de Abreu M. Effects of volatile anesthetics on mortality and postoperative pulmonary and other complications in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2016; 124 (6): 1230-1245. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001120.
18. Landoni G., Greco T., Biondi-Zoccai G., Nigro Neto C., Febres D., Pintaudi M., Pasin L., Cabrini L., Finco G., Zangrillo A. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2013; 111 (6): 886-896. DOI: 10.1093/bja/aet231.
19. Garcia C., Julier K., Bestmann L., Zollinger A., von Segesser L.K., Pasch T., Spahn D.R., Zaugg M. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2005; 94 (2): 159-165. DOI: 10.1093/bja/aet02.
20. De Hert S., Vlasselaers D., Barb. R., Ory J.P., Dekegel D., Donnadonni R., Demeere J.L., Mulier J., Wouters P.A. comparison of volatile and non-volatile agents for cardioprotection during onpump coronary surgery. *Anesthesia*. 2009; 64 (9): 953-960. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
21. Likhvantsev V.V., Landoni G., Levikov D.I., Grebenchikov O.A., Skripkin Y.V., Cherpakov R.A. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30 (5): 1221-1227. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.

References

1. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ischemic and Pharmacological Preconditioning. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology*. 2011; 7 (6): 59. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2011-6-59
2. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74 (5): 1124-1136. DOI: 10.1161/01.cir.74.5.1124.
3. Reimer K.A., Murry C.E., Yamasawa I., Hill M.L., Jennings R.B. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 1986; 251 (6 Pt 2): H1306-15. DOI: 10.1152/ajpheart.1986.251.6.H1306.
4. Reimer K.A., Jennings R.B. The «wavefront phenomenon» of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*. 1979; 40 (6): 633-644. PMID: 449273
5. Cason B.A., Gampel A.K., Slocum R.E., Hickey R.F. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology*. 1997; 87 (5): 1182-1190. DOI: 10.1097/00000542-199711000-00023.
6. Cope D.K., Impastato W.K., Cohen M.V., Downey J.M. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology*. 1997; 86 (3): 699-709. DOI: 10.1097/00000542-199703000-00023.
7. Kersten J.R., Schmeling T.J., Pagel P.S., Gross G.J., Warltier D.C. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology*. 1997; 87 (2): 361-370. DOI: 10.1097/00000542-199708000-00024.
8. Kunst G., Klein A.A. Peri-operative anesthetic myocardial preconditioning and protection — cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. *Anesthesia*. 2015; 70 (4): 467-482. DOI: 10.1111/anae.12975.
9. Sivaraman V., Pickard J.M., Hausenloy D.J. Remote ischaemic conditioning: cardiac protection from afar. *Anaesthesia*. 2015; 70 (6): 732-748. DOI: 10.1111/anae.12973.
10. Maldonado Y., Weiner M.M., Ramakrishna H. Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery: Is There a Proven Clinical Benefit? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31 (5): 1910-1915. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.03.043.
11. Zarubina I. V., Goriyanov A. V., Shabanov P. D. Molecular mechanisms of ischemic and pharmacological preconditioning. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2010; VIII (2): 3-12 [In Russ.].
12. De Hert S.G., van der Linden P.J., ten Broecke P.W., Vermeylen K.T., Rodrigus I.E., Stockman B.A. Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2001; 95 (2): 357-363. PMID: 11506106 DOI: 10.1097/00000542-200108000-00016
13. De Hert S.G., Cromheecke S., ten Broecke P.W., Mertens E., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E. Van der Linden P.J. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology*. 2003; 99 (2): 314-323. DOI: 10.1097/00000542-200308000-00013.
14. De Hert S.G., ten Broecke P.W., Mertens E., Van Sommeren E.W., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2002; 97 (1): 42-49. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00007.
15. De Hert S.G., Longrois D., Yang H., Fleisher L.A. Does the use of a volatile anesthetic regimen attenuate the incidence of cardiac events after vascular surgery? *Acta Anaesthesiol Belg*. 2008; 59 (1): 19-25.
16. Landoni G., Biondi-Zoccai G.G., Zangrillo A., Bignami E., D'Avolio S., Marchetti C., Calabrò M.G., Fochi O., Guarracino E., Tritapepe L., De Hert S., Torri G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007; 21 (4): 502-511. DOI: 10.1053/j.jvca.2007.02.013.
17. Uhlig C., Bluth T., Schwarz K., Deckert S., Heinrich L., De Hert S., Landoni G., Serpa Neto A., Schultz M.J., Pelosi P., Schmitt J., Gama de Abreu M. Effects of volatile anesthetics on mortality and postoperative pulmonary and other complications in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2016; 124 (6): 1230-1245. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001120.
18. Landoni G., Greco T., Biondi-Zoccai G., Nigro Neto C., Febres D., Pintaudi M., Pasin L., Cabrini L., Finco G., Zangrillo A. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2013; 111 (6): 886-896. DOI: 10.1093/bja/aet231.
19. Garcia C., Julier K., Bestmann L., Zollinger A., von Segesser L.K., Pasch T., Spahn D.R., Zaugg M. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2005; 94 (2): 159-165. DOI: 10.1093/bja/aet02.
20. De Hert S., Vlasselaers D., Barb. R., Ory J.P., Dekegel D., Donnadonni R., Demeere J.L., Mulier J., Wouters P.A. comparison of volatile and non-volatile agents for cardioprotection during onpump coronary surgery. *Anesthesia*. 2009; 64 (9): 953-960. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
21. Likhvantsev V.V., Landoni G., Levikov D.I., Grebenchikov O.A., Skripkin Y.V., Cherpakov R.A. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30 (5): 1221-1227. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.

22. Kunst G, Klein A.A. Peri-operative anaesthetic myocardial preconditioning and protection — cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. *Anesthesia*. 2015; 70 (4): 467–482. DOI: 10.1111/anae.12975
23. Symons J.A, Myles P.S. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2006; 97 (2): 127–136. DOI: 10.1093/bja/ael149.
24. Yu C.H, Beattie W.S. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2006 Sep; 53 (9): 906–118. DOI: 10.1007/BF03022834.
25. Landoni G, Rodseth R.N., Santini F, Ponschab M., Ruggeri L., Székely A., Pasero D, Augoustides J.G., Del Sarto P.A., Krzych L.J., Corcione A., Slullitel A., Cabrini L., Le Manach Y., Almeida R.M., Bignami E., Biondi-Zoccai G., Bove T., Caramelli F, Cariello C., Carpanese A., Clarizia L., Comis M., Conte M., Covello R.D., De Santis V., Feltracco P., Giordano G., Pittarello D., Gottin L., Guarracino F, Morelli A., Musu M., Pala G., Pasin L., Pezzoli I., Paternoster G., Remedi R., Roasio A., Zucchetti M., Petrini F, Finco G., Ranieri M., Zangrillo A. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012; 26 (5): 764–772. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.04.018.
26. Landoni G, Pisano A., Lomivorotov V., Alvaro G., Hajjar L., Paternoster G., Nigro Neto C., Latronico N., Fominskiy E., Pasin L., Finco G., Lobreglio R., Azzolini M.L., Buscaglia G., Castella A., Comis M., Conte A., Conte M., Corradi F, Dal Checco E., De Vuono G., Ganzaroli M., Garofalo E., Gazivoda G., Lembo R., Marianello D., Baiardo Redaelli M., Monaco F, Tarzia V, Mucchetti M., Belletti A., Mura P, Musu M., Pala G., Paltenghi M., Pasyuga V., Piras D., Riefole C., Roasio A., Ruggeri L., Santini F, Székely A., Verniero L., Vezzani A., Zangrillo A, Bellomo R. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality: an updated consensus process. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31 (2): 719–730. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.07.017.
27. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M. Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Trost J.C., Winniford M.D. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 124 (23): 2610–2642. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823b5fee.
28. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet J.P, Landoni G., Castella M., Dunning J., Gudbjartsson T, Linker N.J., Sandoval E., Thielmann M., Jeppsson A., Landmesser U. 2017 EACTS guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53 (1): 5–33. DOI: 10.1093/ejcts/ezx314.
29. Lurati Buse G.A., Schumacher P, Seeberger E., Studer W., Schuman R.M., Fassl J., Kasper J., Filipovic M., Bolliger D., Seeberger M.D. Randomized Comparison of Sevoflurane Versus Propofol to Reduce Perioperative Myocardial Ischemia in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2012; 126 (23): 2696–2704. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126144
30. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*. 2014; 35 (35): 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
31. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009; 6 (7): e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
32. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009; 6 (7): e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
33. Young C., Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet*. 2005; 366 (9480): 107–108. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05)66846-8.
34. Dixon E., Hameed M., Sutherland F, Cook D.J., Doig C. Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Ann Surg*. 2005; 241 (3): 450–459. DOI: 10.1097/01.sla.0000154258.30305.df.
35. Jiao X.F, Lin X.M., Ni X.F, Li H.L., Zhang C., Yang C.S., Song H.X., Yi Q.S., Zhang L.L. Volatile Anesthetics Versus Total Intravenous Anesthesia in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: An Updated Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2019; 14 (10): e0224562. DOI: 10.1371/journal.pone.0224562.
36. Ren S.F, Yu H., Guo Y.Q., Yu H. Inhalation Versus Intravenous Anesthesia for Adults Undergoing Heart Valve Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Minerva Anestesiol*. 2019; 85 (6): 665–675. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13377-9.
37. Landoni G, Lomivorotov V.V., Nigro Neto C., Monaco F, Pasyuga V.V., Bradic N., Lembo R., Gazivoda G., Likhvantsev V.V., Lei C., Lozovskiy A., Di Tomasso N., Bukamal N.A.R., Silva F.S., Bautin A.E., Ma J., Crivellari M., Farag A.M.G.A., Uvaliev N.S., Carollo C., Pieri M., Kunstýř J., Wang C.Y., Belletti A., Hajjar L.A., Grigoryev E.V., Agrò E.E., Riha H., El-Tahan M.R., Scandroglio A.M., Elnakera A.M., Baiocchi M., Navalesi P., Shmyrev V.A., Severi L., Hegazy M.A., Crescenzi G., Ponomarev D.N., Brazzi L., Arnoni R., Tarasov D.G., Jovic M., Calabrò M.G., Bove T., Bellomo R., Zangrillo A.; MYRIAD Study Group. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2019; 380 (13): 1214–1225. DOI: 10.1056/NEJMoa1816476.
22. Kunst G, Klein A.A. Peri-operative anaesthetic myocardial preconditioning and protection — cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. *Anesthesia*. 2015; 70 (4): 467–482. DOI: 10.1111/anae.12975
23. Symons J.A, Myles P.S. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2006; 97 (2): 127–136. DOI: 10.1093/bja/ael149.
24. Yu C.H, Beattie W.S. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2006 Sep; 53 (9): 906–118. DOI: 10.1007/BF03022834.
25. Landoni G, Rodseth R.N., Santini F, Ponschab M., Ruggeri L., Székely A., Pasero D, Augoustides J.G., Del Sarto P.A., Krzych L.J., Corcione A., Slullitel A., Cabrini L., Le Manach Y., Almeida R.M., Bignami E., Biondi-Zoccai G., Bove T., Caramelli F, Cariello C., Carpanese A., Clarizia L., Comis M., Conte M., Covello R.D., De Santis V., Feltracco P., Giordano G., Pittarello D., Gottin L., Guarracino F, Morelli A., Musu M., Pala G., Pasin L., Pezzoli I., Paternoster G., Remedi R., Roasio A., Zucchetti M., Petrini F, Finco G., Ranieri M., Zangrillo A. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012; 26 (5): 764–772. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.04.018.
26. Landoni G, Pisano A., Lomivorotov V., Alvaro G., Hajjar L., Paternoster G., Nigro Neto C., Latronico N., Fominskiy E., Pasin L., Finco G., Lobreglio R., Azzolini M.L., Buscaglia G., Castella A., Comis M., Conte A., Conte M., Corradi F, Dal Checco E., De Vuono G., Ganzaroli M., Garofalo E., Gazivoda G., Lembo R., Marianello D., Baiardo Redaelli M., Monaco F, Tarzia V, Mucchetti M., Belletti A., Mura P, Musu M., Pala G., Paltenghi M., Pasyuga V., Piras D., Riefole C., Roasio A., Ruggeri L., Santini F, Székely A., Verniero L., Vezzani A., Zangrillo A, Bellomo R. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality: an updated consensus process. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31 (2): 719–730. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.07.017.
27. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M. Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Trost J.C., Winniford M.D. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 124 (23): 2610–2642. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823b5fee.
28. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet J.P, Landoni G., Castella M., Dunning J., Gudbjartsson T, Linker N.J., Sandoval E., Thielmann M., Jeppsson A., Landmesser U. 2017 EACTS guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53 (1): 5–33. DOI: 10.1093/ejcts/ezx314.
29. Lurati Buse G.A., Schumacher P, Seeberger E., Studer W., Schuman R.M., Fassl J., Kasper J., Filipovic M., Bolliger D., Seeberger M.D. Randomized Comparison of Sevoflurane Versus Propofol to Reduce Perioperative Myocardial Ischemia in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2012; 126 (23): 2696–2704. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126144
30. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*. 2014; 35 (35): 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
31. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009; 6 (7): e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
32. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009; 6 (7): e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
33. Young C., Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet*. 2005; 366 (9480): 107–108. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05)66846-8.
34. Dixon E., Hameed M., Sutherland F, Cook D.J., Doig C. Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Ann Surg*. 2005; 241 (3): 450–459. DOI: 10.1097/01.sla.0000154258.30305.df.
35. Jiao X.F, Lin X.M., Ni X.F, Li H.L., Zhang C., Yang C.S., Song H.X., Yi Q.S., Zhang L.L. Volatile Anesthetics Versus Total Intravenous Anesthesia in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: An Updated Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2019; 14 (10): e0224562. DOI: 10.1371/journal.pone.0224562.
36. Ren S.F, Yu H., Guo Y.Q., Yu H. Inhalation Versus Intravenous Anesthesia for Adults Undergoing Heart Valve Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Minerva Anestesiol*. 2019; 85 (6): 665–675. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13377-9.
37. Landoni G, Lomivorotov V.V., Nigro Neto C., Monaco F, Pasyuga V.V., Bradic N., Lembo R., Gazivoda G., Likhvantsev V.V., Lei C., Lozovskiy A., Di Tomasso N., Bukamal N.A.R., Silva F.S., Bautin A.E., Ma J., Crivellari M., Farag A.M.G.A., Uvaliev N.S., Carollo C., Pieri M., Kunstýř J., Wang C.Y., Belletti A., Hajjar L.A., Grigoryev E.V., Agrò E.E., Riha H., El-Tahan M.R., Scandroglio A.M., Elnakera A.M., Baiocchi M., Navalesi P., Shmyrev V.A., Severi L., Hegazy M.A., Crescenzi G., Ponomarev D.N., Brazzi L., Arnoni R., Tarasov D.G., Jovic M., Calabrò M.G., Bove T., Bellomo R., Zangrillo A.; MYRIAD Study Group. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2019; 380 (13): 1214–1225. DOI: 10.1056/NEJMoa1816476.

38. Wignmore T.J, Mohammed K., Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile Versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology*. 2016; 124 (1): 69-79. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000936.
39. Enlund M., Berglund A., Andreasson K., Çiçek C., Enlund A., Bergkvist L. The choice of anaesthetic—sevoflurane or propofol—and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis. *Upsala journal of medical sciences*. 2014; 119 (3): 251-261. DOI: 10.3109/03009734.2014.922649.
40. Oh T.K., Kim H.H., Jeon Y.T. Retrospective analysis of 1-year mortality after gastric cancer surgery: Total intravenous anesthesia versus volatile anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2019; 63 (9): 1169-1177. DOI: 10.1111/aas.13414.
41. Kim M.H., Kim D.W., Kim J.H., Lee K.Y., Park S., Yoo Y.C. Does the type of anesthesia really affect the recurrence-free survival after breast cancer surgery? *Oncotarget*. 2017; 8 (52): 90477-90487. DOI: 10.18632/oncotarget.21014.
42. Jun I.J., Jo J.Y., Kim J.I., Chin J.H., Kim W.J., Kim H.R., Lee E.H., Choi I.C. Impact of anesthetic agents on overall and recurrence-free survival in patients undergoing esophageal cancer surgery: a retrospective observational study. *Scientific reports*. 2017; 7 (1): 14020. DOI: 10.1038/s41598-017-14147-9.
43. Oh T.K., Kim K., Jheon S., Lee J., Do S.H., Hwang J.W., Song I.A. Long-term oncologic outcomes for patients undergoing volatile versus intravenous anesthesia for non-small cell lung cancer surgery: a retrospective propensity matching analysis. *Cancer Control*. 2018; 25 (1): 1073274818775360. DOI: 10.1177/1073274818775360.
44. Wu Z.F., Lee M.S., Wong C.S., Lu C.H., Huang Y.S., Lin K.T., Lou Y.S., Lin C., Chang Y.C., Lai H.C. Propofol-based total intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in colon cancer surgery. *Anesthesiology*. 2018; 129 (5): 932-941. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002357.
45. Zheng X., Wang Y., Dong L., Zhao S., Wang L., Chen H., Xu Y., Wang G. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on gastric cancer: a retrospective study. *OncoTargets and therapy*. 2018; 11: 1141-1148. DOI: 10.2147/OTT.S156792.
46. Yoo S., Lee H.B., Han W., Noh D.Y., Park S.K., Kim W.H., Kim J.T. Total Intravenous Anesthesia versus Inhalation Anesthesia for Breast Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2019; 130 (1): 31-40. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002491.
47. Dong J., Zeng M., Ji N., Hao S., Zhou Y., Gao Z., Gu H., Zhang L., Ma D., Peng Y., Han R. Impact of anesthesia on long-term outcomes in patients with supratentorial high-grade glioma undergoing tumor resection: a retrospective cohort study. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2020; 32 (3): 227-233. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000588.
48. De Hert S.G., Turani F., Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584-1593. DOI: 10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C.
49. Stowe D.F., Kevin L.G. Cardiac preconditioning by volatile anesthetic agents: a defining role for altered mitochondrial bioenergetics. *Antioxid Redox Signal*. 2004; 6 (2): 439-448. DOI: 10.1089/152308604322899512.
50. Riess M.L., Novalija E., Camara A.K., Eells J.T., Chen Q., Stowe D.F. Preconditioning with sevoflurane reduces changes in nicotinamide adenine dinucleotide during ischemia-reperfusion in isolated hearts: reversal by 5-hydroxydecanoic acid. *Anesthesiology*. 2003; 98 (2): 387-395. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00019.
51. Борисов К.Ю., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Плотноков Е.Ю., Левиков Д.И., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Влияние пропофола на анестетическое preconditioning миокарда севофлураном. *Общая реаниматология*. 2013; IX (4): 30-35. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-4-30
52. Мороз В.В., Борисов К.Ю., Гребенчиков О.А., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Анестетическое preconditioning миокарда и некоторые биохимические маркеры сердечной и коронарной недостаточности после операций аортокоронарного шунтирования. *Общая реаниматология*. 2013; IX (5): 29-35.
53. Лихванцев В.В., Тимошин С.С., Гребенчиков О.А., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Габитов М.В. Анестетическое preconditioning миокарда в некардиальной хирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011; VIII (6): 4-9.
54. Лихванцев В.В., Тимошин С.С., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А., Скрипкин Ю.В., Борисов К.Ю. Клиническая значимость анестетического preconditioning у пациентов высокого риска в некардиальной хирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2012; IX (3): 003-007.
55. Тимошин С.С., Шапошников А.А., Гребенчиков О.А., Борисов К.Ю., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Сравнительная характеристика опиоидного и анестетического preconditioning у больных группы «Высокого риска развития кардиальных осложнений» в общей хирургии. *Медицинский алфавит*. 2012; III (18): 50-53.
56. Juhaszova M., Rabuel C., Zorov D.B., Lakatta E.G., Sollott S.J. Protection in the aged heart: preventing the heart-break of old age? *Cardiovascular Research*. 2005; 66: 233-244. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.12.020
57. Powers S.K., Quindry J., Hamilton K. Aging, exercise, and cardioprotection. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1019: 462-470. DOI: 10.1196/annals.1297.084.
58. Juhaszova M., 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-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest*. 2004; 113 (11): 1535-1549. DOI: 10.1172/JCI19906.
38. Wignmore T.J, Mohammed K., Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile Versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology*. 2016; 124 (1): 69-79. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000936.
39. Enlund M., Berglund A., Andreasson K., Çiçek C., Enlund A., Bergkvist L. The choice of anaesthetic—sevoflurane or propofol—and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis. *Upsala journal of medical sciences*. 2014; 119 (3): 251-261. DOI: 10.3109/03009734.2014.922649.
40. Oh T.K., Kim H.H., Jeon Y.T. Retrospective analysis of 1-year mortality after gastric cancer surgery: Total intravenous anesthesia versus volatile anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2019; 63 (9): 1169-1177. DOI: 10.1111/aas.13414.
41. Kim M.H., Kim D.W., Kim J.H., Lee K.Y., Park S., Yoo Y.C. Does the type of anesthesia really affect the recurrence-free survival after breast cancer surgery? *Oncotarget*. 2017; 8 (52): 90477-90487. DOI: 10.18632/oncotarget.21014.
42. Jun I.J., Jo J.Y., Kim J.I., Chin J.H., Kim W.J., Kim H.R., Lee E.H., Choi I.C. Impact of anesthetic agents on overall and recurrence-free survival in patients undergoing esophageal cancer surgery: a retrospective observational study. *Scientific reports*. 2017; 7 (1): 14020. DOI: 10.1038/s41598-017-14147-9.
43. Oh T.K., Kim K., Jheon S., Lee J., Do S.H., Hwang J.W., Song I.A. Long-term oncologic outcomes for patients undergoing volatile versus intravenous anesthesia for non-small cell lung cancer surgery: a retrospective propensity matching analysis. *Cancer Control*. 2018; 25 (1): 1073274818775360. DOI: 10.1177/1073274818775360.
44. Wu Z.F., Lee M.S., Wong C.S., Lu C.H., Huang Y.S., Lin K.T., Lou Y.S., Lin C., Chang Y.C., Lai H.C. Propofol-based total intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in colon cancer surgery. *Anesthesiology*. 2018; 129 (5): 932-941. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002357.
45. Zheng X., Wang Y., Dong L., Zhao S., Wang L., Chen H., Xu Y., Wang G. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on gastric cancer: a retrospective study. *OncoTargets and therapy*. 2018; 11: 1141-1148. DOI: 10.2147/OTT.S156792.
46. Yoo S., Lee H.B., Han W., Noh D.Y., Park S.K., Kim W.H., Kim J.T. Total Intravenous Anesthesia versus Inhalation Anesthesia for Breast Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2019; 130 (1): 31-40. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002491.
47. Dong J., Zeng M., Ji N., Hao S., Zhou Y., Gao Z., Gu H., Zhang L., Ma D., Peng Y., Han R. Impact of anesthesia on long-term outcomes in patients with supratentorial high-grade glioma undergoing tumor resection: a retrospective cohort study. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2020; 32 (3): 227-233. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000588.
48. De Hert S.G., Turani F., Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584-1593. DOI: 10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C.
49. Stowe D.F., Kevin L.G. Cardiac preconditioning by volatile anesthetic agents: a defining role for altered mitochondrial bioenergetics. *Antioxid Redox Signal*. 2004; 6 (2): 439-448. DOI: 10.1089/152308604322899512.
50. Riess M.L., Novalija E., Camara A.K., Eells J.T., Chen Q., Stowe D.F. Preconditioning with sevoflurane reduces changes in nicotinamide adenine dinucleotide during ischemia-reperfusion in isolated hearts: reversal by 5-hydroxydecanoic acid. *Anesthesiology*. 2003; 98 (2): 387-395. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00019.
51. Borisov K.Yu., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Yu., Levikov D.I., Cherpakov R.A., Likhvantsev V.V. Effect of Propofol on Sevoflurane-Induced Myocardial Preconditioning in the Experiment. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2013; 9 (4): 30. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2013-4-30
52. Moroz V.V., Borisov K.Yu., Grebenchikov O.A., Levikov D.I., Shaibakova V.L., Cherpakov R.A., Likhvantsev V.V. Anesthetic preconditioning of the myocardium and some biochemical markers of heart and coronary insufficiency after coronary artery bypass grafting operations. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2013; IX (5): 29-35 [In Russ.].
53. Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Gabitov M.V. Anesthetic preconditioning of the myocardium in non-cardiac surgery. *Vestnik anesthesiologii i reanimatologii*. 2011; VIII (6): 4-9 [In Russ.].
54. Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A.A., Skripkin Yu.V., Borisov K.Yu. Clinical significance of anesthetic preconditioning in high-risk patients in non-cardiac surgery. *Vestnik anesthesiologii i reanimatologii*. 2012; IX (3): 003-007 [In Russ.].
55. Timoshin S.S., Shaposhnikov A.A., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu., Cherpakov R.A., Likhvantsev V.V. Comparative characteristics of opioid and anesthetic preconditioning in patients of the «High risk of cardiac complications» group in General surgery. *Meditinskiy al-favit*. 2012; III (18): 50-53 [In Russ.].
56. Juhaszova M., Rabuel C., Zorov D.B., Lakatta E.G., Sollott S.J. Protection in the aged heart: preventing the heart-break of old age? *Cardiovascular Research*. 2005; 66: 233-244. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.12.020
57. Powers S.K., Quindry J., Hamilton K. Aging, exercise, and cardioprotection. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1019: 462-470. DOI: 10.1196/annals.1297.084.
58. Juhaszova M., 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-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest*. 2004; 113 (11): 1535-1549. DOI: 10.1172/JCI19906.
59. Rosenfeldt E.L., Pepe S., Linnane A., Nagley P., Rowland M., Ou R., Marasco S., Lyon W. The effects of ageing on the response to cardiac

59. Rosenfeldt FL, Pepe S, Linnane A, Nagley P, Rowland M, Ou R, Marasco S, Lyon W. The effects of ageing on the response to cardiac surgery: protective strategies for the ageing myocardium. *Biogerontology*. 2002; 3 (1–2): 37–40. DOI: 10.1023/a: 1015299127969.
60. Tanaka K, Ludwig L.M., Krolkowski J.G., Alcindor D., Pratt P.F., Kersten J.R., Pagel P.S., Warltier D.C. Isoflurane produces delayed preconditioning against myocardial ischemia a reperfusion injury: role of cyclooxygenase-2. *Anesthesiology*. 2004; 100 (3): 525–531. DOI: 10.1097/00000542-200403000-00010.
61. Alcindor D., Krolkowski J.G., Pagel P.S., Warltier D.C., Kersten J.R. Cyclooxygenase-2 mediates ischemic, anesthetic, and pharmacologic preconditioning in vivo. *Anesthesiology*. 2004; 100 (3): 547–554. DOI: 10.1097/00000542-200403000-00013.
62. Bolli R., Shinmura K., Tang X.L., Kodani E., Xuan Y.T., Guo Y., Dawn B. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res*. 2002; 55 (3): 506–519. DOI: 10.1016/s0008-6363(02)00414-5.
63. Nigro Neto C., Landoni G., Cassarà L., De Simone F, Zangrillo A., Tardelli M.A. Use of volatile anesthetics during cardiopulmonary bypass: a systematic review of adverse events. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28 (1): 84–89. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.05.030.
64. Wiesenack C., Wiesner G., Keyl C., Gruber M., Philipp A., Ritzka M., Prasser C., Taeger K. In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002; 97 (1): 133–138. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00019.
65. Cromheecke S., Pepermans V., Hendrickx E., Lorisomradee S., Ten Broecke P.W., Stockman B.A., Rodrigus I.E., De Hert S.G. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2006; 103 (2): 289–296. DOI: 10.1213/01.ane.0000226097.22384.f4.
66. De Hert S., Vlasselaers D., Barbé R., Ory J.P., Dekegel D., Donnadonni R., Demeere J.L., Mulier J., Wouters P.A. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009; 64 (9): 953–960. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
67. Задорожный М.В., Яворовский А.Г., Зюляева Т.П., Исаева А.М., Винницкий Л.И., Бунятян А.А. Методика фармакологического preconditionирования миокарда галогенсодержащими анестетиками у кардиохирургических пациентов. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 5: 4–8.
68. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008; 22 (3): 263–277. DOI: 10.1007/s00540-008-0626-2.
69. Vallejo R., Hord E.D., Barna S.A., Santiago-Palma J., Ahmed S. Perioperative immunosuppression in cancer patients. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2003; 22 (2): 139–146. DOI: 10.1615/jenvpathtoxoncol.v22.i2.70.
70. Wang L., Zha B., Shen Q., Zou H., Cheng C., Wu H., Liu R. Sevoflurane Inhibits the Th2 Response and NLRP3 Expression in Murine Allergic Airway. *Inflammation*. 2018; 2018: 9021037. DOI: 10.1155/2018/9021037.
71. Schutte D., Zwitterloot AM, Houmes R, de Hoog M, Draaisma JM, Lemson J. Sevoflurane therapy for life-threatening asthma in children. *J Anaesth*. 2013; 111 (6): 967–970. DOI: 10.1093/bja/aet257.
72. Bauer M., Rensing H., Ziegenfuss T. Anesthesia and perioperative immune function. *Anaesthesist*. 1998; 47 (7): 538–556. DOI: 10.1007/s001010050595.
73. Snyder G.L., Greenberg S. Effect of anesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010; 105 (2): 106–115. DOI: 10.1093/bja/aeq164.
74. Stollings L.M., Jia L.J., Tang P., Dou H., Lu B., Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016; 125 (2): 399–411. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001195.
75. Sedghi S., Kutscher H.L., Davidson B.A., Knight P.R. Volatile Anesthetics and Immunity. *Immunol Invest*. 2017; 46 (8): 793–804. DOI: 10.1080/08820139.2017.1373905.
76. Fahlenkamp A.V., Coburn M., Rossaint R., Stoppe C., Haase H. Comparison of the effects of xenon and sevoflurane anaesthesia on leucocyte function in surgical patients: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2014; 112 (2): 272–280. DOI: 10.1093/bja/aet330. Epub 2013 Oct 16.
77. Cho J.S., Lee M.H., Kim S.I., Park S., Park H.S., Oh E., Lee J.H., Koo B.N. The Effects of Perioperative Anesthesia and Analgesia on Immune Function in Patients Undergoing Breast Cancer Resection: A Prospective Randomized Study. *Int J Med Sci*. 2017; 14 (10): 970–976. DOI: 10.7150/ijms.20064. eCollection 2017.
78. Jin Y., Zhao X., Li H., Wang Z., Wang D. Effects of sevoflurane and propofol on the inflammatory response and pulmonary function of perioperative patients with one-lung ventilation. *Exp Ther Med*. 2013 Sep; 6 (3): 781–785. DOI: 10.3892/etm.2013.1194.
79. De Hert S., Moerman A. Anesthetic Preconditioning: Have We Found the Holy Grail of Perioperative Cardioprotection? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32 (3): 1135–1136. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.01.001.
80. Pagel P.S., Crystal G.J. The Discovery of Myocardial Preconditioning Using Volatile Anesthetics: A History and Contemporary Clinical Perspective. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32 (3): 1112–1134. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.12.029.
- surgery: protective strategies for the ageing myocardium. *Biogerontology*. 2002; 3 (1–2): 37–40. DOI: 10.1023/a: 1015299127969.
60. Tanaka K, Ludwig L.M., Krolkowski J.G., Alcindor D., Pratt P.F., Kersten J.R., Pagel P.S., Warltier D.C. Isoflurane produces delayed preconditioning against myocardial ischemia a reperfusion injury: role of cyclooxygenase-2. *Anesthesiology*. 2004; 100 (3): 525–531. DOI: 10.1097/00000542-200403000-00010.
61. Alcindor D., Krolkowski J.G., Pagel P.S., Warltier D.C., Kersten J.R. Cyclooxygenase-2 mediates ischemic, anesthetic, and pharmacologic preconditioning in vivo. *Anesthesiology*. 2004; 100 (3): 547–554. DOI: 10.1097/00000542-200403000-00013.
62. Bolli R., Shinmura K., Tang X.L., Kodani E., Xuan Y.T., Guo Y., Dawn B. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res*. 2002; 55 (3): 506–519. DOI: 10.1016/s0008-6363(02)00414-5.
63. Nigro Neto C., Landoni G., Cassarà L., De Simone F, Zangrillo A., Tardelli M.A. Use of volatile anesthetics during cardiopulmonary bypass: a systematic review of adverse events. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28 (1): 84–89. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.05.030.
64. Wiesenack C., Wiesner G., Keyl C., Gruber M., Philipp A., Ritzka M., Prasser C., Taeger K. In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002; 97 (1): 133–138. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00019.
65. Cromheecke S., Pepermans V., Hendrickx E., Lorisomradee S., Ten Broecke P.W., Stockman B.A., Rodrigus I.E., De Hert S.G. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2006; 103 (2): 289–296. DOI: 10.1213/01.ane.0000226097.22384.f4.
66. De Hert S., Vlasselaers D., Barbé R., Ory J.P., Dekegel D., Donnadonni R., Demeere J.L., Mulier J., Wouters P.A. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009; 64 (9): 953–960. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
67. Zadorozhny M.V., Yavorovsky A.G., Zyulyaeva T.P., Isaeva A.M., Vinnitsky L.I., Bunyatyan A.A. Method of pharmacological preconditioning of the myocardium with halogen-containing anesthetics in cardiac patients. *Anesthesiol. i reanimatol*. 2008; 5: 4–8 [In Russ.].
68. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008; 22 (3): 263–277. DOI: 10.1007/s00540-008-0626-2.
69. Vallejo R., Hord E.D., Barna S.A., Santiago-Palma J., Ahmed S. Perioperative immunosuppression in cancer patients. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2003; 22 (2): 139–146. DOI: 10.1615/jenvpathtoxoncol.v22.i2.70.
70. Wang L., Zha B., Shen Q., Zou H., Cheng C., Wu H., Liu R. Sevoflurane Inhibits the Th2 Response and NLRP3 Expression in Murine Allergic Airway. *Inflammation*. 2018; 2018: 9021037. DOI: 10.1155/2018/9021037.
71. Schutte D., Zwitterloot AM, Houmes R, de Hoog M, Draaisma JM, Lemson J. Sevoflurane therapy for life-threatening asthma in children. *J Anaesth*. 2013; 111 (6): 967–970. DOI: 10.1093/bja/aet257.
72. Bauer M., Rensing H., Ziegenfuss T. Anesthesia and perioperative immune function. *Anaesthesist*. 1998; 47 (7): 538–556. DOI: 10.1007/s001010050595.
73. Snyder G.L., Greenberg S. Effect of anesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010; 105 (2): 106–115. DOI: 10.1093/bja/aeq164.
74. Stollings L.M., Jia L.J., Tang P., Dou H., Lu B., Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016; 125 (2): 399–411. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001195.
75. Sedghi S., Kutscher H.L., Davidson B.A., Knight P.R. Volatile Anesthetics and Immunity. *Immunol Invest*. 2017; 46 (8): 793–804. DOI: 10.1080/08820139.2017.1373905.
76. Fahlenkamp A.V., Coburn M., Rossaint R., Stoppe C., Haase H. Comparison of the effects of xenon and sevoflurane anaesthesia on leucocyte function in surgical patients: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2014; 112 (2): 272–280. DOI: 10.1093/bja/aet330. Epub 2013 Oct 16.
77. Cho J.S., Lee M.H., Kim S.I., Park S., Park H.S., Oh E., Lee J.H., Koo B.N. The Effects of Perioperative Anesthesia and Analgesia on Immune Function in Patients Undergoing Breast Cancer Resection: A Prospective Randomized Study. *Int J Med Sci*. 2017; 14 (10): 970–976. DOI: 10.7150/ijms.20064. eCollection 2017.
78. Jin Y., Zhao X., Li H., Wang Z., Wang D. Effects of sevoflurane and propofol on the inflammatory response and pulmonary function of perioperative patients with one-lung ventilation. *Exp Ther Med*. 2013 Sep; 6 (3): 781–785. DOI: 10.3892/etm.2013.1194.
79. De Hert S., Moerman A. Anesthetic Preconditioning: Have We Found the Holy Grail of Perioperative Cardioprotection? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32 (3): 1135–1136. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.01.001.
80. Pagel P.S., Crystal G.J. The Discovery of Myocardial Preconditioning Using Volatile Anesthetics: A History and Contemporary Clinical Perspective. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32 (3): 1112–1134. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.12.029.

Received 17.08.20

Поступила 17.08.20

Применение ацетат-содержащих сбалансированных кристаллоидных растворов при проведении оперативных вмешательств на органах брюшной полости (обзор)

И. С. Крысанов^{1,2,3}, В. С. Крысанова^{1,4,5}, В. Ю. Ермакова^{1,2,5}

¹ Медицинский институт непрерывного образования,
Московский государственный университет пищевых производств,
Россия, 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

² Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики,
Россия, 141008, Московская обл., г. Мытищи, Новомытищинский пр-т, д. 21/6

³ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н. А. Семашко,
Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

⁴ Научно-практический центр клинико-экономического анализа Минздрава Московской области,
Россия, 143403, Московская обл., г. Красногорск, ул. Карбышева, д. 4

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Use of Acetate-Buffered Crystalloid Solutions for Fluid Therapy in Abdominal Surgery (Review)

Ivan S. Krysanov^{1,2,3}, Vera S. Krysanova^{1,4,5}, Viktoriya Yu. Ermakova^{1,2,5}

¹ Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Moscow State Food Production University,
11 Volokolamskoe highway, 125080 Moscow, Russia

² Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics,
21/6 Novomytishchinsky prospect, 141008 Mytishchi, Moscow region, Russia

³ N. A. Semashko National Research Institute of Public Health,
12 Vorontsovo pole Str., building, 1105064 Moscow, Russia

⁴ Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center, Ministry of Health of Moscow Region,
4 Karbysheva Str., 143403 Krasnogorsk, Moscow region, Russia

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Для цитирования: И. С. Крысанов, В. С. Крысанова, В. Ю. Ермакова. Применение ацетат-содержащих сбалансированных кристаллоидных растворов при проведении оперативных вмешательств на органах брюшной полости (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 105–128. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-105-128>. [На русск. и англ.]

For citation: Ivan S. Krysanov, Vera S. Krysanova, Viktoriya Yu. Ermakova. Use of Acetate-Buffered Crystalloid Solutions for Fluid Therapy in Abdominal Surgery (Review). *Obshchaya Reanimatologiya* = *General Reanimatology*. 2020; 16 (6): 105–128. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-105-128>. [In Russ. and Engl.]

Резюме

В ряде работ показана эффективность сбалансированных ацетат-содержащих кристаллоидных растворов. Однако, как в зарубежной, так и в отечественной литературе данный вопрос освещен недостаточно. Последние опубликованные данные выявили необходимость систематизации полученной информации.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность различных вариантов инфузионной терапии с применением сбалансированных ацетат-содержащих кристаллоидных растворов при проведении оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Материалы и методы. Поиск информации провели в августе 2019 г — мае 2020 г. (дополнительный поиск в ноябре 2020 г.) по терминам, по ключевым словам, «acetate» AND «buffers» OR «buffered» AND «crystalloid solutions» OR «crystalloids» в базах данных Medline, Cochrane и eLIBRARY.ru. Критерии поиска определили в соответствии со схемой PICO(S). Глубина поиска — 10 лет. Отбор публикаций провели согласно руководству PRISMA. Определили уровни убедительности и доказательности отобранных исследований.

Результаты. Из 62 найденных публикаций было 11 полнотекстовых публикаций, из которых 6 вошли в итоговый обзор. Сбалансированный режим инфузионной терапии не нарушает физиологический водно-электролитный баланс и кислотно-основное состояние (КОС), способствует сохранению гомеостаза, приводит к уменьшению объема интраоперационной кровопотери и выраженности почечной дисфункции. Использование ацетата в качестве буферного компонента оказывает поло-

Адрес для корреспонденции:

Иван Сергеевич Крысанов
E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Correspondence to:

Ivan S. Krysanov
E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

жительное влияние на почечную и печеночную микроциркуляцию, не связано с развитием метаболического алкалоза, не приводит к значимым изменениям КОС и способствует сохранению концентрации калия в сыворотке крови. При этом применение различных ацетат-содержащих сбалансированных кристаллоидных растворов обладает сопоставимой клинической эффективностью.

Заключение. Доказательства эффективности применения сбалансированных ацетат-содержащих кристаллоидных растворов в отношении КОС и гемодинамических показателей при проведении оперативных вмешательств на органах брюшной полости признаны убедительными с уровнем рекомендаций А.

Ключевые слова: инфузионная терапия; ацетат-содержащие растворы; кристаллоидные растворы; сбалансированные растворы; систематический обзор

Конфликт интересов. Статья заказана и оплачена Компанией «Фрезениус Каби». Авторы заявляют об отсутствии влияния заказчика на анализ материалов и полученные выводы.

Summary

Infusion therapy is one of the most frequently prescribed treatments in hospitalized patients. Fluid maintenance and resuscitation is an important strategy in major surgery. Acetate-buffered balanced crystalloid fluids may influence acid-base status, intracellular and extracellular water content, plasma electrolyte composition and have a favorable impact on renal, hepatic, and splanchnic microcirculation.

Aim was to evaluate current evidence of efficacy and safety of acetate-buffered crystalloid solutions for fluid therapy in abdominal surgery in adults.

Materials and methods. Medline, the Cochrane Library, eLIBRARY.ru were searched up to 31 May 2020 (additional search in November 2020) using the key words «acetate» AND «buffers» OR «buffered» AND «crystalloid solutions» OR «crystalloids». Studies published after 2009 in English and Russian were included. Systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines using specified PICO(S) criteria.

Results. The total of 62 studies were identified from all databases. Out of them 11 full-text publications were considered eligible, 6 of them were included into the final review. Acetate-buffered crystalloid solutions have a favorable impact on microcirculation. Metabolic alkalosis after the fluid infusion did not occur in all the studies; potassium levels remained stable, also.

Conclusion. Efficacy (based on acid-base status, hemodynamic parameters) of the acetate-buffered crystalloid solutions for fluid therapy during the abdominal surgery in adults patients was confirmed with the A level of evidence.

Keywords: infusion therapy; acetate-buffered solution; crystalloid solution; balanced solution; systematic review

Conflict of interests. The paper was commissioned and paid for by Fresenius Kabi. The authors declare that the customer had no influence on the evaluation of the material and the findings.

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-6-105-128>

Введение

Нарушения баланса воды и электролитов сопровождают многие заболевания и приводят к дисфункции клеток и органов, что влияет на конечный результат лечения. Особенно большое значение водно-электролитный баланс имеет в критических состояниях, когда у больного нарушен энтеральный путь усвоения жидкости и питательных веществ. У всех больных с потенциальными или реальными водно-электролитными нарушениями необходим мониторинг жидкостного баланса. Огромное значение имеет раннее распознавание его нарушений и проведение инфузионной терапии в необходимом объеме [1, 2].

Условно инфузионную терапию можно разделить на три вида: к первому виду относится инфузионная терапия при неотложных состояниях; ко второму типу — плановая инфузионная терапия у больных с тяжелыми остры-

Introduction

Abnormal water and electrolyte balance associates with many diseases and can cause cellular and organ dysfunction affecting the outcome. The water and electrolyte balance is crucial in critical illness when the enteral fluid and nutrient absorption is impaired. All patients with potential or existing water and electrolyte disturbances should be monitored for the fluid balance. Early recognition of its disturbances and proper fluid therapy are essential [1, 2].

Conventional classification of fluid therapy includes 3 main types: fluid therapy in emergency, elective therapy in patients with severe acute or chronic diseases associated with significant homeostatic disturbances (primarily in perioperative period), and adjuvant therapy prescribed in addition to the main treatment in diseases not associated with homeostasis disturbances (intoxications or blood flow disorders) [3].

ми и хроническими заболеваниями, сопровождающимися существенными нарушениями гомеостаза (в основном, это периоперационный период); к третьему типу относится вспомогательная инфузионная терапия, которая назначается в дополнение к проводимым лечебным схемам при острых и хронических заболеваниях, которые не сопровождаются нарушениями гомеостаза (состояния, сопровождающиеся явлениями интоксикации, нарушениями реологических свойств крови) [3].

Инфузионная терапия при длительных хирургических вмешательствах является неотъемлемой и важной частью анестезиологического пособия, так как нарушение водно-электролитного обмена может привести к тяжелым расстройствам сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Инфузионная терапия во время операции преследует несколько целей в зависимости от объема и длительности оперативного вмешательства и соматического состояния пациента: обеспечение пациента водой и электролитами с учетом физиологических потребностей до операции и во время нее; большие по объему операции сопровождаются более или менее значимой кровопотерей, требующей восполнения; восполнение потерь жидкости при ее перспирации из зоны операции и легких. Поэтому сбалансированная инфузионная терапия занимает важное место в профилактике и лечении периоперационных осложнений, наиболее грозным из которых считается нестабильная гемодинамика со всеми вытекающими негативными последствиями [4–6].

По статистическим данным Министерства здравоохранения РФ в 2018 году количество оперативных вмешательств на органах брюшной полости в медицинских организациях — 1 511 496 случаев, что составило 15,1% от общего числа оперативных вмешательств. В 51 233 случаях оперативные вмешательства прошли с применением высоких медицинских технологий (3,39% от общего числа), при этом осложнения наблюдались в 1,1% случаев [7]. Практически в 90% из них требовалась инфузионная терапия в тех или иных объемах.

При проведении инфузионной терапии, как правило, используют кристаллоидные растворы (более 60% случаев [8]), начальная терапия которыми показана при потере жидкости из сосудистого русла и внутриклеточной дегидратации [2, 9].

К группе кристаллоидов относят водные растворы низкомолекулярных молекул или ионов электролитов и неэлектролитов, которые могут диффундировать во все жидкостные секторы тела. Кристаллоидные растворы оценивают по составу электролитов, осмолярности и

Infusion therapy in prolonged surgical interventions is an essential part of anesthetic support since abnormal water and electrolyte balance can result in severe cardiovascular and central nervous system dysfunction. Intraoperative infusion therapy has several objectives defined by the scope and duration of the surgical intervention and the patient's condition. The first one is water and electrolyte supply based on physiological requirements prior to and during the surgery. Next is the blood loss replacement in major surgery, and finally the replenishment of fluid perspired from lungs during surgery needs proper attention. Therefore a well-balanced fluid therapy is important for prevention and treatment of perioperative complications, most life-threatening of them being unstable hemodynamic parameters with its negative sequelae [4–6].

According to the Russian Health Care Ministry statistics, 1,511,496 abdominal surgeries were performed in medical institutions in Russia in 2018, comprising 15.1% of total surgeries. Cutting edge latest medical technologies were used in 51,233 cases (3.39% of the total), while the complications were registered in 1.1% of cases [7]. Almost 90% of them required various doses of fluid therapy.

Mainly crystalloid solutions are being used nowadays for fluid therapy (in more than 60% of cases) [8], while initially they are prescribed in arterial/venous fluid loss and intracellular dehydration [2, 9].

Crystalloids include low molecular or ionic electrolyte/non-electrolyte water solutions capable of diffusing into all the fluid compartments of the body. The crystalloids can be classified according to the electrolyte content, osmolarity, and acid-base characteristics. Based on these parameters, balanced and non-balanced solutions are recognized [2, 10].

The balanced electrolyte solutions containing inorganic ions (calcium, potassium or magnesium), molecular dextrose, and/or buffer components (acetate, bicarbonate, malate, gluconate or lactate) with reduced chloride content usually do not cause the acid-base disturbances seen in the use of non-balanced electrolyte solutions. Isotonic and isoionic balanced solutions are considered to be optimal for the isotonic deficiency replenishment [10–13].

However, the advantages of using the balanced solutions vs. non-balanced in specific situations have not yet been convincingly demonstrated [14–17]. Meanwhile, several authors have shown the advantages of balanced crystalloid solutions such as reduced duration of mechanic lung ventilation, improved hospital mortality, electrolyte concentration, base and bicarbonate excess, as well as decreased risk of hyperchloremic metabolic acidosis [18–20].

кислотно-основным характеристикам. На основании этих показателей выделяет сбалансированные и несбалансированные растворы [2, 10].

Сбалансированные электролитные растворы, содержащие неорганические ионы (кальций, калий или магний), молекулярную глюкозу, и/или буферные компоненты (ацетат, бикарбонат, малат, глюконат или лактат) со сниженным содержанием хлора, как правило, не вызывают нарушений кислотно-основного баланса, которые наблюдаются при использовании несбалансированных растворов электролитов. Изотонические и изоионные растворы со сбалансированным составом считаются оптимальными для восполнения изотонического дефицита [10–13].

Однако, однозначных данных о преимуществах применения в конкретных ситуациях сбалансированных растворов по сравнению с несбалансированными в настоящее время нет [14–17]. В то же время имеется ряд работ, в которых показано преимущество использования сбалансированных кристаллоидных растворов в отношении снижения продолжительности механической вентиляции легких, внутрибольничной летальности, концентрации электролитов, избытка оснований и бикарбоната в крови, а также — снижения риска возникновения гиперхлоремического ацидоза [18–20].

В составе многих сбалансированных растворов в качестве буферного компонента содержится лактат, который позволяет компенсировать метаболический ацидоз без развития клинически значимого алкалоза [10, 21–24]. При основном обмене в организме происходит образование лактата, около 1 ммоль/кг/час, большая часть которого метаболизируется печенью. Метаболизм лактата является достаточно энергозатратным (расход O_2 составляет 3 моль/моль) и медленным процессом. В ходе метаболизма полученного извне лактата большая его часть включается в процесс глюконеогенеза, что приводит к повышению содержания глюкозы в крови [10]. В условиях гипоксии ткани, когда выработка лактата превышает его потребление, возникает избыточное накопление молочной кислоты (гиперлактатемия). При этом компенсаторно, эквивалентно избытку ионов лактата, увеличивается число протонов (H^+), что приводит к развитию ацидоза. Патологический лактатацидоз обусловлен нарушенным метаболизмом глюкозы в митохондриях и дисфункцией печени. Соответственно, все состояния, связанные с гипоксией ткани, потенциально могут приводить к развитию лактатацидоза [10, 21–29]. В таком случае инфузия лактат-содержащих растворов пациентам на фоне гипоксии ткани может быть связана с увеличением потребности в кислороде для метаболизма вво-

Many balanced solutions contain lactate as a buffer component allowing to compensate the metabolic acidosis without inducing clinically significant alkalosis [10, 21–24]. The basal metabolism is associated with lactate production (at a rate of 1 mmol/kg/hour), which is mostly metabolized by the liver. Lactate metabolism is rather energy-consuming (the O_2 expenditure is 3 mol/mol) and slow. During the metabolism of external lactate its most part is incorporated into the gluconeogenesis which causes hyperglycemia [10]. In tissue hypoxia when lactate production exceeds its clearance, the excessive accumulation of lactate occurs (hyperlactatemia). Meanwhile, the H^+ level increases along with the excess of lactate (as a compensatory response) causing acidosis. Abnormal lactate acidosis is due to impaired glucose metabolism in mitochondria and liver dysfunction. All the hypoxia-related conditions can accordingly potentially result in lactate acidosis [10, 21–29]. In this case, lactate infusion for patients with tissue hypoxia and depleted physiological reserves can associate with increased oxygen demand to metabolize the external lactate. Use of lactate-containing solutions in patients with baseline lactate acidosis could exacerbate the pre-existing acidosis or enhance the risk of reactive alkalosis and hamper diagnosis of tissue hypoxia severity [10, 21–29].

Malate is a hydroxysuccinic acid derivative and, in addition to the buffer properties, has antihypoxic activity due to being an ornithine precursor, energy substrate in the TCA cycle. At pH reaching 7.40, malate exists as a divalent anion, producing 2 mol HCO_3^- per each mol of oxidized malate. As a result, the alkalizing effect of malate develops much more slowly in comparison with, e.g., acetate. The O_2 expenditure with malate for bicarbonate production is 1.5 mol/mol [10].

Gluconate is an organic ion with slow metabolism and no alkalizing effect associated with increased risk of osmotic diuresis and promoting increase of pro-inflammatory IL-6 [10].

In this connection the use of acetate-containing crystalloid solutions seems more reasonable. Thus, oxygen consumption for bicarbonate production using acetate is quite low (2 mol/mol) compared with lactate (3 mol/mol) or gluconate (5.5 mol/mol). Moreover, the lactate metabolism occurs significantly faster, while its alkalizing effect (increased bicarbonate concentration) develops as soon as 15 minutes after the start of intravenous infusion. One mol of oxidized acetate produces 1 mol of bicarbonate with additional 1 mol CO_2 generation (the acetate respiratory quotient is 0.5) [30, 31]. Acetate can be used in liver function disorders, has antihypoxic properties while being an energy substrate of the TCA cycle [10].

At present, according to the State Register of Medicines [32], the following acetate-buffered crys-

димого извне лактата на фоне сниженных органических резервов. У пациентов с исходным лактацидозом использование лактат-содержащих растворов может усугублять предшествующий ацидоз либо увеличивать риск развития реактивного алкалоза и затруднять диагностику тяжести гипоксии ткани [10, 21–29].

Малат является производным яблочной кислоты и помимо буферных свойств обладает антигипоксантами свойствами, так как представляет собой предшественника орнитина, являющегося энергетическим субстратом в цикле Кребса. При значении pH 7,40 малат присутствует в виде бивалентного аниона, поэтому на каждый моль окисляемого малата получается два моля бикарбоната (HCO_3^-). В результате чего ощелачивающее воздействие малата значительно медленнее по сравнению, например, с ацетатом. Расход O_2 для образования бикарбоната при использовании малата составляет 1,5 моль/моль [10].

Глюконат — органический ион, который обладает медленным метаболизмом и отсутствием ощелачивающего эффекта, приводит к риску развития осмотического диуреза, а также способствует повышению концентрации провоспалительного интерлейкина-6 [10].

В связи с этим назначение ацетат-содержащих кристаллоидных растворов выглядит более предпочтительным. В частности, потребление кислорода для образования бикарбоната при использовании ацетата достаточно низкое (2 моль/моль), по сравнению с лактатом (3 моль/моль), или глюконатом (5,5 моль/моль). При этом метаболизм ацетата происходит значительно быстрее, а его ощелачивающий эффект (увеличение концентрации бикарбоната) возникает уже через 15 минут после начала внутривенного введения — 1 моль окисляемого ацетата производит 1 моль бикарбоната (HCO_3^-) с образованием только 1 моля CO_2 (дыхательный коэффициент ацетата составляет 0,5) [30, 31]. Ацетат может применяться при нарушениях функции печени, обладает антигипоксантами свойствами, являясь энергетическим субстратом цикла Кребса [10].

В настоящее время на территории Российской Федерации (РФ), согласно данным Государственного реестра лекарственных средств [32], зарегистрированы следующие ацетат-содержащие кристаллоидные растворы: Ацесоль (Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид), Дисоль (Натрия ацетат + Натрия хлорид), Хесол®-СОЛЮфарм (Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид, ООО «Гротекс»), Хлосоль (Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид), раствор Рингера-ацетат (Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хло-

talline solutions are registered on the territory of the Russian Federation (RF): Acesol (Potassium Chloride + Sodium Acetate + Sodium Chloride), Disol (Sodium Acetate + Sodium Chloride), Hesol®-Solopharm (Potassium Chloride + Sodium Acetate + Sodium Chloride, LLC «Grotex»), Chlosol (Potassium Chloride + Sodium Acetate + Sodium Chloride), Ringer acetate solution (potassium chloride + calcium chloride + magnesium chloride + sodium acetate + sodium chloride), Normofundin G-5 (Dextrose + potassium chloride + calcium chloride + magnesium chloride + sodium acetate + sodium chloride, «B. Brown Melsungen AG»), Plasma-Lit® 148 aqueous solution (Potassium chloride + Magnesium chloride + Sodium acetate + Sodium gluconate + Sodium chloride, «Baxter Healthcare Limited»), Sterofundin® isotonic (Potassium chloride + Calcium chloride + Magnesium chloride + Sodium acetate + Sodium chloride + Apple acid, «B. Brown Melsungen AG» and Jonosteril® (potassium acetate + calcium acetate + magnesium acetate + sodium acetate + sodium chloride, «Fresenius Cabi Deutschland GmbH»). Among them the most balanced both in terms of osmolality and electrolyte composition (sodium, potassium, calcium, magnesium, chlorine) are Sterofundin® isotonic, Plasma-Lit® 148 aqueous solution and Jonosteril®. Their comparative characteristics are shown in table 1.

Plasma-Lit 148 aqueous solution is an isotonic electrolyte solution. The pharmacological properties of the drug result from its components (water, sodium, potassium, chloride, acetate, and gluconate). The drug is distributed in the extracellular space (interstitial and intravascular). Sodium acetate and sodium gluconate are bicarbonate producing salts having alkalizing action. Indications for use include hydration in acute conditions (e.g. in burns, head trauma, fractures, infections, peritonitis), hydration during surgery, hemorrhagic shock and acute requirement of blood transfusion (compatible with blood products), mild-to-moderate metabolic acidosis, and abnormal lactate metabolism. Plasma-Lit® 148 is not indicated for the treatment of hypochloremic and hypokaliemic alkalosis [33].

Sterofundin isotonic® is one of the balanced replacement solutions, which is used to correct the loss of extracellular fluid, its administration is aimed at restoration and maintenance of osmotic status in extracellular and intracellular space. It contains potassium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, sodium acetate, sodium chloride and malic acid. The solution's pH is 5.1–5.9 and theoretical osmolality reaches 309 mOsm/L. The content of anions is balanced by a combination of chloride, acetate and malate, which eliminate metabolic acidosis. It is indicated for use as a replacement for loss of extracellular fluid in isotonic dehydration in patients with acidosis or at risk of acidosis. It is contraindicated in hypervolemia, se-

Таблица 1. Характеристика сбалансированных ацетат-содержащих кристаллоидных растворов, зарегистрированных на территории Российской Федерации.**Table 1. Characteristics of balanced acetate-containing crystalloid solutions marketed on the territory of Russian Federation in comparison with the body biological fluids.**

Solution	Content per 1,000 ml, mmol/l						Osmolarity, mOsm/l
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Additional components	
Blood plasma	136–143	3.5–5	2.38–2.63	0.75–1.1	96–105	—	280–290
Interstitial fluid	145	4	2.5	1	116	—	298
Plasma-Lit® 148 aqueous solution	140	5	—	1.5	98	Acetate 27 Gluconate 23	295
Sterofundin® isotonic	145	4	2.5	1	127	Malate 5.0 Acetate 24	309
Jonosteril®	137	4	1.65	1.25	110	Acetate 36.8	291

Примечание. Solution — раствор; blood plasma — плазма крови; interstitial fluid — интерстициальная жидкость; Plasma-Lit aqueous solution — Плазма-Лит водный раствор; sterofundin isotonic — стерофундин изотонический; Jonosteril — Йоностерил; content per — содержание в; additional components — дополнительные компоненты; osmolarity — осмолярность.

рид + Натрия ацетат + Натрия хлорид), Нормофундин Г-5 (Декстроза + Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид, «Б. Браун Мельзунген АГ»), Плазма-Лит® 148 водный раствор (Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия глюконат + Натрия хлорид, «Бакстер Хелскеа Лимитед»), Стерофундин® изотонический (Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид + Яблочная кислота, «Б. Браун Мельзунген АГ») и Йоностерил® (Калия ацетат + Кальция ацетат + Магния ацетат + Натрия ацетат + Натрия хлорид, «Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ»). Среди них наиболее сбалансированными как по осмолярности, так и по электролитному составу (натрий, калий, кальций, магний, хлор) являются Стерофундин® изотонический, Плазма-Лит® 148 водный раствор и Йоностерил®. Их сравнительную характеристику привели в табл. 1.

Плазма-Лит® 148 водный раствор представляет собой изотонический раствор электролитов. Фармакологические свойства препарата обусловлены свойствами входящих в его состав компонентов (вода, натрий, калий, магний, хлорид, ацетат и глюконат). Основным эффектом препарата заключается в заполнении экстрацеллюлярного (интерстициального и внутрисосудистого) пространства. Натрия ацетат и натрия глюконат являются бикарбонат-продуцирующими солями и оказывают подщелачивающее действие. Показаниями к применению являются: восполнение потерь жидкости (например, при ожогах, травме головы, переломах, инфекциях, раздражении брюшины); восполнение потерь жидкости во время оперативного вмешательства; при геморрагическом шоке и клинических состояниях, требующих быстрой гемотрансфузии (совместим с препаратами крови); при метаболическом ацидозе от легкой до умеренной степени тяжести, а также в случае нарушения

vere functional class III–IV heart failure, renal failure with oliguria or anuria, severe generalized edema, hypercalcemia, metabolic alkalosis [34].

Jonosteril® is a balanced replacement solution, which is used for extracellular (isotonic) dehydration of different origin, as well as for primary volume correction in case of blood loss and burns [35], which was registered in Germany in 2000. Jonosteril® effectively corrects existing or impending acidosis in case of trauma, shock, burns, perioperative infusion therapy, dehydration of various origin. It is effective for short-term intravascular volume correction and in patients with isotonic and hypotonic dehydration. It is included in many standards of prehospital care, perioperative management of patients, treatment of infectious diseases, trauma, burns and other conditions requiring correction of electrolyte and acid-base balance [2, 36–37].

Aim: to perform a systematic review of clinical efficacy and safety of different variants of fluid therapy using balanced acetate-containing crystalloid solutions in abdominal surgery.

Materials and Methods

Evaluation of data on efficacy and safety of acetate-containing balanced crystalloid solutions was performed using the available sources (electronic databases of the Cochrane Library and MEDLINE, the Russian information and analytical system eLIBRARY.ru). The following criteria were defined for the literature review according to the PICO(S) scheme [38]:

- population (P): adult patients with indications for abdominal surgery;
- intervention (I): acetate-containing balanced crystalloid solutions;
- comparator (C): non-acetate containing balanced crystalline solutions;
- outcome (O): pH value, serum sodium concentration, serum chloride concentration, base excess (BE), buffer bases concentration (BB), anion gap, bicarbonate content, strong ion difference (SID), lactate concentration, oxygen partial pressure (pO₂);

метаболизма лактата. Плазма-Лит® 148 не показан для лечения гипохлоремического и гипокалиемического алкалоза [33].

Стерофундин изотонический® — один из сбалансированных замещающих растворов, который применяется для коррекции потери внеклеточной жидкости, его введение направлено на восстановление и поддержание осмотического статуса во внеклеточном и внутриклеточном пространстве. В его состав входят калия хлорид, кальция хлорид, магния хлорид, натрия ацетат, натрия хлорид и яблочная кислота. Раствор имеет pH 5,1–5,9 и теоретическую осмолярность — 309 мОсм/л. Содержание анионов сбалансировано комбинацией хлорида, ацетата и малата, которые устраняют метаболический ацидоз. Показан к применению для замещения потери внеклеточной жидкости при изотонической дегидратации у пациентов с ацидозом или угрозой его развития. Противопоказан при гиперволемии, тяжелой сердечной недостаточности III–IV функционального класса, почечной недостаточности с олигоурией или анурией, тяжелом общем отеке, гиперкалиемии, гиперкальциемии, метаболическом алкалозе [34].

Йоностерил® — сбалансированный замещающий раствор, который применяется при внеклеточной (изотонической) дегидратации различного генеза, а также для первичного восполнения объема при потере крови и ожогах [35], который был зарегистрирован в Германии в 2000 г. Йоностерил® эффективно корригирует имеющийся или угрожающий ацидоз при травме, шоке, ожогах, периоперационной инфузионной терапии, дегидратации различного генеза. Эффективен для краткосрочного восполнения внутрисосудистого объема и у пациентов с изотонической и гипотонической дегидратацией. Входит в многие стандарты догоспитальной помощи, периоперационного ведения пациентов, лечения инфекционных заболеваний, травм, ожогов и иных состояний, требующих коррекции электролитного и щелочно-кислотного равновесия [2, 36–37].

Цель обзора — оценить клиническую эффективность и безопасность различных вариантов инфузионной терапии с применением сбалансированных ацетат-содержащих кристаллоидных растворов при проведении оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Материал и методы

В доступных источниках (электронные базы данных Кокрановской библиотеки и MEDLINE, российская информационно-аналитическая система eLIBRARY.ru.) провели анализ данных по клинической эффективности и безопасности применения ацетат-содержащих сбалансированных кристалло-

— Type of study (S): randomized clinical trials, meta-analyses, systematic reviews, all direct and indirect comparisons of the intervention with the comparator.

The literature search was conducted between December 2019 and May 2020 (additional search was conducted in November 2020, the date of the last search was November 4, 2020), with the keywords «acetate» AND «buffers» OR «buffered» AND «crystalloid solutions» OR «crystalloids». The search in the eLIBRARY.ru database was performed using the keyword «acetate-containing solution». The following filters were applied: clinical trial, randomized controlled trial (RCT), meta-analysis, systematic review. Languages of publications: English (and Russian for eLIBRARY.ru). The depth of search is 10 years. In addition, limitations were applied for the objects of research such as «people» and age «adults / 19+». In order to identify potential articles that were not included in the search results, we searched bibliographies of the included studies, as well as theses and materials of relevant scientific events.

Exclusion criteria were pediatric patients; animal studies; studies on comparison of crystalloid and colloidal solutions; intended use of acetate-containing crystalloid solutions different from infusion therapy in abdominal surgery; acetate-containing crystalloid solutions used in combination with other drugs. Abstracts and conference materials were excluded if they lacked sufficient detail. Duplicate publications, review articles, editorial articles, reports from case histories and other non-clinical trials, studies without suitable data were also excluded. We separately reviewed trials conducted in the Russian Federation.

For systematic reviews, methodological quality was assessed based on AMSTAR criteria [39–42] and the level of evidence was determined. For randomized clinical trials, the risk of bias and random errors was assessed. During the analysis of selected publications the level of evidence was assessed and the strength of evidence was assigned in accordance with the scale of assessment of the levels of evidence and certainty of clinical trials results, approved by the Russian Government Decree of 28.08.2014 № 871 (as amended by the Russian Government Decree of 12.06.2017 № 700, 29.10.2018 № 1283) [43].

Results and Discussion

The results of the selection of publications are presented in Figure according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) criteria [3, 44].

As a result of a MEDLINE, Cochrane Library and eLIBRARY.ru search, we found 62 publications. Taking into account applied filters and exclusion of duplicate links, 11 publications were selected, 6 of which were included in the final review. Among the publications, the following types were found: 1 systematic review [54], 3 RCTs [55–58] and 1 observational cohort study [59]. In 2 publications [56, 57] was reviewed 1 RCT with a subgroup analysis [57]. In all publications, the efficiency and safety of acetate-containing balanced crystalloid solutions were evaluated.

As a result of analysis and evaluation of research quality, level of evidence and strength of ev-

идных инфузионных растворов. Для выполнения обзора литературы определили следующие критерии в соответствии со схемой PICO(S) [38]:

- популяция (P): взрослые пациенты, имеющие показания для проведения оперативного вмешательства на органах брюшной полости;
- интервенция (I): ацетат-содержащие сбалансированные кристаллоидные растворы;
- компаратор (C): не ацетат-содержащие сбалансированные кристаллоидные растворы;
- результаты (O): значение pH, концентрация натрия в сыворотке крови, концентрация хлорида в сыворотке крови, избыток оснований (base excess, BE), концентрация буферных оснований (buffer bases, BB), анионная разность, содержание бикарбонатов, разность сильных ионов в растворе (strong ion difference, SID), концентрация лактата, напряжение кислорода (pO_2);
- вид исследований (S): рандомизированные клинические исследования, мета-анализы, систематические обзоры, все прямые и непрямые сравнения интервенции с компаратором.

Литературный поиск провели в период с декабря 2019 года по май 2020 года (дополнительный поиск провели в ноябре 2020 года, дата последнего поиска 4 ноября 2020 года), по ключевым словам, «acetate» AND «buffers» OR «buffered» AND «crystalloid solutions» OR «crystalloids». Поиск в базе данных eLIBRARY.ru провели по ключевому слову «ацетат-содержащий раствор». Применили следующие фильтры: клиническое исследование (КИ), рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), метаанализ, систематический обзор (clinical trial, randomized controlled trial, meta-analysis, systematic review). Языки публикаций: английский (и русский — для eLIBRARY.ru). Глубина поиска 10 лет. Кроме того, применили ограничения для объектов исследования — «humans» и возраста — «adults / 19+». С целью выявления потенциальных статей, не попавших в результаты поиска, провели поиск по библиографиям включенных исследований, а также среди тезисов и материалов соответствующих научных мероприятий.

Исследования исключали при следующих условиях: исследования с пациентами детского возраста; исследования на животных; исследования, посвященные сравнению применения кристаллоидных и коллоидных растворов; использование ацетат-содержащих кристаллоидных растворов предполагалось для терапии состояний, отличных от проведения инфузионной терапии при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости; ацетат-содержащие кристаллоидные растворы применялись совместно с другими лекарственными препаратами. Тезисы докладов и материалы конференций исключались, если в них отсутствовала достаточная детализация. Дублирующие публикации, обзорные статьи, редакционные статьи, сообщения из историй болезни и другие неклинические испытания, исследования без подходящих для использования данных также исключили. Отдельно рассматривали исследования, проведенные на территории Российской Федерации.

Для систематических обзоров проводили оценку методологического качества на основании критериев AMSTAR [39–42] и определяли уровень до-

видения для эффективности и безопасности ацетат-содержащих сбалансированных кристаллоидных растворов с указанной индикацией были признаны убедительными. Результаты представлены в таблицах 2–4.

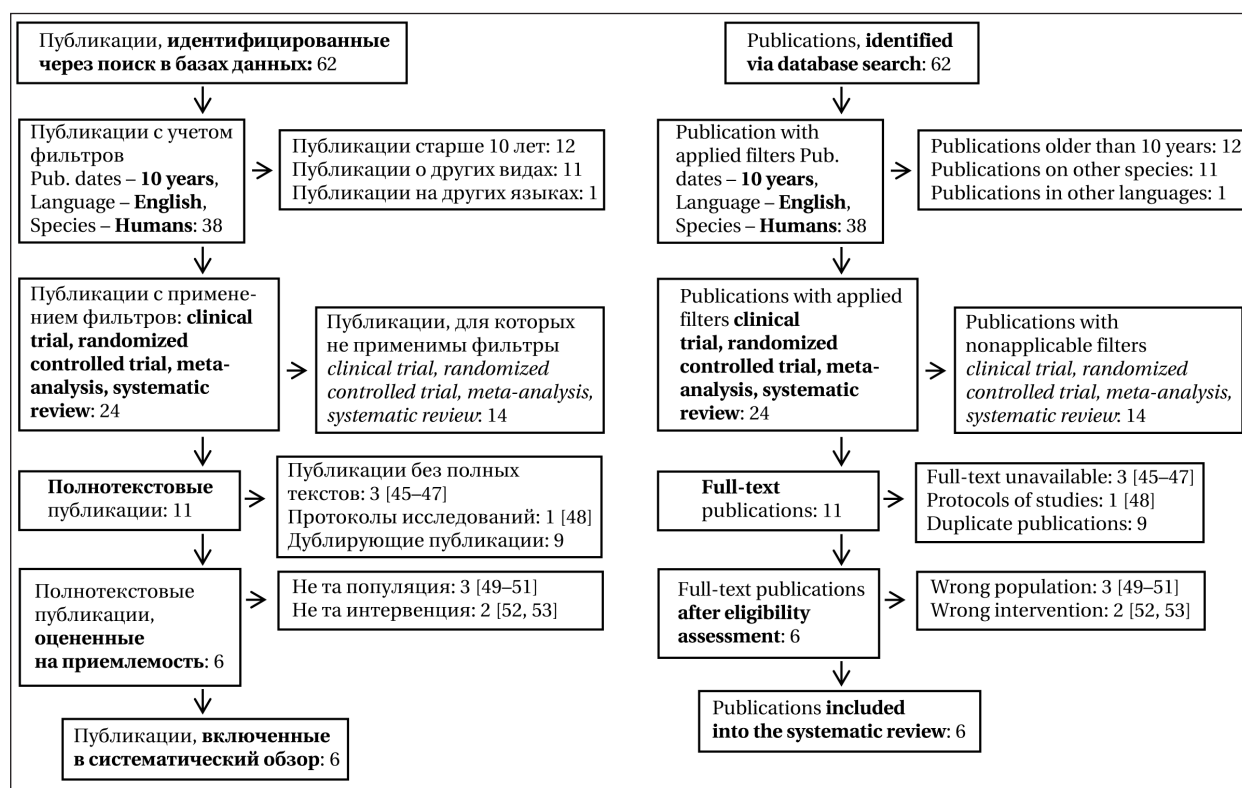
В систематическом обзоре C. A. Pfortmueller et al., 2016 [54], ацетат-содержащие кристаллоидные растворы, включая раствор Jonosteril® (таблица 5). Экспериментальные и клинические исследования, сравнивающие ацетат-содержащие и другие кристаллоидные растворы, были включены в анализ. 31 исследование было включено в окончательный обзор, и 4 исследования были исключены после оценки полнотекстовых версий публикаций. Сравнительные характеристики 27 исследований включены в таблицу 5. Девять исследований были проведены на животных и 22 — на людях. Изучаемые растворы: Plasma-Lit® (14 исследований), Ringer's acetate solution (11), Elomel® (2), Jonosteril® (1). В 14 исследованиях ацетат-содержащие растворы сравнивали с 0.9% раствором натрия хлорида, в 7 — с раствором Рингера лактата. В 6 исследованиях сравнение проводилось с обоими растворами, 0.9% раствором натрия хлорида и раствором Рингера лактата. Коллоидные растворы также были включены в 4 исследования.

Следующее было продемонстрировано в отношении ацетат-содержащих растворов: более высокий pH, содержание калия и магния оставалось на том же уровне после инфузий подобных растворов, увеличение содержания лактата в сыворотке крови.

В обзоре было показано, что ацетат-содержащие кристаллоидные растворы оказывают положительное влияние на сplanchnic микроциркуляцию, включая почечную и печеночную. Метаболический алкалоз не наблюдался во время инфузий ацетат-содержащих растворов. Изменения в кислотно-щелочном статусе в основном нейтральные или слегка щелочные, а уровни калия в сыворотке крови остаются на том же уровне. Положительные эффекты на сердечный выброс и сократимость также были отмечены в сердечно-сосудистой системе, но данные о поддержании целевого артериального давления не выглядят убедительными.

Вопрос о снижении смертности в результате использования ацетат-содержащих кристаллоидных растворов в сравнении с растворами 0.9% натрия хлорида и Рингера лактата требует дальнейшего изучения из-за недостаточности данных.

В проспективном двойном-слепом рандомизированном исследовании C. A. Pfortmueller et al., 2018 [55] было проведено сравнение между использованием 0.9% раствора натрия хлорида и ацетат-содержащего раствора Elomel® в интраоперационный период абдоминальной хирургии у 240 пациентов, но исследование было прекращено prematurely по соображениям безопасности после набора 60 пациентов. Первичной конечной точкой было использование катехоламинов для поддержания целевых значений артериального давления, вторичными конечными точками были различия в дозах катехоламинов и объемах инфузии для поддержания объема в сосудистом русле. Результаты исследования показали, что пациентам в группе 0.9% раствора натрия хлорида потребовалось



Методика отбора исследований. Method for publication selection.

казательности. Для рандомизированных клинических исследований проводили оценку риска систематических и случайных ошибок. При анализе отобранных публикаций провели оценку уровней доказательности и присвоили уровень убедительности в соответствии с шкалой оценки уровней доказательности и убедительности результатов клинических исследований лекарственных препаратов, установленной Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 12.06.2017 № 700, от 29.10.2018 № 1283) [43].

Результаты и обсуждение

Результаты отбора публикаций представили на рис. в соответствии с критериями «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов» (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis, PRISMA) [39, 44].

В результате проведенного поиска в базах данных MEDLINE, CochraneLibrary и eLIBRARY.ru обнаружили 62 публикации. С учетом примененных фильтров и исключения дублирующих ссылок отобрали 11 публикаций, из которых 6 вошли в итоговый обзор. Среди публикаций обнаружили следующие типы: 1 систематический обзор [54], 3 РКИ [55–58] и 1 наблюдательное когортное исследование [59]. В рамках 2-х публикаций [56, 57] рассмотрели 1 РКИ с приведением подгруппового анализа [57]. Во всех публикациях рассмотрели эффектив-

larger volume of solution, 3427 ml (interquartile range, IQR 2732–4130) compared to 3144 ml (IQR 1673–4926) ($P=0.19$). Statistically significant difference was obtained with respect to the number of patients who required vasopressors in the group of 0.9% sodium chloride solution, 97% in comparison with 67%, $P=0.033$. The analysis using Kaplan-Meier method confirmed that patients in the group of 0.9% sodium chloride solution significantly more often require catecholamines ($P=0.019$) during the operation. At the same time, it was shown that 0.9% sodium chloride solution was associated with higher serum chloride levels (maximum concentration 115 (108–122) vs. 108 (105–108) mmol/l⁻¹ at $P<0.0001$), which subsequently led to hyperchloremic metabolic acidosis.

In the prospective RCT by E. Potura et al., 2015 [56], a comparison of the use of 0.9% sodium chloride solution and acetate-containing Elomel® crystalloid solution in 150 patients with terminal renal failure who were indicated for renal transplantation. The results of the study showed that there were no statistical differences between the groups in the volume of infused fluid which was 2625 ml (2000–3100 ml) in the group of 0.9% sodium chloride solution vs 2500 ml (2000–3050 ml) ($P=0.83$). The frequency of hyperkalemia (serum K⁺ level >5.9 mmol/l) differed between the groups by less than 17% (17% and 21%, $P=0.56$). The minimum level of base excess was lower in the group

Таблица 2. Оценка качества систематического обзора на основании критериев AMSTAR.
Table 2. AMSTAR (a tool for systematic review quality appraisal).

Parameters	Value*
	C. A. Pfortmueller et al., 2016 [54]
1. Was an «a priori» design provided?	1
2. Was there duplicate study selection and data extraction?	0
3. Was a comprehensive literature search performed?	1
4. Was the status of publication used as an inclusion criterion?	0
5. Was a list of studies (included and excluded) provided?	1
6. Were the characteristics of the included studies provided?	1
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	1
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	1
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	1
10. Was the likelihood of publication bias assessed?	0
11. Was the conflict of interest stated?	1
Total score:	8
Level of evidence	Ia
Strength of evidence	A

Note. * — in accordance with C. A. Pfortmueller et al., 2016 [54].

Примечание. Was an «a priori» design provided — был ли дизайн исследования заявлен заранее; was there duplicate study selection and data extraction — были ли отбор исследований и/или извлечение данных выполнены независимо двумя исследователями; was a comprehensive literature search performed — был ли поиск литературных источников исчерпывающим; was the status of publication used as an inclusion criterion — были ли тип и язык публикации использованы в качестве критерия отбора; was a list of studies (included and excluded) provided — перечислены ли все исследования (включенные и исключенные); were the characteristics of the included studies provided — дана ли характеристика включенным исследованиям; was the scientific quality of the included studies assessed and documented — была ли проведена оценка методологического качества исследований, описаны ли ее результаты; was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions — учтено ли качество доказательств в должной степени при формулировании выводов; were the methods used to combine the findings of studies appropriate — было ли обобщение результатов исследований проведено с помощью адекватных методов; was the likelihood of publication bias assessed — была ли проведена оценка публикационного смещения; Was the conflict of interest stated — заявлен ли конфликт интересов; total score — всего баллов; level of evidence — уровень доказательности; strength of evidence — уровень убедительности. * — C. A. Pfortmueller et al., 2016 [54].

Таблица 3. Оценка риска систематических и случайных ошибок в РКИ с присвоением уровня доказательности.

Table 3. Appraisal of risk of biased and unbiased error in RCT with the levels of evidence.

Study	Parameters								
	1. Randomization method	2. Randomization results concealment	3. Blinding of patients and medical workers	4. Blinding of doctors in efficacy assessment	5. Patient dropout	6. Result presentation	7. Statistical analysis	8. Other errors	9. Level of evidence
C. A. Pfortmueller, G.-C. Funk, C. Reiterer et al., 2018 [55]	+	+	+	+	+	+	+	+	Ia
E. Potura et al., 2015 [56, 57]	+	+	+	+	+	+	+	+	Ia
D. Kazantsev, A. Popov, A. Strygin et al., 2019 [58]	+	+	+	+	+	+	+	+	Ia

Примечание. Study — исследование; 1 — метод рандомизации; 2 — сокрытие результатов; 3 — «ослепление» пациентов и медицинского персонала; 4 — «ослепление» врачей при оценке эффекта; 5 — выбывание пациентов; 6 — представление результатов; 7 — статистический анализ; 8 — другие ошибки; level of evidence — уровень доказательности.

ность и безопасность применения ацетат-содержащих сбалансированных кристаллоидных растворов.

В результате проведенного анализа и оценки качества исследований, уровня доказательности и убедительности доказательства эффективности и безопасности применения ацетат-содержащих сбалансированных кристаллоидных растворов в изучаемом показании признали убедительными. Результаты представили в табл. 2–4.

of 0.9% sodium chloride solution — -4.5 mmol/l (-6--2.4) vs -2.6 mmol/l (-4--1), $P < 0.001$, the maximum level of chlorides was also noted in the group of 0.9% sodium chloride solution equal to 109 mmol/l (107–111) vs 107 mmol/l (105–109), $P < 0.001$. No statistically significant differences in creatinine concentration and urine output after the operation were found.

In a paper by C. A. Pfortmueller et al., 2017 [57], a subgroup analysis of data from the previous study was presented [56]. The primary points were

Таблица 4. Сравнительная характеристика исследований, включенных в настоящий обзор с оценкой уровней доказательности и убедительности доказательств выявленных исследований в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871.

№	Исследование [ссылка]	Вид исследования	Количество участников	Варианты инфузионной терапии	Конечные точки	Уровень доказательности результатов	Уровень убедительности доказательств	Общая оценка исследования (баллы)
Мировой опыт								
1	C. A. Pfortmueller, E. Fleischmann, 2016 [54]	Систематический обзор	—	—	—	I	A	30
2	C. A. Pfortmueller, G.-C. Funk, C. Reiterer и др., 2018 [55]	Проспективное двойное слепое РКИ	Планировалось 240 (фактически 60) пациентов с оперативным вмешательством на органах брюшной полости	Эломель и 0,9% раствор хлорида натрия	Первичные точки: использование катехоламинов для поддержания целевого АД Вторичные точки: дозировка катехоламинов, объем инфузионной терапии, незапланированные переводы в ОРИТ	II	A	27
3	E. Potura et al., 2015 [56, 57]	Проспективное РКИ	150 пациентов в возрасте от 18 лет с почечной трансплантацией	Эломель и 0,9% раствор хлорида натрия	Показатели КОС, уровень диуреза, сывороточный креатинин	II	A	27
Отечественный опыт								
4	Д. А. Казанцев, А. С. Попов, А. В. Стрыгин и др., 2019 [58]	Простое слепое проспективное РКИ в 2-х параллельных группах	56 мужчин в возрасте 18–55 лет с плановым оперативным вмешательством на органах брюшной полости	Йоностерил и 0,9% раствор хлорида натрия	Первичные точки: показатели КОС (избыток оснований и уровень хлоремии) Вторичные точки: показатели КОС (концентрация бикарбоната, pH, уровень лактата) и гемодинамики, сывороточный креатинин, цистатин С, уровень диуреза	II	A	27
5	Д. А. Казанцев, А. С. Попов, А. В. Стрыгин и др., 2018 [59]	Наблюдательное когортное исследование	51 мужчина в возрасте от 18–55 лет с плановым оперативным вмешательством на органах брюшной полости	Стерофундин изотонический и Йоностерил	Показатели КОС и гемодинамики	IV	B	12

Примечание. АД — артериальное давление; КОС — кислотно-основное состояние; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

В систематическом обзоре C. A. Pfortmueller et al., 2016 [54] проводилась оценка ацетат-содержащих кристаллоидных растворов, в том числе и раствора Йоностерил® (табл. 5). В анализ были включены экспериментальные и клинические исследования, посвященные сравнению ацетат-содержащих инфузионных растворов и других кристаллоидных растворов, в итоговый обзор вошло 31 исследование, после оценки полнотекстовых версий публикаций еще 4 исследования были исключены. Сравнительная характеристика 27 включенных исследований приведена в табл. 5. Девять

the assessment of the need in vasopressors and the BP value. In the group of 0.9% sodium chloride solution patients more often required prescription of catecholamines — 30% vs 15%, $P=0.03$. Mean minimal BP was much lower in the group of 0.9% sodium chloride solution — 57.2 (mean deviation [MD] 8.7) mmHg, in comparison with 60.3 (MD 10.2) mmHg, $P=0.024$.

When searching for domestic studies, 2 studies were found [58, 59]. In the study of D. A. Kazantsev et al., 2018 [59], a retrospective comparative assessment of the effect of frequently used acetate-containing crystalline solutions of Jonos-

Table 4. Comparative characteristics of studies included in the review with the levels of evidence and strength of evidence according to the Decree of the Russian Government dated 28.08.2014 № 871.

№ Study [link]	Type of study	Number of participants	Fluid therapy variant	Endpoints	The level of evidence	Strength of evidence	Total study evaluation (points)
Worldwide experience							
1 C. A. Pfortmueller, Systematic E. Fleischmann, review 2016 [54]	—	—	—	—	I	A	30
2 C. A. Pfortmueller, Double-G.-C. Funk, C. Reiterer et al., 2018 [55]	Double-blind prospective RCT	240 planned (actually 60) patients who underwent abdominal surgery	Elomel and 0,9% sodium chloride	Primary endpoints: use of catecholamines for target BP maintenance Secondary endpoints: catecholamine dose, volume of fluid therapy, urgent ICU transfers	II	A	27
3 E. Potura et al., 2015 [56, 57]	Prospective RCT	150 patients aged from 18 with renal transplantation	Elomel and 0,9% sodium chloride	Acid-base status, urine output, serum creatinine	II	A	27
Domestic experience							
4 D. Kazantsev, A. Popov, A. Strygin, et al., и др., 2019 [58]	Single blind prospective RCT in 2 parallel groups	56 males aged 18–55 with elective abdominal surgery	Jonosteril and 0.9% sodium chloride	Primary endpoints: acid-base status (base excess and blood chloride) Secondary endpoints: acid-base (bicarbonate level, pH, lactate level) and hemodynamic status, serum creatinine, cystatin C, urine output	II	A	27
5 D. Kazantsev, A. Popov, A. Strygin, et al., 2018 [59]	Observation cohort study	51 male aged 18–55 with elective abdominal surgery	Sterofundin isotonic and Jonosteril	Acid-base and hemodynamic status	IV	B	12

Note. BP — blood pressure; ICU — intensive care unit; RCT — randomized controlled trial.

исследований были проведены на животных, 22 — на людях. В 14 исследованиях изучался раствор Плазма-Лит®, в 11 — раствор Рингера ацетат, в 2 — раствор Эломель®, в 1 — Йоностерил®. В 14 исследованиях ацетат-содержащие растворы сравнивались по отношению к 0,9% раствору хлорида натрия, в 7 — к раствору Рингера лактат. В 6 исследованиях сравнение проводилось по отношению к обоим растворам — 0,9% раствор хлорида натрия и Рингер лактат. В 4 исследованиях также были включены коллоидные растворы.

В отношении ацетат-содержащих растворов было продемонстрировано следующее — большее значение pH, содержание калия и магния сохраняется на прежнем уровне после инфузий подобных растворов, увеличение содержания лактата в сыворотке крови.

По результатам данного обзора было показано, что ацетат-содержащие кристаллоидные растворы оказывают положительное влияние на микроциркуляцию органов брюшной полости, в том числе почечную и печеночную.

teril® and Sterofundin® on acid-base and hemodynamic parameters in patients undergoing abdominal surgery was carried out.

An observational cohort study was conducted at the intensive care unit of Volgograd Region Clinical Hospital No. 1, Volgograd. The study enrolled 51 men aged 18–55 years who underwent elective abdominal surgery (liver resection, open bowel resection, duodenopancreatectomy). Patients included in the study were retrospectively divided into two groups depending on the fluid therapy received. Patients from the first group (group 1, $n=23$) received Sterofundin® as fluid therapy (B. Brown Melzungen AG, Germany), patients from the second group (group 2, $n=28$) received Jonosteril® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Germany).

Two groups of patients were initially comparable in severity of condition estimated by ASA scale, age, body weight and other indicators. Comparative assessment of the effects of two balanced crystalloid solutions was made based on the analysis of acid-base status and key hemodynamic parameters.

Таблица 5. Сравнительная характеристика исследований, включенных в систематический обзор C. A. Pfortmueller et al., 2016 [54].

Основная цель исследования	Кол-во объектов исследования	Объект исследования	Физический статус пациентов по классификации ASA	Популяция	Вид инфузионной терапии	Группа сравнения	Количество вводимой жидкости (мл)	Шкала Ссылки Джадада
Почечная функция								
Chowdhury et al.	12	Человек	I	Здоровые добровольцы	Плазма-Лит 148	0,9% раствор хлорида натрия	2000	5 [60]
Hahn et al.	13	Человек	I-II	Пожилые мужчины с доброкачественной гиперплазией предстательной железы	Раствор Рингера ацетат	0,9% раствор хлорида натрия	1500	2 [61]
Zhou et al.	60	Крысы	—	Сепсис	Плазма-Лит	0,9% раствор хлорида натрия	25 мл/кг в течение 4 часов	4 [62]
Almac et al.	30	Крысы	—	Геморрагический шок	Раствор Рингера ацетат	0,9% раствор хлорида натрия и коллоиды	21,7 и 24,8	3 [63]
КОС и электролиты								
Kim et al.	60	Человек	III-IV	Почечная трансплантация	Плазма-Лит А	0,9% раствор хлорида натрия	3249 и 3083	4 [64]
Hasman et al.	90	Человек	I-II	Дегидратация	Плазма-Лит	0,9% раствор хлорида натрия и раствор Рингера лактат	20 мл/(кг*час) в течение максимум 2 часов	4 [65]
Hadimioglu et al.	90	Человек	III-IV	Почечная трансплантация	Плазма-Лит А	0,9% раствор хлорида натрия и раствор Рингера лактат	2756 и 2868 и 2770	5 [28]
Shimada et al.	20	Человек	III-IV	Операция по поводу аневризмы брюшной аорты	Раствор Рингера ацетат	Раствор Рингера бикарбонат	4061 и 4480	4 [66]
Rohrig et al.	32	Крысы	—	Геморрагический шок	Раствор Рингера ацетат	0,9% раствор хлорида натрия и раствор Рингера лактат	н/д	4 [67]
Potura et al.	150	Человек	III-IV	Почечная трансплантация	Эломель	0,9% раствор хлорида натрия	2500 и 2625	3 [56]
Keibl et al.	20	Свиньи	—	Абдоминальная хирургия	Эломель	Раствор Рингера лактат	5 мл/(кг*час)	3 [68]
Young et al.	46	Человек	III-IV	Большая травма	Плазма-Лит А	0,9% раствор хлорида натрия	10300 и 9000	5 [69]
McFarlane et al.	30	Человек	I-III	Абдоминальная хирургия	Плазма-Лит 148	0,9% раствор хлорида натрия	15,1 и 14,6 мл/(кг*час)	2 [13]
Воспаление и микроциркуляция								
Aoki et al.	20	Человек	III-IV	Ожоговый шок	Раствор Рингера ацетат	Раствор Рингера лактат	По формуле Паркланда	3 [29]
Voigtsberger et al.	30	Крысы	—	Сепсис	Раствор Рингера ацетат	0,9% раствор хлорида натрия и раствор Рингера лактат	75 мл/кг	4 [70]
Schick et al.	77	Крысы	—	Сепсис	Раствор Рингера ацетат	0,9% раствор хлорида натрия и коллоиды	0,1 мл/кг	4 [71]
Гемодинамика								
Hofmann et al.	24	Человек	I-II	Абдоминальная хирургия	Йоностерил	Раствор Рингера лактат	4041 и 4066	1 [72]
Noritori et al.	18	Свиньи	—	Геморрагический шок	Плазма-Лит А	0,9% раствор хлорида натрия и раствор Рингера лактат	2681 и 2774 и 2774	4 [73]
Conahan et al.	112	Морские свиньи	—	Ожоговый шок	Раствор Рингера ацетат	0,9% раствор хлорида натрия и раствор Рингера лактат	0,334 мл/кг/час/% от ожогов в течение 4 часов	2 [74]
Zausig et al.	30	Морские свиньи	—	Сердечная деятельность	Раствор Рингера ацетат	0,9% раствор хлорида натрия и коллоиды	н/д	2 [75]
Печеночная функция и свертываемость крови								
Shin et al.	104	Человек	I-II	Гемипатэктомия (донорство)	Плазма-Лит А	Раствор Рингера лактат	3302 и 3407	3 [24]
Song et al.	50	Человек	I-II	Операция на спинном мозге	Плазма-Лит А	0,9% раствор хлорида натрия	3766 и 3164	5 [76]

Продолжение таблицы 5.

Основная цель исследования	Кол-во объектов исследования	Физический статус пациентов по классификации ASA	Популяция	Вид инфузионной терапии	Группа сравнения	Количество вводимой жидкости (мл)	Шкала Джадада	Ссылки
Когнитивные функции								
Story et al.	25	Человек	I-II	Здоровые добровольцы	Плазма-Лит А	0,9% раствор хлорида натрия	н/д	3 [77]
Температура тела								
Kashimoto et al.	60	Человек	I-II	Общая хирургия	Раствор Рингера ацетат	Раствор Рингера лактат	8 мл/кг в течение 1-го часа, затем 5 мл/(кг*час)	2 [78]
Клинические исходы								
Gille et al.	40	Человек	III-IV	Ожоговый шок	Раствор Рингера ацетат	Раствор Рингера лактат	5625 и 4900	2 [79]
Shaw et al.	31 920	Человек	н/д	Абдоминальная хирургия	Плазма-Лит А	0,9% раствор хлорида натрия	1658 и 1976	2 [80]
Young et al.	2 278	Человек		Интенсивная терапия	Плазма-Лит 148	0,9% раствор хлорида натрия	1200 и 1000 в течение первых 24 часов, затем 2000 и 2000	5 [81]
Traverso et al.	116	Свины	—	Геморрагический шок	Плазма-Лит А	0,9% раствор хлорида натрия и раствор Рингера лактат и Плазма-Лит R	6 мл/(кг*мин)	1 [82]

Примечание. ASA — American Society of Anesthesiologists — Американское общество анестезиологов.

Table 5. Comparative summary of studies included into the systematic review by C. A. Pfortmueller et al., 2016 [54].

Main aim of the study	Number of participants	Subject	Physical status of patients according to ASA	Population	Type of fluid therapy	Comparison group	Volume of fluid (ml)	Jadad scale	Link
Renal function									
Chowdhury et al.	12	Human	I	Healthy volunteers	Plasma-Lit 148	0.9% sodium chloride solution	2000	5	[60]
Hahn et al.	13	Human	I-II	Elderly males with benign prostatic hyperplasia	Ringer acetate solution	0.9% sodium chloride solution	1500	2	[61]
Zhou et al.	60	Rat	—	Sepsis	Plasma-Lit	0.9% sodium chloride solution	25 ml/kg during 4 hours	4	[62]
Almac et al.	30	Rat	—	Hemorrhagic shock	Ringer acetate solution	0.9% sodium chloride solution and colloids	21.7 and 24.8	3	[63]
Acid-base status and electrolytes									
Kim et al.	60	Human	III-IV	Renal transplantation	Plasma-Lit A	0.9% sodium chloride solution	3249 and 3083	4	[64]
Hasman et al.	90	Human	I-II	Dehydration	Plasma-Lit	0.9% sodium chloride solution and Ringer lactate solution	20 ml/(kg*h) during 2 hours maximally	4	[65]
Hadimioglu et al.	90	Human	III-IV	Renal transplantation	Plasma-Lit A	0.9% sodium chloride solution and Ringer lactate solution	2756 and 2868 and 2770	5	[28]
Shimada et al.	20	Human	III-IV	Abdominal aortic aneurism surgery	Ringer acetate solution	Ringer bicarbonate solution	4061 and 4480	4	[66]
Rohrig et al.	32	Rat	—	Hemorrhagic shock	Ringer acetate solution	0.9% sodium chloride solution and Ringer lactate solution	n/a	4	[67]
Potura et al.	150	Human	III-IV	Renal transplantation	Elomel	0.9% sodium chloride solution	2500 and 2625	3	[56]
Keibl et al.	20	Pig	—	Abdominal surgery	Elomel	Ringer lactate solution	5 ml/(kg*h)	3	[68]

Continuation of table 5.

Main aim of the study	Number of participants	Subject	Physical status of patients according to ASA	Population	Type of fluid therapy	Comparison group	Volume of fluid (ml)	Jadad scale	Link
Young et al.	46	Human	III–IV	Major trauma	Plasma–Lit A	0.9% sodium chloride solution	10300 and 9000	5	[69]
McFarlane et al.	30	Human	I–III	Abdominal surgery	Plasma–Lit 148	0.9% sodium chloride solution	15.1 and 14.6 ml/(kg*h)	2	[13]
Inflammation and microcirculation									
Aoki et al.	20	Human	III–IV	Burn shock	Ringer acetate solution	Ringer lactate solution	According to Parkland formula	3	[29]
Voigtsberger et al.	30	Rat	—	Sepsis	Ringer acetate solution	0.9% sodium chloride solution and Ringer lactate solution	75 ml/kg	4	[70]
Schick et al.	77	Rat	—	Sepsis	Ringer acetate solution	0.9% sodium chloride solution and colloids	0.1 ml/kg	4	[71]
Hemodynamic parameters									
Hofmann et al.	24	Human	I–II	Abdominal surgery	Jonosteril	Ringer lactate solution	4041 and 4066	1	[72]
Noritomi et al.	18	Pig	—	Hemorrhagic shock	Plasma–Lit A	0.9% sodium chloride solution and Ringer lactate solution	2681 and 2774 and 2774	4	[73]
Conahan et al.	112	Guinea pig	—	Burn shock	Ringer acetate solution	0.9% sodium chloride solution and Ringer lactate solution	0.334 ml/kg/h/% of burn area during 4 hours	2	[74]
Zausig et al.	30	Guinea pig	—	Cardiac function	Ringer acetate solution	0.9% sodium chloride solution and colloids	n/a	2	[75]
Liver function and blood coagulation									
Shin et al.	104	Human	I–II	Hemihpatectomy (organ donation)	Plasma–Lit A	Ringer lactate solution	3302 and 3407	3	[24]
Song et al.	50	Human	I–II	Spinal surgery	Plasma–Lit A	0.9% sodium chloride solution	3766 and 3164	5	[76]
Cognitive functions									
Story et al.	25	Human	I–II	Healthy volunteers	Plasma–Lit A	0.9% sodium chloride solution	n/a	3	[77]
Body temperature									
Kashimoto et al.	60	Human	I–II	General surgery	Ringer acetate solution	Ringer lactate solution	8 ml/kg during first hour, then 5 ml/(kg*h)	2	[78]
Clinical outcomes									
Gille et al.	40	Human	III–IV	Burn shock	Ringer acetate solution	Ringer lactate solution	5625 and 4900	2	[79]
Shaw et al.	31 920	Human	n/a	Abdominal surgery	Plasma–Lit A	0.9% sodium chloride solution	1658 and 1976	2	[80]
Young et al.	2 278	Human		Intensive care	Plasma–Lit 148	0.9% sodium chloride solution	1200 and 1000 during the first 24 hours, then 2000 and 2000	5	[81]
Traverso et al.	116	Pig	—	Hemorrhagic shock	Plasma–Lit A	0.9% sodium chloride solution and Ringer lactate solution and Plasma–Lit R	6 ml/(kg*min)	1	[82]

Note. ASA — American Society of Anesthesiologists.

При проведении инфузионной терапии с применением ацетат-содержащих растворов не наблюдается развитие метаболического алкалоза. Изменения кислотно-основного состояния (КОС) в основном нейтральны или слабощелочные, а уровень калия в сыворотке крови остается на прежнем уровне. Со стороны сердечно-сосудистой системы также отмечено положительное влияние в отношении сердечного выброса и сократимости, при этом данные о поддержании целевых значений артериального давления (АД) выглядят не убедительными.

Вопрос о снижении летальности на фоне применения ацетат-содержащих кристаллоидных растворов по сравнению с растворами 0,9% хлорида натрия и Рингер лактата требует дальнейшего изучения в виду недостаточного количества данных.

В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании С. А. Pfortmueller et al., 2018 [55] проводилось сравнение применения 0,9% раствора хлорида натрия и ацетат-содержащего кристаллоидного раствора Эломель® в интраоперационном периоде при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости у 240 пациентов, однако исследование было досрочно завершено после набора 60 пациентов по соображениям безопасности. Первичной конечной точкой было использование катехоламинов для поддержания целевых значений АД, вторичными точками — различия в дозах катехоламинов и объемах, необходимых для поддержания содержания жидкости в сосудистом русле. Результаты исследования показали, что пациентам в группе 0,9% раствора хлорида натрия потребовалось большее количество раствора — 3427 мл (интерквартильный интервал (inter-quartile range, IQR) 2732–4130) по сравнению с 3144 мл (IQR 1673–4926) ($p=0,19$). Статистически значимое отличие было получено в отношении числа пациентов, которым потребовалось применение вазопрессоров, в группе 0,9% раствора хлорида натрия — 97% по сравнению с 67%, $p=0,033$. Анализ с применением метода Каплана–Мейера подтвердил, что в ходе операции пациентам в группе 0,9% раствора хлорида натрия значительно чаще требуется применение катехоламинов ($p=0,019$). При этом, было показано, что применение 0,9% раствора хлорида натрия ассоциировано с более высокими значениями концентрации хлорида в сыворотке крови (максимальная концентрация 115 (108–122) по сравнению с 108 (105–108) ммоль/л⁻¹ при $p<0,0001$), которые впоследствии приводили к развитию гиперхлоремического ацидоза.

В проспективном РКИ Е. Potura et al., 2015 [56] проводилось сравнение применения 0,9% раствора хлорида натрия и ацетат-содержащего кристаллоидного раствора Эломель® у 150 пациентов с финальной стадией почечной

The study results showed that most of the parameters were within the reference ranges at all time points. No intergroup differences in changes in blood pH, bicarbonate, chlorine and lactate anions were found. At the same time, differences in blood cations revealed at the end of the operation were noted. At this time point the level of sodium in patients who received Sterofundin® was significantly higher than in patients who received Jonosteril® (139.4 ± 1.06 vs. 138.0 ± 1.56 mmol/l at $P<0.05$), but the clinical significance of this observation is questionable. The results are presented in Table 6.

Statistically significant differences also were registered in the base excess, one of the most informative parameters of acid-base disorders; negative values of this parameter indicate base deficit, which accompanies metabolic acidosis [31, 83]. In patients who received Sterofundin®, at the moment of the operation termination, base deficit was noted (-1.92 ± 0.836 mmol/l); in patients who were administered Jonosteril®, base deficit was less marked (-0.41 ± 2.079 ; $p<0.05$). Despite similar changes in anion deficit reduction, patients who received Jonosteril® had higher values of this parameter than those who were administered Sterofundin®, but it was rather a trend, than a significant difference (19.8 ± 2.87 vs. 17.7 ± 2.20 mmol/l; $P=0.0561$).

The study demonstrated the comparability of the effects of two balanced crystalloid solutions of Sterofundin® and Jonosteril® with respect to the changes in AB status with no significant differences in the parameters of systemic hemodynamics, which confirms successful achievement of the objectives of fluid therapy with both crystalloid solutions.

Simple blind prospective RCT by D. A. Kazantsev et al., 2019 [58] was carried out with participation of 56 male patients aged 18–55 years who were to undergo an elective abdominal surgery (liver resection, open bowel resection, duodenopancreatectomy). Patients from the 1st group received Jonosteril® solution as fluid therapy, patients from the 2nd group were infused with an unbalanced 0.9% sodium chloride solution. As a primary endpoint the acid-base parameters were chosen (base excess and chloride level). Other acid base parameters measured during the study were bicarbonate concentration, pH and lactate level.

The study results showed that in the 2nd group of patients the severity of hyperchloremia and concomitant metabolic acidosis during the postoperative period was significantly higher than in Group 1 patients: chloride level was 96.0 ± 0.59 [91–101] mmol/l in Group 2 vs 108.0 ± 1.38 [97.1–121] mmol/l in Group 1 ($P<0.05$). The bicarbonate level during the administration and within 36 hours after the end of infusion in the 2nd group was 25.7 ± 0.40 [23.1–28.8] mmol/l. In the 1st group of patients there was a gradual increase of this parameter to 22.7 ± 1.21 [19–25.3] mmol/l ($P>0.05$).

недостаточности, которым показана почечная трансплантация. Результаты исследования показали, что различия между группами по количеству полученной жидкости статистически не отличались — 2625 мл (2000–3100 мл) в группе 0,9% раствора хлорида натрия по сравнению с 2500 мл (2000–3050 мл) ($p=0,83$). Частота возникновения гиперкалиемии (уровень K^+ в сыворотке крови $>5,9$ ммоль/л) отличалась между группами менее чем на 17% (17 и 21%, $p=0,56$). Минимальный уровень недостатка оснований (base excess, BE) был ниже в группе 0,9% раствора хлорида натрия — $-4,5$ ммоль/л (-6 – $-2,4$) по сравнению с $-2,6$ ммоль/л (-4 – -1), $p<0,001$, при этом максимальный уровень хлоридов также был отмечен в группе 0,9% раствора хлорида натрия — 109 ммоль/л (107–111) по сравнению с 107 ммоль/л (105–109), $p<0,001$. Статистически значимой разницы концентрации креатинина и количества выделяемой мочи после операции не было установлено.

В публикации С. А. Pfortmueller et al., 2017 [57] был представлен подгрупповой анализ данных из предыдущего исследования [56]. Первичными точками стали оценка необходимости использования вазопрессоров и значения АД. В группе 0,9% раствора хлорида натрия пациентам значительно чаще требовалось назначение катехоламинов — 30% по сравнению с 15%, $p=0,03$. Среднее значение минимального АД было значительно ниже в группе 0,9% раствора хлорида натрия — 57,2 (среднее отклонение (CO) 8,7) мм рт. ст. по сравнению с 60,3 (CO 10,2) мм рт. ст., $p=0,024$.

При поиске отечественных исследований обнаружили 2 исследования [58, 59]. В исследовании Казанцева Д. А., и др., 2018 [59] проводилась ретроспективная сравнительная оценка влияния часто назначаемых ацетат-содержащих кристаллоидных растворов Йоностерил® и Стерофундин® на кислотно-основные и гемодинамические параметры у пациентов при проведении хирургических вмешательств на брюшной полости.

Наблюдательное когортное исследование было проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница» №1, г. Волгоград. В исследование был включен 51 мужчина в возрасте 18–55 лет, которым было проведено плановое оперативное вмешательство на органах брюшной полости (резекция печени, открытая резекция кишки, дуоденопанкреатэктомия). Пациенты, включенные в исследование, были ретроспективно разделены на две группы в зависимости от получаемой инфузионной терапии. Пациенты из первой группы (группа 1, $n=23$) получали в качестве инфузионной терапии Стерофундин® (Б. Браун

In patients of the 2nd group the base excess decreased in parallel with decreasing of bicarbonate level: the parameter reached the minimum (-2.5 ± 0.39) mmol/l at the moment of the operation end ($P<0.001$), increased up to -1.2 ± 0.72 mmol/l in 12 hours from the moment of the operation end ($P<0.01$), and then leveled off, reaching 1.1 ± 0.29 mmol/l. In patients, who received Jonosteril®, during the postoperative period there was a tendency to increasing the base excess up to 1.3 ± 0.21 [-1 – 3.3] mmol/l, which apparently was caused by acetate intake and its antiacidotic effect. No statistically significant differences in lactate level, ScvO₂, SaO₂, PaO₂, or hemoglobin level were found.

Thus, the study showed that metabolic acidosis in the 2nd group of patients was due to hyperchloremia and the resulting base deficit. The intra- and postoperative changes in serum creatinine and cystatin C levels were also assessed, the negative effect of hyperchloremia on kidney function was revealed.

The use of acetate-containing balanced electrolyte solutions containing inorganic ions (calcium, potassium or magnesium), molecular glucose, and buffer components (acetate, bicarbonate) with reduced chlorine usually does not cause acid-base disorders which is an important criterion for choosing agent for fluid therapy.

It should be taken into account that the available information has been obtained in studies comparing the majority of both acetate and lactate containing solutions with 0.9% sodium chloride solution, which is currently not recommended for fluid therapy. Most studies use acid base status, hemodynamic parameters, and renal function as primary and secondary endpoints, which allows to draw conclusions about efficiency in relation to several biochemical parameters. At the same time, the issue of mortality reduction on acetate-containing crystalline solutions have not been fully elucidated and require further study.

It should be noted that we analyzed the effects of solutions from the List of Essential Medicines for 2020 [84], which currently includes 2 acetate-containing crystalline solutions out of 5 included solutions, which are marketed under several trade names such as Acesol, Sterofundin® isotonic, and only 1 lactate-containing solution (Ringer's lactate solution). In November 2019, at a meeting of the Commission of the Russian Ministry of Health on lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required for medical care in 2021, another acetate-containing crystalline solution (Jonosteril®) was included in the List of Essential Medicines.

Several studies [49, 59] have demonstrated comparable efficacy of various balanced solutions which prompts cost-effectiveness issues and more convenient formulations use. For ex-

Таблица 6. Результаты исследования Казанцева Д. А. и др., 2018 [59].

Table 6. Results of the study by D. Kazantsev, 2018 [59].

Parameters	Groups	Time point		
		Baseline	After surgery	After 12 hours
pCO ₂ , mm Hg	I	46.3±1.47	46.9±2.68	42.7±1.25
	II	46.8±1.51	48.6±2.61	42.3±1.29
pH	I	7.40±0.006	7.42±0.015	7.42±0.009
	II	7.39±0.011	7.42±0.026	7.42±0.012
Bicarbonates, mmol/l	I	20.4±3.29	23.4±2.72	25.7±1.79
	II	19.2±1.73	21.9±1.95	25.4±1.11
Base excess, mmol/l	I	0.17±1.039	-1.92±0.836	2.00±1.279
	II	-0.11±2.168	-0.41±2.079*	2.6±0.537
Lactate, mmol/l	I	0.86±0.135	0.90±0.283	0.74±0.097
	II	0.93±0.149	0.90±0.220	0.71±0.158
Sodium, mmol/l	I	138.5±1.27	139.4±1.06	139.6±0.67
	II	137.3±2.52	138.0±1.56*	138.9±0.52
Chloride, mmol/l	I	96.8±3.35	98.3±2.01	98.8±1.48
	II	96.2±4.05	96.8±2.65	97.1±1.95
Anion gap, mmol/l	I	20.3±3.25	17.7±2.20	15.1±2.44
	II	22.2±3.47	19.8±2.87*	16.2±1.54

Note. The data are presented as mean ± standard deviation; I — group of patients who received Sterofundin isotonic ($n=23$); II — group of patients who received Jonosteril ($n=28$); * — $P<0.05$ vs values in patients from group I; # — $P=0.0561$ vs values in patients from group I.

Примечание. Groups — группы; time point — период наблюдения; baseline — исходно; after surgery — после операции; after 12 hours — через 12 ч; base excess — избыток оснований; anion gap — дефицит анионов. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения; I — группа пациентов, получавших Стерофундин изотонический ($n=23$); II — группа пациентов, получавших Йоностерил ($n=28$); * — $p<0,05$ при сравнении с показателем, полученным у пациентов из группы I; # — $p=0,0561$ при сравнении с показателем, полученным у пациентов из группы I.

Мельзунген АГ, Германия), пациенты из второй группы (группа 2, $n=28$) — Йоностерил® (Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия).

Две группы пациентов были исходно сопоставимы по тяжести состояния, оцениваемому на основании шкалы ASA, возрасту, массе тела и другим показателям. Сравнительную оценку эффектов двух сбалансированных кристаллоидных растворов производили на основании анализа показателей КОС и ключевых гемодинамических параметров.

Результаты исследования показали, что большинство показателей находилось в пределах референтных значений во всех временных точках. Межгрупповых различий в динамике изменения pH крови, содержания бикарбонатов, анионов хлора и лактата не было выявлено. В то же время, отмечали различия в катионном составе крови, выявленные в момент окончания операции. В данной временной точке содержание натрия у пациентов, получавших Стерофундин®, было статистически значимо выше, чем у пациентов, которым вводили Йоностерил® ($139,4\pm1,06$ против $138,0\pm1,56$ ммоль/л при $p<0,05$), однако клиническая значимость данного наблюдения сомнительна. Результаты представлены в табл. 6.

Статистически значимые различия также затронули избытка оснований, одного из наиболее информативных показателей при нарушениях кислотно-основного состояния; отрицательные значения данного показателя свидетельствуют о дефиците оснований, который сопровождается развитием метаболического

ample, Jonosteril® is available in the form of self-sealing bags (containers), which are «closed» infusion systems. The use of closed systems lowers the cost of treatment by reducing the need for antibacterial drugs and the duration of hospitalization, therefore, drugs in flexible self-sealing containers are the standard therapy in the United States and Europe.

The review of domestic literature has shown that to date there have been no cost-effectiveness studies that would compare medical costs for fluid therapy with various balanced acetate-containing crystalline solutions. In several papers specific issues of use of different compositions of balanced crystalline solutions were considered. Thus, R. I. Yagudina, M. M. Murashko, 2013 [85] performed pharmacoeconomic analysis of different variants of balanced crystalloid solutions, including acetate-containing solutions such as Reamberin®, Ringer's solution, Plasma-Lit® and Sterofundin® in patients with acute peritonitis. However, the study has a number of methodological limitations. To confirm the research hypothesis, the «cost-effectiveness» method of pharmacoeconomic analysis was used, where the evaluation of efficiency criteria plays an important role. The paper by R. I. Yagudina, M. M. Murashko, 2013 [85] proposed to use the proportion of peritonitis patients who survived as a criterion of efficacy, while the authors did not provide any references to the literature used and did not demonstrate the significance of differences between the evaluated drugs.

Given the widespread use of fluid therapy, its significant economic burden for the health care system, conduction of clinical and economic studies to

ацидоза [31, 83]. У пациентов, получавших Стерофундин®, в момент окончания операции отмечали возникновение дефицита оснований ($-1,92 \pm 0,836$ ммоль/л); у пациентов, которым вводили Йоностерил®, дефицит оснований был менее выраженным ($-0,41 \pm 2,079$; $p < 0,05$). Несмотря на сходную динамику снижения дефицита анионов, у пациентов, получавших Йоностерил®, отметили более высокие значения данного показателя, чем в группе пациентов, которым вводили Стерофундин®, однако различия носили характер тенденции ($19,8 \pm 2,87$ против $17,7 \pm 2,20$ ммоль/л; $p = 0,0561$).

Проведенное исследование продемонстрировало сопоставимость эффектов двух сбалансированных кристаллоидных растворов Стерофундин® и Йоностерил® в отношении динамики показателей КОС при отсутствии статистически значимых различий в параметрах системной гемодинамики, что подтверждает возможность успешного достижения целей инфузионной терапии при использовании обоих кристаллоидных растворов.

Простое слепое проспективное РКИ Д. А. Казанцева и др., 2019 [58] было проведено с участием 56 пациентов мужского пола в возрасте 18–55 лет, которым предстояло плановое оперативное вмешательство на органах брюшной полости (резекция печени, открытая резекция кишки, дуоденопанкреатэктомия). Пациенты из 1-й группы получали в качестве инфузионной терапии раствор Йоностерил®, пациенты из 2-й группы — несбалансированный 0,9% раствор хлорида натрия. В качестве первичной конечной точки были выбраны показатели КОС — избыток оснований и уровень хлоремии. Другими параметрами КОС, регистрируемыми в ходе исследования, были концентрация бикарбоната, рН и содержание лактата.

Результаты исследования показали, что во 2-й группе пациентов выраженность гиперхлоремии и сопутствующего метаболического ацидоза в ходе послеоперационного периода была существенно выше, чем у пациентов 1-й группы — содержание хлоридов составило $96,0 \pm 0,59$ [91–101] ммоль/л во 2-й группе и $108,0 \pm 1,38$ [97,1–121] ммоль/л в 1-й группе ($p < 0,05$). Содержание бикарбоната на фоне введения и в течение 36 ч после окончания инфузии во 2-й группе составило $25,7 \pm 0,40$ [23,1–28,8] ммоль/л, в 1-й группе пациентов отмечалось постепенное увеличение данного показателя до $22,7 \pm 1,21$ [19–25,3] ммоль/л ($p > 0,05$).

У пациентов 2-й группы величина избытка оснований снижалась однонаправленно с уменьшением содержания бикарбоната: показатель достигал минимума ($-2,5 \pm 0,39$) ммоль/л в момент окончания операции ($p < 0,001$), повышался до $-1,2 \pm 0,72$ ммоль/л через 12 ч с момента окончания

develop an optimal approach to organizing medical care for patients is highly relevant nowadays.

Conclusion

Our systematic review show that a balanced fluid therapy does not interfere with the physiological water-electrolyte and acid-base balance, helps to maintain homeostasis, leads to a decrease in intraoperative blood loss and reduces the risk of renal dysfunction. The use of acetate as a buffer component has a positive effect on renal and hepatic microcirculation and does not associate with the development of metabolic alkalosis or does not cause significant alterations in acid base status, and helps maintaining the potassium level constancy in blood. At the same time, the use of various acetate-containing balanced crystalline solutions exhibited comparable clinical efficiency.

Participation of the authors: I. S. Krysanov — development of the research concept, scientific advice, editing the text of the manuscript; V. S. Krysanova — literature review on the topic, analysis and interpretation of the results, writing the article; V. Y. Ermakova — collection and processing of material.

операции ($p < 0,01$), а затем выравнивался, достигая $1,1 \pm 0,29$ ммоль/л. У пациентов, получавших Йоностерил®, в ходе послеоперационного периода отмечали тенденцию к повышению избытка оснований до $1,3 \pm 0,21$ [$-1-3,3$] ммоль/л, что, по-видимому, обусловлено поступлением ацетата и его антиацидотическому эффекту. Статистически значимых различий в содержании лактата, величинах показателей $ScvO_2$, So_2 , PaO_2 и содержании гемоглобина не было выявлено.

Таким образом, в проведенном исследовании было показано, что метаболический ацидоз во 2-й группе пациентов являлся следствием гиперхлоремии и возникающего вследствие дефицита оснований. Также была проведена сравнительная оценка динамика интра- и послеоперационного изменения концентрации сывороточного креатинина и цистатина С, которая показала негативное влияние гиперхлоремии на функциональное состояние почек.

Использование ацетат-содержащих сбалансированных электролитных растворов, содержащих неорганические ионы (кальций, калий или магний), молекулярную глюкозу, и буферные компоненты (ацетат, бикарбонат) со сниженным содержанием хлора, как правило, не вызывает нарушений щелочно-кислотного баланса, что является важным критерием при выборе лекарственных препаратов для проведения инфузионной терапии.

Следует принять во внимание, что имеющаяся на настоящий момент информация

получена на основании исследований, в ходе которых сравнение большинства как ацетат, так и лактат — содержащих растворов проводилось по отношению к 0,9% раствору хлорида натрия, применение которого в настоящее время не рекомендуется в качестве инфузионной терапии. В большинстве исследований в качестве первичных и вторичных точек используются показатели КОС, гемодинамики и почечной функции, что позволяет делать выводы об эффективности в отношении целого ряда биохимических показателей. При этом вопрос о снижении летальности на фоне применения ацетат-содержащих кристаллоидных растворов в настоящее время освещен недостаточно и требует дальнейшего изучения.

Отдельно стоит отметить, что мы анализировали эффекты растворов из Перечня жизненно необходимых и важнейших препаратов (ЖНВЛП) на 2020 год [84], в который на настоящий момент из 5 включенных растворов входит 2 ацетат-содержащих кристаллоидных раствора, которым соответствует несколько торговых наименований, например, Ацесоль, Стерофундин® изотонический, и только 1 лактат-содержащий (раствор Рингера лактат). В ноябре 2019 года на заседании комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи на 2021 год, было принято решение о включении еще одного ацетат-содержащего кристаллоидного раствора (Йоностерил®), в перечень ЖНВЛП.

В рамках нескольких исследований [49, 59] была продемонстрирована сопоставимая эффективность применения сбалансированных растворов разного состава, при этом возникает вопрос оптимизации затрат на терапию, а также использование более удобных форм выпуска. Например, Йоностерил® выпускается в форме самоспадающихся мешков (контейнеров), представляющих собой «закрытые» инфузионные системы. Использование закрытых систем позволяет снизить стоимость лечения за счет сокращения необходимости применения антибактериальных препаратов и длительности пребывания больного в стационаре, поэтому препараты в гибких самоспадающихся контейнерах являются стандартом терапии в США и Европе.

Обзор отечественной литературы показал, что на настоящий момент не было проведено клинико-экономических исследований, в которых проводилось бы сравнение медицинских затрат на инфузионную терапию с применением различных сбалансированных ацетат-содержащих кристаллоидных растворов. В ряде работ были рас-

смотрены отдельные вопросы применения различных по составу сбалансированных кристаллоидных растворов. Так, Ягудиной Р. И., Мурашко М. М., 2013 [85] был проведен фармакоэкономический анализ применения различных вариантов, сбалансированных кристаллоидных растворов, в том числе и ацетат-содержащих — Реамберин®, раствора Рингера, Плазма-Лит® и Стерофундин® у пациентов с острым перитонитом. Однако, проведенное исследование имеет ряд ограничений, связанных с методологией его проведения, для подтверждения исследовательской гипотезы в работе используется метод фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность», в рамках которого важная роль отводится оценке критериев эффективности. В работе Ягудиной Р. И., Мурашко М. М., 2013 [85] в качестве критерия эффективности было предложено использовать долю выживших пациентов с перитонитом, при этом в работе не приводится ссылок на использованную литературу, а также нет указания о том, что применение анализируемых препаратов обладает статистически достоверными отличиями.

С учетом широкой распространенности применения инфузионной терапии, ее значительного экономического бремени для системы здравоохранения, в настоящее время возникает высокая актуальность проведения клинико-экономических исследований, позволяющих разработать оптимальный подход к организации медицинской помощи пациентам.

Заключение

В ходе систематического обзора показали, что сбалансированный режим инфузионной терапии не нарушает физиологический водно-электролитный баланс и КОС, способствует сохранению гомеостаза, а также приводит к уменьшению объема интраоперационной кровопотери и степени почечной дисфункции. Использование ацетата в качестве буферного компонента оказывает положительное влияние на почечную и печеночную микроциркуляцию, не связано с развитием метаболического алкалоза, не приводит к значимым изменениям КОС и способствует сохранению содержания калия в сыворотке крови на прежнем уровне. При этом применение различных ацетат-содержащих сбалансированных кристаллоидных растворов обладает сопоставимыми показателями клинической эффективности.

Участие авторов: И. С. Крысанов — разработка концепции исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи; В. С. Крысанова — обзор литературы по теме, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; В. Ю. Ермакова — сбор и обработка материала.

Литература

1. Мальцев В.Д., Свиридов С.В. Интенсивная терапия. Руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: «Медицинское информационное агентство»; 2009: 712. ISBN 978-5-8948-1774-3
2. Сулайманова Ж.Д., Лазарев В.В. Кристаллоидные препараты в инфузионной терапии периперационного периода у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 9 (4): 99–107. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-4-99-107
3. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия: теория и практика. Киев: Книга плюс; 2004: 208. ISBN 966-7619-55-9
4. Решетников С.Г., Бабаянц А.В., Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р. Инфузионная терапия в периперационном периоде (обзор литературы). *Интенсивная терапия*. 2008; 1: 37 — 49.
5. Александрович Ю.С., Воронцова Н.Ю., Гребенников В.А., Диордиев А.В., Жиркова Ю.В., Кочкин В.С., Лазарев В.В., Лекманов А.У., Матинян Н.В., Пшениснов К.В., Степаненко С.М., Цыпин Л.Е., Шукун В.В., Хамин И.Г. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (2): 68–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84
6. Лихванцев В.В. Инфузионная терапия в периперационном периоде. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13 (5): 66–73. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-66-73
7. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрин Е.М., Огрызко Е.В., Магазейщикова Н.Г., Шелепова Е.А. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Основные показатели здравоохранения. Часть VI. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации; 2019: 49
8. Miller T.E., Bunke M., Nisbet P., Brudney C.S. Fluid resuscitation practice patterns in intensive care units of the USA: a cross-sectional survey of critical care physicians. *Perioper Med (Lond)*. 2016; 5: 15. DOI: 10.1186/s13741-016-0035-2. PMID: 27313844; PMCID: PMC4910257.
9. Соколенко Г.В., Базлов С.Б., Коровин А.Я. (ред.). Расчет и назначение инфузионно-трансфузионной терапии. Методические рекомендации. Краснодар: ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 2013: 22
10. Кравец О.В., Климуненко Е.Н. Базовые основы и принципы управляемой инфузионной терапии у больных с неотложной хирургической патологией органов брюшной полости. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 84 (5): 15–25. DOI: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109355
11. Wilkes N.J., Woolf R., Mutch M., Mallett S.V., Peachey T., Stephens R., Mythen M.G. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg*. 2001; 93 (4): 811–816. DOI: 10.1097/0000539-200110000-00003. PMID: 11574338
12. Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C., Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999; 90 (5): 1265–1270.
13. McFarlane C., Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia*. 1994; 49 (9): 779–781.
14. Ying W.Y., Win S.K. Choice of crystalloids in sepsis: a conundrum waiting to be solved. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (6): 121. DOI: 10.21037/atm.2016.02.09. PMCID: PMC4828735. PMID: 27127774
15. 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
16. Delpachitra M.R., Namachivayam S.P., Millar J., Delzoppo C., Butt 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.0000000000001170
17. Нассер М.М., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В. Сравнительный анализ применения сбалансированного и физиологического растворов в интраоперационной инфузионной терапии у новорожденных. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 9 (2): 41–49. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-2-41-49
18. Xue M., Zhang X., Liu F., Chang W., Xie J., Xu J., Yang Y., Qiu H. Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials. *Ann. Intensive Care*. 2019; 9: 30 DOI: 10.1186/s13613-019-0506-y. PMCID: PMC6374495. PMID: 30758680
19. Kumar L., Seetharaman M., Rajmohan N., Ramamurthi P., Rajan S., Varghese R. Metabolic profile in right lobe living donor hepatectomy: Comparison of lactated Ringer's solution and normal saline versus acetate based balanced salt solution — a pilot study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2016; 60 (10): 719–725. DOI: 10.4103/0019-5049.191669. PMCID: PMC5064695. PMID: 27761034
20. Hassan M.H., Wan Hassan W.M.N., Mohd Zaini R.H., Muhd Shukeri W.F.W., Abidin H.Z., Eu C.S. Balanced Fluid Versus Saline-Based Fluid in Post-operative Severe Traumatic Brain Injury Patients: Acid-Base and Electrolytes Assessment. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2017; 24 (5): 83–93. DOI: 10.21315/mjms2017.24.5.9. PMCID: PMC5772818. PMID: 29386975
21. Соколов А.С., Коршунов А.В., Рустамов В.С., Чернов А.Л. Лактат натрия — выбор для инфузионных растворов с резервной щелочностью. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 2 (81): 63–69. DOI: 10.22141/2224-0586.2.81.2017.99694
22. Матинян Н.В., Мартынов Л.А. Современные представления о стратегиях периперационной инфузионной терапии. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 6 (4): 111–117. DOI: 10.30946/psaic301
23. Соколов А.С., Никонов В.В., Курсов С.В., Фесков А.Э. Место сбалансированных инфузионных растворов на основе лактата натрия в современной инфузионной терапии. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 1 (80): 39–44. DOI: 10.22141/2224-0586.1.80.2017.94450

References

1. Malyshev V.D., Sviridov S.V. Intensive care. A guide for physicians. 2nd edition, revised and supplemented. M.: «Medical information Agency»; 2009: 712 [In Russ.]. ISBN 978-5-8948-1774-3
2. Sulaimanova Zh.D., Lazarev V.V. Crystalloid preparations in infusion therapy of the perioperative period in children. *Rossiiskij vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 9 (4): 99–107 [In Russ.]. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-4-99-107
3. Gumenyuk N.I., Kirkilevsky S.I. Infusion therapy: theory and practice. Kiev: Kniga plus; 2004: 208 [In Russ.]. ISBN 966-7619-55-9
4. Reshetnikov S.G., Babayants A.V., Protsenko D.N., Gelfand B.R. Infusion therapy in the perioperative period (literature review). *Intensivnaya terapiya*. 2008; 1: 37 — 49 [In Russ.].
5. Alexandrovich Yu. S., Vorontsova N. Yu., Grebennikov V. A., diordiev A. V., Zhirkova Yu. V., Kochkin V. S., Lazarev V. V., Lekmanov A. U., Matinyan N. V., Pshenishnov K. V., Stepanenko S. M., Tsylin L. E., Shchukin V. V., Khamin I. G. Recommendations for infusion-transfusion therapy in children during surgical operations. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 15 (2): 68–84 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84
6. Likhvantsev V.V. Infusion therapy in the perioperative period. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016; 13 (5): 66–73 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-66-73
7. Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogrzyko E.V., Magazeychikova N.G., Shelepova E.A. Resources and activities of medical health organizations. Key health indicators. Part VI. M.: Federal state budgetary institution TSNIIOZ of the Ministry of health of the Russian Federation; 2019: 49 [In Russ.].
8. Miller T.E., Bunke M., Nisbet P., Brudney C.S. Fluid resuscitation practice patterns in intensive care units of the USA: a cross-sectional survey of critical care physicians. *Perioper Med (Lond)*. 2016; 5: 15. DOI: 10.1186/s13741-016-0035-2. PMID: 27313844; PMCID: PMC4910257.
9. Sokolenko G. V., Bazlov S. B., Korovin A. Ya. (ed.). Calculation and appointment of infusion-transfusion therapy. Methodical recommendation. Krasnodar: Kuban state medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2013: 22 [In Russ.].
10. Kravets O.V., Kligunenko E.N. Basic principles and principles of controlled infusion therapy in patients with emergency surgical pathology of the abdominal cavity. *Meditina neotlozhnyh sostoyaniy*. 2017; 84 (5): 15–25 [In Russ.]. DOI: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109355
11. Wilkes N.J., Woolf R., Mutch M., Mallett S.V., Peachey T., Stephens R., Mythen M.G. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg*. 2001; 93 (4): 811–816. DOI: 10.1097/0000539-200110000-00003. PMID: 11574338
12. Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C., Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999; 90 (5): 1265–1270.
13. McFarlane C., Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia*. 1994; 49 (9): 779–781.
14. Ying W.Y., Win S.K. Choice of crystalloids in sepsis: a conundrum waiting to be solved. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (6): 121. DOI: 10.21037/atm.2016.02.09. PMCID: PMC4828735. PMID: 27127774
15. 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
16. Delpachitra M.R., Namachivayam S.P., Millar J., Delzoppo C., Butt 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.0000000000001170
17. Nasser M. M., Kucherov Yu. I., Zhirkova Yu. V. Comparative analysis of the use of balanced and saline solutions in intraoperative infusion therapy in newborns. *Rossiiskij vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 9 (2): 41–49 [In Russ.]. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-2-41-49
18. Xue M., Zhang X., Liu F., Chang W., Xie J., Xu J., Yang Y., Qiu H. Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials. *Ann. Intensive Care*. 2019; 9: 30 DOI: 10.1186/s13613-019-0506-y. PMCID: PMC6374495. PMID: 30758680
19. Kumar L., Seetharaman M., Rajmohan N., Ramamurthi P., Rajan S., Varghese R. Metabolic profile in right lobe living donor hepatectomy: Comparison of lactated Ringer's solution and normal saline versus acetate based balanced salt solution — a pilot study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2016; 60 (10): 719–725. DOI: 10.4103/0019-5049.191669. PMCID: PMC5064695. PMID: 27761034
20. Hassan M.H., Wan Hassan W.M.N., Mohd Zaini R.H., Muhd Shukeri W.F.W., Abidin H.Z., Eu C.S. Balanced Fluid Versus Saline-Based Fluid in Post-operative Severe Traumatic Brain Injury Patients: Acid-Base and Electrolytes Assessment. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2017; 24 (5): 83–93. DOI: 10.21315/mjms2017.24.5.9. PMCID: PMC5772818. PMID: 29386975
21. Sokolov A.S., Korshunov A.V., Rustamov V.S., Chernov A.L. Sodium Lactate—the choice for infusion solutions with reserve alkalinity. *Meditina-neotlozhnyh-sostoyaniy*. 2017; 2 (81): 63–69 [In Russ.]. DOI: 10.22141/2224-0586.2.81.2017.99694
22. Matinyan N.V., Martynov L.A. Modern ideas about strategies of perioperative infusion therapy. *Rossiiskij-vestnik-detskoy-khirurgii-anesteziologii-i-reanimatologii*. 2016; 6 (4): 111–117 [In Russ.]. DOI: 10.30946/psaic301
23. Sokolov A.S., Nikonov V.V., Kursov S.V., Feskov A.E. The Place of balanced infusion solutions based on sodium lactate in modern infu-

24. Shin W.J., Kim Y.K., Bang J.Y., Cho S.K., Han S.M., Hwang G.S. Lactate and liver function tests after living donor right hepatectomy: a comparison of solutions with and without lactate. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2011; 55 (5): 558-564. DOI: 10.1093/bja/aet487.
25. Nuraei N., Khajenouri R., Soleimani M., Dabbagh A. The effects of intraoperative normal saline versus lactated Ringer solution on clinical outcomes and laboratory findings in renal transplant patients. *Tehran. Univ. Med. J.* 2010; 68 (4): 243-249.
26. O'Malley C.M., Frumento R.J., Hardy M.A., Benvenisty A.I., Brentjens T.E., Mercer J.S., Bennett-Guerrero E. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9 % NaCl during renal transplantation. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (5): 1518-1524. DOI: 10.1213/01.ANE.0000150939.28904.81. PMID: 15845718
27. Khajavi M.R., Etezadi F., Moharari R.S., Meysamie A.P., Najafi A. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren. Fail.* 2008; 30 (5): 535-539. DOI: 10.4103/0019-5049.123332. PMID: 18569935
28. Hadimioglu N., Saadawy I., Saglam T., Ertug Z., Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (1): 264-249. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181732d64. PMID: 18635497
29. Aoki K., Yoshino A., Yoh K., Sekine K., Yamazaki M., Aikawa N. A comparison of Ringer's lactate and acetate solutions and resuscitative effects on splanchnic dysoxia in patients with extensive burns. *Burns.* 2010; 36 (7): 1080-1085. DOI: 10.1016/j.burns.2010.04.002. PMID: 20483542
30. Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Бангаров Р.Ю. Лактат-ацидоз в практике врача-анестезиолога-реаниматолога. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020; 17 (3): 95-100. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100
31. Сорокина Е.Ю. Рациональная инфузионная терапия как компонент периоперационной интенсивной терапии у больных хирургического профиля. *Медицина неотложных состояний.* 2013; 5 (52): 69-76
32. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 12.07.2020)
33. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плазма-Лит® 148 водный раствор [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 04.11.2020)
34. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стерофундин® изотонический [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 04.11.2020)
35. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ионостерил® [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 12.07.2019)
36. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов России» Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов. 2018
37. Клинические рекомендации. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 марта 2019 г. № 15-4/И/2-2535.
38. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C., McNally R., Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14 (1): 579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0. PMID: 25413154
39. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Мета-анализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2016; 1: 10-16.
40. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A., Boers M., Andersson N., Hamel C., Porter A.C., Tugwell P., Moher D., Bouter L.M. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007; 7 (1): 10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10. PMID: 17302989
41. Flodgren G., Eccles M.P., Shepperd S., Scott A., Parmelli E., Beyer F.R. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7: CD009255. DOI: 10.1002/14651858.CD009255. PMID: 21735443
42. Pollock M., Fernandes R.M., Hartling L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2017; 17 (1): 48. DOI: 10.1186/s12874-017-0325-5. PMID: 28335734
43. Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи. Приложение № 6: Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 12.06.2017 № 700, от 29.10.2018 № 1283, от 20.11.2018 № 1390)
44. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P.A., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
45. Hammond N.E., Bellomo R., Gallagher M., Gattas D., Glass P., Mackle D., Micallef S., Myburgh J., Saxena M., Taylor C., Young P., Finfer S. The Plasma-Lyte 148 v Saline (PLUS) study protocol: a multicentre, randomised controlled trial of the effect of intensive care fluid therapy on mortality. *Crit Care Resusc.* 2017; 19 (3): 239-246. PMID: 28866974
46. Reddy S.K., Bailey M.J., Beasley R.W., Bellomo R., Henderson S.J., Mackle D.M., McArthur C.J., Mehrtens J.E., Myburgh J.A., McGuinness S.P., Psirides A.J., Young P.J. A protocol for the 0.9% saline versus sion therapy. *Meditsina-neotlozhnyh-sostoyaniy.* 2017; 1 (80): 39-44 [In Russ.]. DOI: 10.22141/2224-0586.1.80.2017.94450
24. Shin W.J., Kim Y.K., Bang J.Y., Cho S.K., Han S.M., Hwang G.S. Lactate and liver function tests after living donor right hepatectomy: a comparison of solutions with and without lactate. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2011; 55 (5): 558-564. DOI: 10.1093/bja/aet487.
25. Nuraei N., Khajenouri R., Soleimani M., Dabbagh A. The effects of intraoperative normal saline versus lactated Ringer solution on clinical outcomes and laboratory findings in renal transplant patients. *Tehran. Univ. Med. J.* 2010; 68 (4): 243-249
26. O'Malley C.M., Frumento R.J., Hardy M.A., Benvenisty A.I., Brentjens T.E., Mercer J.S., Bennett-Guerrero E. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9 % NaCl during renal transplantation. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (5): 1518-1524. DOI: 10.1213/01.ANE.0000150939.28904.81. PMID: 15845718
27. Khajavi M.R., Etezadi F., Moharari R.S., Meysamie A.P., Najafi A. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren. Fail.* 2008; 30 (5): 535-539. DOI: 10.4103/0019-5049.123332. PMID: 18569935
28. Hadimioglu N., Saadawy I., Saglam T., Ertug Z., Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (1): 264-249. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181732d64. PMID: 18635497
29. Aoki K., Yoshino A., Yoh K., Sekine K., Yamazaki M., Aikawa N. A comparison of Ringer's lactate and acetate solutions and resuscitative effects on splanchnic dysoxia in patients with extensive burns. *Burns.* 2010; 36 (7): 1080-1085. DOI: 10.1016/j.burns.2010.04.002. PMID: 20483542
30. Skvortsov V.V., Skvortsova E.M., Bangarov R.Yu. Lactate acidosis in the practice of an anesthesiologist-resuscitator. *Vestnik-anesteziologii-i-reanimatologii.* 2020; 17 (3): 95-100 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100
31. Sorokina E.Yu. Rational infusion therapy as a component of perioperative intensive care in patients with surgical profile. *Meditsina-neotlozhnyh-sostoyaniy.* 2013; 5 (52): 69-76 [In Russ.]
32. State register of medicines [Электронный ресурс]: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 12.07.2020) [In Russ.]
33. Instructions for the use of a medicinal product Plasma-Lit® 148 aqueous solution for medical use [Electronic resource]: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed: 04.11.2020) [In Russ.]
34. Instructions for the use of a medicinal product Sterofundin® isotonic for medical use [Electronic resource]: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed: 04.11.2020) [In Russ.]
35. Instructions for use of medicinal product Yonosteril® for medical use [Electronic resource]: <http://grls.rosminzdrav.ru> (date accessed: 12.07.2019) [In Russ.]
36. Clinical guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation. All-Russian public organization «Federation of anesthesiologists and resuscitators of Russia» Principles of perioperative infusion therapy for adult patients. 2018 [In Russ.]
37. Clinical guidelines. Prevention, management algorithm, anesthesia and intensive care for postpartum bleeding. Letter No. 15-4/И/2-2535 of the Ministry of health of the Russian Federation dated March 26, 2019. [In Russ.]
38. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C., McNally R., Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14 (1): 579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0. PMID: 25413154
39. Rebrova O. Yu., Fedyaeva V. K. Meta-analyses and evaluation of their methodological quality. Russian version of the AMSTAR questionnaire. *Meditsinskie-tehnologii. Otsenka i vybor.* 2016; 1: 10-16. [In Russ.]
40. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A., Boers M., Andersson N., Hamel C., Porter A.C., Tugwell P., Moher D., Bouter L.M. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007; 7 (1): 10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10. PMID: 17302989
41. Flodgren G., Eccles M.P., Shepperd S., Scott A., Parmelli E., Beyer F.R. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7: CD009255. DOI: 10.1002/14651858.CD009255. PMID: 21735443
42. Pollock M., Fernandes R. M., Hartling L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2017; 17 (1): 48. DOI: 10.1186/s12874-017-0325-5. PMID: 28335734
43. On the approval of the Rules for forming lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines required for medical care. Appendix No. 6: Decree Of the government of the Russian Federation No. 871 of 28.08.2014 (as amended). Resolutions of the Government of the Russian Federation No. 700 of 12.06.2017, No. 1283 of 29.10.2018, and No. 1390 of 20.11.2018 [In Russ.]
44. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P.A., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
45. Hammond N.E., Bellomo R., Gallagher M., Gattas D., Glass P., Mackle D., Micallef S., Myburgh J., Saxena M., Taylor C., Young P., Finfer S. The Plasma-Lyte 148 v Saline (PLUS) study protocol: a multicentre, randomised controlled trial of the effect of intensive care fluid therapy on mortality. *Crit Care Resusc.* 2017; 19 (3): 239-246. PMID: 28866974
46. Reddy S.K., Bailey M.J., Beasley R.W., Bellomo R., Henderson S.J., Mackle D.M., McArthur C.J., Mehrtens J.E., Myburgh J.A., McGuinness S.P., Psirides A.J., Young P.J. A protocol for the 0.9% saline versus

- Plasma-Lyte 148 for intensive care fluid therapy (SPLIT) study. *Crit Care Resusc.* 2014; 16 (4): 274-279. PMID: 25437221.
47. Pfortmueller C.A., Funk G.-C., Reiterer C., Zotti O., Kabon B., Fleischmann E., Lindner G. Fluid management in patients undergoing major abdominal surgery — influence of 0.9% saline versus an acetate buffered balanced infusate on the necessity of cardiocirculatory support: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Intensive Care Medicine Experimental.* 2017, 5 (Suppl 2): 0939. DOI: 10.1186/s40635-017-0151-4
 48. Ellekjaer K.L., Jensen M.M., Perner A., Møller M.H. Lactate versus acetate buffered crystalloid solutions: Protocol for a scoping review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019; 63 (4): 537-539. DOI: 10.1111/aas.13311. PMID: 30623415. Epub 2019 Jan 9.
 49. Pfortmueller C., Faeh L., Müller M., Eberle B., Jenni H., Zante B., Prazak J., Englberger L., Takala J., Jakob S.M. Acetate versus lactate buffered balanced infusates on hemodynamic stability in patients undergoing cardiac surgery—a randomized controlled double-blind trial. *Journal of the intensive care society.* 2019; 20 (2): 4-6. DOI: 10.1177/1751143719835452
 50. Pfortmueller C.A., Faeh L., Müller M., Eberle B., Jenni H., Zante B., Prazak J., Englberger L., Takala J., Jakob S.M. Fluid management in patients undergoing cardiac surgery: effects of an acetate — versus lactate-buffered balanced infusion solution on hemodynamic stability (HEMACETAT). *Crit Care.* 2019; 23 (1): 159. DOI: 10.1186/s13054-019-2423-8. PMID: 31060591; PMCID: PMC6503387.
 51. Weinberg L., Chiam E., Hooper J., Liskaser F., Hawkins A.K., Massie D., Ellis A., Tan C.O., Story D., Bellomo R. Plasma-Lyte 148 vs. Hartmann's solution for cardiopulmonary bypass pump prime: a prospective double-blind randomized trial. *Perfusion.* 2018; 33 (4): 310-319. DOI: 10.1177/0267659117742479. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29144182.
 52. Burdett E., Dushianthan A., Bennett-Guerrero E., Cro S., Gan T.J., Grocott M.P., James M.F., Mythen M.G., O'Malley C.M., Roche A.M., Rowan K. Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12; 12: CD004089. DOI: 10.1002/14651858.CD004089.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 21; 9: CD004089. PMID: 23235602.
 53. Bampoe S., Odor P.M., Dushianthan A., Bennett-Guerrero E., Cro S., Gan T.J., Grocott M.P., James M.F., Mythen M.G., O'Malley C.M., Roche A.M., Rowan K., Burdett E. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 9 (9): CD004089. DOI: 10.1002/14651858.CD004089.pub3. PMID: 28933805; PMCID: PMC6483610.
 54. Pfortmueller C.A., Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: current knowledge, a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 35: 96-104. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.05.006. PMID: 27481742
 55. Pfortmueller C.A., Funk G. C., Reiterer C., Schrott A., Zotti O., Kabon B., Fleischmann E., Lindner G. Normal saline versus a balanced crystalloid for goal-directed perioperative fluid therapy in major abdominal surgery: a double-blind randomised controlled study. *Br J Anaesth.* 2018; 120 (2): 274-283. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.088. PMID: 29406176
 56. Potura E., Lindner G., Biesenbach P., Funk G. C., Reiterer C., Kabon B., Schwarz C., Druml W., Fleischmann E. An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9% saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2015; 120 (1): 123-129. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000419. PMID: 25185593
 57. Pfortmueller C., Funk G. C., Potura E., Reiterer C., Luf F., Kabon B., Druml W., Fleischmann E., Lindner G. Acetate-buffered crystalloid infusate versus infusion of 0.9% saline and hemodynamic stability in patients undergoing renal transplantation: Prospective, randomized, controlled trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2017; 129 (17-18): 598-604. DOI: 10.1007/s00508-017-1180-4. PMID: 28255797
 58. Казанцев Д.А., Попов А.С., Сtryгин А.В., Морковин Е.И., Толкачев Б.Е. Опыт клинического применения сбалансированного кристаллоидного раствора Йоностерил при плановых хирургических вмешательствах на брюшной полости. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2019; 69 (1): 16-22. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-1 (69)-16-22
 59. Казанцев Д.А., Попов А.С., Сtryгин А.В., Морковин Е.И., Толкачев Б.Е. Влияние ацетат-содержащих кристаллоидных растворов на кислотно-основное состояние и гемодинамические параметры при проведении абдоминальных хирургических вмешательств: ретроспективное когортное исследование. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2018; 4: 28-32
 60. Choudhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-lyte (R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012; 256 (1): 18-24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256be72. PMID: 22580944
 61. Hahn R.G., Nyberg Isacson M., Fagerstrom T., Rosvall J., Nyman C.R. Isotonic saline in elderly men: an open-labelled controlled infusion study of electrolyte balance, urine flow and kidney function. *Anaesthesia* 2016; 71 (2): 155-62. DOI: 10.1111/anae.13301. PMID: 26669730
 62. Zhou F., Peng Z.Y., Bishop J.V., Cove M.E., Singbartl K., Kellum J.A. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42 (4): e270-8. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000145. PMID: 24335444. PMCID: PMC4143135
 63. Almac E., Aksu U., Bezemer R., Jong W., Kandil A., Yuruk K., Demirci-Tansel C., Ince C. The acute effects of acetate-balanced colloid and crystalloid resuscitation on renal oxygenation in a rat model of hemorrhagic shock. *Resuscitation.* 2012; 83 (9): 1166-72. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.02.011. PMID: 22353638
 64. Kim S.Y., Huh K.H., Lee J.R., Kim S.H., Jeong S.H., Choi Y.S. Comparison of the effects of normal saline versus plasmalyte on acid-base balance during living donor kidney transplantation using the Stew-
 - Plasma-Lyte 148 for intensive care fluid therapy (SPLIT) study. *Crit Care Resusc.* 2014; 16 (4): 274-279. PMID: 25437221.
 47. Pfortmueller C.A., Funk G.-C., Reiterer C., Zotti O., Kabon B., Fleischmann E., Lindner G. Fluid management in patients undergoing major abdominal surgery — influence of 0.9% saline versus an acetate buffered balanced infusate on the necessity of cardiocirculatory support: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Intensive Care Medicine Experimental.* 2017, 5 (Suppl 2): 0939. DOI: 10.1186/s40635-017-0151-4
 48. Ellekjaer K.L., Jensen M.M., Perner A., Møller M.H. Lactate versus acetate buffered crystalloid solutions: Protocol for a scoping review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019; 63 (4): 537-539. DOI: 10.1111/aas.13311. PMID: 30623415. Epub 2019 Jan 9.
 49. Pfortmueller C., Faeh L., Müller M., Eberle B., Jenni H., Zante B., Prazak J., Englberger L., Takala J., Jakob S.M. Acetate versus lactate buffered balanced infusates on hemodynamic stability in patients undergoing cardiac surgery—a randomized controlled double-blind trial. *Journal of the intensive care society.* 2019; 20 (2): 4-6. DOI: 10.1177/1751143719835452
 50. Pfortmueller C.A., Faeh L., Müller M., Eberle B., Jenni H., Zante B., Prazak J., Englberger L., Takala J., Jakob S.M. Fluid management in patients undergoing cardiac surgery: effects of an acetate — versus lactate-buffered balanced infusion solution on hemodynamic stability (HEMACETAT). *Crit Care.* 2019; 23 (1): 159. DOI: 10.1186/s13054-019-2423-8. PMID: 31060591; PMCID: PMC6503387.
 51. Weinberg L., Chiam E., Hooper J., Liskaser F., Hawkins A.K., Massie D., Ellis A., Tan C.O., Story D., Bellomo R. Plasma-Lyte 148 vs. Hartmann's solution for cardiopulmonary bypass pump prime: a prospective double-blind randomized trial. *Perfusion.* 2018; 33 (4): 310-319. DOI: 10.1177/0267659117742479. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29144182.
 52. Burdett E., Dushianthan A., Bennett-Guerrero E., Cro S., Gan T.J., Grocott M.P., James M.F., Mythen M.G., O'Malley C.M., Roche A.M., Rowan K. Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12; 12: CD004089. DOI: 10.1002/14651858.CD004089.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 21; 9: CD004089. PMID: 23235602.
 53. Bampoe S., Odor P.M., Dushianthan A., Bennett-Guerrero E., Cro S., Gan T.J., Grocott M.P., James M.F., Mythen M.G., O'Malley C.M., Roche A.M., Rowan K., Burdett E. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 9 (9): CD004089. DOI: 10.1002/14651858.CD004089.pub3. PMID: 28933805; PMCID: PMC6483610.
 54. Pfortmueller C.A., Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: current knowledge, a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 35: 96-104. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.05.006. PMID: 27481742
 55. Pfortmueller C.A., Funk G. C., Reiterer C., Schrott A., Zotti O., Kabon B., Fleischmann E., Lindner G. Normal saline versus a balanced crystalloid for goal-directed perioperative fluid therapy in major abdominal surgery: a double-blind randomised controlled study. *Br J Anaesth.* 2018; 120 (2): 274-283. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.088. PMID: 29406176
 56. Potura E., Lindner G., Biesenbach P., Funk G. C., Reiterer C., Kabon B., Schwarz C., Druml W., Fleischmann E. An acetate-buffered balanced crystalloid versus 0.9% saline in patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2015; 120 (1): 123-129. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000419. PMID: 25185593
 57. Pfortmueller C., Funk G. C., Potura E., Reiterer C., Luf F., Kabon B., Druml W., Fleischmann E., Lindner G. Acetate-buffered crystalloid infusate versus infusion of 0.9% saline and hemodynamic stability in patients undergoing renal transplantation: Prospective, randomized, controlled trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2017; 129 (17-18): 598-604. DOI: 10.1007/s00508-017-1180-4. PMID: 28255797
 58. Kazantsev D.A., Popov A.S., Strygin A.V., Morkovin E.I., Tolkahev B.E. Experience of clinical application of balanced crystalloid solution of Yonos-teril in planned surgical interventions on the abdominal cavity. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2019; 69 (1): 16-22 [In Russ.]. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-1 (69)-16-22
 59. Kazantsev D.A., Popov A.S., Strygin A.V., Morkovin E.I., Tolkahev B.E. Influence of acetate-containing crystalloid solutions on acid-base state and hemodynamic parameters during abdominal surgery: a retrospective cohort study. *Volgogradskij nauchno meditsinskij zhurnal.* 2018; 4: 28-32 [In Russ.].
 60. Choudhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-lyte (R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012; 256 (1): 18-24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256be72. PMID: 22580944
 61. Hahn R.G., Nyberg Isacson M., Fagerstrom T., Rosvall J., Nyman C.R. Isotonic saline in elderly men: an open-labelled controlled infusion study of electrolyte balance, urine flow and kidney function. *Anaesthesia* 2016; 71 (2): 155-62. DOI: 10.1111/anae.13301. PMID: 26669730
 62. Zhou F., Peng Z.Y., Bishop J.V., Cove M.E., Singbartl K., Kellum J.A. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42 (4): e270-8. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000145. PMID: 24335444. PMCID: PMC4143135
 63. Almac E., Aksu U., Bezemer R., Jong W., Kandil A., Yuruk K., Demirci-Tansel C., Ince C. The acute effects of acetate-balanced colloid and crystalloid resuscitation on renal oxygenation in a rat model of hemorrhagic shock. *Resuscitation.* 2012; 83 (9): 1166-72. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.02.011. PMID: 22353638
 64. Kim S.Y., Huh K.H., Lee J.R., Kim S.H., Jeong S.H., Choi Y.S. Comparison of the effects of normal saline versus plasmalyte on acid-base bal-

- art and base excess methods. *Transplant Proc* 2013; 45 (6): 2191–2196. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.124
65. Hasman H., Cinar O., Uzun A., Cevik E., Jay L., Comert B. A randomized clinical trial comparing the effect of rapidly infused crystalloids on acid-base status in dehydrated patients in the emergency department. *Int J Med Sci* 2012; 9 (1): 59–64. DOI: 10.7150/ijms.9.59.
 66. Shimada Y., Kitamura A., Nakanishi K., Hongo T., Kim C., Sakamoto A. Effect of bicarbonated Ringer's solution on the acid-base balance in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *J Nippon Med Sch* 2005; 72 (6): 364–369. DOI: 10.1272/jnms.72.364
 67. Rohrig R., Wegewitz C., Lendemans S., Petrat F., de Groot H. Superiority of acetate compared with lactate in a rodent model of severe hemorrhagic shock. *J Surg Res* 2014; 186 (1): 338–345. DOI: 10.1016/j.jss.2013.09.005
 68. Keibl C., Sipos W., Ponschab M., Schlimp C.J. Blood biochemical changes in pigs after infusion with acetate-buffered or lactate-buffered crystalloid solutions. *Lab Anim* 2015; 44 (7): 268–73. DOI: 10.1038/labana.739
 69. Young J.B., Utter G.H., Schermer C.R., Galante J.M., Phan H.H., Yang Y., Anderson B.A., Scherer L.A. Saline versus plasma-lyte a in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg* 2014; 259 (2): 255–262. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318295feba. PMID: 23732264.
 70. Voigtsberger S., Urner M., Hasler M., Roth Z'Graggen B., Booy C., Spahn D.R., Beck-Schimmer B. Modulation of early inflammatory response by different balanced and non-balanced colloids and crystalloids in a rodent model of endotoxemia. *PLoS One* 2014; 9 (4), e93863. DOI: 10.1371/journal.pone.0093863
 71. Schick M.A., Isbary J.T., Stueber T., Brugger J., Stumpner J., Schlegel N., Roewer N., Eichelbroenner O., Wunder C. Effects of crystalloids and colloids on liver and intestine microcirculation and function in cecal ligation and puncture induced septic rodents. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 179. DOI: 10.1186/1471-230X-12-179
 72. Hofmann-Kiefer K.F., Chappell D., Kammerer T., Jacob M., Paptistella M., Conzen P., Rehm M. Influence of an acetate — and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study. *Eur J Med Res* 2012; 17: 21. DOI: 10.1186/2047-783X-17-21. PMID: 22769740. PMCID: PMC3479046.
 73. Noritomi D.T., Pereira A.J., Bugano D.D., Rehder P.S., Silva E. Impact of plasma-lyte pH 7.4 on acid-base status and hemodynamics in a model of controlled hemorrhagic shock. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66 (11): 1969–1974. DOI: 10.1590/S1807-59322011001100019
 74. Conahan S.T., Dupre A., Giaimo M.E., Fowler C.A., Torres C.S., Miller H.I. Resuscitation fluid composition and myocardial performance during burn shock. *Circ Shock* 1987; 23 (1): 37–49. PMID: 3690812
 75. Zausig Y.A., Chappell D., Becker B.F., Potschka D., Busse H., Nixdorf K., Bitzinger D., Jacob B., Jacob M. The impact of crystalloidal and colloidal infusion preparations on coronary vascular integrity, interstitial oedema and cardiac performance in isolated hearts. *Crit Care* 2013; 17 (5): R203. DOI: 10.1186/cc12898
 76. Song J.W., Shim J.K., Kim N.Y., Jang J., Kwak Y.L. The effect of 0.9% saline versus plasmalyte on coagulation in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized controlled trial. *Int J Surg* 2015; 20: 128–134. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.065
 77. Story D.A., Lees L., Weinberg L., Teoh S.Y., Lee K.J., Velissaris S., Bellomo R., Wilson S.J. Cognitive changes after saline or plasmalyte infusion in healthy volunteers: a multiple blinded, randomized, cross-over trial. *Anesthesiology* 2013; 119 (3): 569–575. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829416ba. PMID: 23598288.
 78. Kashimoto S., Narumi Y., Matsukawa T., Oguchi T., Kumazawa T. Comparative effects of Ringer's acetate and lactate solutions on intraoperative central and peripheral temperatures. *J Clin Anesth* 1998; 10 (1): 23–27. DOI: 10.1016/S0952-8180 (97)00219-5
 79. Gille J., Klezcewski B., Malcharek M., Raff T., Mogk M., Sablotzki A., Taha H. Safety of resuscitation with Ringer's acetate solution in severe burn (VolTRAB) an observational trial. *Burns* 2014; 40 (5): 871–880. DOI: 10.1016/j.burns.2013.11.021. PMID: 24342121. Epub 2013 Dec 15.
 80. Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Scherer L.A., Duan M., Schermer C.R., Kellum J.A. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma-lyte. *Ann Surg* 2012; 255 (5): 821–9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825074f5. PMID: 22470070.
 81. Young P., Bailey M., Beasley R., Henderson S., Mackle D., McArthur C., McGuinness S., Mehrrens J., Myburgh J., Psirides A., Reddy S., Bellomo R.; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314 (16): 1701–1710. DOI: 10.1001/jama.2015.12334.
 82. Traverso L.W., Lee W.P., Langford M.J. Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: I. Crystalloid solutions. *J Trauma* 1986; 26 (2): 168–175. DOI: 10.1097/00005373-198602000-00014. PMID: 3080602
 83. Стуканов М.М., Лукач В.Н., Гириш А.О., Юдакова Т.Н., Мамонтов В.В., Максимов В.В. Оценка параметров гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного баланса у больных в состоянии геморрагического шока при использовании различных вариантов инфузионной терапии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 5: 51–55
 84. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год». Москва. [Электронный ресурс] Ссылка для доступа: <http://government.ru/docs/38100/> (дата последнего обращения 04.11.2020 г.)
 85. Ягудина Р.И., Мурашко М.М. Фармакоэкономический анализ инфузионной терапии в лечении пациентов с перитонитом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013; 6 (4): 21–25.
 86. Hasman H., Cinar O., Uzun A., Cevik E., Jay L., Comert B. A randomized clinical trial comparing the effect of rapidly infused crystalloids on acid-base status in dehydrated patients in the emergency department. *Int J Med Sci* 2012; 9 (1): 59–64. DOI: 10.7150/ijms.9.59.
 87. Shimada Y., Kitamura A., Nakanishi K., Hongo T., Kim C., Sakamoto A. Effect of bicarbonated Ringer's solution on the acid-base balance in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *J Nippon Med Sch* 2005; 72 (6): 364–369. DOI: 10.1272/jnms.72.364
 88. Rohrig R., Wegewitz C., Lendemans S., Petrat F., de Groot H. Superiority of acetate compared with lactate in a rodent model of severe hemorrhagic shock. *J Surg Res* 2014; 186 (1): 338–345. DOI: 10.1016/j.jss.2013.09.005
 89. Keibl C., Sipos W., Ponschab M., Schlimp C.J. Blood biochemical changes in pigs after infusion with acetate-buffered or lactate-buffered crystalloid solutions. *Lab Anim* 2015; 44 (7): 268–73. DOI: 10.1038/labana.739
 90. Young J.B., Utter G.H., Schermer C.R., Galante J.M., Phan H.H., Yang Y., Anderson B.A., Scherer L.A. Saline versus plasma-lyte a in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg* 2014; 259 (2): 255–262. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318295feba. PMID: 23732264.
 91. Voigtsberger S., Urner M., Hasler M., Roth Z'Graggen B., Booy C., Spahn D.R., Beck-Schimmer B. Modulation of early inflammatory response by different balanced and non-balanced colloids and crystalloids in a rodent model of endotoxemia. *PLoS One* 2014; 9 (4), e93863. DOI: 10.1371/journal.pone.0093863
 92. Schick M.A., Isbary J.T., Stueber T., Brugger J., Stumpner J., Schlegel N., Roewer N., Eichelbroenner O., Wunder C. Effects of crystalloids and colloids on liver and intestine microcirculation and function in cecal ligation and puncture induced septic rodents. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 179. DOI: 10.1186/1471-230X-12-179
 93. Hofmann-Kiefer K.F., Chappell D., Kammerer T., Jacob M., Paptistella M., Conzen P., Rehm M. Influence of an acetate — and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study. *Eur J Med Res* 2012; 17: 21. DOI: 10.1186/2047-783X-17-21. PMID: 22769740. PMCID: PMC3479046.
 94. Noritomi D.T., Pereira A.J., Bugano D.D., Rehder P.S., Silva E. Impact of plasma-lyte pH 7.4 on acid-base status and hemodynamics in a model of controlled hemorrhagic shock. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66 (11): 1969–1974. DOI: 10.1590/S1807-59322011001100019
 95. Conahan S.T., Dupre A., Giaimo M.E., Fowler C.A., Torres C.S., Miller H.I. Resuscitation fluid composition and myocardial performance during burn shock. *Circ Shock* 1987; 23 (1): 37–49. PMID: 3690812
 96. Zausig Y.A., Chappell D., Becker B.F., Potschka D., Busse H., Nixdorf K., Bitzinger D., Jacob B., Jacob M. The impact of crystalloidal and colloidal infusion preparations on coronary vascular integrity, interstitial oedema and cardiac performance in isolated hearts. *Crit Care* 2013; 17 (5): R203. DOI: 10.1186/cc12898
 97. Song J.W., Shim J.K., Kim N.Y., Jang J., Kwak Y.L. The effect of 0.9% saline versus plasmalyte on coagulation in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized controlled trial. *Int J Surg* 2015; 20: 128–134. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.065
 98. Story D.A., Lees L., Weinberg L., Teoh S.Y., Lee K.J., Velissaris S., Bellomo R., Wilson S.J. Cognitive changes after saline or plasmalyte infusion in healthy volunteers: a multiple blinded, randomized, cross-over trial. *Anesthesiology* 2013; 119 (3): 569–575. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829416ba. PMID: 23598288.
 99. Kashimoto S., Narumi Y., Matsukawa T., Oguchi T., Kumazawa T. Comparative effects of Ringer's acetate and lactate solutions on intraoperative central and peripheral temperatures. *J Clin Anesth* 1998; 10 (1): 23–27. DOI: 10.1016/S0952-8180 (97)00219-5
 100. Gille J., Klezcewski B., Malcharek M., Raff T., Mogk M., Sablotzki A., Taha H. Safety of resuscitation with Ringer's acetate solution in severe burn (VolTRAB) an observational trial. *Burns* 2014; 40 (5): 871–880. DOI: 10.1016/j.burns.2013.11.021. PMID: 24342121. Epub 2013 Dec 15.
 101. Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Scherer L.A., Duan M., Schermer C.R., Kellum J.A. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma-lyte. *Ann Surg* 2012; 255 (5): 821–9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825074f5. PMID: 22470070.
 102. Young P., Bailey M., Beasley R., Henderson S., Mackle D., McArthur C., McGuinness S., Mehrrens J., Myburgh J., Psirides A., Reddy S., Bellomo R.; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314 (16): 1701–1710. DOI: 10.1001/jama.2015.12334.
 103. Traverso L.W., Lee W.P., Langford M.J. Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: I. Crystalloid solutions. *J Trauma* 1986; 26 (2): 168–175. DOI: 10.1097/00005373-198602000-00014. PMID: 3080602
 104. Стуканов М.М., Лукач В.Н., Гириш А.О., Юдакова Т.Н., Мамонтов В.В., Максимов В.В. Оценка параметров гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного баланса у больных в состоянии геморрагического шока при использовании различных вариантов инфузионной терапии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 5: 51–55
 105. Decree of the Government of the Russian Federation No. 2406-R of October 12, 2019 «On the approval of the list of vital and essential medicines for medical use for 2020». Moscow. [Electronic resource] Access link: <http://government.ru/docs/38100/> (last accessed 04.11.2020) [In Russ.].
 106. Yagudina R.I., Murashko M.M. Pharmacoeconomic analysis of infusion therapy in the treatment of patients with peritonitis. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2013; 6 (4): 21–25. [In Russ.].

Поступила 16.06.20

Received 16.06.20

Памяти Толовой Светланы Валерияновны In Memory of Svetlana V. Tolova

5 ноября 2020 года на 93-м году ушла из жизни Светлана Валериановна Толова – известный ученый и замечательный человек. Старейший сотрудник НИИ общей реаниматологии, она стояла у истоков зарождения науки реаниматологии, была верным соратником Владимира Александровича Неговского.

Светлана Валериановна родилась в городе Юрьевец Ивановской области 25 февраля 1928 года. В 1951 году окончила 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова по специальности врач-лечебник. С 1951 по 1956 год работала в г. Караганде, сначала врачом-терапевтом в областной больнице, затем ассистентом кафедры нормальной физиологии Карагандинского медицинского института. После возвращения в Москву С. В. Толова работала в физиологической группе при АМН СССР, руководимой чл.-корр. АМН СССР проф. А. И. Смирновым. В 1961 году она была приглашена в Лабораторию экспериментальной физиологии по оживлению организма при АМН, возглавляемую В. А. Неговским, где много лет успешно работала под руководством профессора Александра Марковича Гурвича. С. В. Толова изучала проблемы искусственной вентиляции легких, искусственного кровообращения, исследовала постреанимационные нарушения функций центральной нервной системы, была соавтором изобретения «Устройство для регулирования сердечно-сосудистой деятельности». В 1968 году С. В. Толова защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Структура дыхательного акта при умирании и оживлении организма». С. В. Толова — автор 60 печатных работ по физиологии и патофизиологии внешнего дыхания и кровообращения, общим вопросам реаниматологии.

На протяжении многих лет Светлана Валериановна успешно совмещала научную работу с педагогической деятельностью (читала лекции слушателям Центрального Института Усовершенствования (ЦИУ) врачей, помогала молодым ученым института), редакционной работой (принимала участие в составлении и редактировании 2-го и 3-го издания «Основ реаниматологии»), а также участвовала в осуществлении международного сотрудничества.

В середине 80-х годов С. В. Толова перешла в научно-организационный отдел Института. И здесь она оказалась незаменимым сотрудником, принимала участие в организации и проведении конференций и симпозиумов, выполняла работу по редактированию сборников работ сотрудников Института, тезисов и сборников докладов между-



народных конференций и симпозиумов по вопросам экспериментальной и клинической реаниматологии. Благодаря усилиям Светланы Валериановны был создан и сохранен архив Института общей реаниматологии им. В. А. Неговского.

Светлану Валериановну отличало необыкновенное трудолюбие, ответственность, инициативность, преданность к своему делу. Она пользовалась заслуженным уважением и любовью всех, кто ее окружал, и тех, кто с ней работал, не только за высокий профессионализм, но и за свои необыкновенные человеческие качества — чуткость, отзывчивость, доброту, интеллигентность.

Светлана Валериановна была удивительным, духовно очень сильным человеком. Ей пришлось перенести несколько тяжелых операций, но она мужественно боролась с недугами. До конца своих дней Светлана Валериановна сохраняла огромный интерес к жизни, к успехам своих бывших коллег и к научной деятельности института, за который она всем сердцем переживала. Светлана Валериановна была очень светлым, достойным человеком. Она навсегда останется в нашей памяти.

Редакция журнала «Общая реаниматология», коллектив Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ РР, друзья и коллеги Светланы Валериановны — Молчанов И. В., Болякина Г. К., Аврущенко М. Ш., Власенко А. В., Братищев И. В., Ивлева В. В., Каменская В. Н., Ананьева С. К., Трубина И. Е., Кирсанова А. К., Новодержкина И. С., Васильева Т. Н., Василенко Н. И., Заплаткина А. И. — выражают искренние соболезнования родным и близким Светланы Валериановны и скорбят вместе с ними.



Ионостерил

Калия ацетат + Кальция ацетат + Магния ацетат + Натрия ацетат + Натрия хлорид

Сбалансированный водно-электролитный
раствор для инфузий



- Содержит ионы в физиологически оптимальном соотношении, приближенном к плазме крови¹
- Является изотоничным²
- Содержание ацетата обеспечивает антиацидотический эффект²

ООО «Фрезениус Каби»
125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Т.: (495) 988-4578, Ф.: (495) 988-4579
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com
www.fresenius-kabi.ru

1. Гусейнов А.З., Киреев С.С. «Основы инфузионной терапии. Парентеральное и энтеральное питание». Монография. Санкт-Петербург – Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. 2. Казанцев Д.А. «Опыт клинического применения сбалансированного кристаллоидного раствора Ионостерил при плановых хирургических вмешательствах на брюшной полости». Вестник БолГМУ. Выпуск 1 (69) 2019.



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

Представленный материал предназначен исключительно для Специалистов Здравоохранения, не может использоваться иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении указанной в материале Продукции Компании. Продукция, указанная в данном материале, является лекарственным средством, имеет противопоказания к применению и использованию. Перед употреблением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.