



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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 17

Volume 17

№ 1

Москва
Moscow
2021



Поздравление от имени ФНКЦ РР и редакции журнала «Общая реаниматология»

Поздравляем с 90-летием профессора Анатолия Петровича Зильбера — одного из основоположников советской и российской анестезиологии-реаниматологии, заведующего курсом критической и респираторной медицины Медицинского института Петрозаводского государственного университета, заслуженного деятеля науки РСФСР (1989), почетного работника высшего профессионального образования Российской Федерации, народного врача Республики Карелия, кавалера орденов Дружбы и Почета.

Желаем здоровья и творческого долголетия!

Поздравление Президента Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Профессор Анатолий Петрович Зильбер (к 90-летию со дня рождения)

В феврале 2021 года исполняется девяносто лет одному из патриархов советской и российской анестезиологии-реаниматологии, одному из самых активных и разносторонних исследователей, преподавателей и просветителей в отечественной медицине.

Анатолий Петрович родился 13 февраля 1931 года на днепровском острове Хортица. Детство его прошло частью на Украине, в Запорожье, а после эвакуации — в столице Узбекистана Ташкенте, где в 1948 году он с золотой медалью окончил десятилетку. Приехав поступать в Ленинградский политехнический институт на специальность «Ядерная физика», абитуриент Зильбер потерпел неудачу — по независящим от него обстоятельствам политической конъюнктуры того времени. И тогда его выбором стал Первый ленинградский медицинский институт им. И. П. Павлова. Здесь на V курсе произошла поистине судьбоносная

встреча с молодым ассистентом кафедры госпитальной хирургии Владимиром Львовичем Ваневским (1920–2005), который ненадолго перешел тогда от Н. Н. Петрова к Ф. Г. Углову по тем же причинам, что не позволили Анатолию Петровичу стать физиком-ядерщиком. Студент Зильбер очень заинтересовался наркозом, Владимир Львович дал ему подышать закисью азота и, как он рассказывал много лет спустя, успел вовремя подхватить. Было ли это отправной точкой Зильбера-анестезиолога, сейчас сказать трудно — но симпатия и дружба между ними навсегда остались для обоих в числе самых стойких взаимных привязанностей. ...

К. М. Лебединский, д. м. н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии им. В. Л. Ваневского СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. н. с. ФНКЦ РР, Президент Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Продолжение полной авторской версии — на www.reanimatology.com в разделе «О журнале», персоналии, биографии. Контент доступен до 31.12.2021.

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

- 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», Москва, Россия



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

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
Since 2005

- 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, Moscow, Russia

Издатель:

Publisher:

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

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and 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 L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)

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

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

Arkady M. GOLUBEV, MD, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and 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: 20.02.2021

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: 20.02.2021

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

Пожилые люди и дети — не единственные жертвы обструкции дыхательных путей инородными предметами в Италии (Национальное исследование на основе анализа СМИ)
Дж. Ландони, Т. Сквизцато,
А. Г. Яворовский, А. Зангрилло, С. Сильветти

4 Elderly and Children Are Not The Only Victims of Foreign Body Airway Obstruction in Italy (A National Media-Based Survey)
Giovanni Landoni, Tommaso Scquizzato, Andrey G. Yavorovskiy, Alberto Zangrillo, Simona Silveti

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

CLINICAL STUDIES AND PRACTICE

Возможности мониторинга вариабельности ритма сердца для дозирования дексметомидина у пациентов нейрореанимационного профиля
Ю. Ю. Кирячков, М. В. Петрова,
Б. Г. Муслимов, О. В. Гриднев

16 Using Heart Rate Variability Monitoring for Dexmedetomidine Dosing in Neurointensive Care Patients
Yuri Yu. Kiryachkov, Marina V. Petrova, Bagautdin G. Muslimov, Oleg V. Gridnev

Прогнозирование возможности питания в тонкую кишку у больных с распространенным вторичным перитонитом
О. Г. Сивков

27 Predicting The Feasibility of Small Bowel Feeding in Patients With Generalized Secondary Peritonitis
Oleg G. Sivkov

Патогенетическое и прогностическое значение тромбоцитопении у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей
Н. Б. Серебряная, И. В. Авдошин, О. Б. Чернышев,
М. А. Шатиль, Н. А. Бубнова

34 Pathogenetic and Prognostic Significance of Thrombocytopenia in Patients With Necrotizing Soft Tissue Infections
Natalia B. Serebryanaya, Ivan V. Avdoshin, Oleg B. Chernyshev, Mikhail A. Shatil, Natalia A. Bubnova

Предварительные результаты включения меглюмина натрия сукцината в состав лечения пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени
А. Л. Коваленко, Д. М. Ризаханов, С. А. Парфенов,
А. Ю. Яковлев, И. С. Симутис, С. В. Бобовник,
Э. П. Сорокин, А. В. Плехов,
В. С. Афончиков, К. М. Лебединский

46 Preliminary Results of Adding Meglumine Sodium Succinate to the Treatment of Patients With Moderate to Severe Acute Pancreatitis
Alexey L. Kovalenko, Danial M. Rizakhanov, Sergey A. Parfenov, Alexey Yu. Yakovlev, Ionas S. Simutis, Sergey V. Bobovnik, Eduard P. Sorokin, Alexander V. Plekhov, Vyacheslav S. Afonchikov, Konstantin M. Lebedinsky

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

Метаболическая коррекция сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в остром периоде черепно-мозговой травмы у крыс
Г. А. Бояринов, О. Д. Соловьева, Е. И. Яковлева,
Л. В. Бояринова, А. В. Дерюгина

57 Metabolic Correction of Primary Hemostasis in The Acute Phase of Traumatic Brain Injury
Gennady A. Boyarinov, Olga D. Solovyova, Elena I. Yakovleva, Larisa V. Boyarinova, Anna V. Deryugina

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Сроки хранения фильтрованных эритроцитов и посттрансфузионные осложнения (обзор)
В. В. Мороз, Е. А. Шерстюкова,
Е. К. Козлова, В. А. Сергунова

69 Storage Time of Filtered Red Blood Cells and Post-Transfusion Complications (Review)
Viktor V. Moroz, Ekaterina A. Sherstyukova, Elena K. Kozlova, Victoria A. Sergunova

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2020 год

83 Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2020

Пожилые люди и дети — не единственные жертвы обструкции дыхательных путей инородными предметами в Италии (Национальное исследование на основе анализа СМИ)

Дж. Ландони^{1,2*}, Т. Сквизцато¹, А. Г. Яворовский³, А. Зангрилло¹, С. Сильветти^{4*}

¹ Научный институт IRCCS Сан-Рафаэле, Отделение анестезии и интенсивной терапии, Италия, 12132, Милан, Виа Олжеттина, д. 58

² Больница Сан-Рафаэле, Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Италия, 20132, Милан, Виа Олжеттина, д. 60

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Кафедра анестезиологии и реаниматологии, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ IRCCS Институт Джаннина Гаслини, Отделение неонатальной и детской интенсивной терапии, Отделение интенсивной терапии и перинатальной медицины, Италия, Генуя, 16147, Виа Джероламо Гаслини, д. 5

Elderly and Children Are Not The Only Victims of Foreign Body Airway Obstruction in Italy (A National Media-Based Survey)

Giovanni Landoni^{1,2*}, Tommaso Scquizzato¹, Andrey G. Yavorovskiy³, Alberto Zangrillo¹, Simona Silvetti⁴

¹ Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 58 Via Olgettina, 12132 Milano, Italy

² Department of Anesthesia and Intensive Care, San Raffaele Hospital, 60 Via Olgettina, 20132 Milano, Italy

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

⁴ Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit, Department of Critical Care and Perinatal Medicine, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Via Gerolamo Gaslini, 16147 Genova, Italy

Для цитирования: Дж. Ландони, Т. Сквизцато, А. Г. Яворовский, А. Зангрилло, С. Сильветти. Пожилые люди и дети — не единственные жертвы обструкции дыхательных путей инородными предметами в Италии (Национальное исследование на основе анализа СМИ). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-4-15> [На русск. и англ.]

For citation: Giovanni Landoni, Tommaso Scquizzato, Andrey G. Yavorovskiy, Alberto Zangrillo, Simona Silvetti. Elderly and Children Are Not The Only Victims of Foreign Body Airway Obstruction in Italy (A National Media-Based Survey). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-4-15> [In Russ. and Engl.]

Highlights

Elderly and children are not the only victims of foreign body airway obstruction in Italy

76

deaths caused by the accidental inhalation of a foreign body or food

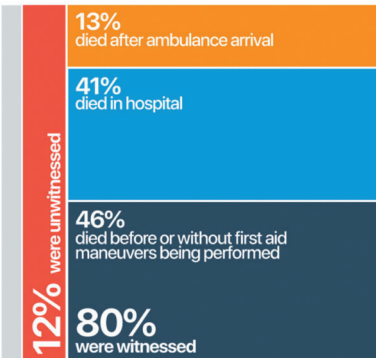
between January 1st 2018 and December 31st 2019

34%

in elderly

28%

in children



Примечание. Highlights — основные тезисы (в форме инфографики); deaths caused by the accidental inhalation of a foreign body or food between January 1st 2018 and December 31st 2019 — смертельные исходы вследствие обструкции дыхательных путей инородным телом между 1 января 2018 г. по 31 декабря 2019 г.; in elderly — пожилых людей; in children — детей; died after ambulance arrival — умершие после прибытия бригады скорой помощи; died in hospital — умершие в больнице; died before or without first aid maneuvers being performed — умерли до или без оказания первой помощи; were witnessed — произошли в присутствии свидетелей; at home — дома; at restaurants — в ресторанах; in public places — в общественных местах; in hospital or nursing home — в больнице или доме престарелых.

Адрес для корреспонденции:

Джованни Ландони*
E-mail: giovanni.landoni@hsr.it

Correspondence to:

Giovanni Landoni*
E-mail: giovanni.landoni@hsr.it

Резюме

Асфиксия (удушение) является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Данные медицинской литературы по этой проблеме скудны, а сообщения о смертельных исходах резко занижены.

Цель публикации — оценить реальную частоту асфиксии и повысить осведомленность о ней.

Материалы и методы. Собрали все случаи смерти от асфиксии, о которых итальянские СМИ сообщали в течение двух лет. Критерием исключения было подозрение на синдром внезапной детской смерти.

Результаты. Выявили 76 смертей вследствие обструкции дыхательных путей инородным телом — 51% в 2018 году и 49% в 2019 году от всех случаев асфиксии, без каких-либо определенных временных предпочтений по накоплению случаев в течение года. Асфиксию наблюдали среди лиц всех возрастов, включая детей дошкольного возраста (25%), детей от 6 до 18 лет (3%), взрослых (38%) и пожилых пациентов (34%). В присутствии свидетелей произошел 61 случай (80%), при этом почти в половине смертельных случаев (26, что составило 42%) смерть наступила до или без проведения мероприятий по оказанию первой помощи.

Заключение. На территории Италии в течение двух лет ежемесячно происходило по три случая смертельной асфиксии вследствие обструкции дыхательных путей посторонними предметами, много случаев обнаружено в когорте пациентов зрелого возраста (38%). Такие данные СМИ свидетельствуют о том, что население Италии не обучено оказывать первую помощь, необходимую в таких случаях.

Ключевые слова: дыхательные пути; асфиксия; неотложные состояния; инородное тело; реанимация

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Summary

Choking is a relevant public health problem. Data in medical literature are scarce and fatal events are dramatically under-reported.

The aim of this manuscript is to give a real estimation of this problem and to raise awareness about this topic.

Materials and methods. All deaths caused by choking reported by Italian Mass Media over a two years period were collected. Suspected sudden infant death syndrome was an exclusion criteria.

Results. 76 deaths due to foreign body airway obstruction were identified, 51% during 2018 and 49% in 2019, without identifiable time clusters. Choking affected every age, including pre-scholar children (25%), children 6 to 18 years old (3%), adults (38%), and elderly patients (34%). Witnessed cases were 61 (80%) but in almost half 26 cases (42%) the fatal event occurred before or without first aid maneuvers being performed.

Conclusion. On the Italian territory, during a 2 years period, three cases per month of fatal choking due to foreign-body airway obstruction occurred, many of them in adult patients (38%). Italian people seem not to be educated to provide first aid in these settings.

Keywords: airway; choking; emergency; foreign-body; resuscitation

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-4-15

Введение

Обструкция дыхательных путей инородным телом (или асфиксия) представляет собой чрезвычайную ситуацию, угрожающую жизни. Имеются данные о том, что это состояние является одной из основных причин смерти у детей, особенно в возрасте от 1 до 3 лет, и нередко встречается среди пожилых людей [1]. Асфиксия в результате попадания постороннего предмета в дыхательные пути относится к 4-ой по частоте причине гибели детей: по данным из США, в 2000 году от нее умерло 160 детей, а в 2001 году неотложная

Introduction

Foreign body airway obstruction (or choking) is a life-threatening emergency. It is reported to be one of the principal causes of death in babies, particularly between 1 and 3 years of age, but it is also a frequent event in the elderly population [1]. It is the 4th cause of death in children: analyzing the USA data, in the year 2000 160 children died and in 2001 more than 17.000 children underwent emergency treatments for foreign body airways obstruction [2]. As elderly people, children have anatomic and physiologic conditions that could predispose to choking [3].

помощь по поводу обструкции дыхательных путей инородным телом была оказана более чем 17 000 детей [2]. И дети, и пожилые люди имеют общие анатомические и физиологические особенности, которые могут предрасполагать к асфиксии [3].

В медицинской литературе редко сообщается о внезапных смертельных исходах. Как следствие, представленные цифры резко занижены: если учитывать пострадавших, умерших от обструкции дыхательных путей инородным телом до того, как они попали в стационар, то общее число таких больных оказывается в 50–80 раз больше, чем число пациентов, зарегистрированных больницами [4].

Научные данные ограничены больничными реестрами, в которых учитываются только процедуры бронхоскопии у пациентов, выживших или умерших после поступления в больницу. Опубликованных случаев немного: например, в больнице Джонса Хопкинса в Балтиморе было зарегистрировано всего 5,9 случаев обструкции дыхательных путей инородным телом у детей в год за период с 1939 по 1991 год [5]. В Италии сообщалось о 500 случаях обструкции дыхательных путей инородным телом в год на протяжении 13-летнего периода [6]. Поскольку за период исследования мы выявили лишь 22 летальных случая, можно предположить, что другие методы исследования, такие как анализ случаев смерти от удушья на основе данных СМИ, могли бы дать больше информации.

Чтобы понять масштаб проблемы на национальном уровне и проанализировать условия смерти в результате обструкции дыхательных путей инородным телом, мы обновили наш предыдущий отчет [7] с целью привлечения внимания медицинского сообщества к этой недостаточно освещенной теме и популяризации приемов оказания первой помощи среди населения.

Материал и методы

В отсутствие национального реестра и публикаций, проиндексированных PubMed/ Medline, проводили поиск в системах Google, Yahoo и Bing, а также на сайтах общенациональных и местных газет (Corriere della Sera, il Messaggero, la Stampa, la Repubblica, Il Resto del Carlino, Quotidiano Nazionale, il Giornale, il sole 24 ore, Libero, il Fatto Quotidiano, Il Secolo XIX, Il Tirreno, Il Mattino, La Gazzetta del Mezzogiorno, l'Adige, il Giorno, Leggo, la Sicilia, la Nazione) и онлайн лент новостей (ANSA, tgcom24, gonews, tiscali news, Napolitoday, Torinotoday, Palermotoday, Venezia today) [8–84].

Для поиска материала использовали следующие слова и словосочетания:

«muore soffocato/a; morte ab ingestis; morto/a mentre mangia; muore rigurgito; muore corpo estraneo;

Sudden fatal events are seldom reported in medical literature. As a consequence, numbers reported are dramatically underestimated: when including people who died of foreign body airways obstruction before reaching the emergency department, the number is 50–80 times higher than the hospital declared ones [4].

Scientific data are limited to hospital registry that collected only bronchoscopy procedures in survivors or patients who died after hospital admission. Published cases are few: Johns Hopkins Hospital, Baltimore for example, reported only 5.9 cases of children foreign body airways obstruction per year from 1939 to 1991 [5]. In Italy, 500 foreign body airways obstructions per year were reported over a 13 years period [6] but only 22 deaths were identified during the study period and the authors hypothesized that different research methods, such as the analysis of death cases due to choking reported from mass media could have been more useful.

To understand the size of the problem at a National level and to analyze the conditions of death for foreign body airways obstruction, we updated our previous report [7] with the aim to sensitize the medical community about this underreported topic and to facilitate the dissemination of first aid maneuvers among the general public.

Materials and Methods

In absence of a national registry and of PubMed/Medline indexed publications, the authors searched on Google, Yahoo, and Bing search engines together with online national and local newspapers (Corriere della Sera, il Messaggero, la Stampa, la Repubblica, Il Resto del Carlino, Quotidiano Nazionale, il Giornale, il sole 24 ore, Libero, il Fatto Quotidiano, Il Secolo XIX, Il Tirreno, Il Mattino, La Gazzetta del Mezzogiorno, l'Adige, il Giorno, Leggo, la Sicilia, la Nazione) and online news feed (ANSA, tgcom24, gonews, tiscali news, Napolitoday, Torinotoday, Palermotoday, Venezia today) [8–84].

The following words/sentences were used to identify the case reports: «muore soffocato/a; morte ab ingestis; morto/a mentre mangia; muore rigurgito; muore corpo estraneo; soffoca or soffocato/a; cibo di traverso; soffocato/a da un boccone». The searches were then repeated adding the following: «bambino/a; anziano/a; all'asilo; a scuola; casa di riposo; ospedale; turista; 2018; 2019».

The searches were then repeated adding the name of each of the 120 Italian provinces.

At the end of the process the searches were repeated again adding the name of each already identified food/tools that caused the death.

The search for suitable articles was performed independently by three investigators (last search was performed on January 10th, 2020). All deaths due to choking or foreign body airway obstruction which occurred in Italy from January 1st, 2018 up to December 31st, 2019 and reported by Italian Mass Media before January 10th, 2020 were included. Cases were selected if they described choking that caused the complete obstruction of the airways and the patient death. The investigators assessed

soffoca or soffocato/a; cibo di traverso; soffocato/a da un boccone» (умирает от удушья; смерть ab ingestis (при глотании); умер во время еды; умирает при рвоте; умирает от инородного тела; задыхается или задохнулся; задохнулся/поперхнулся; задохнулся/подавился с полным ртом). Дополнительный поиск провели по следующим словам и словосочетаниям: «bambino/a; anziano/a; all'asilo; a scuola; casa di riposo; ospedale; turista; 2018; 2019» (ребенок/дети; пожилой человек/пожилые люди; в детском саду; в школе; дом престарелых; больница; турист).

Поиск материала провели в каждой из 120 итальянских провинций. В конце процесса поиск повторили, добавив каждое название уже идентифицированной еды/инородных тел, которые стали причиной смерти.

Поиск подходящих статей проводили независимо три исследователя (последний поиск проводили 10 января 2020 г.). Включили все смертельные случаи вследствие асфиксии в результате обструкции дыхательных путей инородным телом, которые произошли в Италии с 1 января 2018 года по 31 декабря 2019 года, о которых итальянские СМИ сообщили до 10 января 2020 года. Случаи отбирали, если они описывали асфиксию, вызвавшую полную закупорку дыхательных путей и смерть пациента. Оценивали соответствие случая критериям отбора и отбирали сообщения СМИ для окончательного анализа.

Параметры отбора и критерии включения.

Параметры, включенные в выборку и охарактеризованные независимо, включали дату публикации, дату события, материал (инородное тело или пища), вызвавший обструкцию дыхательных путей, исходные характеристики пострадавшего(-ей), место происшествия, наличие или отсутствие свидетелей, присутствие родителей или семьи на месте, место и время смерти, а также проведение или отсутствие мероприятий по спасению жизни. Летальную асфиксию определяли как событие, вызванное случайным вдыханием инородного тела или пищи, которое привело к полной закупорке верхних дыхательных путей и последующей смерти потерпевшего. Любую другую причину обструкции верхних дыхательных путей исключали (см. ниже).

Группа детей дошкольного возраста включала детей младше 6 лет, общая группа детей – всех детей и подростков младше 18 лет, в группу пожилых входили лица в возрасте 65 лет и старше [8]. Критериями исключения были новорожденный возраст, наличие кровотечения, умышленное удушение и отравление, анафилактический шок и приступ бронхиальной астмы, вдыхание дыма, смерть, связанная с застоем в системе кровообращения, смерть во сне, синдром внезапной детской смерти, нарушение работы имеющейся трахеостомы у госпитализированных или амбулаторных пациентов, а также обструкция дыхательных путей в результате злокачественного заболевания.

Для данного ретроспективного поиска посредством анализа материалов национальных и местных СМИ одобрения этического комитета не требовалось.

Статистический анализ данных. Непрерывные переменные привели в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, а категориальные пере-

compliance to selection criteria and selected the newspaper articles for the final analysis.

Data Abstraction and Definition. Date of publication, date of event, material (foreign body or food) that caused airways obstruction, baseline characteristic of the victim, place and setting of accident, witnessed event or not, parents or family's presence on place, location of death and death timing, and rescue chain were independently extracted. Fatal choking was defined as the death of the patient caused by the accidental inhalation of a foreign body or food that caused the complete obstruction of the upper airway and the consecutive death of the victim. Any other cause of obstruction of the upper airway was excluded as detailed above. Pre-scholar children were defined as less than 6 years old, children as 18 or less years old and elderly people were defined as age 65 years or older [8]. Exclusion criteria were neonates, bleeding, deliberate strangling and poisoning, anaphylactic shock and asthma attack, smoke inhalation, deaths for congestion or other illness, sleeping deaths, sudden infant death syndrome, malfunction of existing tracheostomy stoma in hospitalized or non-hospitalized patients or airway cancer obstruction. No ethical committee approval was required for this retrospective search through national and local media.

Data analysis and synthesis. Continuous variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation, and categorical variable are expressed as number and percentages. Chi-square tests were used in intergroup comparisons of categorical variables. Independent two samples *t*-test was used in comparisons between continuous variables. A 95% confidence interval was used and a *P* value lower than 0.05 was considered as statistically significant. Statistical analysis was performed using dedicated software (STATA v14, Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA).

Results and Discussion

We identified 76 deaths (51% during 2018 and 49% in 2019) caused by the accidental inhalation of a foreign body or food that caused the complete obstruction of the upper airway and the consecutive death of the victim which fulfilled all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria.

The majority of events occurred in males (49/76, 64%). Choking affected all ages: pre-scholar children ($n=19$, 25%), children 6 to 18 years old ($n=2$, 3%), people in the 18-64 years range ($n=29$, 38% including three with disabilities), and elderly patients ($n=26$, 34% including eight patients who were already hospitalized).

Except of one case of foreign body airways obstruction caused by a perfume cap in a 7 months baby, we didn't include infants (less than one years) in our data collection. In particular, we excluded seven further deaths which occurred in infants due to difficult differential diagnosis with sudden infant death syndrome.

Food was the cause of choking in all but 4 cases (3 males). Amongst food, meat (7 patients, 9%), pizza cheese (6 patients, 8%), and sandwich (5 patients 7%) were the most frequently represented. Non-food objects caused airway obstruction only

менные выражали в виде числа и процентов. При межгрупповых сравнениях категориальных переменных использовали критерий χ^2 . При сравнении непрерывных переменных двух независимых когорт использовали критерий t Стьюдента. Применяли 95-процентный доверительный интервал, а различия между группами при значении p ниже 0,05 считали значимыми. Статистический анализ проводили с использованием специального программного обеспечения (STATA v14, Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA).

Результаты и обсуждение

После применения критериев включения и исключения выявили 76 смертей (51% в 2018 г. и 49% в 2019 г.), вызванных случайным вдыханием инородного тела или пищи, которое привело к полной закупорке верхних дыхательных путей и впоследствии к летальному исходу.

Большинство неблагоприятных исходов произошло у мужчин (49/76, 64%). От асфиксии страдали пациенты любого возраста: дети дошкольного возраста ($n=19$, 25%), дети от 6 до 18 лет ($n=2$, 3%), люди в возрасте от 18 до 64 лет ($n=29$, 38%, в том числе трое с ограниченными возможностями), пожилые пациенты ($n=26$, 34%, включая восемь пациентов, которые уже были госпитализированы).

За исключением одного случая обструкции дыхательных путей инородным телом, вызванной парфюмерным колпачком у 7-месячного ребенка, в выборку не включили младенцев (дети младше одного года). Из-за сложностей дифференциальной диагностики с синдромом внезапной детской смерти в выборку также не включили 7 младенцев с летальным исходом.

Прием пищи был причиной асфиксии почти во всех случаях, за исключением 4-х (трое — лица мужского пола). Среди продуктов питания наиболее часто были представлены: мясные продукты (7 пациентов, 9%), сыр для пиццы (6 пациентов, 8%) и бутерброды (5 пациентов, 7%). Непищевые предметы вызывали закупорку дыхательных путей только у детей (крышка парфюмерного изделия, камень, резиновый мяч и маленькая игрушка). Все причины асфиксии представили в табл. 1 (существенно измененной и обновленной по сравнению с нашей предыдущей публикацией [7]).

Чаще всего асфиксия происходила в домашних условиях (36 случаев, 47%), затем следовали рестораны (17 случаев, 22%) и другие общественные места (12 случаев, 16%). Примечательно, что в 10 случаях (13%) смерть произошла там, где по идее должны проводиться постоянное наблюдение и оказываться неотложная помощь (психиатрическое

in children (a parfum cap, a stone, a rubber ball and a little toy). All causes of choking are summary in Table 1 (modified and update from our previous publication [7]).

Home was the most frequent location of choking (36 cases, 47%), followed by restaurants (17 cases, 22%) and other public place (12 cases 16%). Notably, 10 cases (13%) happened where a constant surveillance or prompt first aid should be present (psychiatric department, hospital or nursing home), unfortunately in that circumstance seven people were found dead without witness, and in two witness cases the media reported a significant delay in emergency team support. One event occurred in a prison.

A total of sixty-one (80%) cases were witnessed and only in 9/61 (15%) cases there was a first aid attempt by witness. In witnessed cases the fatal event occurred before or without first aid maneuvers being performed in 28/61 (46%), after ambulance arrival in 8/61 (13%) and in hospital in 25/61 (41%).

Nine people (12%) were found dead and the event was not witnessed while in six cases (8%) the presence or not of witnesses was not specified.

As last chance, tracheostomy was performed in two cases after hospital arrival, one 2 years old baby and one young man (26 years old).

Notably, in a total (witnessed and not) of 28 patients who died after hospital arrival, only 4 (14%) were elderly patients (excluding patient already recover before choking), the majority were pre-scholar children (13 patients, 46%). Geographical distributions of fatal events over the country and dependence of the event on the time of the day are shown on Tables 2 and 3, respectively.

Death due to foreign body airway obstruction was common in this Italian national report. We identified almost one case per week in a country with 60 million inhabitants. Interestingly, choking events were not limited to children or elderly people in our report; adults were susceptible and represented 38% of cases. More than half of cases were witnessed, but half of them died without specific maneuvers, suggesting poor public education about this catastrophic but preventable event.

Several previously published hospital case series [84–89] identified children as the most susceptible subjects for foreign body airways obstruction. These findings are not in agreement with our data since 72% of our identified cases were aged more than 18 years. This discrepancy should be attributed to the different settings. While with our original search strategy we were able to identify both hospital and pre-hospital deaths, previous reports focused on hospital records which identified deaths collected only post-admission deaths. Most of pre-scholar children (13/18 equal to 72% in our experi-

Таблица 1. Продукты, наиболее часто приводившие к обструкции дыхательных путей и смерти.
Table 1. Most frequent killer food.

№	Source	Children, n=21	Adults, n=29	Elderly, n=26	Total, n=76
1 st	Meat; n (%)	1 (5%)	2 (7%)	4 (15%)	7 (9%)
2 st	Pizza; n (%)	0	2 (7%)	4 (15%)	6 (8%)
3 th	Sandwich; n (%)	0	4 (14%)	1 (4%)	5 (7%)
4 th	Panettone cake; n (%)	0	2 (7%)	2 (8%)	4 (5%)
5 th	Grapes; n (%)	3 (14%)	1 (3%)	0	4 (5%)
	Other kind of food [#]	11 (52%)	7 (24%)	4 (15%)	22 (29%)
	Unspecified food	2 (10%)	11 (38%)	10 (38%)	24 (32%)
	No food [*] ; n (%)	4 (19%)	0	0	4 (5%)

Note. [#] — others: bread, fish, chicken bone, apple, bacon, boiled vegetables, pastry, pasta, candy, soup, cereals and popcorn.

^{*} — parfum cap, stone, rubber ball and a little toy.

Примечание. Для табл. 1–3: children — дети; adults — взрослые; elderly — пожилые; total — всего; source — причина обструкции; meat — мясные продукты; pizza — пицца; sandwich — сэндвич; panettone cake — кекс; grapes — виноград; other kind of food — другие виды пищевых продуктов; unspecified food — пищевой продукт не определен; no food — не пищевой продукт. [#] — другое: хлеб, рыба, куриная кость, яблоко, бекон, вареные овощи, выпечка, макаронные изделия, конфеты, суп, крупы и попкорн. ^{*} — колпачок от косметического изделия, камень, резиновый мяч и маленькая игрушка.

отделение, больница или дом престарелых). К сожалению, в данных обстоятельствах семь человек были обнаружены скончавшимися без присутствия свидетелей, а в двух других случаях, когда свидетели присутствовали, СМИ отметили значительную задержку в оказании скорой помощи. Сообщалось об одном случае подобной асфиксии, произошедшем в тюрьме.

В общей сложности 61 случай асфиксии (80%) произошел в присутствии свидетелей, и только в 9-и из 61 (15%) случаев свидетель пытался оказать первую помощь. В случаях с наличием свидетелей летальный исход произошел до или без оказания первой медицинской помощи (28/61, или 46%), после прибытия скорой помощи (8/61, 13%) и в больнице (25/61, 41%).

Девять человек (12%) были найдены мертвыми в отсутствие свидетелей происшествия, а в шести случаях (8%) наличие свидетелей не указывалось.

В качестве экстренной меры в двух случаях после поступления в больницу проводилась трахеостомия — ребенку 2 лет и молодому человеку 26 лет.

Примечательно, что из 28 пациентов, умерших после прибытия в больницу (вне зависимости от наличия или отсутствия свидетелей), только 4 (14%) были пожилыми, а большинство составляли дети дошкольного возраста (13 пациентов, 46%). Географическое распределение смертельных исходов по стране и зависимость события от времени суток представили в табл. 2 и 3 соответственно.

Наше исследование показывает, что летальные исходы вследствие обструкции дыхательных путей инородным телом происходят в Италии достаточно часто. В стране с 60-миллионным населением они происходят с частотой около одного случая в неделю. Инте-

ence) died after hospital admission while elderly usually die out-of-hospital (22/26 equal to 84% in our experience). In other words, we found that children have a higher probability than adults to reach the hospital alive, and this could have influenced previous reports.

As in our previous letter [7], males remain more susceptible to choking than females, this data confirmed others reports [90–96].

The SUSY SAFE registry [97] and web sites suggested the «killer food» characteristics as follows: «dangerous» foods are those with particular shapes, dimensions and consistency, those that are too small (e. g., peanuts) or too large; soft or slippery foods, with a round (grape) or cylindrical (frankfurters) shape; the hard or dry foods (carrots, fennel, celery), and nuts also deserve attention. One last note concerns food with a sticky consistency (such as peanut butter). All these products, with different mechanisms, can raise the risk of choking.

The vast majority of the cases we identified was witnessed and some happened where a constant surveillance should be present (hospital facilities). The witnessed condition should facilitate immediate treatment and should change the victim's destiny. We acknowledge that in Italy there is advertisement about which food should be avoided, while few interventions are focused on the importance of quickly alert and first aid maneuvers. The poor people education about this topic is also represented by the elevated cases happened in public place (restaurant, street, etc.) or sanitary structure, where nobody was able to practice the famous Heimlich maneuver or basic life support and the death happened without reanimation. Smartphone apps used to alert citizens as first responders in case of nearby out-of-hospital cardiac arrest could be implemented also in case of foreign body airway obstruction to reduce time to first intervention [97, 98].

Таблица 2. Географическое распространение фатальных событий (смертельные случаи асфиксии).
Table 2. Geographical distribution of fatal events.

Area	Children, n=21	Adults, n=29	Elderly, n=26	Total, n=76
Northern Italy	9 (42%)	10 (34%)	9 (34%)	28 (37%)
Central Italy	0	9 (31%)	14 (54%)	23 (30%)
Southern Italy and Islands	12 (57%)	10 (34%)	3 (12%)	25 (33%)

Note. Northern Italy included Val d'Aosta, Piemonte, Lombardia, Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia and Veneto; Central Italy included Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Marche and Lazio; Southern Italy included Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Calabria, Basilicata, Sicilia and Sardegna.

Примечание. Area — область; Northern/Central/Southern Italy — Северная/Центральная/Южная Италия; Islands — острова. Северная Италия включала Валь д'Аоста, Пьемонте, Ломбардию, Трентино-Альто-Адидже, Фриули-Венецию-Джулия и Венето; Центральная Италия включала Лигурию, Эмилию-Романью, Тоскану, Умбрию, Марке и Лацио; Южная Италия включала Абруццо, Молизе, Кампанию, Апулию, Калабрию, Базилику, Сицилию и Сардинию.

Таблица 3. Временное распределение фатальных событий (смертельные случаи асфиксии).
Table 3. Temporal distribution of fatal events.

Time	Children, n=21	Adults, n=29	Elderly, n=26	Total, n=76
Morning	3 (14%)	2 (6.9%)	2 (7.7%)	7 (9.2%)
Lunch	2 (10%)	6 (21%)	10 (38%)	18 (24%)
Afternoon	2 (10%)	6 (21%)	4 (15%)	12 (16%)
Dinner and night-time	7 (33%)	10 (34%)	7 (27%)	24 (31%)
Not reported	7 (33%)	5 (17%)	3 (12%)	15 (20%)

Note. Morning is considered from 6 am to 11 am; lunch time is considered from 12 pm to 14 pm (or whenever specified «lunch»); afternoon is considered between 14 pm to 18 pm and dinner is considered after 19 pm (or whenever dinner is reported in the article).

Примечание. Morning — утро; lunch — ланч; afternoon — вторая половина дня; dinner — обед; night-time — ночное время; not reported — не сообщается. Утро — между 6 и 11 часами утра, время ланча — между 12-ю и 14-ю часами (или когда по-иному определяли время ланча), вторая половина дня — между 14 и 18 часами, ужин — после 19 часов (или иное время, когда сообщали об ужине в статье).

ресно, что случаи асфиксии не ограничивались детьми или пожилыми людьми: 38% фатальных событий развивались у взрослых лиц младше 65 лет. Более половины случаев произошло в присутствии свидетелей, при этом в половине из них каких-либо действий по спасению жизни не предпринималось, что говорит о низкой информированности населения об этом катастрофическом, но предотвратимом событии.

Несколько ранее опубликованных клинических случаев [84–89] показали, что дети относятся к наиболее уязвимой в плане развития обструкции дыхательных путей инородным телом категории населения. Эти данные противоречат нашим, поскольку в 72% выявленных нами случаев пациенты были старше 18 лет. Такое несоответствие может быть обусловлено разными стратегиями поиска. В то время как мы выявляли как больничные, так и догоспитальные летальные исходы, предыдущие публикации были основаны на данных из историй болезни, в которых зарегистрированы летальные исходы, произошедшие только после госпитализации. Большинство детей дошкольного возраста с асфиксией (13/18, что составляет 72%, согласно нашим данным) умерли после поступления в больницу, в то время как пожилые люди обычно погибали вне больницы (22/26, что соответствует, по нашим данным, 84%). Другими сло-

According to current European guidelines [99], when aspiration is suspected or witnessed, witnesses should call the ambulance service asking for help (Fig.).

Meanwhile, basic life support maneuvers should be started. Then, hospital emergency bronchoscopy (rigid instrument is usually preferred to enable oxygen administration) should be performed. Hospital invasive interventions such as tracheostomy and thoracotomy are the options for the remaining 0.3–4% of cases [100, 101]. In our data more than half of victims of witnessed foreign body airway obstructions died before receiving basic life support maneuvers, probably due to delay in recognition and/or little knowledge about the life saving maneuvers. Among the 76 identified cases we found only one physician charged because didn't approach the airway with cricothyroidotomy. In Italian pre-hospital airway management guidelines, the cricothyroidotomy has to be considered only as a rescue strategy to oxygenate (not ventilate) the patient when both mask ventilation and tracheal intubation failed [102]. International guidelines suggest that the surgical approach is preferred to emergency cricothyroidotomy, because of the high risk of complications and the high probability to convert cricothyroidotomy to a surgical tracheostomy [103].

An important strength of the present work is related to the method used to identified deaths,

вами, мы обнаружили, что вероятность госпитализации для проведения экстренного лечения у детей с асфиксией была выше, чем у взрослых, что могло повлиять на результаты предыдущих исследований.

Мы уже публиковали краткое письмо в редакцию [7], в котором показали, что у мужчин асфиксия развивается чаще, чем у женщин, что согласуется с данными других исследователей [90–96].

По данным Реестра SUSY SAFE [97] и специализированных веб-сайтов, для «продуктов убийц» характерны особая форма, размеры или консистенция, способствующие более частому развитию асфиксии. Среди таких продуктов могут быть слишком маленькие (например, арахис) или слишком большие предметы, мягкие или скользкие продукты круглой (виноград) или цилиндрической (сосиски) формы. Особого внимания заслуживают твердые или сухие продукты (морковь, фенхель, сельдерей) и орехи. Нельзя забывать и о продуктах с липкой консистенцией (например, арахисовое масло). Все вышеперечисленные продукты могут вызывать асфиксию с помощью различных механизмов.

Подавляющее большинство выявленных нами случаев происходило в присутствии свидетелей, а некоторые произошли там, где должно осуществляться постоянное наблюдение (больничные учреждения). При наличии свидетелей повышается вероятность немедленного начала лечения и спасения жизни потерпевшего. Как мы знаем, в Италии много говорят о том, какая пища опасна с точки зрения асфиксии, но в то же время мало внимания уделяется важности быстрого оповещения о развитии асфиксии и способам оказания первой помощи. О проблемах в образовании населения по этой теме свидетельствует повышенное число случаев асфиксии, происходящих в общественных местах (ресторан, улица и т. д.) и учреждениях здравоохранения, при которых не применялись ни знаменитый прием Геймлиха, ни базовые реанимационные мероприятия, что закономерно завершалось смертью потерпевших. Приложения для смартфонов, используемые для оповещения граждан с целью быстрого реагирования в случае остановки сердца вне больницы, могли бы применяться и при обструкции дыхательных путей инородным телом для ускорения оказания экстренной помощи [97, 98].

Согласно действующим европейским рекомендациям [99], при подозрении на аспирацию или при ее обнаружении свидетели должны вызывать скорую помощь для спасения жизни (рис.).

that allowed to include unpublished deaths related to foreign body airways obstruction reported by Italian Mass Media, while none of them where published in medical literature. Although the use of media reports as outcomes source has already been reported [104], our results might be biased by mass media selective reporting form. The main limitation of the present work is that we had no access to medical records or autopsy data. Moreover, many newspaper articles reported few information about patient comorbidities, features of the event and exact mechanism of death. Furthermore, our search was limited to patient deaths. Finally, newspapers may influence how lay people intervene in case of foreign body airway obstruction by conveying useful messages and spreading awareness.

Accordingly, we propose a press kit dedicated to journalists where it is possible to find useful resources to be included in newspaper articles when reporting cases of airway obstruction. Press kit for journalists included the following explanations for two main questions:

(1) What is foreign body airway obstruction?

A foreign body airway obstruction commonly known as choking is a partial or complete blockage of the respiratory tract. Complete obstruction is immediately life-threatening while partial obstructions can impair gas exchange and lead to dyspnea and pneumonia.

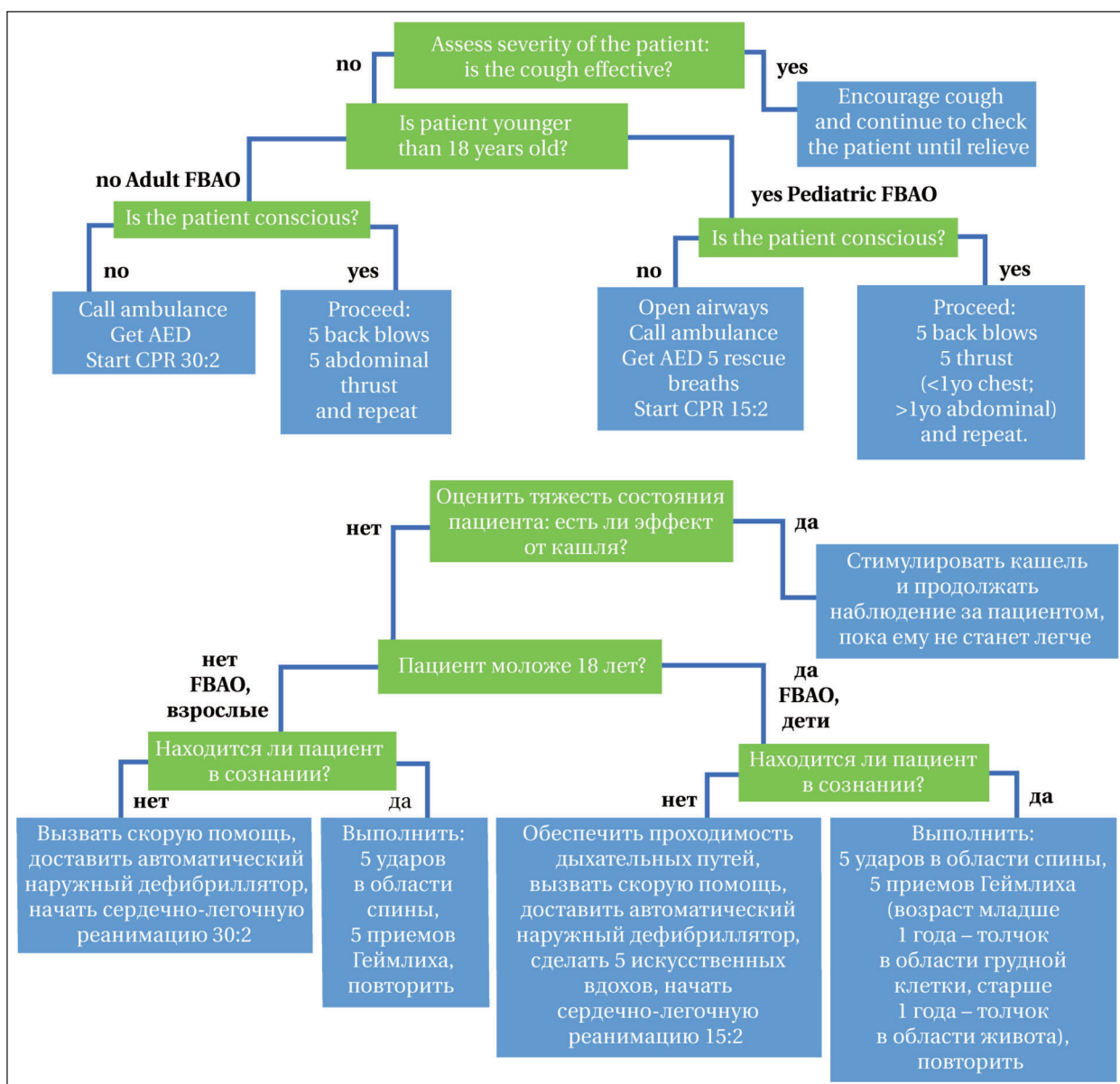
(2) How to intervene?

In case of partial obstruction, after promptly alerting the emergency services, the victim must be assisted and encouraged to cough. In case of complete obstruction, the patient is unable to cough, cry or speak. In this case the rescuer must call emergency services and deliver 5 sharp back blows with the heel of one hand between the shoulder blades. If unsuccessful, give 5 abdominal thrusts (Heimlich maneuver). These maneuvers should be continued until the complete obstruction is resolved or until the patient becomes unconscious. If the patient becomes unconscious, lower the patient to the floor, call an ambulance, and start immediately cardiopulmonary resuscitation (Fig.).

Conclusion

Fatal foreign body airways obstruction is a common and underestimated event in Italy not limited to children or elderly people. Bystanders seem to have poor training in life-saving maneuvers for a choking event. This report can help to raise the awareness of physicians and bystanders to this unreported fatal event.

Acknowledgments. Collaborators: Landoni Giulia, Morselli Federica MD.

**Обструкция дыхательных путей инородным предметом: как действовать.****Foreign body airways obstruction: how to act.**

Note. FBAO — foreign body airways obstruction; AED — automated external defibrillator; CPR cardiopulmonary resuscitation. Modified from: Perkins, Gavin D. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. Resuscitation, Volume 123, 43–50.

Примечание. Adult/ Pediatric FBAO — обструкция дыхательных путей инородным предметом у взрослых/у детей; automated external defibrillator — автоматический дефибриллятор; cardiopulmonary resuscitation — сердечно-легочная реанимация. По: Perkins, Gavin D. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. Resuscitation, Volume 123, 43–50, с изм.

До ее прибытия следует немедленно начать базовые реанимационные мероприятия. Впоследствии в условиях больницы следует провести экстренную бронхоскопию (предпочтительно жестким эндоскопом для обеспечения возможности подачи кислорода). В 0,3–0,4% случаев может понадобиться проведение инвазивных вмешательств, таких как трахеостомия и торакотомия [100, 101]. По нашим данным, более половины жертв обструкции дыхательных путей инородным телом, происходящей при свидете-

лях, умерли, не получив базовых реанимационных мероприятий, вероятно, из-за позднего выявления и/или отсутствия навыков проведения таких мероприятий. Среди 76 выявленных случаев мы обнаружили только один случай, когда врачу было предъявлено обвинение в том, что он не применил при необходимости крикотиомию для обеспечения доступа к дыхательным путям.

Согласно итальянским рекомендациям по обеспечению проходимости дыхательных путей

во внебольничных условиях, крикотиомии считают «стратегией последней надежды» для оксигенации (не вентиляции) пациента в случаях, когда и вентиляция через маску, и интубация трахеи не дали результата [102].

Согласно международным рекомендациям, хирургический подход предпочтительнее экстренной крикотиомии из-за высокого риска осложнений и вероятности трансформации крикотиомии в хирургическую трахеостомию [103].

К преимуществам настоящей работы можно отнести методологию выявления летальных исходов, которая позволяет учитывать не опубликованные в медицинской литературе случаи смерти, связанные с обструкцией дыхательных путей инородным телом, о которых сообщали итальянские СМИ. Хотя данные об использовании сообщений СМИ в качестве источника медицински значимых событий уже публиковались [104], наши результаты могут быть подвержены искажениям вследствие избирательности сообщений СМИ.

Основным недостатком настоящей работы является то, что у нас не было доступа к медицинским записям/историям болезни или данным вскрытия. Более того, во многих газетных статьях содержится мало информации о сопутствующих заболеваниях пациентов, особенностях события и точных причинах смерти. Кроме того, наш поиск ограничивался случаями смерти пациентов. Тем не менее, газеты могут положительно повлиять на ситуацию путем привлечения внимания общественности и распространения информации о правилах оказания первой помощи при обструкции дыхательных путей инородным телом.

В связи с этим мы предлагаем предназначенный журналистам набор полезных материалов («пресс-кит») для включения в газетные статьи, сообщающие о случаях обструкции дыхательных путей. Пресс-кит включает ответы на два основных вопроса:

(1) Что такое обструкция дыхательных путей инородным телом?

Обструкция (асфиксия) дыхательных путей инородным телом — это частичная или полная закупорка дыхательных путей. Полная непроходимость представляет непосредственную опасность для жизни, а частичная закупорка может нарушить поступление кислорода и вызвать одышку, а впоследствии — пневмонию.

(2) Что делать?

В случае частичной непроходимости, после незамедлительного оповещения службы экстренной помощи пострадавшему необходимо помочь и постараться стимулировать у него кашель. В случае полной непроходимости пациент не может кашлять, кричать или говорить. В этом случае спасатель должен вызвать скорую помощь и нанести 5 резких ударов основанием ладони по спине между лопатками. При неэффективности сделать 5 абдоминальных толчков (маневр Геймлиха). Эти приемы следует продолжать до полного устранения непроходимости или до выявления потери сознания. В последнем случае следует аккуратно опустить пострадавшего на пол, вызвать скорую помощь и немедленно начать сердечно-легочную реанимацию (рис.).

Заключение

В Италии обструкция дыхательных путей инородным телом со смертельным исходом — частое явление, которому уделяется недостаточно внимания. Подобные происшествия могут развиваться не только у детей или пожилых. Население недостаточно подготовлено к осуществлению мероприятий по спасению жизни в случае асфиксии. Данная публикация призвана помочь повысить осведомленность врачей и населения о таких фатальных событиях, которые не освещаются в профессиональной медицинской литературе.

Благодарность. Выражаем благодарность за сотрудничество Джулии Ландони и Федерике Морселли, доктору медицины.

References

1. Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. Prevention of choking among children. *Pediatrics*. 2010; 125: 601–607. PMID: 20176668. DOI: 10.1542/peds.2009-2862
2. Karen L., Swanson D. Airway Foreign Bodies: What's New? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004; 25: 405–411. PMID: 16088484 DOI: 10.1055/s-2004-832713
3. Cichero J.A.Y. Age-Related Changes to Eating and Swallowing Impact Frailty: Aspiration, Choking Risk, Modified Food Texture and Autonomy of Choice. *Geriatrics (Basel)*. 2018; 3(4): 69. PMID: 31011104. PMCID: PMC6371116. DOI: 10.3390/geriatrics3040069
4. Snidero S., Soriani N., Baldi I., Zobec F., Berchiolla P., Gregori D. Scale-up approach in CATI surveys for estimating the number of foreign body injuries in the aero-digestive tract in children. *International journal of environmental research and public health*. 2012; 9: 4056–4067. DOI: 10.3390/ijerph9114056
5. Hughes A., Baroody E.M., Marsh B.R. Pediatric Tracheobronchial Foreign Bodies: Historical Review from the Johns Hopkins Hospital. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*. 1996; 105: 555–561. DOI: 10.1007/BF02911002
6. Lorenzoni G., Azzolina D., Soriani N., Galadini M., Carle F., Gregori D. Temporal and regional trends of choking injuries in children in Italy, 2001–2013. *Inj Epidemiol*. 2018; 5: 30. DOI: 10.1186/s40621-018-0160-0
7. Landoni G., Morselli E., Silvetti S., Frontera A., Zangrillo A.; Collaborators. Pizza in adults and grape in children are the most frequent causes of foreign body airway obstruction in Italy. A national media-based survey. *Resuscitation*. 2020; 149: 141–142. PMID: 32114069 DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.02.016
8. <http://www.vicenzatoday.it/cronaca/arcugnano-bambino-morto-pop-corn-leone-greggio.html>
9. <http://m.ilgiornale.it/news/2018/11/06/bambino-di-un-anno-muore-soffocato-per-aver-ingoiato-una-pallina/1597731/>
<https://www.ladige.it/news/italia/2018/11/05/bambino-muore-soffocato-pallina>
10. https://www.repubblica.it/cronaca/2018/12/18/news/sardegna-bimbo-di-un-anno-muore-soffocato-mentre-mangia-214542854/?refresh_ce
11. <https://ilcanavese.it/cronaca/muore-soffocato-bambino-due-anni-inutile-la-corsa-ospedale/>

12. <https://www.ilgiorno.it/martesana/cronaca/carugate-bimbo-morto-1.3692444>
13. http://www.ansa.it/sito/notizie/topnews/2019/05/29/soffocata-da-caramella-muore-a-2-anni_9e6a2fc4-16f4-489b-90f9-3c1e0b3301a5.html
14. <https://www.lagazzettadelmezzogiorno.it/news/home/1050111/tar-anto-bimbo-di-due-anni-muore-soffocato-da-un-acino-d-uva.html>
15. <https://www.corrieresalentino.it/2018/08/tragedia-nel-tarantino-soffocata-da-acino-uva-muore-bimba-2-anni/>
16. <https://it.blastingnews.com/cronaca/2018/09/tragedia-a-cerignola-bimbo-di-3-anni-muore-soffocato-il-papa-si-suicida-per-il-dolore-002707813.html>
17. http://www.ansa.it/lombardia/notizie/2018/05/08/bimba-muore-soffocata-da-acino-duva_cacf644f-f7af-4d7f-b288-497cc01bde4.html
18. <https://notizie.tiscali.it/cronaca/articoli/morto-soffocato-wurstel/>
19. https://palermo.repubblica.it/cronaca/2018/01/24/news/siracusa_muore_a_4_anni_soffocato_da_un_boccone_la_procura_apre_un_inchiesta-187186014/
20. https://www.leggo.it/AMP/italia/bambino_morto_soffocato_lego-4232288.html
21. <https://www.cisiamo.info/cronaca/2018/12/22/bambina-muore-soffocata-panino-wurstel/>
22. <http://www.primosoccorsoalaico.it/2019/01/11/bimba-di-10-anni-muore-a-causa-di-un-boccone-di-traverso-tragedia-a-melissano/>
23. <https://www.teleclubitalia.it/149457/vicenza-muore-soffocato-da-un-boccone-daniele-muore-a-11-anni/>
24. <https://www.palermotoday.it/cronaca/ragazza-morta-soffocata-pane-blufi-6-agosto-2018.html>
25. <https://iltirreno.gelocal.it/pontedera/cronaca/2018/03/29/news/muore-giovane-soffocato-da-un-boccone-1.16651486>
26. <http://www.norbaonline.it/dettaglio.php?i=69454>
27. https://www.google.com/search?q=Donna+incinta+si+soffoca+mangiando%2C+lei+e+bimbo+in+pericolo+vita&rlz=1C1GCEB_enIT854IT854&oq=Donna+incinta+si+soffoca+mangiando%2C+lei+e+bimbo+in+pericolo+vita&aqs=chrome..69j57j69j60j280j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8
28. <https://www.corrieredicomo.it/dramma-al-bassone-muore-soffocato-mentre-mangia/>
29. https://www.ilmattino.it/napoli/cronaca/morto_soffocato_da_una_fetta_di_mozzarella_in_una_struttura_protetta_aperta_un_inchiesta-3861136.html
30. <https://www.lastampa.it/torino/2018/11/05/news/e-morto-l-artista-alessandro-caligaris-soffocato-da-un-boccone-di-carne-mentre-era-a-cena-con-la-fidanzata-1.34056975>
31. https://www.ilmessaggero.it/rieti/rieti_morta_osso_soffocata-4396737.html
32. <https://www.ilcittadino.it/cronaca/2019/01/07/il-tramezzino-le-vadi-traverso-donna-muore-soffocata-al-bar/Kg29UHL9wiyape1Vd9Dsx3/index.html>
33. https://www.corriere.it/salute/18_agosto_17/rimini-bagnino-muore-soffocato-mentre-mangia-hamburger-d56a091a-a1ed-11e8-b2f9-d4ce42b355f4.shtml
34. <https://www.lanazione.it/cronaca/soffocata-cibo-francesca-barsotti-1.4050592>
35. <http://www.napolitoday.it/cronaca/morto-salvatore-carandente-soffocato-calvizzano.html>
36. <https://www.infocilento.it/2018/09/10/tragedia-a-roccagloriosa-donna-muore-soffocata-da-acino-duva/>
37. <https://www.torinotoday.it/cronaca/Morto-Pirrazzo-Druento-Brandizzo.html>
38. https://www.leggo.it/italia/cronache/civitanova_morto_soffocato_cibo_ospedale_4_aprile_2018-3647439.html
39. <https://messenger.veneto.gelocal.it/udine/cronaca/2019/04/27/news/muore-a-52-anni-soffocato-da-un-boccone-1.30227493/amp/>
40. <https://www.tgcom24.mediaset.it/cronaca/campania/napoli-muore-soffocato-da-un-pezzo-di-pizza-aperta-un-indagine-3209602-201902a.shtml>
41. <https://sangiuliano.milanotoday.it/morto-soffocato-panino.html>
42. <https://www.7giorni.info/cronaca/san-giuliano-milanese/sangiuliano-55enne-muore-soffocato-da-un-panino.html>
43. <https://iltirreno.gelocal.it/livorno/cronaca/2019/05/26/news/muore-a-60-anni-mentre-fa-la-spesa-alla-conad-1.32954243/amp/>
44. <http://www.lanuovasardegna.it/oristano/cronaca/2018/11/15/news/muore-soffocato-mentre-mangia-1.17466435>
45. <https://www.ilgiornaledivenezia.it/territori/bassano/valbrenta/mangia-il-panettone-e-muore-soffocato-1.6976911>
46. <https://www.gonews.it/2019/03/19/morte-antonio-morelli-bibliotecario-soffocato/amp/>
47. https://www.unionesarda.it/articolo/cronaca/2018/01/12/soffocato_da_un_panettone_muore_sotto_gliocchi_di_moglie_e_figli-68-685963.html
48. <https://www.lanazione.it/empoli/cronaca/morte-ristorante-soffocamento-1.4328774>
49. http://www.ansa.it/piemonte/notizie/2019/06/27/soffocato-da-boccone-a-cenamuoire-66enne_568655f6-4390-4567-b9ad-9154cc358c50.html
50. <http://www.perugiatoday.it/cronaca/gualdo-tadino-malore-donna-muore-18-marzo-2018.html>
51. <https://sport.virgilio.it/tragedia-in-trattoria-morto-nicola-martelossi-55727>
52. https://www.adnkronos.com/fatti/cronaca/2019/06/28/enne-muore-soffocato-boccone_VGh92rddYOSxNELEGPGYOJ.html
53. <https://www.reggionline.com/rubiera-soffocato-un-boccone-al-ristorante-morto-il-70enne/>
54. https://corrieredelveneto.corriere.it/verona/cronaca/19_gennaio_22/soffocato-un-boccone-muore-ristorantesoccorso-subito-spirato-alla-consorte-c8c9a718-1e45-11e9-baeb-ceb28d34b6f1_amp.html
55. https://www.ilmessaggero.it/primopiano/cronaca/mangia_pizza_lo_redana_muore_parcjheggio_centro_commerciale_choc_18_febbraio_2018-3556571.html
56. <https://www.ivg.it/2019/06/finale-figure-74enne-muore-all'interno-della-coop/>
57. <https://www.ilgiornaledisalerno.it/tragedia-siano-anziano-muore-soffocato-fetta-panettone/>
58. <https://www.veneziatoday.it/cronaca/morto-soffocato-veneziana.html>
59. <http://www.rete8.it/cronaca/2846836ospedale-chieti-muore-soffocato-mentre-mangia-aperta-uninchiesta/>
60. <https://iltirreno.gelocal.it/versilia/cronaca/2019/06/30/news/muore-soffocato-da-un-boccone-mentre-e-a-cena-in-un-locale-1.36500712>
61. <https://lanuovaferrara.gelocal.it/ferrara/cronaca/2018/01/03/news/soffocato-da-un-boccone-mentre-mangia-all-iper-1.16307007/amp/>
62. <https://www.lacittadisalerno.it/cronaca/muore-l-ormeggiatore-dei-vipsoffocato-da-un-boccone-1.1212051>
63. <https://www.teleromagna24.it/cronaca/cesena-un-boccone-gli-vadi-traverso-82enne-muore-soffocato/2018/2>
64. <http://www.preserreedintorni.it/le-valle-piane-di-traverso-anziana-muore-soffocata/>
65. <http://www.torinotoday.it/cronaca/morto-soffocato-cibo-brusasco-domenico-antonicielli.html>
66. <https://picchionews.it/cronaca/anziana-muore-soffocata-mentre-mangia-il-panettone-dramma-durante-il-pranzo-di-natale>
67. <https://www.ilrestodelcarlino.it/rimini/cronaca/morta-soffocata-1.4618036>
68. <https://www.crotonenews.com/cronaca/crotone-bimbo-morto-soffocato-disposta-lautopsia-scandale-e-un-paese-sconvolto/>
69. https://www.ilmattino.it/salerno/letizia_3_anni_muore_soffocata_u_n_pezzo_di_wurstel_campagna-4441250.html
70. <https://www.passionemamma.it/2018/12/bimba-22-mesi-soffocata-un-gnocco-morta-giorni-agonia/>
71. https://milano.corriere.it/notizie/cronaca/18_giugno_19/milano-ingerisce-tappo-un-profumo-muore-neonata-7-mesi-2c864d94-73cc-11e8-ab58-f8ac6497bfa0.shtml
72. <https://www.telesardegna.net/index.php/blog/17-cronaca/1661-cagliari-muore-soffocata-da-un-boccone-mentre-si-trovava-nel-mercato-di-via-quirra>
73. https://www.corriere.it/salute/pediatria/19_agosto_19/bambina-2-anni-muore-soffocata-un-boccone-cibo-el3ca1f4-c257-11e9-97ef-35a2edd578d1.shtml
74. <https://tg24.sky.it/cronaca/2019/08/20/muore-soffocata-cibo>
75. <https://www.liberta.it/news/cronaca/2019/08/24/soffocato-dal-cibo-durante-la-cena-con-i-familiari-muore-dopo-la-disperata-corsa-in-ospedale/>
76. <https://www.altoadige.it/cronaca/bolzano/muore-a-soli-19-anni-in-ospedale-soffocato-da-una-merendina-1.2123318>
77. <https://www.infovercelli24.it/2019/09/16/leggi-notizia/argomenti/santhatiese/articolo/dramma-al-ristorante-muore-soffocata-da-un-boccone-di-cibo.html>
78. <https://www.lavocedeltrentino.it/2019/11/04/strozzato-dal-boccone-di-cibo-88-enne-del-tesino-muore-soffocato/>
79. https://www.ilgazzettino.it/italia/cronaca/nera/morto-soffocato_boccone_maratona_pisa_oggi-4928335.html
80. <https://www.leccenews24.it/cronaca/ragazza-autistica-muore-in-comunita-basso-salento.htm>
81. <https://www.ilrestodelcarlino.it/bologna/cronaca/morta-soffocata-frutto-1.4769030/amp>
82. <https://www.ilrestodelcarlino.it/rimini/cronaca/mangia-panino-muore-1.4773676>
83. <https://iltirreno.gelocal.it/pontedera/cronaca/2019/10/20/news/pe-nisionata-muore-soffocata-da-un-boccone-1.37767511>
84. *Zasshi N.R.I.* Reviewing the definition of elderly. 2006; 43: 27-34. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x
85. *Ciftci A.O., Bingöl-Koloğlu M., Senocak M.E., Tanyel F.C., Büyükpa-mukçu N.* Bronchoscopy for evaluation of foreign body aspiration in children. *J Pediatr Surg.* 38: 1170-1176. PMID: 12891487. DOI: 10.1016/s0022-3468(03)00263-x
86. *Reilly J.S., Cook S.P., Stool D., Rider G.* Prevention and management of aerodigestive foreign body injuries in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43: 1403-1411. PMID: 8973519. DOI: 10.1016/s0031-3955(05)70525-3
87. *Smith G.A., Gardner H.G., Baum C.R., Dowd M.D., Durbin D.R., Lichenstein R.* Prevention of choking among children. *Pediatrics.* 2010; 125: 601-607.

88. Yadav S.P., Singh J., Aggarwal N., Goel A. Airway foreign bodies in children: experience of 132 cases. *Singapo Med J.* 2007; 48: 850–853. PMID: 17728968
89. Brkić F., Umićević S. Tracheobronchial foreign bodies in children. Experience at ORL clinic Tuzla, 1954–2004. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71: 909–915. PMID: 17408756 DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.02.019
90. Shivakumar A.M., Naik A.S., Prashanth K.B., Shetty K.D., Praveen D.S. Tracheobronchial foreign bodies. *Indian J Pediatr.* 2003; 70: 793–797. PMID: 14649474 DOI: 10.1007/BF02723797
91. Chiu C.Y., Wong K.S., Lai S.H., Hsia S.H., Wu C.T. Factors predicting early diagnosis of foreign body aspiration in children. *Pediatr Emerg Care.* 2005; 21: 161–164.
92. Cohen S.R., Herbert W.I., Lewis G.B., Jr, Geller K.A. Foreign bodies in the airway — 5 year retrospective study with special reference to management. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1980; 89: 437–442. PMID: 7436248. DOI: 10.1177/000348948008900513
93. Kaur K., Sonkhya N., Bapna A.S. Foreign bodies in the tracheobronchial tree: a prospective study of fifty cases. *Indi J Otolaryngol Head Nec Surg.* 2002; 54: 30–34. PMID: 23119848. PMCID: PMC3450697. DOI: 10.1007/BF02911002
94. Hughes C., Anthony E. Paediatric tracheobronchial foreign bodies — historical review from the John Hopkins Hospital. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996; 105: 555–561.
95. Shlizerman L., Ashkenazi D., Mazzawi S., Harefuah R.Y. Foreign body aspiration in children: ten-years experience at the Ha'Emek Medical Center. *Harefuah.* 2006; 145: 569–571, 631. PMID: 16983838.
96. Gregori D. The Susy Safe project. A web-based registry of foreign bodies injuries in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70: 1663–1664.
97. Scquizzato T., Pallanch O., Belletti A., Frontera A., Cabrini L., Zangrillo A., Landoni G. Enhancing citizens response to out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review of mobile-phone systems to alert citizens as first responders. *Resuscitation.* 2020; 152: 16–25. PMID: 32437783. PMCID: PMC7211690. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.05.006
98. Scquizzato T., Burkart R., Greif R., Monsieurs K.G., Ristagno G., Scapigliati A., Semeraro F. Mobile phone systems to alert citizens as first responders and to locate automated external defibrillators: A European survey. *Resuscitation.* 2020; 151: 39–42. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.03.009
99. Biarent D., Bingham R., Eich C., López-Herce J., Maconochie I., Rodríguez-Núñez A., Rajka T., Zideman D. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation.* 2010; 81(10): 1364–1388. PMID: 20956047. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.012
100. Ulku R., Onen A., Onat S., Ozelik C. The value of open surgical approaches for aspirated pen caps. *J Pediatr Surg.* 2005; 40(11): 1780–1783. PMID: 16291169. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.07.028
101. Zhijun C., Fugao Z., Niankai Z., Jingjing C. Therapeutic experience from 1420 patients with pediatric tracheobronchial foreign body. *J Pediatr Surg.* 2008; 43: 718–721. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.010
102. <http://www.siaarti.it/Ricerca/Linee-guida-per-la-gestione-pre-ospedaliera-delle-vie-aeree.aspx>
103. Crewdson K., Rehn M., Lockey D. Airway management in pre-hospital critical care: a review of the evidence for a 'top five' research priority. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018; 26: 89. PMID: 30342543. PMCID: PMC6196027. DOI: 10.1186/s13049-018-0556-4
104. Putzu A., Calderini E., Camarda V., Landoni G. Unreported deaths in pediatric surgery and anesthesia: a national, twenty year report. *Signa vitae.* 2016; 12(1): 101–110. DOI: 10.22514/SV121.102016.17

Received 28.01.21

Возможности мониторинга вариабельности ритма сердца для дозирования дексмететомидина у пациентов нейрореанимационного профиля

Ю. Ю. Кирячков^{1*}, М. В. Петрова¹, Б. Г. Муслимов², О. В. Гриднев²

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

² Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского,
Россия, 124489, г. Зеленоград, ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

Using Heart Rate Variability Monitoring for Dexmedetomidine Dosing in Neurointensive Care Patients

Yuri Yu. Kiryachkov^{1*}, Marina V. Petrova¹, Bagautdin G. Muslimov², Oleg V. Gridnev²

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

² M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital,
2 Kashtanovaya Alley Str., Build 1, 124489 Zelenograd, Russia

Для цитирования: Ю. Ю. Кирячков, М. В. Петрова, Б. Г. Муслимов, О. В. Гриднев. Возможности мониторинга вариабельности ритма сердца для дозирования дексмететомидина у пациентов нейрореанимационного профиля. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 16–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-16-26> [На русск. и англ.]

For citation: Yuri Yu. Kiryachkov, Marina V. Petrova, Bagautdin G. Muslimov, Oleg V. Gridnev. Using Heart Rate Variability Monitoring for Dexmedetomidine Dosing in Neurointensive Care Patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 16–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-16-26> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель. Обоснование возможности применения мониторинга вариабельности ритма сердца при применении дексмететомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

Материал и методы исследования. В исследование включили 25 пациентов (мужчин — 14, женщин — 11, средний возраст — 58,2±1,81 лет), в период более 20-ти дней с последствиями: черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ($n=9$; 36%); острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($n=4$; 16%); аноксического повреждения головного мозга ($n=6$; 24%); субарахноидального кровоизлияния (САК) ($n=6$; 24%). Дексмететомидин применяли при симпатической гиперактивности, исходя из показателей вариабельности ритма сердца (BPC). Регистрировали следующие показатели: SI — стресс-индекс Бавеского (индекс напряжения регуляторных систем — индекс напряжения) в нормализованных единицах (н. е.); SDNN — среднееквадратичное отклонение R-R кардиоинтервалов в мс; rMSSD — среднееквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R кардиоинтервалов в мс; pNN50% — долю R-R кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; TP — общую мощность спектра частот в мсек². Параметры BPC регистрировали до инфузии дексмететомидина (исходно), на 1–3-и; 4–5-е; 9–10-е; 15–20-е сутки применения лекарственного препарата. Симпатическую гиперактивность принимали в пределах значений для SDNN < 13,31 мс; для rMSSD < 5,78 мс; для pNN50% < 0,110%; для SI > 900 н. е. (нормализованных ед.); для TP < 200 мс²; норму параметров BPC принимали в пределах значений для SDNN [13,31–41,4 мс]; для rMSSD [5,78–42,3 мс]; для pNN50% (0,110–8,1%); для SI (80–900 н. е.); для TP (200–2000 мс²).

Результаты. Стартовая доза дексмететомидина при симпатической гиперактивности составила у пациентов от 0,12 до 0,24 мкг/кг/час (средняя доза 0,16±0,01; суммарно 200 мкг/сутки). По цифровым данным BPC эффективная доза дексмететомидина ЭД₅₀ составила 0,26±0,03 мкг/кг/час (суммарно за сутки 353,8 + 35,1 мкг) и была достигнута на 9–10-й день применения дексмететомидина.

Заключение. Электрофизиологический нейромониторинг выявления функционального состояния автономной нервной системы повышает эффективность применения дексмететомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

Ключевые слова: симпатическая гиперактивность; автономная нервная система; вариабельность ритма сердца; дексмететомидин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Юрий Юрьевич Кирячков*
E-mail: kirychyu@yandex.ru

Correspondence to:

Yuri Yu. Kiryachkov*
E-mail: kirychyu@yandex.ru

Summary

Aim: to validate the use of heart rate variability monitoring during dexmedetomidine administration in patients with brain injury of various etiologies.

Material and methods. The study included 25 patients (14 male, 11 female, mean age 58.2 ± 1.81 years) 20 and more days after traumatic brain injury (TBI) ($n=9$; 36%), acute stroke ($n=4$; 16%), anoxic brain injury ($n=6$; 24%), subarachnoid hemorrhage (SAH) ($n=6$; 24%). Dexmedetomidine was prescribed because of sympathetic hyperactivity as diagnosed by heart rate variability (HRV). The following indices were measured: SI (stress index, in normalized units [nu]), SDNN (standard deviation of all normal sinus RR intervals over 24 h, in ms), RMSSD (root-mean-square of successive normal sinus RR interval difference, in ms), pNN 50% (the percentage of successive normal sinus RR intervals >50 ms), TP (total power of the frequency spectrum, in ms^2). HRV parameters were determined prior to dexmedetomidine infusion (baseline), on days 1–3, 4–5, 9–10, 15–20 of drug administration. Sympathetic hyperactivity was diagnosed by determining following values: SDNN < 13.31 ms, RMSSD < 5.78 ms, pNN 50% $< 0.110\%$, SI > 900 nu, and TP < 200 ms^2 . Normal reference ranges for HRV parameters were as follows: SDNN (13.31–41.4 ms), RMSSD (5.78–42.3 ms), pNN50% (0.110–8.1%), SI (80–900 nu), and TP (200–2000 ms^2).

Results. The starting dose of dexmedetomidine for sympathetic hyperactivity was $0.12\text{--}0.24$ $\mu\text{g/kg/hr}$ (mean dose 0.16 ± 0.01 ; total 200 $\mu\text{g/day}$). According to digital HRV data, the effective dose ED₅₀ of dexmedetomidine was 0.26 ± 0.03 $\mu\text{g/kg/hour}$ (353.8 ± 35.1 μg total per day) that was achieved on day 9–10 of drug administration.

Conclusion. Electrophysiological neuromonitoring of the autonomic nervous system function increases the efficacy of dexmedetomidine administration in patients with brain injury of various etiologies.

Keywords: *sympathetic hyperactivity; autonomic nervous system; heart rate variability; dexmedetomidine*

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-16-26

Введение

В настоящее время стандартные показания к применению дексметомидина приведены в Регистре Лекарственных Средств России: седация у взрослых пациентов, находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, необходимая глубина которой не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до –3 баллов по шкале RASS (шкала возбуждения-седации Ричмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale) Применение препарата требует тщательного подбора и титрования дозы, так как зачастую сопровождается рядом побочных реакций — до 10% и более в виде гипотензии, брадикардии, брадипноэ и т. д. [1–4]. Следует отметить, что применение шкалы RASS во многом субъективно, и у ряда пациентов с низким уровнем сознания (вегетативный статус, минимальное сознание) не позволяет воспользоваться приведенными в ней клиническими критериями при подборе дозы дексметомидина. Эти и другие факторы побуждают к поиску объективных критериев, основанных на оценке многократно воспроизводимых физиологических параметров для применения данного лекарственного препарата [5, 6]. Представляется важным поиск метода объективизации показаний и подбора дозы дексметомидина в анестезиологии-реаниматологии.

Цель исследования — обоснование возможности применения мониторинга вариа-

Introduction

The current indications for the use of dexmedetomidine are given in the Russian Registry of Medicines and include sedation in adult patients in the intensive care unit with the required depth, which does not exceed awakening in response to vocal stimulation (corresponding to a range from 0 to –3 points on the RASS [Richmond Agitation-Sedation Scale]). The use of the drug requires careful selection and titration of the dose because it is commonly (in 10% of cases and more) accompanied by adverse reactions such as hypotension, bradycardia, bradypnoea, etc. [1–4]. It should be noted that the use of the RASS scale is largely subjective and in some patients with a low level of consciousness (vegetative state, minimal consciousness state) the approved clinical criteria cannot be used to select the optimal dose of dexmedetomidine. These and other factors prompt the search for objective criteria for drug dosing based on the evaluation of reproducible physiological parameters [5, 6]. It is currently important to select clear indications for dexmedetomidine dose selection in intensive care.

The aim of the study was to validate the use of heart rate variability monitoring during dexmedetomidine administration in patients with brain injury of various etiologies.

Materials and Methods

The study included 25 patients (14 male, 11 female, mean age 58.2 ± 1.81 years) 20 and more days after traumatic brain injury (TBI) ($n=9$; 36%), acute stroke ($n=4$;

бельности ритма сердца при применении дексметомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

Материал и методы

В исследование включили 25 пациентов (мужчин — 14, женщин — 11, ср. возраст — $58,2 \pm 1,81$ лет), в период более 20-ти дней с последствиями: черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ($n=9$; 36%); острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ($n=4$; 16%); аноксического повреждения головного мозга ($n=6$; 24%); субарахноидального кровоизлияния (САК) ($n=6$; 24%).

Исследование выполнили согласно Хельсинкской Декларации; Конституции РФ, ст. 21; Основам законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, приказам и инструкциям Минздрава РФ. Протокол исследования был рассмотрен этическим комитетом, который убедился в том, что уверенность в ожидаемой пользе оправдана, риски минимизированы и разумны, а испытуемые или их официально утвержденные представители обеспечены достаточной и адекватной информацией.

Возрастной состав пациентов, включенных в исследование, представили на рис. 1.

Критерии проведения в/в инфузии препарата дексметомидина (фирма Orion Pharma, Финляндия) основаны на показателях вариабельности ритма сердца (BPC), характерных для симпатической гиперреактивности. Целевой задачей титрования доз дексметомидина являлось достижение нормы по показателям BPC. Появление парасимпатической гиперактивности являлось основанием уменьшения дозировки препарата или прекращения его применения (использовали 5-ти минутные записи кардиоинтервалов, прибор Полиспектр-8 EX, фирма Нейрософт, Россия).

Пациенты с электрофизиологической навигацией дексметомидина по данным BPC составили 1-ю группу ($n=17$, мужчин — 11, женщин — 6; с последствиями ЧМТ — 7; САК — 5; ОНМК — 3; аноксия головного мозга — 2; средний возраст $45,7 \pm 3,46$ лет). Во 2-ю группу вошли пациенты, которым применение дексметомидина проводили по стандартным клиническим критериям (процедурная седация при ИВЛ), ($n=8$, мужчин — 3, женщин — 5; с последствиями ЧМТ — 2; САК — 1; ОНМК — 1; аноксия головного мозга — 4; средний возраст $38,5 \pm 5,72$ лет).

Регистрировали следующие показатели BPC: SI — стресс-индекс Баевского (индекс напряжения регуляторных систем — индекс напряжения) в нормализованных единицах (н. е.); SDNN — среднее квадратичное отклонение R-R кардиоинтервалов в мс; rMSSD — среднее квадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R кардиоинтервалов в мс; pNN50% — долю R-R кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; TP — общую мощность спектра частот в мсек². Параметры BPC регистрировали исходно до инфузии дексметомидина, на 1–3-и; 4–5-е; 9–10-е; 15–25-е сутки применения лекарственного препарата. Симпатическую гиперактивность принимали в пределах значений для SDNN < 13,31 мс; для RMSSD < 5,78 мс; для pNN 50% < 0,110%; для SI > 900 н. е.;

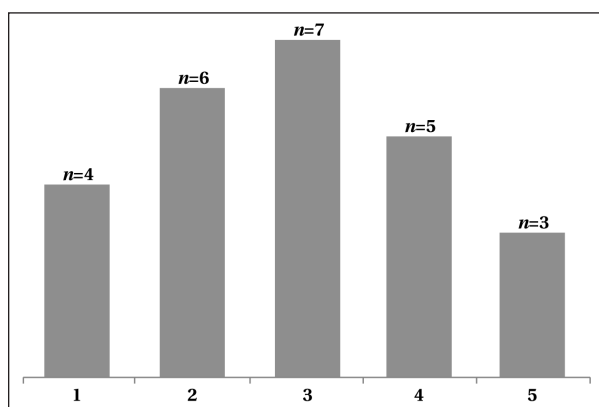


Рис 1. Возрастной состав пациентов, включенных в исследование.

Fig. 1. Age distribution of patients included in the study.

Note. Above the bars, the total number of patients by age group is given. The age groups: 1 — 20–29 years; 2 — 30–39 years; 3 — 40–49 years; 4 — 50–59 years; 5 — 60–69 years.

Примечание. Над столбиками приведено общее количество пациентов по возрастным группам. Возрастные группы: 1. 20–29 лет; 2. 30–39 лет; 3. 40–49 лет; 4. 50–59 лет; 5. 60–69 лет.

16%), anoxic brain injury ($n=6$; 24%), subarachnoid hemorrhage (SAH) ($n=6$; 24%).

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, the Constitution of the Russian Federation (Article 21), the Basic Law on the Health Protection of the Citizens of the Russian Federation, orders and instructions of the Russian Ministry of Health. The study protocol was reviewed by the ethical committee, which determined that the research risks were minimized and reasonable in relation to the anticipated benefits, and complete adequate information was provided to the subjects or their officially approved representatives.

The age distribution of patients enrolled in the study is shown in Fig. 1.

The indication for intravenous infusion of dexmedetomidine (Orion Pharma, Finland) included heart rate variability (HRV) values typical for the sympathetic hyperactivity. The aim of dexmedetomidine dose titration was to achieve normal HRV values. The parasympathetic hyperactivity detection served as a rationale for a drug dose reduction or withdrawal (5-minute cardiac intervals recording on Polispectr-8 EX device, Neurosoft company, Russia, was used).

Group 1 consisted of patients with electrophysiological guidance of dexmedetomidine administration according to HRV data ($n=17$, 11 males and 6 females), of them 7 had prior TBI, 5 had SAH, 3 suffered from stroke, and 2 patients experienced consequences of brain anoxic injury. The mean age of patients was 45.7 ± 3.46 years. Group 2 included patients administered with dexmedetomidine according to the standard clinical criteria (procedural sedation during ventilation) ($n=8$, 3 males and 5 females), of them 2 had prior TBI, 1 had SAH, 1 suffered from stroke, and 4 had brain anoxic injury. The mean age of patients in this group was 38.5 ± 5.72 years.

The following HRV indices were determined: SI (stress index, in normalized units [nu]), SDNN (standard deviation of all normal sinus RR intervals over 24 h, in

для TP < 200 мс². Норму параметров ВРС принимали в пределах значений для SDNN (13,31–41,4 мс); для RMSSD (5,78–42,3 мс); для pNN 50% (0,110–8,1%); для SI (80–900 н. е.); для TP (200–2000 мс²). Парасимпатическую гиперактивность принимали в пределах значений для SDNN > 41,4 мс; для RMSSD > 42,3 мс; для pNN 50% > 8,1%; для SI < 80 н. е.; для TP > 2000 мс². Для верификации симпатической гиперактивности, нормы или парасимпатической гиперактивности принимали значения 3-х из 5-и указанных параметров ВРС [7]. Регистрировали также следующие параметры ВРС: HF — спектр высоких частот в мс² и %; LF — спектр низких частот в мс² и %; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот в н. е. (нормализованных ед.); VLF — спектр очень низких частот в мс² и %. Расчет эффективной дозы (ЭД₅₀, ED₅₀) проводили путем определения дозы дексмететомидина, которая обеспечивала коррекцию симпатической гиперактивности у половины (50%) пациентов.

Для сравнительной оценки эффективности применения дексмететомидина изучили частоту появления побочных эффектов (артериальная гипотензия, брадикардия, брадипноэ, отсутствие эффекта, отмена препарата) в группах. Оценку динамики состояния пациентов при применении дексмететомидина на основании параметров ВРС провели по следующим параметрам: уровень сознания по шкалам FOUR; CRS-R — Coma Recovery Scale-Revised; частота выхода пациентов из вегетативного состояния; зависимость пациентов от искусственной вентиляции легких (ИВЛ);

Статистическую обработку данных провели с использованием программы MedCalc Software, версия 18.10.2. Достоверными признавали различия при $p \leq 0,05$. «Нулевую» гипотезу оценивали с применением критерия Пирсона (χ^2 — «хи-квадрат»), анализа дисперсий выборок (Anova-analysis of variance).

Результаты и обсуждение

Все пациенты 1-й группы, по данным электрофизиологического мониторинга ВРС, имели показатели, характерные для симпатической гиперактивности (SDNN < 13,31 мс; для RMSSD < 5,78 мс; для pNN50% < 0,110%; для SI > 900 н. е.; для TP < 200 мс²). Средние значения показателей временного и спектрального анализа ВРС до начала и во время применения дексмететомидина привели в табл. 1.

При симпатической гиперактивности у пациентов 1-й группы стартовая доза дексмететомидина составила от 0,12 до 0,24 мкг/кг/час (средняя доза 0,16±0,01; суммарно за сутки 200 мкг/сутки). На 1–3-и сутки после начала инфузии дексмететомидина у пациентов провели контроль показателей ВРС (табл. 1). Значительное изменение параметров временного диапазона ВРС (увеличение SDNN и RMSSD; снижение SI) и увеличение спектра мощности частот ВРС (TP; VLF; LF; HF) на 1–3-и сутки постоянной инфузии дексмететомидина характеризует начало снижения активности симпатической нервной

ms), RMSSD (root-mean-square of successive normal sinus RR interval difference, in ms), pNN50% (the percentage of successive normal sinus RR intervals >50 ms), TP (total power of the frequency spectrum, in ms²). The HRV parameters were recorded prior to the dexmedetomidine infusions (baseline), on days 1–3, 4–5, 9–10, 15–25 after the start of drug administration. Sympathetic hyperactivity was considered if the following HRV values were revealed: SDNN < 13.31 ms, RMSSD < 5.78 ms, pNN50% < 0.110%; SI > 900 nu, TP < 200 ms². Normal reference ranges for the HRV parameters were as follows: SDNN 13.31–41.4 ms, RMSSD 5.78–42.3 ms, pNN50% 0.110–8.1%, SI 80–900 nu, TP 200–2000 ms². Parasympathetic hyperactivity was diagnosed using the following values: SDNN > 41.4 ms, RMSSD > 42.3 ms, pNN50% > 8.1%, SI < 80 nu; TP > 2000 ms². To confirm sympathetic hyperactivity, normal HRV or parasympathetic hyperactivity, 3 out of 5 HRV parameters meeting the above criteria were required [7]. Additional HRV parameters recorded were HF (high frequency power, in ms² and %), LF (low frequency power, in ms² and %), LF/HF (ratio of low and high frequency power, in nu), VLF (very low frequency power, in ms² and %). Calculation of the effective dose (ED₅₀) was performed by determining the dose of dexmedetomidine ensuring correction of sympathetic hyperactivity in 50% of patients.

To compare the efficacy of dexmedetomidine administration, the frequency rate of side effects (hypotension, bradycardia, bradypnea, no effect, drug withdrawal) in the groups was assessed. We evaluated patients' condition changes with dexmedetomidine administration guided by HRV parameters based on the following variables: level of consciousness according to FOUR and CRS-R (Coma Recovery Scale-Revised) scales, frequency rate of patients' recovery from vegetative state, patients' dependence on ventilation.

Statistical data analysis was performed using MedCalc Software, version 18.10.2. Differences were considered statistically significant if $P \leq 0.05$. The «null» hypothesis was tested using Pearson's χ^2 test and Anova analysis of variance.

Results and Discussion

All the patients from group 1 had electrophysiological HRV parameters typical for sympathetic hyperactivity (SDNN < 13.31 ms, RMSSD < 5.78 ms, pNN50% < 0.110%, SI > 900 nu, TP < 200 ms²). The mean values for the time domain and spectral HRV analysis prior to and during dexmedetomidine administration are given in Table 1.

In patients with sympathetic hyperactivity (group 1), the starting dose of dexmedetomidine was 0.12–0.24 µg/kg/h (mean dose 0.16±0.01, total 200 µg/day). On days 1–3 after the start of dexmedetomidine infusions the HRV parameters were measured (Table 1). A significant change in time domain parameters (increased SDNN and RMSSD, reduced SI) and increased spectral HRV parameters (higher TP, VLF, LF, HF) on days 1–3 of continuous dexmedetomidine infusion indicate early decrease in activity of sympathetic nervous system. However, the values of parameters assessed

Таблица 1. Динамика показателей временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца и доза дексмететомидина ($M \pm m$).**Table 1. Changes in relationship between time domain and spectral analysis of heart rate variability parameters and the dose of dexmedetomidine ($M \pm m$).**

Parameters	Timing of intravenous administration of dexmedetomidine				
	Baseline	Days 1–3	Days 4–5	Days 9–10	Day 20–30
SDNN, ms	7.25±0.7	18.5±5.1*	21.6±4.2**	19.4±2.2***	28.0±10.6***
RMSSD, ms	5.58±0.8	7.9±1.9	8.81±1.1*	10.8±3.5*	12.5±4.4**
pNN 50, %	0.19 ±0.1	0.21±0.1	0.16±0.09	0.43±0.2	1.22±1.1
SI (stress index), nu	1980±350	1440±637	732±144**	614±167.3***	523±183***
TP, ms ²	74.6±15.8	790.8±490*	823±343.2**	504.7±114.2***	521±177.1**
LF/HF, nu	3.06±0.9	3.28±0.7	2.82±0.9	5.27±1.96	2.9±0.7
VLF, %	60.6±4.4	70.5±6.35	77.9±4.22	68.5±7.5	71.1±5.12
LF, %	20.8±3.5	19.7±3.8	11.75±2.2	17.1±3.9	15.1±3.9
HF, %	18.1±3.9	8.9±2.2	9.39±3.0	13.8±5.6	7.16±2.03
VLF, ms ²	45.7±10.6	689.6±474.6	774.6±323*	376.3±109.4**	1300.7±992*
LF, ms ²	18.5±6.9	309.3±26.5*	72.4±23.3*	111.3±35.2**	270.1±175.5**
HF, ms ²	9.8±1.8	27.3±10.1	32.3±6.9*	68.3±40.4	147.4±121.2
Dose of dexmedetomidine, µg/kg/hour	—	0.16±0.01	0.23±0.02	0.26±0.03	0.27±0.04

Note. SDNN — standard deviation of R–R intervals; RMSSD — the square root of the mean squared differences of successive NN intervals; pNN50 — the number of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms; SI — stress index in nu (normalized units); VLF — the very low frequency power in % and ms²; LF — the low frequency power in % and ms²; HF — the high frequency power in % and ms²; LF/HF — ratio of low and high powers in nu (normalized units); TP — total power of variance of all NN intervals, ms². * — $P < 0.05$; ** — $P < 0.01$; the difference between the parameter from the baseline. * — $P < 0.05$; ** — $P < 0.01$; *** — $P < 0.001$, calculated using t -test or Anova analysis of variance.

Примечание. Timing of intravenous administration of — сроки внутривенного введения; SDNN — среднее квадратичное отклонение R–R кардиоинтервалов в мс; RMSSD — среднее квадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R–R кардиоинтервалов в мс; pNN50 — доля R–R кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; SI — стрессовый индекс Баевского в норм. единицах. HF — спектр высоких частот в % и мс²; LF — спектр низких частот в % и мс²; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот в н. е.; VLF — спектр очень низких частот в % и мс²; TP — общая мощность спектра частот, (total power spectrum — TP), мс². * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; отличие параметра от исходного уровня (до начала применения дексмететомидина) по t -тесту или дисперсионному анализу.

системы. Значения регистрируемых параметров у большинства пациентов данной группы (у 15-ти пациентов из 17; 88,2%) в 1–3-и сутки от начала постоянной инфузии дексмететомидина еще оставались в диапазоне симпатической гиперактивности. Исходя из цифровых параметров ВРС дозу дексмететомидина после 3-х суток от начала его применения увеличили до средних значений 0,23±0,02 мкг/кг/час (от 0,12 до 0,36 мкг/кг/час, суммарно за сутки 337,5±38,3 мкг). На 4–5-е сутки по параметрам ВРС (таблица 1) ликвидировать симпатическую активность удалось уже у 8-и пациентов из 17-и. Исходя из сохранения симпатической гиперактивности у 7-и пациентов (41,1%) дозу дексмететомидина после 5-х суток от начала его применения увеличили до средних значений 0,26±0,03 мкг/кг/час (от 0,14 до 0,42 мкг/кг/час, суммарно за сутки 353,8±35,1 мкг). На 9–10-й день от начала инфузии дексмететомидина симпатическую гиперактивность ликвидировали у более 50% пациентов (у 12-ти пациентов из 17 — 70,6%). На 5–10-е сутки наблюдали значимые 2–8 — кратные изменения параметров временного диапазона ВРС (увеличение SDNN и RMSSD; снижение SI) и увеличение спектра мощности частот ВРС (TP; VLF; LF; HF) (табл. 1), что характеризовало ликвидацию симпатической гиперактивности. Скорость

in most patients of the group (15 out of 17, 88.2%) were still within the sympathetic hyperactivity range on days 1–3 of continuous dexmedetomidine infusion. Based on HRV, the mean dexmedetomidine dose was increased up to 0.23±0.02 µg/kg/h (0.12–0.36 µg/kg/h, total 337.5±38.3 µg/day) on day 3 of daily infusions. On days 4–5, the HRV parameters (Table 1) showed that sympathetic overactivity was suppressed in 8 out of 17 patients. Because sympathetic hyperactivity was still present in 7 patients (41.1%), after the day 5 of dexmedetomidine administration, its dose was increased to the mean values 0.26±0.03 µg/kg/hour (0.14–0.42 µg/kg/hour, total 353.8±35.1 µg/day). On days 9–10 from the beginning of dexmedetomidine infusion, sympathetic hyperactivity was suppressed in more than 50% of patients (12 patients out of 17, 70.6%). On days 5–10 we observed significant 2–8-fold changes in time domain HRV parameters (increase of SDNN and RMSSD, decrease of SI) and increased spectral HRV parameters (TP, VLF, LF, HF) (Table 1) demonstrating the suppression of sympathetic hyperactivity. The infusion rate after 10 days from the start of the drug did not alter compared with the doses after 5 days of its administration and averaged 0.27±0.02 µg/kg/hr (0.14 to 0.42 µg/kg/hr, totaling 353.8±35.1 µg/day). On days 20–30 of dexmedetomidine infusion, sympathetic hyperactivity was suppressed in 15 patients out of 17

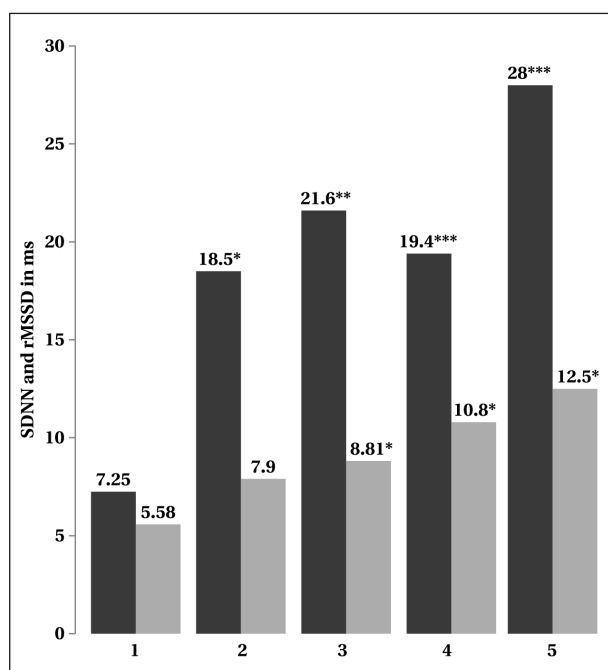


Рис. 2. Динамика SDNN и rMSSD до и после введения дексмететомидина.

Fig. 2. Changes in SDNN and rMSSD before and after the dexmedetomidine administration.

Note. The changes in SDNN in ms (dark coloured columns) and rMSSD in ms (light coloured columns) are presented. 1. Baseline (prior to the dexmedetomidine administration); 2. Days 1–3; 3. Days 4–5; 4. Days 9–10; 5. Days 20–30 of dexmedetomidine administration. * — $P < 0.05$; ** — $P < 0.01$; *** — $P < 0.001$ vs the baseline values (before dexmedetomidine administration).

Примечание. Динамика SDNN в msec (черные столбцы) и rMSSD ms (серые столбцы). 1. Исходно (до начала введения дексмететомидина); 2. 1–3-и сутки; 3. 4–5-е сутки; 4. 9–10-е сутки; 5. 20–30-е сутки (время введения дексмететомидина и регистрации параметров). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ от исходного, использованием t -теста или дисперсионного анализа (Аннова).

инфузии после 10 суток от начала применения лекарственного препарата не изменялась в сравнении с дозами после 5-ти суток его использования и составила в среднем $0,27 \pm 0,02$ мкг/кг/час (от 0,14 до 0,42 мкг/кг/час, суммарно $353,8 \pm 35,1$ мкг/сутки). На 20–30-й день от начала инфузии дексмететомидина симпатическую гиперактивность ликвидировали у 15-ти пациентов из 17 (88,2%) Таким образом, по цифровым данным ВРС эффективная доза дексмететомидина ЭД₅₀ составила $0,26 \pm 0,03$ мкг/кг/час (суммарно за сутки $353,8 \pm 35,1$ мкг) и была достигнута на 9–10-й день его применения.

Динамику значений SDNN и rMSSD, как основных маркеров временного анализа ВРС и указывающих на присутствие или ликвидацию симпатической гиперактивности при внутривенной пролонгированной инфузии дексмететомидина, представили на рис. 2.

Рост значений SDNN и rMSSD носил статистически значимый характер, начиная с

(88,2%). Therefore, according to HRV data, the effective dose of dexmedetomidine (ED₅₀) was 0.26 ± 0.03 µg/kg/hour (353.8 ± 35.1 µg/day in total) and was reached on day 9–10 after beginning of drug administration.

The changes in SDNN and RMSSD values, being the main markers of time domain HRV analysis and indicating the presence or suppression of sympathetic hyperactivity during intravenous continuous infusion of dexmedetomidine, are presented in Fig. 2.

The rise in SDNN and rMSSD values was statistically significant starting from day 9–10 of dexmedetomidine administration. These trends persisted up to 20–30 days from the start of dexmedetomidine intravenous infusion, indicating the achievement of sustained sympathetic block.

The changes in SDNN, an essential electrophysiological HRV parameter, in relation to the rate and duration of the continuous dexmedetomidine infusion, are shown in Fig. 3.

The rise in SDNN was related to the dose and duration (days) of dexmedetomidine administration. Analysis of gradual dose-effect relationship curves showed that the most dramatic rise in SDNN was seen in the first 3 days of dexmedetomidine infusion. Later on, the SDNN increase persisted and associated with an increase in the dose of the drug and elimination of sympathetic hyperactivity.

When analyzing the incidence of side effects in the groups 1 and 2, we obtained the results summarized in Table 2.

The mean duration of continuous dexmedetomidine infusion in Group 1 patients was 26.07 ± 7.63 days (ranging from 4 to 42 days), in Group 2 — 5.8 ± 1.55 days (ranging from 1 to 9 days). This difference is due to the frequent development of side effects and lack of clinical efficacy of dexmedetomidine in Group 2 patients compared to Group 1. Thus, hypotension (systolic BP less than 90 mm Hg) in Group 1 was observed in only 2 patients (11.7%) compared to Group 2, where arterial hypotension developed in 6 patients (75%), ($P < 0.001$). Sinus bradycardia (heart rate less than 60 min^{-1}) in Group 1 was observed in 1 patient (5.8%) compared to Group 2, where sinus bradycardia developed in 6 patients (75%) ($P < 0.001$). Decrease in respiratory rate to 10 min^{-1} or less in Group 1 was observed in 1 patient (5.8%) compared to Group 2, where bradypnea developed in 3 patients (37.5%) ($P < 0.05$). Failure to achieve the clinical endpoint (elimination of sympathetic hyperactivity signs such as agitation, hypertension, tachycardia, tachypnea, desynchronization with ventilator) was observed in 1 patient (5.8%) in the group 1 and in 4 patients (50%) from group 2.

The following parameters showed significant differences in Group 1 patients prior to and on days 30–60th day of dexmedetomidine administration:

9–10-х суток применения дексмететомидина. Данная динамика сохранялась вплоть до 20–30-х суток от начала внутривенной инфузии дексмететомидина, что указывало на достижение устойчивого симпатолитизиса.

Динамику изменения одного из электрофизиологических показателей ВРС (SDNN) в зависимости от скорости и длительности постоянной инфузии дексмететомидина представили на рис. 3.

Рост SDNN соотносился с дозой и временем (сутки) применения дексмететомидина. Анализ градуальных кривых зависимости «доза-эффект» показал, что наиболее значительный прирост SDNN наблюдали в первые 3 дня от начала введения дексмететомидина. В дальнейшем увеличение SDNN продолжалось и было взаимосвязано с ростом дозы вводимого лекарственного препарата и ликвидацией симпатической гиперактивности.

При анализе частоты развития побочных эффектов в 1-й и 2-й группах пациентов получили результаты, суммированные в табл. 2.

Средняя длительность постоянной инфузии дексмететомидина в 1-й группе пациентов составила $26,07 \pm 7,63$ дня (диапазон 4–42 дня), во 2-й группе — $5,8 \pm 1,55$ дня (диапазон 1–9 дней). Данная разница связана с частым развитием ряда побочных эффектов и отсутствием клинической эффективности дексмететомидина во 2-й группе пациентов в сравнении с 1-й группой. Так, развитие артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) в 1-й группе наблюдали только у 2-х пациентов (11,7%) в сравнении со 2-й группой, где артериальная гипотензия развилась у 6-ти пациентов (75%), ($p \leq 0,001$). Развитие синусовой брадикардии (частота сердечных сокращений менее 60 мин^{-1}) в 1-й группе наблюдали у 1-го пациента (5,8%) в сравнении со 2-й группой, где синусовая брадикардия развилась у 6-ти пациентов (75%), ($p \leq 0,001$). Уменьшение частоты дыхания до 10 мин^{-1} и менее в 1-й группе наблюдали у 1-го пациента (5,8%) в сравнении со 2-й группой, где брадипноэ развилась у 3-х пациентов (37,5%), ($p \leq 0,05$). Отсутствие клинического результата (недостижение цели применения дексмететомидина в виде ликвидации симпатической

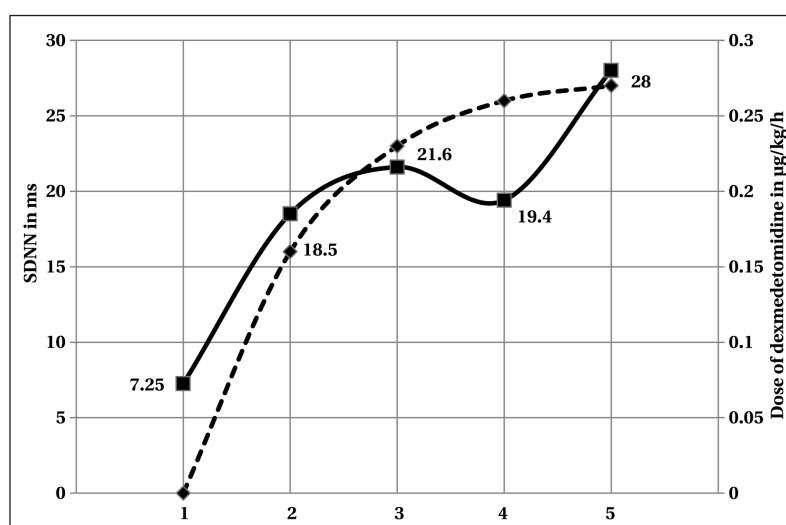


Рис. 3. Градуальные кривые зависимости «доза-эффект». Изменения SDNN в ms от дозы дексмететомидина.

Fig. 3. Gradual dose-effect relation curves. Relationship between SDNN and the dose of dexmedetomidine.

Note. Changes in SDNN in ms (solid line with squares) with the dose of dexmedetomidine (dashed line with diamonds) are presented. 1. Baseline (prior to the dexmedetomidine administration); 2. Days 1–3; 3. Days 4–5; 4. Days 9–10; 5. Days 20–30 of dexmedetomidine administration.

Примечание. Изменение SDNN ms (сплошная линия с квадратами) в зависимости от дозы дексмететомидина (прерывистая линия с ромбами). 1. Исходно (до начала введения дексмететомидина); 2. 1–3-и сутки; 3. 4–5-е сутки; 4. 9–10-е сутки; 5. 20–30-е сутки (время введения дексмететомидина и регистрации параметров).

increased level of consciousness according to FOUR and CRS-R scales, reduced number of patients in vegetative state, decreased dependence on ventilator with restoration of spontaneous breathing ($P < 0.05$, Table 3).

Autonomic nervous system dysfunction with increased sympathetic drive is the leading factor underlying both acute and chronic critical illness in brain injury and many other conditions [8]. Persistent sympathetic overactivity in patients post traumatic brain injury, cerebral circulation disorders of vascular and other origins provokes increased blood flow abnormalities, secondary brain inflammation and prevents restoration of nutritional status and respiratory function along with increasing the risk of tachyarrhythmias and heart failure [9, 10]. Hence, the use of drugs eliminating autonomic dysfunction constitutes a new direction in intensive care medicine. Dexmedetomidine as a central alpha-2 receptor agonist has both experimentally and clinically proven effect on the correction of autonomic nervous system imbalance [11–20].

The use of dexmedetomidine guided by electrophysiological HRV assessment being a sensitive indicator of autonomic function has high prospects for accurate personalized adjustment of dexmedetomidine administration and dosing in intensive care. Several studies on the use of dexmedetomidine under HRV control have been

Таблица 2. Частота побочных реакций и длительность инфузии дексмететомидина у пациентов исследуемых групп.

Table 2. The frequency of adverse reactions and the duration of dexmedetomidine infusion in studied groups of patients.

Type of adverse reaction	Groups		χ^2 -dispersion	P value
	1, n=17	2, n=8		
Hypotension (systolic BP below 90 mm Hg) requiring intervention with vasopressors	2 (11.7%)	6 (75.0%)	9.99	0.0015***
Sinus bradycardia (heart rate less than 60 min ⁻¹)	1 (5.8%)	6 (75.0%)	12.89	0.0003***
Bradypnea (respiratory rate less than 10 min ⁻¹)	1 (5.8%)	3 (37.5%)	4.04	0.044*
The frequency of drug withdrawal due to undesirable effects (hypotension, bradypnea, bradycardia)	1 (5.8%)	6 (75.0%)	12.89	0.0003***
Lack of clinical effect (1)	1 (5.8%)	4 (50.0%)	6.61	0.01**
Duration of dexmedetomidine administration, days	26.07±7.63 [4–42]	5.8±1.55 [1–9]	—	—

Note. Group 1 included patients with a continuous and prolonged infusion of dexmedetomidine with the efficacy assessed by heart rate variability parameters; Group 2 included patients with continuous infusion of dexmedetomidine, administered on clinical indications without monitoring of HRV parameters. (1) — lack of clinical effect was considered as one of the following: failure to achieve the target level of sedation on Richmond Agitation-Sedation Scale 0 to -3; persistent sympathetic drive (tachycardia above 100 min⁻¹, systolic BP above 140 mmHg, tachypnea more than 18 min⁻¹) [Godo S. et al., 2017]. * — $P < 0.05$; ** — $P < 0.01$; *** — $P < 0.001$ vs. Group 2 by χ^2 -test.

Примечание. 1-я группа — пациенты с проведением постоянной длительной инфузии дексмететомидина с навигацией эффективности по параметрам вариабельности ритма сердца; 2-я группа — пациенты с проведением постоянной инфузии дексмететомидина по клиническим показаниям без навигации по параметрам вариабельности ритма сердца. Type of adverse reaction — побочная реакция; hypotension requiring intervention with vasopressors — снижение артериального давления, требующее введения вазопрессоров; sinus bradycardia (heart rate less than...) — синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее чем...); bradypnea (respiratory rate...) — брадипноэ (частота дыхания...); the frequency of drug withdrawal due to undesirable effects (hypotension, bradypnea, bradycardia) — частота отмены препарата вследствие нежелательных эффектов (гипотензия, брадипноэ, брадикардия...); lack of clinical effect (1) — отсутствие клинического эффекта (отсутствие достижения целевого уровня седации Richmond Agitation-Sedation Scale 0 до -3; сохранение симпатикотонии — тахикардия выше 100 мин⁻¹, гипертензия — сист. А/Д выше 140 mmHg, тахипноэ — частота дыхания более 18 мин⁻¹), [Godo S. et al. 2017]; duration of dexmedetomidine administration, days — продолжительность приема дексмететомидина, дней. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ относительно 2-й группы с использованием χ^2 .

Таблица 3. Данные по шкалам уровня сознания, зависимость от аппарата ИВЛ 1-й группы пациентов.
Table 3. Level of consciousness and ventilator dependence in Group 1 patients.

Parameters	M±m / Number of cases (%)		P value
	Baseline	Days 30–60 of intensive care and rehabilitation	
FOUR, points	12±0.51	13.8±0.51	0.0014
CRS-R, points	7.13±0.69	9.83±1.04	0.0349
Vegetative state	17 (45.9%)	9 (24.3%)	0.05
On mechanical ventilation	15 (40.5%)	7 (18.9%)	0.0434

Note. Group 1 included patients receiving continuous and prolonged infusion of dexmedetomidine with the efficacy assessed by heart rate variability parameters. FOUR — Full Outline of UnResponsiveness, CRS-R — Coma Recovery Scale — Revised (2004).

Примечание. 1-я группа — пациенты с проведением постоянной длительной инфузии дексмететомидина с навигацией эффективности по параметрам вариабельности ритма сердца. FOUR, points — шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (дословно: «полный контур неответственности»), баллы; CRS-R — шкала восстановления после комы (пересмотренная, 2004); vegetative state — вегетативное состояние; on mechanical ventilation — на искусственной вентиляции легких.

гиперактивности — устранение ажитации, артериальной гипертензии, тахикардии, тахипноэ, десинхронизации с аппаратом ИВЛ) наблюдали в 1-й группе у 1 пациента (5,8%), тогда как во 2-й группе — у 4-х пациентов (50%).

В 1-й группе пациентов статистически значимые различия до и на 30–60-е сутки лечения получили по следующим показателям: повышение уровня сознания по шкалам Four и CRS-R; уменьшение количества пациентов, находящихся в вегетативном состоянии; уменьшение зависимости пациентов от аппа-

published [21–23]. However, in these studies the ranges of normal and dysfunctional autonomic parameters based on HRV variables (LF/HF, LF) were not elaborated. The ranges of sympathetic or parasympathetic hyperactivity parameters developed using HRV measurement and applied in our study proved to be reliable electrophysiological criteria useful for prescribing and subsequent titration of dexmedetomidine dose for prolonged use in intensive therapy. Despite sympatholytic effect and neuroprotection that comprise the key pharmacological properties of dexmedetomidine, the latter is

рата ИВЛ с восстановлением самостоятельного дыхания (табл. 3).

Ведущим патогенетическим фактором развития как острого, так и хронического критического состояния при повреждении головного мозга и многих других клинических состояниях является дисфункция автономной нервной системы, основным элементом которой является тоническое напряжение симпатического звена [8]. Постоянная симпатoadренальная активация (симпатическая гиперактивность) у пациентов с последствиями ЧМТ, расстройствами мозгового кровообращения сосудистого и несосудистого генеза провоцирует дальнейшее расстройство мозгового кровообращения, вторичные воспалительные изменения ЦНС, не позволяет добиться нормализации нутритивного статуса, функции дыхания, усиливает риск развития тахикардий и сердечной недостаточности [9, 10]. В этой связи применение лекарственных препаратов, устраняющих дисфункцию АНС, формирует новое направление в реаниматологии. Дексмететомидин как центральный агонист альфа-2 рецепторов, имеет как экспериментально, так и клинически доказанный эффект ликвидации дисбаланса автономной нервной системы [11–20].

Применение дексмететомидина под контролем чувствительного индикатора функционального состояния АНС в виде электрофизиологической оценки ВРС имеет высокие перспективы точной навигации и применения стратегии подбора дозы данного лекарственного препарата в реаниматологии. Имеется ряд работ, посвященных применению дексмететомидина под контролем ВРС [21–23]. Однако в данных работах на основании параметров ВРС (LF/HF, LF) не были разработаны диапазоны показателей нормы и дисфункции АНС. Разработанные и примененные в нашем исследовании диапазоны показателей нормы симпатической или парасимпатической гиперактивности по параметрам ВРС показали себя как надежные электрофизиологические навигационные критерии назначения и последующего титрования дозы дексмететомидина при пролонгированном применении в интенсивной терапии. Несмотря на наличие симпатолитического и нейропротекторного — основных фармакологических свойств дексмететомидина, его применение проводится без контроля целевых показателей снижения активности симпатического звена автономной нервной системы. Как мы показали в данном исследовании, индивидуальное, таргетированное использование дексмететомидина позволяет избежать развития побочных эффектов препарата и существенно увеличивать эффективность лечения пациентов в критических состояниях.

used without monitoring the target indicators of reduction of autonomous sympathetic activity. As we have shown in this study, the personalized targeted administration of dexmedetomidine allows avoiding the development of side effects and significantly increases the efficacy of treatment of critically ill patients.

Conclusion

Electrophysiological digital parameters of heart rate variability reflecting sympathetic hyperactivity are the guiding parameters to start the intravenous dexmedetomidine therapy.

Electrophysiological assessment of autonomic function using heart rate variability parameters is an informative way of selecting and titrating the dose of dexmedetomidine.

The level of sympathetic hyperactivity serves as an indication for starting dexmedetomidine therapy. Reaching the normal values of autonomic function parameters is the target, while parasympathetic hyperactivity serves as a rationale for discontinuing the drug or reducing the dose of dexmedetomidine.

Electrophysiological neuromonitoring of autonomous nervous system as the main regulator of the body homeostasis increases the efficacy of dexmedetomidine in patients with brain injury of different etiologies.

Author contribution. Yuri Yu. Kiryachkov, DM, developed the aims, suggested the methodology of the study and was responsible for the statistical data analysis. Marina V. Petrova, DM, professor, refined the presentation of material and authored the «Discussion» section of the paper. Bagautdin G. Muslimov performed the literature search and contributed to categorization of materials. Oleg V. Gridnev, DM, professor, selected the patients for the study participation.

Закключение

Навигационными параметрами для начала внутривенного применения дексмететомидина являются электрофизиологические цифровые параметры вариабельности ритма сердца, отражающие симпатическую гиперактивность.

Электрофизиологическая оценка функции автономной нервной системы по параметрам вариабельности ритма сердца является информативным способом подбора и титрования дозы дексмететомидина.

Уровень симпатической гиперактивности служит показанием к началу применения дексмететомидина. Достижение диапазона нормы функционального состояния автономной нервной системы является целевой задачей, а показатели парасимпатической гиперактивно-

сти служат основанием для отмены или снижения дозы дексметомидина.

Электрофизиологический нейромониторинг выявления функционального состояния автономной нервной системы, как главного регулятора гомеостаза организма, повышает эффективность применения дексметомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

Вклад авторов. Кирычков Юрий Юрьевич, д. м. н. — разработка цели, метода

исследования. Применение статистических методов анализа данных; Петрова Марина Владимировна, д. м. н., профессор — оптимизация подачи материала, формирование рубрики обсуждения полученных результатов; Муслимов Багаутдин Гусенович — работа с литературными источниками, их перевод на русский язык, систематизация материала; Гриднев Олег Владимирович, д. м. н., профессор — выборка пациентов для проведения исследования.

Литература

1. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115 (2): 171–182. DOI: 10.1093/bja/aev226.
2. Sharp D.B., Wang X., Mendelowitz D. Dexmedetomidine decreases inhibitory but not excitatory neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Res.* 2014; 1574: 1–5. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.010. PMID 24933328.
3. Aikaterini A., Ioannis D., Dimitrios G., Konstantinos S., Vasilios G., George P. Bradycardia Leading to Asystole Following Dexmedetomidine Infusion during Cataract Surgery: Dexmedetomidine-Induced Asystole for Cataract Surgery. *Case Rep Anesthesiol.* 2018; 2018: 2896032. DOI: 10.1155/2018/2896032. PMID: 30627445.
4. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39 (4): 629–640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8. PMID: 2866046.
5. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115 (2): 171–182. DOI: 10.1093/bja/aev226.
6. Peng Y., Haifeng Z., Haodong C., Zijin Z., Huahai Z., Shuguang Z., Lili G., Lei S., Xiaoliang L., Zhengxiang L. Dexmedetomidine attenuates acute paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Oncotarget.* 2017; 8 (40): 69012–69019. DOI: 10.18632/oncotarget.16920 PMCID:5620316.
7. Кирычков Ю.Ю., Салтанов А.И., Хмелевский Я.М. Компьютерный анализ вариабельности ритма сердца. Новые возможности для анестезиолога и врачей других специальностей. *Вестник интенсивной терапии.* 2002 1: 3–8.
8. Esterov D., Greenwald B.D. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *Brain Sci.* 2017; 11; 7 (8). DOI: 10.3390/brainsci7080100. PMID: 28800081.
9. Meyfroidt G., Baguley I.J., Menon D.K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (9): 721–729. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30259-4. PMID 28816118.
10. Godo S., Irino S., Nakagawa A., Kawazoe Y., Fujita M., Kudo D., Nomura R., Shimokawa H., Kushimoto S. Diagnosis and Management of Patients with Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity following Acute Brain Injuries Using a Consensus-Based Diagnostic Tool: A Single Institutional Case Series. *Tohoku J Exp Med.* 2017; 243 (1): 11–18. DOI: 10.1620/tjem.243.11. PMID 28890524.
11. Jiang L., Hu M., Lu Y., Cao Y., Chang Y., Dai Z. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017; 40: 25–32. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.04.003. PMID 28625441.
12. Yamanaka D., Kawano T., Nishigaki A., Aoyama B., Tateiwa H., Shigematsu-Localelli M., Localelli F.M., Yokoyama M. Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. *J Anesth.* 2017; 31 (1): 25–35. DOI: 10.1007/s00540-016-2264-4. PMID 27738803.
13. Kanashiro A., Sônego F., Ferreira R.G., Castanheira F.V., Leite C.A., Borges V.F., Nascimento D.C., Côlon D.F., Alves-Filho J.C., Ulloa L., Cunha F.Q. Therapeutic potential and limitations of cholinergic anti-inflammatory pathway in sepsis. *Pharmacol Res.* 2017; 117: 1–8. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.12.014. PMID 27979692.
14. Samuel S., Allison T.A., Lee K., Choi H.A. Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury. *J. Neurosci. Nurs.* 2016; 48 (2): 82–89. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000207. PMID: 26954919.
15. Wang X., Ji J., Fen L., Wang A. Effects of dexmedetomidine on cerebral blood flow in critically ill patients with or without traumatic brain injury: a prospective controlled trial. *Brain Inj.* 2013; 27 (13–14): 1617–1622. DOI: 10.3109/02699052.2013.831130. PMID 24102571.
16. Ding X.D., Zheng N.N., Cao Y.Y., Zhao G.Y., Zhao P. Dexmedetomidine preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest. *Int J Neurosci.* 2016; 126 (3): 249–256. DOI: 10.3109/00207454.2015.1005291. PMID 25565380.
17. Wu G.J., Chen J.T., Tsai H.C., Chen T.L., Liu S.H., Chen R.M. Protection of Dexmedetomidine Against Ischemia/Reperfusion-Induced Apop-

References

1. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115 (2): 171–182. DOI: 10.1093/bja/aev226.
2. Sharp D.B., Wang X., Mendelowitz D. Dexmedetomidine decreases inhibitory but not excitatory neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Res.* 2014; 1574: 1–5. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.010. PMID 24933328.
3. Aikaterini A., Ioannis D., Dimitrios G., Konstantinos S., Vasilios G., George P. Bradycardia Leading to Asystole Following Dexmedetomidine Infusion during Cataract Surgery: Dexmedetomidine-Induced Asystole for Cataract Surgery. *Case Rep Anesthesiol.* 2018; 2018: 2896032. DOI: 10.1155/2018/2896032. PMID: 30627445.
4. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39 (4): 629–640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8. PMID: 2866046.
5. Mahmoud M., Mason K.P. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2015; 115 (2): 171–182. DOI: 10.1093/bja/aev226.
6. Peng Y., Haifeng Z., Haodong C., Zijin Z., Huahai Z., Shuguang Z., Lili G., Lei S., Xiaoliang L., Zhengxiang L. Dexmedetomidine attenuates acute paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Oncotarget.* 2017; 8 (40): 69012–69019. DOI: 10.18632/oncotarget.16920 PMCID:5620316.
7. Kiryachkov Yu. Yu., Saltanov A. I., Khmelevsky Ya. M. Computer analysis of heart rate variability. New opportunities for the anesthesiologist and doctors of other specialties. *Vestnik intensivnoy terapii.* 2002 1: 3–8 [In Russ.].
8. Esterov D., Greenwald B.D. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *Brain Sci.* 2017; 11; 7 (8). DOI: 10.3390/brainsci7080100. PMID: 28800081.
9. Meyfroidt G., Baguley I.J., Menon D.K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (9): 721–729. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30259-4. PMID 28816118.
10. Godo S., Irino S., Nakagawa A., Kawazoe Y., Fujita M., Kudo D., Nomura R., Shimokawa H., Kushimoto S. Diagnosis and Management of Patients with Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity following Acute Brain Injuries Using a Consensus-Based Diagnostic Tool: A Single Institutional Case Series. *Tohoku J Exp Med.* 2017; 243 (1): 11–18. DOI: 10.1620/tjem.243.11. PMID 28890524.
11. Jiang L., Hu M., Lu Y., Cao Y., Chang Y., Dai Z. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017; 40: 25–32. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.04.003. PMID 28625441.
12. Yamanaka D., Kawano T., Nishigaki A., Aoyama B., Tateiwa H., Shigematsu-Localelli M., Localelli F.M., Yokoyama M. Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. *J Anesth.* 2017; 31 (1): 25–35. DOI: 10.1007/s00540-016-2264-4. PMID 27738803.
13. Kanashiro A., Sônego F., Ferreira R.G., Castanheira F.V., Leite C.A., Borges V.F., Nascimento D.C., Côlon D.F., Alves-Filho J.C., Ulloa L., Cunha F.Q. Therapeutic potential and limitations of cholinergic anti-inflammatory pathway in sepsis. *Pharmacol Res.* 2017; 117: 1–8. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.12.014. PMID 27979692.
14. Samuel S., Allison T.A., Lee K., Choi H.A. Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury. *J. Neurosci. Nurs.* 2016; 48 (2): 82–89. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000207. PMID: 26954919.
15. Wang X., Ji J., Fen L., Wang A. Effects of dexmedetomidine on cerebral blood flow in critically ill patients with or without traumatic brain injury: a prospective controlled trial. *Brain Inj.* 2013; 27 (13–14): 1617–1622. DOI: 10.3109/02699052.2013.831130. PMID 24102571.
16. Ding X.D., Zheng N.N., Cao Y.Y., Zhao G.Y., Zhao P. Dexmedetomidine preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest. *Int J Neurosci.* 2016; 126 (3): 249–256. DOI: 10.3109/00207454.2015.1005291. PMID 25565380.
17. Wu G.J., Chen J.T., Tsai H.C., Chen T.L., Liu S.H., Chen R.M. Protection of Dexmedetomidine Against Ischemia/Reperfusion-Induced Apop-

- totit insults to neuronal cells occurs via an intrinsic mitochondria-dependent pathway. *J Cell Biochem.* 2017; 118 (9): 2635–2644. DOI: 10.1002/jcb.25847. PMID 27987330.
18. Endesfelder S., Makki H., von Haefen C., Spies C.D., Bühner C., Siffringer M. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hyperoxia-induced injury in the developing rat brain. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0171498. DOI: 10.1371/journal.pone.0171498. PMID 28158247.
 19. Akpýnar O., Nazýrođlu M., Akpýnar. Different doses of dexmedetomidine reduce plasma cytokine production, brain oxidative injury, PARP and caspase expression levels but increase liver oxidative toxicity in cerebral ischemia-induced rats. *Brain Res Bull.* 2017; 130: 1–9. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.12.005. PMID 28007581.
 20. Xu K.L., Liu X.Q., Yao Y.L., Ye M.R., Han Y.G., Zhang T., Chen G., Lei M. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495 (1): 421–426. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.124. PMID 29080744.
 21. Shin S., Lee J.W., Kim S.H., Jung Y.S., Oh Y.J. Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanyl and dexmedetomidine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58 (2): 168–176. DOI: 10.1111/aas.12233. PMID 24261345.
 22. Cho J.S., Kim S.H., Shin S., Pak H.N., Yang S.J., Oh Y.J. Effects of Dexmedetomidine on Changes in Heart Rate Variability and Hemodynamics During Tracheal Intubation. *Am J Ther.* 2016; 23 (2): e369–76. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000074. PMID 24832388.
 23. Kim M.H., Lee K.Y., Bae S.J., Jo M., Cho J. Intraoperative dexmedetomidine attenuates stress responses in patients undergoing major spine surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85 (5): 468–477. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12992-0. PMID: 30226342.

Поступила 06.05.20

Received 06.02.20

Прогнозирование возможности питания в тонкую кишку у пациентов с распространенным вторичным перитонитом

О. Г. Сивков^{1,2}

¹ Медико-санитарная часть «Нефтяник»,
Россия, 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 8, стр. 1

² Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Predicting The Feasibility of Small Bowel Feeding in Patients With Generalized Secondary Peritonitis

Oleg G. Sivkov

Medical and Sanitary Unit «Neftyanik»,
8/1 Yuri Semovskih Str., 625000 Tyumen, Russia
Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia,
54 Odesskay Str., 625023 Tyumen, Russia

Для цитирования: О. Г. Сивков. Прогнозирование возможности питания в тонкую кишку у больных с распространенным вторичным перитонитом. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 27–33. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-27-33> [На русск. и англ.]

For citation: Oleg G. Sivkov. The Feasibility of Small Bowel Feeding in Patients With Generalized Secondary Peritonitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 27–33. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-27-33> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Поиск простого теста, воспроизводимого в повседневной клинической практике, актуален для определения переносимости постпилорического питания.

Цель. Оценить в пилотном исследовании информативность теста абсорбции ацетаминофена при постпилорическом введении препарата у больных с распространенным вторичным перитонитом.

Материалы и методы. Тест абсорбции ацетаминофена выполнили пациентам с распространенным вторичным перитонитом. В назоеюнальный зонд вводили 0,5 г препарата в просвет тонкой кишки и спустя 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 90 мин определяли его концентрацию в крови. Первую группу ($n=14$) составили пациенты, тест которым выполнили сразу после оперативного вмешательства. Вторую группу ($n=10$) составили те же пациенты, тест которым выполнили в период, когда они были способны усвоить >1 л/сут. энтерального питания без признаков его непереносимости.

Результаты. При сравнении концентрации ацетаминофена в крови после его введения в тонкую кишку пациентам с перитонитом сразу после операции и в период возможности усвоения энтерального питания обнаружили, что наиболее выраженные статистически значимые различия выявляются во временном интервале 5–20 минут ($P<0,001$). Этот интервал времени является оптимальным для забора крови при проведении ацетаминофенового теста.

Заключение. Тест абсорбции ацетаминофена в тонкий кишечник у пациентов с распространенным вторичным перитонитом может быть информативен для прогноза проведения полноценного постпилорического энтерального питания.

Ключевые слова: постпилорическое питание; тонкая кишка; тест абсорбции ацетаминофена; энтеральное питание; назоеюнальное питание; непереносимость питания; критическое состояние; перитонит

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Summary

Finding a simple reproducible routine test is relevant for the determination of post-pyloric feeding tolerance.

Aim. To evaluate in a pilot study the usefulness of acetaminophen absorption test with post-pyloric drug administration in patients with generalized secondary peritonitis.

Адрес для корреспонденции:

Олег Геннадьевич Сивков
E-mail: sivkovog@mail.ru

Correspondence to:

Oleg G. Sivkov
E-mail: sivkovog@mail.ru

Materials and methods. Acetaminophen absorption test was performed in patients with generalized secondary peritonitis. 0.5 g of drug was administered into the lumen of the small intestine through the nasojejunal tube and after 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 and 90 min its blood level was determined. The first group ($n=14$) of variables was taken from patients whose test was performed immediately after the surgery. The second group results ($n=10$) were obtained from the same patients who were tested when they were able to absorb >1 l/day of enteral nutrition without signs of intolerance.

Results. When comparing the concentration of acetaminophen in the blood after the drug administration into the bowel of patients with peritonitis immediately after surgery and at the time when the assimilation of bowel feeding had become possible, it was found that the most significant differences were detected within the time interval of 5–20 minutes after the drug administration ($P<0.001$). This time interval is optimal for harvesting blood samples during the acetaminophen test procedure.

Conclusion. Bowel absorption of acetaminophen may be informative for predicting the feasibility of adequate post-pyloric enteral feeding of patients with generalized secondary peritonitis.

Keywords: post-pyloric feeding; small intestine, acetaminophen absorption test, enteral feeding, nasojejunal feeding; feeding intolerance; critical illness; peritonitis

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-27-33

Введение

Известно, что у 62% пациентов в критическом состоянии развивается дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1], а при первичном повреждении кишечника, как у пациентов с распространенным вторичным перитонитом, эти нарушения присутствуют всегда [2]. Изменения моторной, секреторной, пищеварительной, барьерной функций кишечника объединены в понятие острое повреждение ЖКТ (acute gastrointestinal injury (AGI)) [3]. Практически всегда AGI сопровождается синдромом непереносимости питания — feeding intolerance syndrome (FI), когда невозможно провести адекватное энтеральное питание по какой-либо клинической причине (рвота, высокие остаточные желудочные объемы, диарея, желудочно-кишечное кровотечение, наличие кишечного свища и т. д.). На данный момент нет единого, четко сформулированного симптомокомплекса, а также количественных характеристик, способных верифицировать и ранжировать FI [3]. Считается, что FI есть, если не достигнуты целевые задачи: энтеральное питание менее 20 ккал/кг массы тела в сутки за первые 72 ч или его необходимо прекратить по каким-либо причинам [3]. При энтеральном питании в тонкую кишку (small bowel feeding — SBF) FI определяется аналогичным образом. В настоящее время имеется достаточно методов, способных оценить эвакуаторную способность желудка у тяжелобольных [4]. Одним из них является тест абсорбции парацетамола. Его результат зависит от скорости эвакуации маркера из желудка и способности кишечника его абсорбировать [5]. Известно, что даже при минимальных морфофункциональных изменениях кишечника снижается его способность абсорбировать питательные вещества, лекарственные препараты и, в частности, ацетамино-

Introduction

It is known that 62% of critically ill patients develop gastrointestinal (GI) dysfunction [1], and in primary bowel injury, as in patients with generalized secondary peritonitis, such disturbances are always present [2]. Abnormal motility, secretory, digestive, and barrier functions of the gut have been grouped under the term «acute gastrointestinal injury (AGI)» [3]. Virtually always AGI is accompanied by feeding intolerance (FI), when adequate enteral nutrition cannot be provided for a clinical reason (vomiting, high residual gastric volume, diarrhea, gastrointestinal bleeding, intestinal fistulas, etc.). Currently, there are no clearly defined clinical criteria, nor quantitative characteristics to verify the diagnosis of FI and classify its severity [3]. FI should be suspected if the adequate enteral nutrition (more than 20 kcal/kg body weight per day in the first 72 h) is not achieved or discontinued due to some reason [3]. In small bowel feeding (SBF), FI is defined similarly. Currently, there are quite a few methods to assess the gastric emptying function in critically ill patients [4]. One of them is the paracetamol absorption test. Its result depends on the marker evacuation rate from the stomach and the ability of the intestine to absorb it [5]. Even minimal abnormalities in intestinal morphology or function are known to reduce its ability to absorb nutrients and medications (particularly, acetaminophen [paracetamol]) [6]. Failed gastric feeding is a criterion for the initiation of post-pyloric feeding (PF) [7]. Introducing a nasojejunal tube 30–50 cm distally to the Treitz ligament and filling the small intestinal lumen with food is not technically difficult. However, there is no method to assess the absorption of the food introduced into the intestinal lumen. Our study is aimed at finding a simple test reproducible in everyday clinical practice and capable of assessing the tolerability of post-pyloric feeding.

фен (парацетамол) [6]. Критерием начала постпилорического питания — postpyloric feeding (PF) — является невозможность его проведения в желудок [7]. Технически несложно установить назоеюнальный зонд дистальнее связки Трейца на 30–50 см и заполнить просвет тонкой кишки пищей. Однако нет метода, способного оценить, усвоится ли введенное в просвет кишечника питание. Поиск простого, воспроизводимого в повседневной клинической практике теста, способного определить переносимость постпилорического питания, определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования — оценить информативность теста абсорбции ацетаминофена при постпилорическом введении препарата у больных с распространенным вторичным перитонитом.

Материал и методы

Провели одноцентровое, проспективное, обсервационное исследование. В исследование включили 14 пациентов: со сегментарным мезентериальным тромбозом ($n=5$), с странгуляционной тонкокишечной непроходимостью и гангреной кишечника ($n=3$), с гангренозно-перфоративным аппендицитом ($n=2$), со странгуляционной толстокишечной непроходимостью и гангреной кишечника ($n=2$), с перфорацией кишечника ($n=2$). Критерии включения: пациенты с распространенной формой вторичного перитонита и полиорганной недостаточностью, SOFA (sequential organ failure assessment) [8] ≥ 2 и/или APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [9] >15 . Критерии исключения: возраст >80 лет, концентрация билирубина >20 мкмоль/л или повышение содержания трансаминаз в два раза и более от нормы, аллергия на ацетаминофен. В конце операции, при первичном хирургическом вмешательстве с помощью фиброгастроудоденоскопа устанавливали назоеюнальный зонд диаметром 7 CH на глубину 30–50 см дистальнее связки Трейца. В первый час после операции в условиях палаты интенсивной терапии в него вводили ацетаминофен 0,5 г и через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 90 минут, определяли концентрацию препарата в крови на иммуноферментном анализаторе (AxSYM «ABBOT Laboratories» USA). Полученные результаты составили 1-ю группу ($n=14$). Значения теста 2-й группы получили у тех же пациентов ($n=10$), но в период, когда были купированы все признаки FI. Число пациентов 2-й группы уменьшилось до 10, так как 1 пациент самостоятельно удалил назоеюнальный зонд, у 1 пациента зонд удалили в связи с его обструкцией, 2 пациента умерли до момента соответствия критериям включения.

Клиническую характеристику групп представили в табл. 1.

Статистическую обработку данных провели с использованием пакета программ SPSS. Проверку нормальности распределения провели с применением критерия Шапиро–Уилка. Результат представили в виде среднего значения с 95% доверительным интервалом M , [CI] или медианы с квартилями Me , (Q25; Q75). Нулевую гипотезу отвергали при $p<0,05$.

Aim of the study is to evaluate the usefulness of acetaminophen absorption test in post-pyloric administration of the drug in patients with generalized secondary peritonitis.

Materials and Methods

We conducted a single-center, prospective, observational study. Fourteen patients with the following diagnoses were included: segmental mesenteric thrombosis ($n=5$), strangulated small bowel obstruction with intestinal gangrene ($n=3$), gangrenous/perforated appendicitis ($n=2$), strangulated colonic obstruction with colonic gangrene ($n=2$), intestinal perforation ($n=2$). Inclusion criteria were as follows: generalized secondary peritonitis and multiple organ failure, SOFA (sequential organ failure assessment) [8] ≥ 2 and/or APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [9] >15 . Non-inclusion criteria: age >80 years, bilirubin >20 $\mu\text{mol/L}$ or transaminase elevation 2 times and more above the upper normal limit, acetaminophen allergy. At the end of the primary surgical intervention, a nasojejun tube CH/Fr 7 was placed 30–50 cm distal to the Treitz ligament using a gastroscope. Acetaminophen 0.5 g was administered during the first hour after the operation in the intensive care unit, and after 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 and 90 minutes the drug concentration in the blood was determined using immunoassay analyzer (AxSYM, ABBOT Laboratories, USA). The results of patients who underwent these interventions were included into Group 1 ($n=14$). Group 2 values were obtained in the same patients ($n=10$), but after complete resolution of all signs of FI. The number of Group 2 patients decreased to $n=10$, because 1 patient removed the nasojejun tube on his own, 1 patient had the tube removed due to blockage, and 2 patients died.

Clinical characteristics of study groups are presented in Table 1.

Statistical analysis was performed using the SPSS software package. Normality of variable distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. The result was presented as mean with 95% confidence interval M , [CI] or median with quartiles Me (Q25; Q75). The null hypothesis was rejected at $P<0.05$.

Results and Discussion

The acetaminophen absorption test in group 1 ($n=14$) was performed in the first hour after surgery in patients with multiple organ failure [8] and sepsis [10] (Table 2). Repeated acetaminophen test (group 2) was performed if the absorption of enteral nutrition administered through nasogastric tube or orally in a volume >1 L/day was normal and no signs of FI were present (Table 2). The mean time to this point was 5.4 [4.7–6.1] days.

Before starting small bowel feeding, it is necessary to provide a rationale for this route of nutrition delivery. The use of gastric tube is considered preferable due to the simplicity and rapid initiation of enteral feeding, as well as reduced ICU stay in comparison with parenteral feeding [11, 12] and low frequency of infectious complications [13]. In contrast, a post-pyloric tube is arguably not associ-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с распространенным вторичным перитонитом.
Table 1. Groups of variables in patients with generalized secondary peritonitis.

Parameters		Groups		P value
		1, n=14	2, n=10	
Sex	Male	9	6	—
	Female	5	4	
Age	Years	58.9 [51.9–65.9]	56.9 [47.4–66.3]	0.292*
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.66	0.548	
APACHE II	Points	19.4 [17.1–21.7]	4 (0; 5)	<0.001**
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.322	0.041	
SOFA	Points	9.5 [8.3–10.6]	0 (0; 1)	<0.001**
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.357	<0.001	
CRP	mg/l	219 [194.7–243.8]	52.0 [36.1–67.8]	<0.001*
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.739	0.241	
Lactate	mmol/l	6.23 (4.71; 7.1)	0.86 [0.65–1.06]	<0.001**
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.04	0.37	

Note. * — paired samples *t*-test (comparison between group 1 and group 2); ** — Mann–Whitney *U*-test (comparison between group 1 and group 2).

Примечание. Male — мужчины; female — женщины; age — возраст, years — лет, CRP — СРБ. * — *t*-критерий парных выборок (сравнение между 1 и 2 группами); ** — *U*-критерий Манна–Уитни (сравнение между 1 и 2 группами).

Таблица 2. Концентрация ацетаминофена в крови после его введения в тонкую кишку, мкг/мл.
Table 2. Blood level of acetaminophen after intestinal administration, µg/ml.

Time, min	Parameters	Groups		P value
		1, n=14	2, n=10	
5	Acetaminophen, µg/ml	3.27 [2.4–4.14]	18.73 [17.38–20.07]	<0.001*
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.704	0.456	
10	Acetaminophen, µg/ml	5.74 [4.62–6.86]	21.55 [18.98–24.11]	<0.001*
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.799	0.111	
15	Acetaminophen, µg/ml	6.7 [5.96–7.44]	15.74 [14.19–17.27]	<0.001*
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.744	0.290	
20	Acetaminophen, µg/ml	5.87 [5.15–6.59]	11.07 [9.35–12.79]	<0.001*
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.425	0.260	
30	Acetaminophen, µg/ml	6.21 [5.47–6.95]	7.93 [7.04–8.82]	<0.018*
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.195	0.595	
40	Acetaminophen, µg/ml	5.88 [5.16–6.6]	6.35 [5.54–7.17]	<0.564*
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.474	0.156	
50	Acetaminophen, µg/ml	5.65 [4.99–6.31]	5.9 [5.21–6.59]	<0.558*
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.489	0.580	
90	Acetaminophen, µg/ml	6.23 (4.71; 7.13)	5.15 [4.51–4.85]	0.212**
	P value according to Shapiro–Wilk test	0.03	0.217	
	P value	<0.001***	<0.001****	—

Note. * — paired samples *t*-test (comparison between group 1 and group 2); ** — Mann–Whitney *U*-test (comparison between group 1 and group 2); *** — Friedman test; **** — ANOVA.

Примечание. * — *t*-критерий парных выборок (сравнение 1 и 2 групп); ** — *U*-критерий Манна–Уитни (сравнение 1-й и 2-й групп); *** — критерий Фридмана; **** — ANOVA.

Результаты и обсуждение

Тест на абсорбцию ацетаминофена в 1-й группе ($n=14$) выполнили в первый час после операции у пациентов с полиорганной недостаточностью [8] и сепсисом [10] (табл. 2). Повторный ацетаминофеновый тест (группа 2) проводили при условии, что пациент усваивал энтеральное питание, вводимое в желудок с помощью назогастрального зонда или самостоятельно в объеме >1 л/сут без признаков FI (табл. 2). Среднее время до этого момента составило 5,4 [4,7–6,1] суток.

Прежде, чем начать SBF, следует аргументировать выбор этого пути доставки питания. Известно, что использование зонда в желудок предпочтительней вследствие простоты и скорости инициации энтерального питания,

ated with a greater number of complications during insertion or maintenance, compared with its placement in the stomach [14]. Besides, PF in comparison with gastric feeding reduces the risk of pneumonia by 30%, increases the volume of delivered nutrition, does not affect the duration of mechanical lung ventilation, mortality, and duration of treatment [15, 16], but can increase the risk of minor gastric bleeding [14]. Nevertheless, according to some guidelines, switching to post-pyloric feeding is recommended in patients with clinical signs of FI despite prokinetic drugs administration, or in patients with high risk of aspiration [17]. Routine use of SBF is not supported [1, 7], as in rare cases it can cause severe dilatation and perforation of the small intestine [3]. If SBF is considered, it is necessary to decide on the time of initiation and the volume of enteral nutrition provided. Currently,

кроме этого, в сравнении с РЕ, при этом снижается продолжительность пребывания в ОИТ [11, 12] и частота инфекционных осложнений [13]. В противовес этому можно привести довод, что установка постпилорического зонда не связана с большим количеством осложнений во время введения или обслуживания по сравнению с установкой его в желудок [14]. Кроме того РЕ в сравнении с питанием в желудок на 30% снижает частоту развития пневмонии, увеличивает объем доставляемого питания, не влияет на продолжительность искусственной вентиляции легких, летальность и продолжительность лечения [15, 16], но может увеличить риск нетяжелых желудочных кровотечений [14]. Тем не менее, есть рекомендации, согласно которым переход к постпилорическому питанию рекомендован пациентам с клиническими признаками FI, несмотря на прием прокинетики препаратов, или у пациентов с высоким риском аспирации [17]. Рутинное применение SBF не поддерживается [1, 7], так как в редких случаях может вызвать тяжелую дилатацию тонкой кишки и ее перфорацию [3]. В случае выбора SBF необходимо определиться с временем начала и объемом вводимого энтерального питания. На сегодняшний день для решения этих вопросов используются методы, оценивающие нарушение перистальтики кишечника. К золотым стандартам следует отнести сцинтиграфию и водородный дыхательный тест [18, 19]. В двух проспективных исследованиях была доказана информативность применения беспроводной капсулы у пациентов в критическом состоянии [20]. Кроме этого, ультразвуковое исследование кишечника является современным эффективным методом оценки перистальтики и может быть использовано для прогнозирования развития FI [21]. Недостатками перечисленных методов является необходимость наличия специального оборудования, транспортировка пациента за территорию ОРИТ, длительный временной интервал для получения результатов, необходимость владения персоналом определенными навыками и отсутствие достоверной информативности. Первый тест в нашем исследовании был выполнен пациентам с наиболее тяжелыми III и IV классами повреждения ЖКТ [22] в результате перитонита. При этом нарушение моторной функции кишечника возникает всегда, что значительно изменяет абсорбцию питательных веществ и препаратов из ее просвета [23]. По мере купирования перитонита и выхода больного из критического состояния восстанавливается перистальтика кишечника, и его способность усваивать вводимые в него нутриенты и лекарственные препараты. Все это предпола-

methods assessing intestinal peristalsis impairment are used to address these issues. Gold standards include scintigraphy and hydrogen breath test [18, 19]. In two prospective studies, the usefulness of the wireless capsule in critically ill patients has been proven [20]. In addition, intestinal ultrasound is a contemporary effective technique for peristalsis assessment which can be used to predict the development of FI [21]. The disadvantages of the above methods are the need for special equipment, transportation of the patient outside the ICU, a long time interval to obtain the results, the need for specific skills of the staff, and the lack of reliable usability. The first test in our study was performed in patients with gastrointestinal injury of the most severe classes (III and IV) [22] caused by peritonitis. In such cases, intestinal motor function is always impaired, which significantly alters the absorption of nutrients and drugs [23]. As peritonitis is relieved and the patient recovers from the critical illness, intestinal peristalsis and proper nutrient and drug absorption are restored. All this suggests that the rate of acetaminophen absorption from the lumen of the small intestine will be different at different periods of illness in patients with generalized secondary peritonitis [6]. According to our findings, if the values obtained 5 minutes after the acetaminophen administration ($3.27 [2.4-4.14] \mu\text{g/ml}$, which is minimal in the measurement series) in group 1 are discarded, further changes in blood acetaminophen concentration would be insignificant (Friedman test, $P=0.128$). The maximum values in this group, $6.21 [5.47-6.95] \mu\text{g/mL}$, was seen at 30 min. In the second group, the maximum concentration of acetaminophen, $21.55 [18.98-24.11] \mu\text{g/ml}$, was recorded at 10 min, and the minimum, $5.15 [4.51-4.85] \mu\text{g/ml}$, at 90 min. In a paired intergroup comparison of the results, significant differences ($P<0.001$) were obtained only from 5 to 20 min (Table 2), which warranted the selection of this time interval as most informative. Subsequently, in each group we combined the values obtained during this time interval. The calculated means of $5.4 [4.87-5.92] \mu\text{g/ml}$ in the first group and $16.77 [15.28-18.26] \mu\text{g/ml}$ in the second group were significantly different from each other ($P<0.001$). Thus, when performing the acetaminophen test after intestinal administration of the drug, the optimal time for blood sampling would be between 5 and 20 min.

There is a U-shaped relationship between survival of a critically ill patient and energy delivered with nutrition. Achieving 70% of the predicted resting energy requirements with nutrition associates with increased survival, exceeding this level results in reduced survival [24]. Small bowel feeding increases survival in patients with high nutritional risk and gastric FI (<30% of predicted) within a week, provided that in the first 3 days its volume

гает, что скорость абсорбции ацетаминофена из просвета тонкого кишечника в разные периоды заболевания больных с распространенным вторичным перитонитом будет разной [6]. По результатам нашего исследования, если у пациентов первой группы убрать измерения, выполненные на 5-й мин — 3,27 [2,4–4,14] мкг/мл, которые были минимальными в этом динамическом ряду, дальнейшие изменения концентрации ацетаминофена в крови будут статистически не значимыми (Критерий Фридмана, $p=0,128$). Максимальные значения в этой группе — 6,21 [5,47–6,95] мкг/мл приходились на 30 мин. Во второй группе максимум концентрации ацетаминофена — 21,55 [18,98–24,11] мкг/мл был зарегистрирован на 10-ой мин, а минимум — 5,15 [4,51–4,85] мкг/мл на 90 мин. При парном сравнении результатов между группами только с 5-й по 20-ю минуты были получены статистически значимые отличия ($p < 0,001$) (табл. 2), что послужило основанием для выделения этого временного промежутка в качестве информативного интервала. В дальнейшем, в каждой группе мы объединили полученные значения в этот временной интервал. Рассчитанные средние — в первой — 5,4 [4,87–5,92] мкг/мл и во второй группе 16,77 [15,28–18,26] мкг/мл статистически значимо отличались между собой ($p < 0,001$). Таким образом, при проведении ацетаминофенового теста после введения препарата в просвет кишки оптимальным временем забора крови будет промежуток с 5-й по 20-ю мин.

Известно, что на выживаемость пациента в критическом состоянии влияет количество энергии, получаемое им с питанием. Эта зависимость имеет U-образную форму. Достижение питанием 70% от должной энергетической потребности покоя сопровождается повышением выживаемости, превышение этого объе-

ма приводит к ее снижению [24]. Известно, что SBF повышает выживаемость у больных с высоким нутритивным риском и FI в желудок (<30% от должного), на протяжении недели при условии, что в первые 3 дня его объем был не менее 65% от должного [25]. Учитывая это, очень важно при инициации SBF оценить, какой объем питания сможет усвоить больной. Дальнейшие исследования определения концентрации ацетаминофена в крови с использованием расширенной группы пациентов позволят разработать рациональную модель прогноза перевода больных на энтеральное питание для сохранения оптимального объема доставляемой энергии и белка.

Conclusion

Bowel absorption of acetaminophen may be informative for predicting the feasibility of adequate post-pyloric enteral feeding of patients with generalized secondary peritonitis.

ма приводит к ее снижению [24]. Известно, что SBF повышает выживаемость у больных с высоким нутритивным риском и FI в желудок (<30% от должного), на протяжении недели при условии, что в первые 3 дня его объем был не менее 65% от должного [25]. Учитывая это, очень важно при инициации SBF оценить, какой объем питания сможет усвоить больной. Дальнейшие исследования определения концентрации ацетаминофена в крови с использованием расширенной группы пациентов позволят разработать рациональную модель прогноза перевода больных на энтеральное питание для сохранения оптимального объема доставляемой энергии и белка.

Заклучение

Количественная оценка абсорбции ацетаминофена в тонкую кишку у пациентов с распространенным вторичным перитонитом может быть перспективна для проведения полноценного SBF.

Литература

1. Reintam A., Parm P., Kitus R., Kern H., Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53: 318–324. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x.
2. Zhang D., Fu R., Li Y., Li H., Li Y., Li H. Comparison of the clinical characteristics and prognosis of primary versus secondary acute gastrointestinal injury in critically ill patients. *J Intensive Care.* 2017; 5: 26. Published 2017 Apr 20. DOI: 10.1186/s40560-017-0221-4.
3. Reintam Blaser A., Malbrain M. L., Starkopf J., Fruhwald S., Jakob S. M., De Waele J., Braun J. P., Poeze M., Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012; 38, 3: 384–394. PMID: 22310869 PMCID: PMC3286505 DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y
4. Kar P., Jones K.L., Horowitz M., Chapman M.J., Deane A.M. Measurement of gastric emptying in the critically ill. *Clin Nutr.* 2015; 34: 557–564. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.003
5. Medhus A.W., Lofthus C.M., Bredesen J., Husebye E. Gastric emptying: the validity of the paracetamol absorption test adjusted for individual pharmacokinetics. *Neurogastroenterol Motil.* 2001; 13: 179–185. PMID: 11437980 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2001.00249.x
6. Miyauchi T., Ishikawa M., Tashiro S., Hiseada H., Nagasawa H., Himeno K. Acetaminophen absorption test as a marker of small bowel transplant rejection. *Transplantation.* 1997; 63 (8): 1179–1182. DOI: 10.1097/00007890-199704270-00020
7. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E., Hiesmayr M., Jolliet P., Kazandjiev G., Nitenberg G., Bergh G., Wernerman J., Ebner C., Hartl W.,

References

1. Reintam A., Parm P., Kitus R., Kern H., Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53: 318–324. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x.
2. Zhang D., Fu R., Li Y., Li H., Li Y., Li H. Comparison of the clinical characteristics and prognosis of primary versus secondary acute gastrointestinal injury in critically ill patients. *J Intensive Care.* 2017; 5: 26. Published 2017 Apr 20. DOI: 10.1186/s40560-017-0221-4.
3. Reintam Blaser A., Malbrain M. L., Starkopf J., Fruhwald S., Jakob S. M., De Waele J., Braun J. P., Poeze M., Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012; 38, 3: 384–394. PMID: 22310869 PMCID: PMC3286505 DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y
4. Kar P., Jones K.L., Horowitz M., Chapman M.J., Deane A.M. Measurement of gastric emptying in the critically ill. *Clin Nutr.* 2015; 34: 557–564. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.003
5. Medhus A.W., Lofthus C.M., Bredesen J., Husebye E. Gastric emptying: the validity of the paracetamol absorption test adjusted for individual pharmacokinetics. *Neurogastroenterol Motil.* 2001; 13: 179–185. PMID: 11437980 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2001.00249.x
6. Miyauchi T., Ishikawa M., Tashiro S., Hiseada H., Nagasawa H., Himeno K. Acetaminophen absorption test as a marker of small bowel transplant rejection. *Transplantation.* 1997; 63 (8): 1179–1182. DOI: 10.1097/00007890-199704270-00020
7. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E., Hiesmayr M., Jolliet P., Kazandjiev G., Nitenberg G., Bergh G., Wernerman J., Ebner C., Hartl W.,

- Heymann C., Spies C. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2006; 25: 210–223. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.021.
8. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707–710. PMID: 8844239 DOI: 10.1007/BF01709751
 9. Knaus W.A., Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13: 818–829. DOI: 10.1097/00003246-198510000-00009
 10. 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
 11. Reintam A., Parm P., Kitus R., Starkopf J., Kern H. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study [published correction appears in *Crit Care.* 2008; 12 (6): 435. *Crit Care.* 2008; 12 (4): R90. DOI: 10.1186/cc6958.
 12. Greiff J.M., Rowbotham D. Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agents. *Clin Pharmacokinet.* 1994; 27: 447–461. PMID: 7882635 DOI: 10.2165/00003088-199427060-00004
 13. Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013; 4: 223–231. PMID: 23997926 PMCID: PMC3752184 DOI: 10.1177/2040622313496126
 14. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40: 159–211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
 15. Alkhwaja S., Martin C., Butler R.J., Gwady-Sridhar F Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (8): CD008875. DOI: 10.1002/14651858.
 16. Davies A.R., Morrison S.S., Bailey M.J., Bellomo R., Cooper D.J., Doig G.S., Finfer S.R., Heyland D.K. ENTERIC Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasogastric feeding with nasogastric nutrition in critical illness. *Crit Care Med.* 2012; 40: 2342–2348. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318255d87e.
 17. Minard G., Kudsk K.A., Melton S., Patton J.H., Tolley E.A. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *J Parenter Enter Nutr.* 2000; 24: 145–149. DOI: 10.1177/0148607100024003145.
 18. Davies A.R., Froome P.R., French C.J., Bellomo R., Gutteridge G.A., Nyulasi I., Walker R., Sewell R.B. Randomized comparison of nasogastric and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002; 30: 586–590. DOI: 10.1097/00003246-200203000-00016.
 19. Hsu C.W., Sun S.F., Lin S.L., Kang S.P., Chu K.A., Lin C.H., Huang H.H. Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit patients: a prospective, randomized, clinical study. *Crit Care Med.* 2009; 37: 1866–1872. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819ffcd4.
 20. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.-C., van Zanten Arthur R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition.* 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
 21. Sciarretta G., Furno A., Mazzoni M., Garagnani B., Malaguti P. Lactulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment. Critical evaluation by means of scintigraphic method. *Dig Dis Sci.* 1994; 39: 1505–1510. PMID: 8026263 DOI: 10.1007/BF02088056
 22. Madsen J.L., Larsen N.E., Hilsted J., Worning H. Scintigraphic determination of gastrointestinal transit times. A comparison with breath hydrogen and radiologic methods. *Scand J Gastroenterol.* 1991; 26: 1263–1271. PMID: 1763296 DOI: 10.3109/00365529108998623
 23. Rauch S., Krueger K., Turan A., You J., Roewer N., Sessler D.I. Use of wireless motility capsule to determine gastric emptying and small intestinal transit times in critically ill trauma patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (534): e7–e12. PMID: 22300488 DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.12.002
 24. Gao T., Cheng M.H., Xi F.C., Chen Y., Cao C., Su T., Li W.Q., Yu W.K. Predictive value of transabdominal intestinal sonography in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 378. DOI: 10.1186/s13054-019-2645-9. PMID: 31775838; PMCID: PMC6880579.
 25. Zusman O., Theilla M., Cohen J., Kagan I., Bendavid I., Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 367. DOI: 10.1186/s13054-016-1538-4.
 26. Wang W.N., Yang M.E., Wang C.Y., Hsu C.Y., Lee B.J., Fu P.K. Optimal Time and Target for Evaluating Energy Delivery after Adjunct Feeding with Small Bowel Enteral Nutrition in Critically Ill Patients at High Nutrition Risk. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 645. Published 2019 Mar 16. DOI: 10.3390/nu11030645.
 - Heymann C., Spies C. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2006; 25: 210–223. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.021.
 8. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707–710. PMID: 8844239 DOI: 10.1007/BF01709751
 9. Knaus W.A., Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13: 818–829. DOI: 10.1097/00003246-198510000-00009
 10. 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
 11. Reintam A., Parm P., Kitus R., Starkopf J., Kern H. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study [published correction appears in *Crit Care.* 2008; 12 (6): 435. *Crit Care.* 2008; 12 (4): R90. DOI: 10.1186/cc6958.
 12. Greiff J.M., Rowbotham D. Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agents. *Clin Pharmacokinet.* 1994; 27: 447–461. PMID: 7882635 DOI: 10.2165/00003088-199427060-00004
 13. Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013; 4: 223–231. PMID: 23997926 PMCID: PMC3752184 DOI: 10.1177/2040622313496126
 14. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40: 159–211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
 15. Alkhwaja S., Martin C., Butler R.J., Gwady-Sridhar F Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (8): CD008875. DOI: 10.1002/14651858.
 16. Davies A.R., Morrison S.S., Bailey M.J., Bellomo R., Cooper D.J., Doig G.S., Finfer S.R., Heyland D.K. ENTERIC Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasogastric feeding with nasogastric nutrition in critical illness. *Crit Care Med.* 2012; 40: 2342–2348. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318255d87e.
 17. Minard G., Kudsk K.A., Melton S., Patton J.H., Tolley E.A. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *J Parenter Enter Nutr.* 2000; 24: 145–149. DOI: 10.1177/0148607100024003145.
 18. Davies A.R., Froome P.R., French C.J., Bellomo R., Gutteridge G.A., Nyulasi I., Walker R., Sewell R.B. Randomized comparison of nasogastric and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002; 30: 586–590. DOI: 10.1097/00003246-200203000-00016.
 19. Hsu C.W., Sun S.F., Lin S.L., Kang S.P., Chu K.A., Lin C.H., Huang H.H. Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit patients: a prospective, randomized, clinical study. *Crit Care Med.* 2009; 37: 1866–1872. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819ffcd4.
 20. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.-C., van Zanten Arthur R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition.* 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
 21. Sciarretta G., Furno A., Mazzoni M., Garagnani B., Malaguti P. Lactulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment. Critical evaluation by means of scintigraphic method. *Dig Dis Sci.* 1994; 39: 1505–1510. PMID: 8026263 DOI: 10.1007/BF02088056
 22. Madsen J.L., Larsen N.E., Hilsted J., Worning H. Scintigraphic determination of gastrointestinal transit times. A comparison with breath hydrogen and radiologic methods. *Scand J Gastroenterol.* 1991; 26: 1263–1271. PMID: 1763296 DOI: 10.3109/00365529108998623
 23. Rauch S., Krueger K., Turan A., You J., Roewer N., Sessler D.I. Use of wireless motility capsule to determine gastric emptying and small intestinal transit times in critically ill trauma patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (534): e7–e12. PMID: 22300488 DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.12.002
 24. Gao T., Cheng M.H., Xi F.C., Chen Y., Cao C., Su T., Li W.Q., Yu W.K. Predictive value of transabdominal intestinal sonography in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 378. DOI: 10.1186/s13054-019-2645-9. PMID: 31775838; PMCID: PMC6880579.
 25. Zusman O., Theilla M., Cohen J., Kagan I., Bendavid I., Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 367. DOI: 10.1186/s13054-016-1538-4.
 26. Wang W.N., Yang M.E., Wang C.Y., Hsu C.Y., Lee B.J., Fu P.K. Optimal Time and Target for Evaluating Energy Delivery after Adjunct Feeding with Small Bowel Enteral Nutrition in Critically Ill Patients at High Nutrition Risk. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 645. Published 2019 Mar 16. DOI: 10.3390/nu11030645.

Поступила 14.08.20

Received 14.08.20

Патогенетическое и прогностическое значение тромбоцитопении у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей

Н. Б. Серебряная^{1,2*}, И. В. Авдошин³, О. Б. Чернышев³, М. А. Шатиль³, Н. А. Бубнова⁴

¹ Институт экспериментальной медицины,

Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

² Северо-Западный Государственный медицинский Университет им. И. И. Мечникова,

Россия, 195067 г. Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

³ Городская больница Святого Великомученика Георгия,

Россия, 194354, г. Санкт-Петербург, Северный пр., 1.

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова,

Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Pathogenetic and Prognostic Significance of Thrombocytopenia in Patients With Necrotizing Soft Tissue Infections

Natalya B. Serebryanaya^{1,2*}, Ivan V. Avdoshin³, Oleg B. Chernyshev³,
Mikhail A. Shatil³, Natalia A. Bubnova⁴

¹ Institute for Experimental Medicine,

12 Academician Pavlov Str., 197376 St. Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University,

41 Kirochnaya Str., 195067 St. Petersburg, Russia

³ Holy Great Martyr George City Hospital,

1 Northern pr., 194354 St. Petersburg, Russia

⁴ Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

6–8 Leo Tolstoy Str., 197022 St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Н. Б. Серебряная, И. В. Авдошин, О. Б. Чернышев, М. А. Шатиль, Н. А. Бубнова. Тромбоцитопения у больных некротизирующими инфекциями мягких тканей: патогенетическое и прогностическое значение. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 34–45. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-34-45> [На русск. и англ.]

For citation: Natalya B. Serebryanaya, Ivan V. Avdoshin, Oleg B. Chernyshev, Mikhail A. Shatil, Natalia A. Bubnova. Pathogenetic and Prognostic Significance of Thrombocytopenia in Patients With Necrotizing Soft Tissue Infections. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 34–45. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-34-45> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Некротизирующая инфекция мягких тканей (НИМТ) — тяжелая хирургическая инфекция, при генерализации которой часто развивается сепсис и септический шок.

Цель исследования — определить частоту тромбоцитопении у больных с генерализованными формами НИМТ, факторы, способствующие ее развитию и связь с развитием септического шока.

Материал и методы. Обследовали 129 больных с НИМТ, лечившихся с 09.2015 по 12.2019 гг. в больнице Св. Великомученика Георгия Санкт-Петербурга. Всем пациентам провели хирургическое лечение, лабораторное гематологическое и биохимическое обследование и бактериологическое исследование крови и отделяемого из раны. Всего больных с синдромом системной воспалительной реакции было 22, с сепсисом — 63, септическим шоком — 44 человека.

Результаты. Выявили снижение количества тромбоцитов у больных НИМТ с септическим шоком уже в первые сутки заболевания и дальнейшее его снижение в течение 3-х дней, причем средний объем тромбоцитов (MPV) в эти же сроки возрастал и существенно превосходил таковой у больных с сепсисом и синдромом системной воспалительной реакции. У больных НИМТ, имевших при поступлении тромбоцитопению, выявили статистически значимую корреляцию количества тромбоцитов с долей сегментоядерных нейтрофилов ($r=0,349$; $p<0,001$; $n=40$). Максимальную частоту септического шока отметили у больных, инфицированных *Klebsiella pneumoniae* (13 из 19, 65%). У этих больных тромбоциты имели наибольший MPV, однако тромбоцитопения не развивалась. Максимальную частоту тромбоцитопении, увеличение MPV и анизоцитоз (относительную ширину распределения тромбоцитов по объему — PDW) выявили у больных с развитием НИМТ на фоне хронического вирусного гепатита С. Однако, сравнительная частота развития септического шока у этих больных не была повышена.

Заключение. Развитие септического шока при НИМТ обусловлено определенным типом активации тромбоцитов.

Адрес для корреспонденции:

Наталья Борисовна Серебряная*
E-mail: nbvma@mail.ru

Correspondence to:

Natalia B. Serebryanaya*
E-mail: nbvma@mail.ru

Ключевые слова: некротизирующая инфекция мягких тканей; септический шок; сепсис; тромбоцитопения, хронический вирусный гепатит C; *Klebsiella pneumoniae*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Necrotizing soft tissue infection (NSTI) is a severe surgical infection which can result in sepsis and septic shock when generalized.

The aim of the study was to determine the frequency of thrombocytopenia in patients with generalized NSTI, the factors promoting its development, and its association with septic shock.

Materials and Methods. We examined 129 patients with NSTI treated between 09.2015 and 12.2019 at St. George Hospital in St. Petersburg, Russia. Surgical treatment, hematological and biochemical examinations, and bacteriological analysis of blood and wound discharge were performed in each patient. The studied group included 22 patients with systemic inflammatory reaction syndrome, 63 patients with sepsis, and 44 patients with septic shock.

Results. We found a decrease in platelet count in NSTI patients with septic shock as early as on the first day of the disease and its further decrease within the next 3 days, with the mean platelet volume (MPV) increasing during the same period and significantly exceeding that in patients with sepsis and systemic inflammatory response syndrome. In NSTI patients with thrombocytopenia on admission, we found a significant correlation between the platelet count and the percentage of segmented neutrophils ($r=0.349$; $P<0.001$; $n=40$). The maximum incidence of septic shock was observed in patients infected with *Klebsiella pneumoniae* (13 out of 19, 65%). These patients had the highest MPV but did not develop thrombocytopenia. Maximum frequency of thrombocytopenia and elevation of MPV and platelet distribution width (PDW) was found in patients with NSTI and underlying chronic viral hepatitis C. However, the relative frequency of septic shock in these patients was not increased.

Conclusion. The development of septic shock in NSTI is associated with a specific platelet activation pattern.

Keywords: necrotizing soft tissue infection; septic shock; sepsis; thrombocytopenia; chronic viral hepatitis C; *Klebsiella pneumoniae*

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-34-45

Введение

Некротизирующая инфекция мягких тканей (НИМТ) — одна из самых тяжелых форм хирургических инфекций, которая характеризуется быстро прогрессирующим некрозом фасции, подкожной клетчатки и мышц [1]. В последние годы в развитых странах наблюдается существенный рост частоты ее развития [2]. Наиболее частыми возбудителями мономикробной инфекции являются β -гемолитические стрептококки и метициллин-резистентные золотистые стафилококки [3]. При полимикробных формах выявляется кокковая флора и грамотрицательные энтеробактерии, в том числе эндогенные [4]. НИМТ часто протекает на фоне тяжелых соматических заболеваний, что существенно влияет на исход заболевания. Показатели летальности и частоты развития сепсиса при НИМТ колеблются от 20 до 80–100%, составляя в некоторых группах больных 62,5–77,6% случаев [2, 5, 6].

Одними из важных компонентов патогенеза сепсиса является дисфункция тромбоцитов, проявляющаяся нарушениями гемокоагуляции и часто развивающейся тромбоцитопенией. Последняя усугубляется по мере развития полиорганной недостаточности и учитывается при определении степени ее выраженности по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure). Осо-

Introduction

Necrotizing soft tissue infection (NSTI) is one of the most severe surgical infections characterized by rapidly progressing necrosis of fasciae, subcutaneous tissue and muscles [1]. Recently, there has been a significant increase of its incidence in developed countries [2]. The most common causative agents of single-pathogen infection are β -hemolytic streptococcus and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [3]. In polymicrobial infections, cocci and Gram-negative Enterobacteriaceae, including endogenous ones, can be isolated [4]. NSTI often occurs with severe underlying systemic diseases, which significantly affects the disease outcome. Mortality and sepsis rate in NSTI range from 20% to 80% to 100%, comprising 62.5–77.6% of cases in some patient groups [2, 5, 6].

Platelet dysfunction is an essential component of sepsis pathogenesis, which includes abnormal coagulation and thrombocytopenia. The latter progresses with multiple organ failure development and is included into the SOFA (Sepsis-related Organ Failure) scale. The involvement of platelets in the development of septic shock (SS), which is characterized by severe circulatory disorders, is particularly interesting [7]. An important role of platelets in the development of SS is confirmed by many experimental and clinical studies [8]. The mechanisms of thrombocytopenia in sepsis and systemic

бый интерес представляет участие тромбоцитов в развитии септического шока (СШ), который характеризуется выраженными нарушениями кровообращения [7]. Важную роль тромбоцитов в развитии СШ подтверждают многочисленные экспериментальные и клинические исследования [8]. Механизмы развития тромбоцитопении при сепсисе и системной воспалительной реакции, по-видимому, очень разнообразны и не полностью изучены. Предполагается, что преобладающими являются периферические процессы, так называемое «потребление тромбоцитов», определяемое их активацией, хемотаксисом и изоляцией в определенных отделах микроциркуляторного русла [9, 10].

Исследование участия тромбоцитов в развитии септического процесса актуально в последние годы в связи с изменением представлений о функциях и возможностях тромбоцитов. Долгое время тромбоциты рассматривали в основном как клетки, инициирующие гемокоагуляцию. Однако в последние годы доказано, что тромбоцитам принадлежит ведущая роль в развитии тромбоза, воспаления и иммунных реакций. Активация тромбоцитов приводит к инициации гемостаза, их адгезии к эндотелию, компонентам внеклеточного матрикса, клеткам иммунной системы, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1 β , TNF α), различных хемокинов, липидных, аминокислотных медиаторов и белков ростовых факторов [11]. Активаторами тромбоцитов могут быть не только эндогенные молекулы с функциями аларминов (например — АДФ), структуры субэндотелия (в т. ч. — коллаген), но и микроорганизмы. При распознавании микроорганизмов тромбоциты активируются, изменяют дискообразную форму, увеличиваются в объеме и формируют многочисленные псевдоподии [12]. Бактерии, попавшие в кровоток, активируют тромбоциты как при прямом контакте, так и при выделении токсинов. Причем одна и та же бактерия может инициировать оба пути активации [13]. После активации бактериями тромбоциты агрегируют не всегда, выпуская в таких случаях содержимое δ -гранул и стимулируя воспалительную реакцию за счет привлечения нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap — NET) [14]. В ряде случаев при бактериемии может происходить диссеминированная активация тромбоцитов, которая приводит к нарушениям микроциркуляции и высвобождению медиаторов воспаления, способствуя развитию синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) [15].

Цель исследования — определить частоту тромбоцитопении у больных с генерализованными формами НИМТ, факторы, способ-

inflammation appear to be very diverse and not fully understood. The prevailing processes are supposed to be peripheral, particularly «platelet consumption», encompassing activation, chemotaxis and isolation of platelets in certain areas of microcirculation [9, 10].

The study of platelet involvement in sepsis has become relevant in recent years due to paradigm shift in understanding of platelet functions and capabilities. For a long time, platelets had been considered mainly as cells initiating blood coagulation. However, in recent years platelets have been shown to play a leading role in thrombosis, inflammation, and immune reactions. Platelet activation causes initiation of hemostasis, promotes platelet adhesion to endothelium, components of extracellular matrix, and immune system cells, triggers release of proinflammatory cytokines (IL-8, IL-1 β , TNF α), various chemokines, lipid and amino acid mediators, and growth factors [11]. Platelet activation can be triggered not only by endogenous molecules with alarmin functions (e. g., ADP) and subendothelial structures (including collagen), but also by microorganisms. When microorganisms are recognized, platelets become activated, change their discoid shape, increase in volume and form numerous pseudopodia [12]. Bacteria entering the bloodstream activate platelets through direct contact or through toxin release. Moreover, the same bacteria can initiate both activation pathways [13]. After activation by bacteria, platelets do not always aggregate, releasing the contents of δ -granules and stimulating the inflammatory reaction by recruiting neutrophils to form neutrophil extracellular traps (NET) [14]. In some cases of bacteremia, disseminated platelet activation may occur, which leads to microcirculatory disorders and release of inflammatory mediators, contributing to multiple organ failure syndrome (MOFS) [15].

Purpose of the study: to determine the rate of thrombocytopenia in patients with generalized NSTI, the factors contributing to its development and relationship to septic shock.

Materials and Methods

The study was conducted from 09.2015 to 12.2019 in the soft tissue infections and sepsis surgical department of the St. George Hospital, Saint Petersburg, Russia. A simple single-center retrospective study included 129 patients with generalized NSTI. The diagnosis was based on typical presentation and specific tissue alterations detected during surgery [16].

All patients were admitted to the hospital urgently and after a short-term examination in the intensive care unit underwent surgical treatment consisting of an extensive dissection of purulent focus and debridement. Later, if necrosis persisted or progressed, repeated (staged) debridement was performed. All patients were evaluated for MOFS severity using the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) scale. The terms «sepsis» and «septic shock»

ствующие ее развитию и связь с развитием септического шока.

Материал и методы

Исследование проводили с 09.2015 по 12.2019 гг. на базе отделения гнойной хирургии мягких тканей и сепсиса СПб ГБУЗ Больницы Св. Великомученика Георгия. В простое одноцентровое ретроспективное исследование включили 129 больных с генерализованными формами НИМТ. Диагноз устанавливали на основании типичной клинической картины с характерными изменениями тканей, выявленными во время оперативного лечения [16].

Все пациенты поступали в стационар в экстренном порядке и после краткосрочного обследования в условиях отделения интенсивной терапии, им выполняли хирургическое лечение в объеме широкого вскрытия гнойного очага и некрэктомии нежизнеспособных тканей. В дальнейшем, при сохранении большого количества некрозов или их прогрессировании, выполняли повторные (этапные) некрэктомии. У всех пациентов оценивали критерии СПОД, выраженность которого характеризовали количеством баллов по шкале SOFA (Sepsis Related sequential organ failure assessment). Термины «сепсис» и «септический шок» использовали в соответствии с третьим международным консенсусом по определению сепсиса и септического шока (Сепсис 3) [7]. Наличие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) подтверждали при 2-х или более признаков: температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; ЧСС $> 90/\text{минуту}$, ЧДД $\geq 20/\text{минуту}$ или гипервентиляция с содержанием диоксида углерода в крови $\leq 32 \text{ мм рт. ст.}$, число лейкоцитов в крови $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$, или незрелых форм нейтрофилов $> 10\%$ [17]. Всего больных в группе системной воспалительной реакции «ССВР» было 22, в группе «сепсис» — 63, в группе септический шок «СПШ» — 44 человек.

НИМТ у пациентов развивалась на фоне различной патологии, преобладали сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь II–III степени) (48 больных, 32,7%), онкопатология (15 больных, 11,6%), сахарный диабет II типа (15 больных, 11,6%), хронические вирусные гепатиты В и С (14 больных, 10,8%), ожирение 2–3-й степени (9 больных, 7%).

Всем больным проводили бактериологическое исследование крови и отделяемого из раны (при хирургической обработке очага инфекции), гематологические и биохимические исследования, определяли показатели свертывающей системы крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программной среды статистического анализа VBA (XLSTAT), надстройки MS Excel и программного пакета IBM SPSS Statistics 20.0. Нормальность распределения количественных признаков в выборке оценивали по величинам асимметрии распределения и эксцесса (Kurtosis excess), затем дополнительно проверяли при помощи *W*-критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения сравнение количественных показателей между группами проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, в противном случае использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. При использовании *t*-теста и *U*-теста данные представили как $M \pm m$ и $Me [Min-Max]$, соответственно. Категориальные переменные представ-

were used according to the third international consensus definition of sepsis and septic shock (Sepsis 3) [7]. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was diagnosed when 2 and more of the following were seen: body temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$, heart rate > 90 beats per minute, respiratory rate $\geq 20/\text{min}$ or hyperventilation with blood $\text{CO}_2 \leq 32 \text{ mm Hg}$, WBC count $\geq 12 \times 10^9/\text{l}$ or $< 4 \times 10^9/\text{l}$ or immature neutrophil percentage $> 10\%$ [17]. In total, there were 22 patients in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) group, 63 patients in the sepsis group, and 44 patients in the septic shock group.

The patients developed NSTI with diverse underlying conditions, predominantly cardiovascular diseases (coronary heart disease and stage 2–3 hypertension) (48 patients, 32.7%), cancer (15 patients, 11.6%), type 2 diabetes mellitus (15 patients, 11.6%), chronic viral hepatitis B and C (14 patients, 10.8%), and 2–3 degree obesity (9 patients, 7%).

Bacteriological analysis of blood and wound discharge (during surgical treatment of the infection focus), hematological and biochemical examinations, blood coagulation tests were performed in all patients.

Statistical analysis was performed using VBA (XLSTAT), MS Excel add-on and IBM SPSS Statistics 20.0 software package. Normality of distribution of quantitative parameters in the sample was assessed by Kurtosis excess, and then additionally tested using Shapiro-Wilk *W*-criterion. In case of normal distribution, intergroup comparison of quantitative parameters was done using Student's *t*-test, otherwise, nonparametric Mann-Whitney *U*-test was used. When using the *t*-test and *U*-test, data were presented as $M \pm m$ and $Me [Min-Max]$, respectively. Categorical variables were presented in absolute values and frequencies (%) and compared using the χ^2 test with Yates' correction. To assess the correlation between variables with non-normal distribution, Spearman rank correlation was calculated. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Patients who developed sepsis or SS as a result of NSTI differed significantly in a number of clinical and laboratory parameters on the day of admission (Table 1).

Our findings indicate that patients who developed SS were on average older, sought specialized surgical care earlier due to a more acute onset, had a larger wound area and more severe multiple organ failure than patients with sepsis. Blood count analysis showed that in SS patients the platelet count was significantly lower, and their average volume was higher than in sepsis patients. At the same time, SS patients had a more pronounced left shift in the differential, while the monocyte count was lower than in the group of comparison.

To investigate the involvement of platelets in septic shock development, we studied changes in their blood count. Thrombocytopenia (platelet count $< 150 \times 10^9/\text{l}$) was found in 23 of 44 (52%) patients with SS, and in 17 of 85 (20%) patients with sepsis and SIRS on admission ($\chi^2 = 12.547$; $P < 0.001$). On day 3 of hospitalization, thrombocytopenia was

**Таблица 1. Параметры больных НИМТ с сепсисом и септическим шоком ($M \pm m$ или Me [Min–Max]).
Table 1. Parameters of NSTI patients with sepsis and septic shock ($M \pm m$ or Me [Min–Max]).**

Parameters	Normal values	Sepsis, $n=63$	Septic shock, $n=41$	P value
Age, years		56.3±1.9	62.3±2.8	0.040 (t)
Mortality		21 (33%)	36 (87%)	0.001 (χ^2)
Time from the onset of the disease (hours)		37 [2–168]	14 [3–96]	0.012 (U)
Lesion area (% of body surface)		6 [1–18]	10.5 [3–72]	0.001 (U)
SOFA Index (day 0)		3 [0–10]	8.5 [1–17]	0.0001 (U)
Hematological parameters (day 0)				
Platelets ($\times 10^9/l$)	150–400	231 [34–824]	182 [25–649]	0.001 (U)
MPV (fl)	7–10	9.1 [6.3–13]	9.7 [5.8–11.9]	0.005 (U)
Myelocytes (%)	0	0 [0–1]	0 [0–6]	0.027 (U)
Metamyelocytes (%)	0	0 [0–5]	0 [0–10]	0.013 (U)
Band cells (%)	1–5	22.9±1.4	27.6±2.2	0.039 (t)
Monocytes (%)	3–12	4 [0–13]	3 [0–10]	0.007 (U)
Biochemical parameters (day 0)				
Procalcitonin (ng/ml)	0–0.064	2 [0–3]	3 [0–3]	0.00001 (U)
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	44–106	124 [48–574]	185 [48–629]	0.007 (U)
Urea (mmol/l)	3–9.2	12.7 [1.8–45.9]	16.4 [2.3–70.9]	0.002 (U)
Total protein (g/l)	64–83	56.6±1.1	48.8±1.7	<0.000 (t)
Total bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	3.4–17.1	22.0±3.2	31.4±4.0	0.023 (t)
Potassium ⁺ (mmol/l)	3.5–5.1	3 [2–10]	4.6 [3.3–6.4]	0.01 (U)
Coagulation parameters (day 0)				
INR	0.8–1.2	1.2 [0.8–10.2]	1.5 [0.8–11.3]	<0.00001 (U)
PTI (%)	70–120	68.3 [16.8–209.3]	59.6 [10.6–122.8]	0.002 (U)

Note. Day 0 — on admission to the hospital.

Примечание. Day 0 — при поступлении в больницу; age, years — возраст, лет; mortality — смертность; time from the onset of the disease (hours) — время от начала заболевания (часы); lesion area (% of body surface) — площадь поражения (% поверхности тела); normal values — нормальные значения; hematological parameters — гематологические параметры; platelets — тромбоциты; myelocytes — миелоциты; metamyelocytes — метамиелоциты; band cells — палочкоядерные нейтрофилы; monocytes — моноциты; biochemical parameters — биохимические показатели; procalcitonin — прокальцитонин; creatinine — креатинин; urea — мочеви́на; total protein — общий белок, total bilirubin — общий билирубин, potassium — калий, coagulation parameters — показатели гемокоагуляции; INR — МНО; PTI — ПТИ.

вили в абсолютных значениях и в виде частот (%), сравнивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки корреляции между переменными, не имевшими нормального распределения, проводили расчет ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты, у которых в результате НИМТ развился сепсис или СШ, в день поступления значимо различались по ряду клинических и лабораторных параметров (табл. 1).

Представленные данные свидетельствуют, что пациенты, у которых развился СШ, были в среднем старше, раньше обращались за специализированной хирургической помощью в связи с более острым началом заболевания, имели большую площадь раневого поражения и выраженность полиорганной недостаточности, чем больные с сепсисом. Анализ гемограммы показал, что у больных с СШ количество тромбоцитов было существенно ниже, а их средний объем был больше, чем у септических больных. При этом у больных СШ был более выраженный сдвиг влево в лейкоцитарной формуле, а количество моноцитов было ниже, чем в группе сравнения.

Для исследования участия тромбоцитов в развитии септического шока изучили измене-

detected in 16 of 25 (64%) patients in the SS group and in 11 of 19 (58%) patients on day 7. By day 30 of follow-up, thrombocytopenia persisted in only 1 of 9 (11%) patients. Mortality was 62.5% (24 of 40) among patients with thrombocytopenia and 40.0% (34 of 89) in patients without thrombocytopenia ($\chi^2=4.455$, $P=0.035$).

Figure 1 shows changes in the mean platelet count and their mean volume in the groups of patients with SIRS, sepsis, and SS.

Our results demonstrate that the platelet count decreased significantly only in SIRS patients. The changes in the platelet count in patients with SIRS and sepsis were almost identical. The minimum platelet count was observed in all groups of patients on day 3, and in the SIRS group this parameter was at the lower limit of the reference range. Later, an increase in platelet count was found in all groups, the smallest one seen in SS patients. Several clinical studies have reported reduced platelet counts in patients with SS with underlying multiple trauma, pneumonia, or other infections [18–20]. In a multicenter study of ICU patients, the maximum decrease in platelet count was recorded on the 4th day of the disease [8]. Experimental data indicate that the change in platelet parameters is a very early event and develops as early as 2 hours after induction of experimental lethal sepsis, while the increase in lactate level was only recorded after 4 hours from the start of the experi-

ния их количества в крови. У больных с СШ тромбоцитопению (число тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$) при поступлении выявили у 23 из 44 (52%) пациента, а у больных сепсисом и ССВР — у 17 из 85 (20%) ($\chi^2=12,547$; $p<0,001$). На 3-й день госпитализации тромбоцитопению в группе больных СШ выявили у 16 из 25 (64%) пациентов, на 7-й день — у 11 из 19 (58%). К 30-му дню наблюдения тромбоцитопения сохранялась только у 1-го из 9-и (11%) больных. Летальность среди пациентов с тромбоцитопенией составила 62,5% (24 из 40), а без тромбоцитопении — 40,0% (34 из 89) ($\chi^2=4,455$, $p=0,035$).

На рис. 1 представили изменения среднего количества тромбоцитов и их среднего объема в группах больных с ССВР, сепсисом и СШ.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что число тромбоцитов существенно снижалось только у больных с СШ. Динамика количества тромбоцитов у больных с ССВР и сепсисом практически совпадала. Минимальное число тромбоцитов регистрировали во всех группах больных на 3-й день, причем в группе больных СШ этот показатель находился на нижней границе референсных значений. В более поздние сроки во всех группах наблюдали рост числа тромбоцитов, наименее выраженный у пациентов с СШ. В ряде клинических исследований отмечали снижение количества тромбоцитов у больных с СШ на фоне политравмы, пневмонии или других инфекций [18–20]. В многоцентровом исследовании у пациентов в ОРИТ максимальное снижение количества тромбоцитов регистрировали на 4-й день заболевания [8]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что изменение тромбоцитарных параметров является очень ранним событием и развивается уже через 2 часа после индукции экспериментального летального сепсиса, тогда как повышение концентрации лактата регистрировали только через 4 часа от начала эксперимента [21]. Кроме того, отмечают связь сроков снижения количества тромбоцитов с типом инфекции, так снижение количества тромбоцитов было статистически значимым в течение первых 3-х дней сепсиса у пациентов с грамположительным сепсисом, в течение 4-х дней — с грамотрицательным сепсисом и в

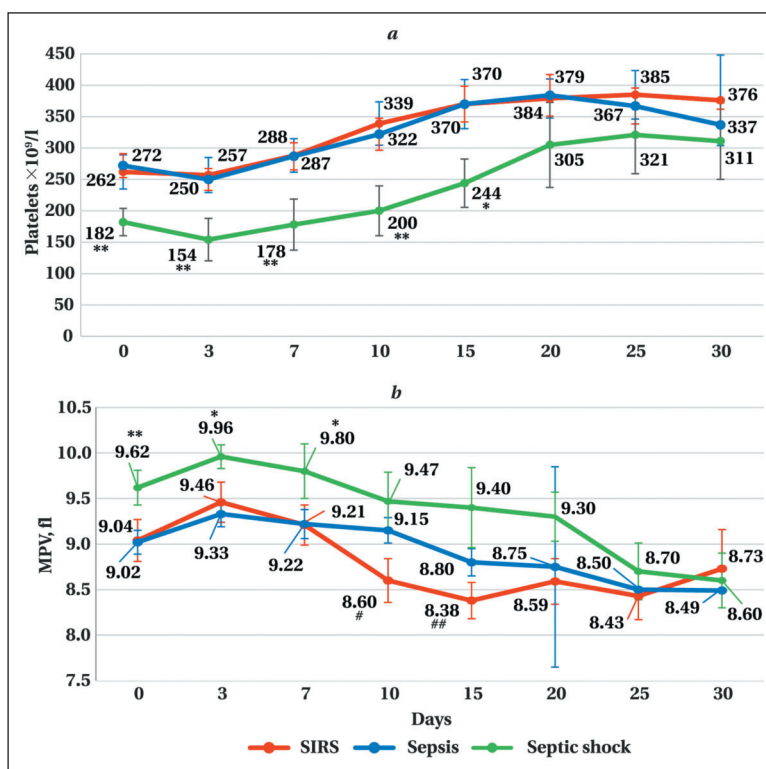


Рис. 1. Динамика числа (а) и среднего объема (б) тромбоцитов у больных сепсисом, септическим шоком и ССВР.

Fig. 1. Changes in platelet count (a) and the mean platelet volume (b) in patients with septic shock, sepsis and SIRS.

Note. For fig. 1 b, 2, table 1, 2: MPV — mean platelet volume. For a, b: the differences between the septic shock group and sepsis group are significant at * — $P<0.05$; ** — $P<0.01$. The differences between the septic shock group and SIRS groups are significant at # — $P<0.05$; ## — $P<0.01$. U-test.

Примечание. Septic shock — септический шок; sepsis — сепсис; SIRS — ССВР; platelets — тромбоциты; days — дни. Для рис. 1 б, 2 и табл. 1, 2: MPV — средний объем тромбоцитов. Для а, б: различия между группами «септический шок» и «сепсис» статистически значимы при * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$. Различия между группами «септический шок» и «ССВР» статистически значимы при # — $p<0,05$; ## — $p<0,01$. U-тест.

ment [21]. In addition, the relationship between the time of platelet count reduction and the type of infection was observed. Thus, the decrease in platelet count was significant within the first 3 days of sepsis in patients with Gram-positive sepsis, within 4 days in Gram-negative sepsis and within 5 days in fungal sepsis [22]. Hence, the recorded reduction of platelet count in NSTI patients with SS as early as on the first day of the disease and its further decrease during the next 3 days agrees with the data obtained by other authors in the clinical and experimental studies.

The mean platelet volume during the first week of follow-up was significantly higher in SS patients, and starting from the second week of the disease (days 10 and 15) the minimal MPV values were noted in SIRS patients. During the same period, MPV values in sepsis patients and SS patients did not differ significantly. The increase in platelet volume is generally attributed to their activation and the formation of pseudopodia. Large platelets have

Таблица 2. Частота тромбоцитопении и тромбоцитарные индексы у больных НИМТ с различными фоновыми заболеваниями (3-й день, $M \pm m$ или Me [Min–Max]).**Table 2. Frequency of thrombocytopenia and platelet indices in patients with NSTI and various underlying diseases (day 3) ($M \pm m$ or Me [Min–Max]).**

№	Underlying diseases	Thrombocytopenia frequency	MPV	PDW	PCT
1	CVD ($n=33$)	5 (15.1%)	9.4 ± 0.2	15.6 [7.0–18.1]	0.23 ± 0.02
2	CVH C ($n=18$)	10 (55.5%)	10.0 ± 0.3	16.5 [11.7–26.5]	0.16 ± 0.02
	$P_{1-2} (\chi^2)$	0.007			
	$P_{1-2} (t)$		0.047		0.012
	$P_{1-2} (U)$			0.023	

Note. For table 2, fig. 3: CVD — cardiac vascular diseases; CVH — chronic viral hepatitis.

Примечание. Для табл. 2 и рис. 3: CVD — сердечно-сосудистые заболевания; CVHC — хронический вирусный гепатит C. PDW — распределение тромбоцитов по ширине, анизоцитоз; PCT — тромбоцитокрит.

течение 5-и дней — с грибковым сепсисом [22]. Таким образом, зарегистрированное нами уменьшение количества тромбоцитов у больных НИМТ с СШ уже в первые сутки заболевания и его дальнейшее снижение в течение 3-х дней совпадает с данными, полученными другими авторами в клинике и в эксперименте.

Средний объем тромбоцитов в течение первой недели наблюдения был значимо большим у больных СШ, а со второй недели заболевания (10-й и 15-й день) минимальные показатели MPV отметили у больных ССВР. В эти же сроки показатели MPV у больных сепсисом и СШ значимо не различались. Известно, что увеличение объема тромбоцитов связано с их активацией и образованием псевдоподий. Крупные тромбоциты имеют больше гранул, быстрее агрегируют, продуцируют больше липидных модуляторов и экспрессируют больше рецепторов [23, 24]. Представленные на рисунке 1 изменения среднего количества и объема тромбоцитов наглядно свидетельствуют, что снижение числа тромбоцитов совпадает по времени с увеличением их среднего объема, что указывает на связь тромбоцитопении с активацией тромбоцитов. Выявили значимую связь количества тромбоцитов и MPV при поступлении больных с сепсисом в ОРИТ (рис. 2), что, наряду с данными других авторов [22], дает основания считать, что активация тромбоцитов и снижение их количества в определенных случаях могут быть взаимосвязанными процессами.

У больных НИМТ, имевших тромбоцитопению в день поступления выявили статистически значимую корреляцию количества тромбоцитов с долей сегментоядерных нейтрофилов ($r=0,342$; $n=40$; $p<0,003$). В группе больных СШ перечисленные параметры не имели значимой взаимосвязи, но при этом выявили корреляцию количества тромбоцитов с показателями прокальцитонинового теста ($r=-0,605$, $n=41$, $p<0,002$), которая оказалась выше, чем связь показателей прокальцитонинового теста с индексом SOFA ($r=0,311$, $p<0,02$).

Анализ параметров, которые оказывали существенное влияние на количество тромбо-

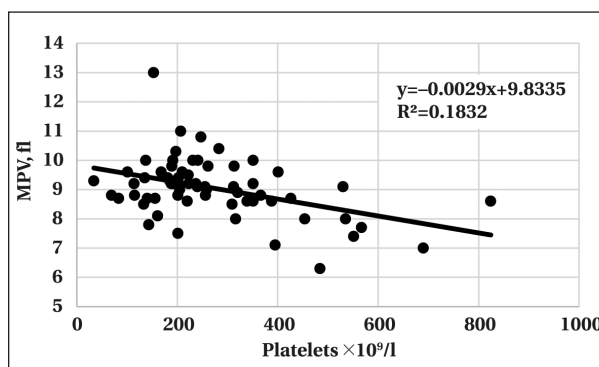


Рис. 2. Корреляция между числом и средним объемом тромбоцитов у больных сепсисом при поступлении в больницу ($n=63$; $r=-0,333$; $p<0,008$).

Fig. 2. Correlation between the platelet count and mean platelet volume in patients with sepsis on admission to the hospital ($n=63$; $r=-0,333$; $P<0.008$).

more granules, aggregate faster, produce more lipid modulators, and express more receptors [23, 24]. The changes in mean platelet count and volume presented in Fig. 1 clearly show that the decrease in platelet count coincides in time with an increase in mean platelet volume, indicating a connection between thrombocytopenia and platelet activation. We found a significant relationship between platelet count and MPV in patients with sepsis on admission to ICU (Fig. 2) [22], which, along with the data of other authors, suggests that platelet activation and decreased platelet count in certain cases may be interrelated.

Patients with NSTI who had thrombocytopenia on the day of admission showed a significant correlation between the platelet count and the percentage of segmented neutrophils ($r=0.342$; $n=40$; $P<0.003$). In the SS group the above parameters had no significant correlation, but a correlation between platelet count and procalcitonin values was revealed ($r=-0.605$, $n=41$, $P<0.002$), which was stronger than that of procalcitonin test and SOFA index ($r=0.311$, $P<0.02$).

Analysis of the parameters significantly affecting the platelet count in NSTI patients revealed a relationship between thrombocytopenia and underlying diseases. Thus, on day 3 after admission,

цитов у больных НИМТ, позволил выявить связь тромбоцитопении с наличием фоновой патологии. Так, на 3-й день госпитализации частота тромбоцитопении значимо различалась в группах больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) (табл. 2).

Однако, частота развития септического шока среди больных с различной фоновой патологией значимо не различалась (7 из 18 (38,8%) среди пациентов с сопутствующим ХВГС и у 20 из 48 (41,6%) пациентов с ССЗ). Летальный исход зарегистрирован у 6 из 18 (30%) больных ХВГС, что значимо не отличалось от частоты летальных исходов в группе больных с ССЗ (24 из 48 пациентов, 50%).

Изменения количества тромбоцитов в сравниваемых группах (рис. 3) свидетельствуют, что у больных НИМТ на фоне ХВГС количество тромбоцитов на всех этапах наблюдения было ниже, чем у больных НИМТ с ССЗ, причем у больных ХВГС на 3-й день заболевания наблюдали минимальное среднее число тромбоцитов.

В эти же сроки у больных ХВГС отметили и более высокую частоту тромбоцитопении, максимальные значения среднего объема тромбоцитов, выраженную анизотропию тромбоцитов и минимальные значения тромбоцитокрита (табл. 2). То есть, у больных ХВГС выявили наиболее выраженные изменения тромбоцитов, однако эти нарушения не приводили к повышению частоты развития СШ и более высокой летальности. По-видимому, тромбоцитопения не всегда патогенетически связана с СШ.

Частота развития СШ при выявлении в раневом отделяемом *Klebsiella pneumoniae* составила 65% (13 из 19 больных), при анаэробной инфекции — 33,3% (4 из 12 больных), при инфицировании *E. coli* — 31% (6 из 20 больных), при инфицировании стрептококками и стафилококками — 26,5% (17 из 64 больных), т. е. СШ значительно чаще развивался у больных при выявлении *K. pneumoniae* ($\chi^2=4,142$, $p=0,042$; $\chi^2=4,322$, $p=0,038$ и $\chi^2=9,313$, $p=0,003$, соответственно).

По количеству тромбоцитов в день поступления в ОРИТ больные, инфицированные перечисленными видами бактерий, не различались, однако у больных, у которых из раневого содержимого высевали *K. pneumoniae*, отмечали самый высокий MPV по сравнению с больными, у которых из раневого содержимого высевали другие типы бактерий ($9,78 \pm 0,1$ против $9,27 \pm 0,2$, $p=0,025$). То есть, в случае НИМТ, связанной с инфекцией *K. pneumoniae*, отметили снижение количества, рост среднего объема тромбоцитов (показатель их активации).

При экспериментальном сепсисе, вызванном введением *K. pneumoniae* в дыхательные пути, было показано, что тромбоциты играют важную роль в развитии сепсиса и даже при

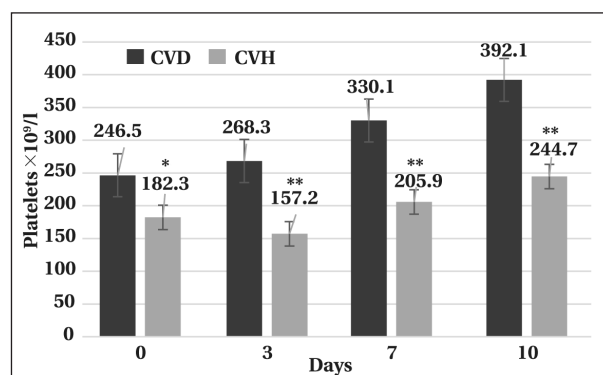


Рис. 3 Динамика числа тромбоцитов у больных НИМТ с хроническим вирусным гепатитом С ($n=18$) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ГБ и ИБС, $n=48$).

Fig. 3. Changes in platelet count in NSTI patients with chronic viral hepatitis C ($n=18$) and cardiac diseases (hypertension and coronary heart disease, $n=48$).

Note. Differences are significant: * — $P<0,05$; ** — $P<0,01$. U-test.

Примечание. различия статистически значимы: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$. U-тест.

the frequency of thrombocytopenia differed significantly in the groups of patients with cardiovascular disease (CVD) and chronic viral hepatitis C (CVHC) (Table 2).

However, the frequency of septic shock among patients with different underlying diseases did not differ significantly (7 of 18 [38.8%] among patients with comorbid CVHC and in 20 of 48 [41.6%] patients with CVD). Lethal outcome was recorded in 6 of 18 (30%) patients with CVHC, which did not differ significantly from the frequency of death in the group of patients with CVD (24 of 48 patients, 50%).

Our data (Fig. 3) indicate that NSTI patients with CVHC had lower platelet counts at all stages of follow-up than NSTI patients with CVD, with minimal mean platelet counts observed in CVHC patients on day 3 of the disease.

During the same period, the patients with CVHC also demonstrated a higher frequency of thrombocytopenia, maximum MPV values, severe platelet anisocytosis, and minimal plateletcrit values (Table 2). That is, the most marked changes in platelets were detected in patients with CVHC, but these disorders did not associate with an increased incidence of SS and higher mortality. Apparently, thrombocytopenia is not always pathogenetically related to SS.

The frequencies of SS development were as follows: 65% (13 out of 19 patients) when *Klebsiella pneumoniae* was detected in the wound discharge, 33.3% (4 out of 12 patients) in anaerobic infection, 31% (6 of 20 patients) when infected with *E. coli*, 26.5% (17 of 64 patients) in infection with streptococci and staphylococci, i.e., SS was significantly more common in patients with cultured *K. pneumoniae* ($\chi^2=4.142$, $P=0.042$; $\chi^2=4.322$, $P=0.038$, and $\chi^2=9.313$, $P=0.003$, respectively).

низком содержании тромбоцитов в крови повышается продукция провоспалительных цитокинов, что ухудшает течение заболевания [25]. Связь тромбоцитопении с развитием СШ и гиперпродукцией воспалительных цитокинов объясняют способностью тромбоцитов блокировать продукцию липидных воспалительных медиаторов макрофагами путем ингибирования циклооксигеназы-1 [26].

Исследование путей, определяющих появление тромбоцитопении в ходе инфекционного воспалительного процесса, показало, что к развитию тромбоцитопении и СШ приводит активация тромбоцитов, при которой они теряют δ -гранулы [27]. При этом процессы агрегации и адгезии тромбоцитов не оказывали значительного влияния на развитие СШ. В эксперименте была показана связь между развитием СШ, активацией тромбоцитов, их секвестрацией в микрососудах легких, мозга и синусоидах печени с высвобождением ими серотонина, накопленного в δ -гранулах. После дегрануляции тромбоциты возвращаются в циркуляторное русло, происходит восстановление их численности, но они теряют активационный фенотип, заметно снижается содержание δ -гранул, а ~30% циркулирующих тромбоцитов практически не имеют серотонина [27]. Поскольку одним из эффектов серотонина является снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений [28], становится понятной связь между активацией тромбоцитов, высвобождением серотонина из δ -гранул и развитием СШ, в основе которого лежат гемодинамические, метаболические и митохондриальные нарушения. Мишенью серотонина в данном случае являются его рецепторы на эндотелиальных клетках.

Другой важной мишенью серотонина, выделяемого тромбоцитами при сепсисе, являются нейтрофилы. Нейтрофилы привлекаются хемокинами, высвобождаемыми из активированных тромбоцитов, индуцируются серотонином и продуцируют фосфолипидный медиатор фактор активации тромбоцитов (Platelet Activating Factor — PAF), который способствует развитию СШ. В эксперименте было показано, что в отсутствии нейтрофилов СШ не развивался, несмотря на продукцию серотонина тромбоцитами [29]. При этом вазодилатация сохранялась. Это позволило авторам заключить, что тромбоциты, выделяя серотонин, управляют и активацией нейтрофилов, и функций эндотелиальных клеток.

Выявленная нами корреляция между количеством тромбоцитов и долей сегментоядерных нейтрофилов у больных НИМТ с тромбоцитопенией соответствует описанной выше последовательности событий патогенеза и указывает на координацию активации/секвестрации тромбо-

There was no difference in the platelet count on the day of admission to the ICU among patients infected with the above-mentioned types of bacteria, but patients with *K. pneumoniae* isolated from the wound discharge had the highest MPV, compared to patients with other cultured bacteria (9.78 ± 0.1 vs 9.27 ± 0.2 , $P=0.025$). This means that in NSTI associated with *K. pneumoniae* there were a reduced platelet count and increased mean platelet volume (indicating thrombocyte activation).

In experimental sepsis induced by airway inoculation with *K. pneumoniae*, platelets have been shown to play an important role in the development of sepsis, while the production of proinflammatory cytokines was increased even at low blood platelet levels, further deteriorating the disease [25]. The association of thrombocytopenia with SS development and overproduction of inflammatory cytokines could be explained by the ability of platelets to block the production of lipid inflammatory mediators by macrophages through cyclooxygenase-1 inhibition [26].

Analysis of thrombocytopenia development pathways during infection-associated inflammation has shown that thrombocytopenia and SS are caused by platelet activation associated with a loss of δ -granules [27]. At the same time, platelet aggregation and adhesion had no significant effect on the development of SS. An association between the development of SS, platelet activation and sequestration in pulmonary and cerebral microcirculation as well as in liver sinusoids with the release of serotonin accumulated in δ -granules was shown in the experiment. After degranulation, platelets return to the bloodstream, their number is restored, but they lose their activation phenotype, the content of δ -granules is markedly reduced, and ~30% of circulating platelets have virtually no serotonin [27]. Since one of the serotonin effects is the reduction of blood pressure and heart rate [28], the connection between platelet activation, serotonin release from δ -granules and development of SS based on circulatory, metabolic, and mitochondrial disorders, becomes clear. Serotonin targets its endothelial cell receptors in this case.

Neutrophils are another important target of serotonin released by platelets in sepsis. They are recruited by chemokines released from activated platelets, induced by serotonin, and produce the platelet activating factor (PAF), a phospholipid mediator which promotes the development of SS. Experimental studies failed to show SS development in absence of neutrophils despite the production of serotonin by platelets [29]. Meanwhile, vasodilation persisted which allowed the authors to conclude that platelets, by secreting serotonin, control both neutrophil activation and endothelial cell function.

цитов и нейтрофилов, приводящую к тромбоцитопении. В группе больных СШ (независимо от наличия тромбоцитопении) подобную корреляцию не выявили, однако выявили значимую отрицательную корреляцию количества тромбоцитов с концентрацией прокальцитонина в крови, что указывает на связь тромбоцитопении с активностью воспалительного процесса. Это позволяет предположить, что секвестрация и дегрануляция тромбоцитов является одним из нескольких путей, ведущих к дисрегуляции сосудистого тонуса при сепсисе.

Иллюстрацией того, что снижение числа тромбоцитов и их активация не всегда являются достаточным условием для развития СШ, служат данные о состоянии тромбоцитов и частоте СШ у больных НИМТ, протекающей на фоне ХВГС. У этих больных отмечали выраженную тромбоцитопению, увеличение среднего объема и анизотропии тромбоцитов (рис. 3, табл. 2), однако это не сопровождалось повышением частоты развития СШ и летальности. Известно, что печень является важнейшим органом, влияющим на образование тромбоцитов (за счет продукции тромбопоэтина) и удаление старых/поврежденных тромбоцитов из крови [30]. Частота развития сепсиса у больных с заболеваниями печени повышена [31, 32]. Вероятной причиной тромбоцитопении при ХВГС считают инфицирование тромбоцитов вирусом гепатита С, что приводит к их активации и ускоренному клиренсу [33]. По-видимому, у тромбоцитов, находящихся в состоянии хронической активации при ХВГС, уменьшается способность дегранулировать и взаимодействовать с нейтрофилами, что необходимо для развития СШ.

Заключение

Активация тромбоцитов и тромбоцитопения при генерализованных формах НИМТ являются одними из важных факторов развития СШ, повышающих вероятность летального исхода. Существенную роль играет причина и тип активации тромбоцитов: так при НИМТ, вызванной инфекцией *K. pneumoniae*, активация тромбоцитов не приводит к тромбоцитопении, но ассоциирована с высокой частотой развития СШ. Напротив, хроническая активация тромбоцитов вирусом гепатита С часто приводит к тромбоцитопении, повышает частоту развития сепсиса, но у больных НИМТ не повышает частоту развития СШ. Понимание роли тромбоцитов в развитии СШ может повысить эффективность лечения больных генерализованными формами НИМТ и других критических состояний, связанных с развитием СШ.

Литература

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р.Гельфанда. Изд. 2-е перераб. и доп. М., 2015: 109. ISBN 978-5-4316-0235-1.

The correlation we found between the platelet count and the percentage of segmented neutrophils in NSTI patients with thrombocytopenia is consistent with the pathogenetic pathways described above and suggests the coordination of platelet and neutrophil activation/sequestration, leading to thrombocytopenia. In the SS group (regardless of thrombocytopenia), no such correlation was found, but a significant negative correlation of platelet count with blood procalcitonin level was revealed, indicating that thrombocytopenia is related to the inflammation intensity. This suggests that platelet sequestration and degranulation is one of several pathways leading to dysregulation of vascular tone in sepsis.

The data on platelet status and SS frequency in NSTI patients with CVHC are illustrative of the fact that platelet number reduction and activation do not always suffice for the development of SS. These patients had severe thrombocytopenia, increased mean platelet volume and anisocytosis of platelets (Fig. 3, Table 2), but it did not associate with increased frequency of SS and death. Liver is crucial for platelet production (due to thrombopoietin synthesis) and removal of old/damaged platelets from the bloodstream [30]. The frequency of sepsis development in patients with liver diseases is increased [31, 32]. Thrombocytopenia in patients with CVHC could probably be due to infection of platelets with hepatitis C virus causing their activation and accelerated clearance [33]. Apparently, platelets in a state of persistent activation in chronic CVHC have a decreased ability to degranulate and interact with neutrophils which is essential for SS development.

Conclusion

Platelet activation and thrombocytopenia in generalized NSTI are important factors of septic shock development, which increases the risk of death. The cause and type of platelet activation play a significant role: in NSTI caused by *K. pneumoniae* infection, platelet activation does not lead to thrombocytopenia, but is associated with a high frequency of SS. In contrast, persistent platelet activation by hepatitis C virus commonly leads to thrombocytopenia and increases the risk of sepsis, whereas in NSTI patients it does not increase the risk of SS. Understanding the role of platelets in the development of SS may improve the effectiveness of treatment of patients with generalized NSTI and other critical conditions leading to SS.

References

1. Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. Ed. B.R. Gelfand. Ed. 2nd revised and add. M., 2015: 109. ISBN 978-5-4316-0235-1. [In Russ.].

2. Pallin D.J., Egan D.J., Pelletier A.J., Espinola J.A., Hooper D.C., Camargo C.A. Jr. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med*. 2008; 51 (3): 291–298. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.12.004
3. Tessier J.M., Sanders J., Sartelli M., Ulrych J., De Simone B., Grabowski J., Buckman S. Duane T.M. Operative Management, Antimicrobial Therapy, and Pediatrics. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020; 21 (2): 81–93. DOI: 10.1089/sur.2019.219
4. Белобородов В.Б. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: современные особенности антибактериальной терапии. *Consilium Medicum*. 2017. 19 (72. хирургия): 7–2. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.7-12
5. Бархатова Н.А. Особенности хирургического лечения локальной и генерализованных форм гнойно-некротической инфекции мягких тканей. *Гений ортопедии*. 2010; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hirurgicheskogo-lecheniya-lokalnoy-i-generalizovannyh-form-gnoyno-nekroticheskoy-infektsii-myagkih-tkaney>.
6. Гринев М.В., Гринев К.М. Некротизирующий фасциит. СПб.: Гиппократ, 2008. — 120 с. ISBN. 978-5-8232-02 51-0.
7. 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., 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
8. Thiery-Antier N., Binquet C., Vinault S., Meziani F., Boissramé-Helms J., Quenot J.-P., EPIdemiology of Septic Shock Group. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med*. 2016; 44 (4): 764–772. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001520
9. Koyama K., Katayama S., Muronoi T., Tonaï K., Yuya G., Toshitaka K., Shima J., Shin N. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PloS one*, 2018; 13 (1): e0192064. DOI: 10.1371/journal.pone.0192064
10. Серебряная Н.Б., Якуцени П.П. Тромбоциты в развитии сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности. *Медицинская иммунология*. 2020; Т. 22; № 6: р. 1085–1096. DOI: 10.15789/1563-0625-BPI-2090
11. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (6): 785–796. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
12. Deppermann C., Kubes P. Platelets and infection. *Semin Immunol*. 2016; 28 (6): 536–545. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.005
13. Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (6): 1097–1107. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04264.x
14. Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Климов Н.Н. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2017; 9 (4): 5–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13
15. Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B., Montrucchio G. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2200. DOI: 10.3390/ijms18102200
16. Шляпников С.А., Щеголев А.В. (ред). Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. СПб.: изд-во ООО «БМН»; 2017: 76с
17. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein M., Knaus W. A., Schein R. M., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
18. Sharma B., Sharma M., Majumder M., Steier W., Sangal A., Kalawar M. Thrombocytopenia in septic shock patients — a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care*. 2007; 35 (6): 874–880. DOI: 10.1177/0310057X0703500604
19. Jol S., Hietbrink E., Leenen L.P., Koenderman L., van Wessem K.J. Similar change in platelets and leucocytes 24 h after injury is associated with septic shock a week later. *ANZ J Surg*. 2017; 87 (3): 190–194. DOI: 10.1111/ans.13861
20. Venkata C., Kashyap R., Farmer J.C., Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. 2013; 1 (1): 9. DOI: 10.1186/2052-0492-1-9
21. Tóth J., Debreceni I.B., Berhész M., Hajdú E., Deák Á., Pető K., Szabó J., Németh N., Fülesdi B., Kappelmayer J. Red blood cell and platelet parameters are sepsis predictors in an *Escherichia coli* induced lethal porcine model. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017; 66 (3): 249–259. DOI: 10.3233/CH-170271
22. Aydemir H., Piskin N., Akduman D., Korkturk F., Aktas E. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*. 2015; 26 (4): 331–335. DOI: 10.3109/09537104.2012.701027
23. Farias M.G., Schunck E.G., Dal Bó S., de Castro S.M. Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (2): 255–257. DOI: 10.1515/CCLM.2010.035
2. Pallin D.J., Egan D.J., Pelletier A.J., Espinola J.A., Hooper D.C., Camargo C.A. Jr. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med*. 2008; 51 (3): 291–298. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.12.004
3. Tessier J.M., Sanders J., Sartelli M., Ulrych J., De Simone B., Grabowski J., Buckman S. Duane T.M. Operative Management, Antimicrobial Therapy, and Pediatrics. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020; 21 (2): 81–93. DOI: 10.1089/sur.2019.219
4. Beloborodov V.B. Complicated infections of the skin and soft tissues: modern features of antibacterial therapy. *Consilium Medicum*. 2017. 19 (72. surgery): 7: 2 DOI: 10.26442 / 2075-1753_19.7.2.7-12 [In Russ.].
5. Barkhatova N.A. of surgical treatment of local and generalized forms of purulent-necrotic soft tissue infection. *Genius of Orthopedics*. 2010; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hirurgicheskogo-lecheniya-lokalnoy-i-generalizovannyh-form-gnoyno-nekroticheskoy-infektsii-myagkih-tkaney>. [In Russ.].
6. Grinev M.V., Grinev K.M. Necrotizing fasciitis. SPb.: Hippokrat, 2008. 120 p. ISBN. 978-5-8232-02 51-0. [In Russ.].
7. 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., 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
8. Thiery-Antier N., Binquet C., Vinault S., Meziani F., Boissramé-Helms J., Quenot J.-P., EPIdemiology of Septic Shock Group. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med*. 2016; 44 (4): 764–772. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001520
9. Koyama K., Katayama S., Muronoi T., Tonaï K., Yuya G., Toshitaka K., Shima J., Shin N. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PloS one*, 2018; 13 (1): e0192064. DOI: 10.1371/journal.pone.0192064
10. Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P. Platelets in the development of sepsis, septic shock and multiple organ failure syndrome. *Medical Immunology*. 2020; 22 (6): 1085–1096 [In Russ.]. DOI: 10.15789 / 1563-0625-BPI-2090
11. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune responses. Part 1. The main characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medical immunology*. 2018; 20 (6): 785–796 DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796 [In Russ.].
12. Deppermann C., Kubes P. Platelets and infection. *Semin Immunol*. 2016; 28 (6): 536–545. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.005
13. Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (6): 1097–1107. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04264.x
14. Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P., Klimko N.N. The role of platelets in the pathogenesis of bacterial infections. *Jurnal Infektologii*. 2017; 9 (4): 5–13 DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13 [In Russ.].
15. Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B., Montrucchio G. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2200. DOI: 10.3390/ijms18102200
16. Shlyapnikov S.A., Shchegolev A.V. (ed.). Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in treatment and prevention organizations of St. Petersburg. SPB: publishing house of OOO BMN; 2017: 76s. [In Russ.].
17. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein M., Knaus W. A., Schein R. M., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
18. Sharma B., Sharma M., Majumder M., Steier W., Sangal A., Kalawar M. Thrombocytopenia in septic shock patients — a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care*. 2007; 35 (6): 874–880. DOI: 10.1177/0310057X0703500604
19. Jol S., Hietbrink E., Leenen L.P., Koenderman L., van Wessem K.J. Similar change in platelets and leucocytes 24 h after injury is associated with septic shock a week later. *ANZ J Surg*. 2017; 87 (3): 190–194. DOI: 10.1111/ans.13861
20. Venkata C., Kashyap R., Farmer J.C., Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. 2013; 1 (1): 9. DOI: 10.1186/2052-0492-1-9
21. Tóth J., Debreceni I.B., Berhész M., Hajdú E., Deák Á., Pető K., Szabó J., Németh N., Fülesdi B., Kappelmayer J. Red blood cell and platelet parameters are sepsis predictors in an *Escherichia coli* induced lethal porcine model. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017; 66 (3): 249–259. DOI: 10.3233/CH-170271
22. Aydemir H., Piskin N., Akduman D., Korkturk F., Aktas E. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*. 2015; 26 (4): 331–335. DOI: 10.3109/09537104.2012.701027
23. Farias M.G., Schunck E.G., Dal Bó S., de Castro S.M. Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (2): 255–257. DOI: 10.1515/CCLM.2010.035

24. Yilmaz Z., Eralp O., Ilcol Y.O. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Veterinary Clinical Pathology*. 200; 37 (2): 159–163. DOI: 10.1111/j.1939-165x.2008.00023.x.
25. de Stoppelaar S.F., van 't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost.* 2014; 112 (4): 666–677. DOI: 10.1160/TH14-02-0126
26. Xiang B., Zhang G., Guo L., Li X.-A., Morris A.J., Daugherty A., Whiteheart S.W., Smyth S.S., Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat Commun.* 2013; 4: 2657. DOI: 10.1038/ncomms3657
27. Cloutier N., Allaeyls I., Marcoux G., Machlus K.R., Mailhot B., Zufferey A., Levesque T., Becker Y., Tessandier N., Melki I., Zhi H., Poirier G., Rondina M.T., Italiano J.E., Flamand L., McKenzie S.E., Cote F., Nieswandt B., Khan W.I., Flick M.J., Newman P.J., Lacroix S., Fortin P.R., Boilard E. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115 (7): E1550–E1559. DOI: 10.1073/pnas.1720553115
28. Dabiré H. Central 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in blood pressure regulation. *Therapie.* 1991; 46 (6): 421–429. PMID: 1819150
29. Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M., Herr N., Carbo C., Brill A., Cifuni S.M., Mauler M., Cicko S., Bader M., Idzko M., Bode C., Wagner D.D. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood.* 2013; 121 (6): 1008–1015. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437392
30. Hoffmeister K.M., Falet H. Platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morrell receptor: mechanisms and biological significance. *Thromb Res.* 2016; 141 (Suppl 2): S68–S72. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30370-X
31. Qian J, Liu G, Wang R, Liu J, Liu Y, Liang S, Lu W. [Risk factors for sepsis in patients with hepatic failure]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019; 31 (7): 900–902. [in Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.020. PMID: 31441418de
32. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., de Melo Marçal O.P., Brandão-Mello C.E., Okawa M.Y., de Oliveira R.V., do Espírito-Santo M.P., Yoshida C.F., Lampe E. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann Hematol.* 2004; 83 (7): 434–440. DOI: 10.1007/s00277-004-0844-0. PMID: 14963696.
33. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., Brandão-Mello C.E., de Oliveira R.V., Yoshida C.F., Lampe E. Detection of hepatitis C virus in platelets: evaluating its relationship to viral and host factors. *Hepato-gastroenterology.* 2007; 54 (75): 964–968. PMID: 17591104
24. Yilmaz Z., Eralp O., Ilcol Y.O. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Veterinary Clinical Pathology*. 200; 37 (2): 159–163. DOI: 10.1111/j.1939-165x.2008.00023.x.
25. de Stoppelaar S.F., van 't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost.* 2014; 112 (4): 666–677. DOI: 10.1160/TH14-02-0126
26. Xiang B., Zhang G., Guo L., Li X.-A., Morris A.J., Daugherty A., Whiteheart S.W., Smyth S.S., Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat Commun.* 2013; 4: 2657. DOI: 10.1038/ncomms3657
27. Cloutier N., Allaeyls I., Marcoux G., Machlus K.R., Mailhot B., Zufferey A., Levesque T., Becker Y., Tessandier N., Melki I., Zhi H., Poirier G., Rondina M.T., Italiano J.E., Flamand L., McKenzie S.E., Cote F., Nieswandt B., Khan W.I., Flick M.J., Newman P.J., Lacroix S., Fortin P.R., Boilard E. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115 (7): E1550–E1559. DOI: 10.1073/pnas.1720553115
28. Dabiré H. Central 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in blood pressure regulation. *Therapie.* 1991; 46 (6): 421–429. PMID: 1819150
29. Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M., Herr N., Carbo C., Brill A., Cifuni S.M., Mauler M., Cicko S., Bader M., Idzko M., Bode C., Wagner D.D. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood.* 2013; 121 (6): 1008–1015. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437392
30. Hoffmeister K.M., Falet H. Platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morrell receptor: mechanisms and biological significance. *Thromb Res.* 2016; 141 (Suppl 2): S68–S72. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30370-X
31. Qian J, Liu G, Wang R, Liu J, Liu Y, Liang S, Lu W. [Risk factors for sepsis in patients with hepatic failure]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019; 31 (7): 900–902. [in Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.020. PMID: 31441418de
32. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., de Melo Marçal O.P., Brandão-Mello C.E., Okawa M.Y., de Oliveira R.V., do Espírito-Santo M.P., Yoshida C.F., Lampe E. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann Hematol.* 2004; 83 (7): 434–440. DOI: 10.1007/s00277-004-0844-0. PMID: 14963696.
33. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., Brandão-Mello C.E., de Oliveira R.V., Yoshida C.F., Lampe E. Detection of hepatitis C virus in platelets: evaluating its relationship to viral and host factors. *Hepato-gastroenterology.* 2007; 54 (75): 964–968. PMID: 17591104

Поступила 28.09.20

Received 28.09.20

Предварительные результаты включения меглюмина натрия сукцината в лечение пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени

А. Л. Коваленко^{1*}, Д. М. Ризаханов², С. А. Парфенов³,
А. Ю. Яковлев⁴, И. С. Симутис⁵, С. В. Бобовник⁶, Э. П. Сорокин⁷,
А. В. Плехов⁸, В. С. Афончиков⁹, К. М. Лебединский^{10, 11}

¹ Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства,
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

² Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»,
Россия, 192102, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А

³ Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства
и государственной службы при Президенте Российской Федерации,
Россия, 199178, Санкт-Петербург, Средний проспект В. О., д. 57/43

⁴ Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко,
Россия, Нижегородская область, 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

⁵ Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России,
Россия, 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

⁶ Северный государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 163000, Архангельск, Архангельская обл., просп. Троицкий, д. 51

⁷ Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России,
Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

⁸ Кировский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

⁹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А

¹⁰ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

¹¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Preliminary Results of Adding Meglumine Sodium Succinate to the Treatment of Patients with Moderate to Severe Acute Pancreatitis

Alexey L. Kovalenko^{1*}, Danial M. Rizakhanov², Sergey A. Parfenov³,
Alexey Yu. Yakovlev⁴, Ionas S. Simutis⁵, Sergey V. Bobovnik⁶, Eduard P. Sorokin⁷,
Alexander V. Plekhov⁸, Vyacheslav S. Afonchikov⁹, Konstantin M. Lebedinsky^{10, 11}

¹ Institute for Toxicology, Federal Medical and Biological Agency,
1 Bekhtereva Str., 192019 St. Petersburg, Russia

² POLYSAN Scientific and Technological Pharmaceutical Company,
72 Salova Str., build. 2 A, 192102 St. Petersburg, Russia

³ North-West Institute for Management, Presidential Academy of National Economy and Public Administration
57/43 Sredny pr. V. O., 199178 St. Petersburg, Russia

⁴ N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital,
190 Rodionov Str., 603126 Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod region, Russia,

⁵ Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia,
10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia

⁶ Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia,
51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Arkhangelsk Oblast, Russia

⁷ Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia,
281 Kommunarov Str., 426034 Izhevsk, Russia

⁸ Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia,
112 K. Marx Str., 610998 Kirov, Russia.

⁹ I. I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute for Emergency Medicine,
3 A, Budaepshetskaya Str, 192242 St. Petersburg, Russia

¹⁰ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University,
41 Kirochnaya Str., 191015 St. Petersburg, Russia

¹¹ Federal Research and Clinical Center for Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Адрес для корреспонденции:

Алексей Леонидович Коваленко*
E-mail: alleokov@mail.ru

Correspondence to:

Alexey L. Kovalenko*
E-mail: alleokov@mail.ru

Для цитирования: А. Л. Коваленко, Д. М. Ризаханов, С. А. Парфенов, А. Ю. Яковлев, И. С. Симутис, С. В. Бобовник, Э. П. Сорокин, А. В. Плехов, В. С. Афончиков, К. М. Лебединский. Предварительные результаты включения меглюмина натрия сукцината в лечение пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 46–56. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-0-1> [На русск. и англ.]

For citation: Alexey L. Kovalenko, Danial M. Rizakhanov, Sergey A. Parfenov, Alexey Yu. Yakovlev, Ionas S. Simutis, Sergey V. Bobovnik, Eduard P. Sorokin, Alexander V. Plekhov, Vyacheslav S. Afonchikov, Konstantin M. Lebedinsky. Preliminary Results of Adding Meglumine Sodium Succinate to the Treatment of Patients with Moderate to Severe Acute Pancreatitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 46–56. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-0-1> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель. На основе анализа индивидуальных исходов заболевания выявить критерии включения/не-включения пациентов для последующего проведения рандомизированного клинического исследования эффективности меглюмина натрия сукцината у больных с острым панкреатитом.

Материал и методы. Провели анализ эффективности лечения 100 пациентов в возрасте 23–65 лет с острым панкреатитом среднетяжелого и тяжелого течения, получавших меглюмина натрия сукцинат в составе инфузий внутривенно капельно в средней суточной дозе 10 мл/кг продолжительностью до 11 дней. Сбор данных проводили десять медицинских центров в рамках наблюдательной программы по протоколу, одобренному Комитетом по рекомендациям и организации исследований Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и локальными этическими комитетами учреждений. Лечение проводили в соответствии с национальными и международными стандартами. С учетом исхода заболевания больных разделили на две группы: группа 1 ($n=81$) — выжили, группа 2 ($n=19$) — летальный исход. Проанализировали демографическую характеристику групп, анамнез жизни, болезни, данные объективного осмотра, стандартных лабораторных и инструментальных исследований. Полученные результаты статистически обработали.

Результаты и обсуждение. Выделили ряд факторов при госпитализации и/или при переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которые могут быть предикторами неблагоприятного исхода и в разной степени влиять на риск смерти пациентов, получавших при данном заболевании инфузию и изучаемый препарат. К факторам высокого риска отнесли наличие сопора, содержание тромбоцитов ниже $248,5 \times 10^9/\text{л}$, Base Excess менее $-2,9$ ммоль/л, содержание мочевины выше $11,85$ ммоль/л. К факторам риска отнесли температуру тела ниже $37,1^\circ\text{C}$, содержание в плазме креатинина выше 237 мкмоль/л и глюкозы — выше $9,45$ ммоль/л. К вероятным факторам риска отнесли мраморность кожных покровов и содержание ионизированного кальция в плазме крови ниже $1,13$ ммоль/л.

Заключение. Получили предварительные данные для формирования критериев включения/не-включения рандомизированного контрольно-сравнительного клинического исследования эффективности меглюмина натрия сукцината у больных острым панкреатитом.

Ключевые слова: доказательная медицина; рандомизированные клинические исследования; острый панкреатит; интенсивная терапия; Реамберин; меглюмина натрия сукцинат

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в проведении данного исследования.

Благодарность. Работа выполнена при спонсорской поддержке ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (Россия, г. Санкт-Петербург), заключающейся в безвозмездном пожертвовании препарата Реамберин для целей исследования.

Summary

Objective: to develop criteria of inclusion/noninclusion of patients for further randomized clinical trial of meglumine sodium succinate in patients with acute pancreatitis based on analysis of individual outcomes.

Material and methods. The efficacy of treatment of patients with moderate-to-severe and severe acute pancreatitis ($n=100$, 23–65 years old) with meglumine sodium succinate (intravenous drip infusions, 10 ml/kg daily, for 11 days) was assessed. Data were collected by 10 medical centers as a part of an observational program developed in accordance with the requirements of the Guidelines and Clinical Trial Committee of the All-Russia Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists» (FAR) and approved by local ethical committees of the institutions. Treatment was prescribed in accordance with national and international standards. The patients were divided into two groups based on the outcome: group 1 ($n=81$) included patients who survived, while the patients of group 2 ($n=19$) died. We analyzed demographic characteristics of the groups, life and illness history, physical examination, routine laboratory and instrumental investigation data. The obtained results were statistically analyzed.

Results. We identified several factors occurring during hospitalization and/or transfer to intensive care unit (ICU), which could be predictors of adverse outcome and had varying impact on the risk of death in patients treated with the study drug. High-risk factors included stupor, platelet count below $248.5 \times 10^9/\text{l}$, base excess (BE) less than -2.9 mmol/l, and urea above 11.85 mmol/l. Risk factors included body temperature below 37.1°C , plasma creatinine above 237 $\mu\text{mol/l}$, and glucose above 9.45 mmol/l. Mottled skin and plasma ionized calcium levels below 1.13 mmol/l were considered probable risk factors.

Conclusion. Determined prognostically significant predictors of adverse outcome in patients with acute pancreatitis receiving Reamberin should be considered when selecting inclusion/exclusion criteria for the randomized controlled comparative clinical study of the efficacy of meglumine sodium succinate in patients with acute pancreatitis.

Keywords: *evidence-based medicine; randomized clinical trials; acute pancreatitis; intensive care; Reamberin; meglumine sodium succinate*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest or competing financial interests.

Acknowledgements. The research was carried out with the support of OOO NTFF POLYSAN (Russia, St. Petersburg) which donated the Reamberin medication for the study.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-0-1

Введение

«Золотым стандартом» изучения эффективности различных лечебно-диагностических тактик сегодня считают рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Однако этот способ выявления причинно-следственных связей между диагностикой, лечением и исходом заболевания не лишен недостатков. Основным противоречием РКИ можно считать селекцию выборки пациентов: в исследование включаются далеко не все пациенты с данным заболеванием, а лишь те, кто соответствует жестким критериям включения и исключения, разработанным, нередко, в интересах проверяемой гипотезы. Когорта пациентов ограничивается возрастными рамками, степенью тяжести основного заболевания и сопутствующей патологией и многими другими факторами. В итоге эффективность препарата или метода лечения доказывается или опровергается на пациентах, составляющих малую долю генеральной совокупности, что, в свою очередь, ставит под сомнение правомерность экстраполяции результатов РКИ на широкую популяцию больных [1]. Вероятно, по этой причине, средства и методы, действенность которых у конкретных пациентов многократно испытана личным опытом врачей, нередко не подтверждают свою эффективность по результатам РКИ и мета-анализов, оказываясь вне рамок научно-доказательной медицины [2]. Иначе говоря, экстраполяция результатов, полученных в соответствии с канонами научно-доказательной медицины, на повседневную практику, нередко демонстрирует их невысокую воспроизводимость в клинике – и наоборот. Это закономерно приводит к тому, что один из лидеров мировой медицины критических состояний Jean-Louis Vincent (2010) призывает: «Мы должны отказаться от РКИ в отделениях интенсивной терапии!» [3], а кризис движения научно-доказательной медицины констатирует одна из виднейших его адептов Patricia M. Greenhalgh (2014) [4].

Разрыв между строгой доказательностью и повседневной медицинской практикой, на

Introduction

The «gold standard» for efficacy assessment of various treatment and diagnostic tools is now considered to be randomized controlled trials (RCTs). However, this way of identifying cause-and-effect relationships between diagnosis, treatment, and disease outcome has its limitations. The main contradiction of RCTs is the selection of the patient sample, i. e. only those patients who meet the strict inclusion and exclusion criteria, often developed for the benefit of the tested hypothesis, are included in the study. The cohort of patients is limited by age, the severity of the underlying disease and comorbidities, and many other factors. As a result, the efficacy of a drug or treatment method is proved or rejected in patients who make up a small proportion of the general population, which in turn casts doubt on the validity of extrapolating RCT results to a wide patient population [1]. Probably for this reason, medications and methods that have been repeatedly tested for effectiveness in specific cohorts of patients by experienced physicians, often fail to demonstrate their clinical value in RCTs and by meta-analyses being outside the framework of evidence-based medicine [2]. In other words, extrapolating the results obtained in accordance with the rules of evidence-based medicine to everyday practice often demonstrates their low reproducibility in the clinic, and vice versa. This prompted one of the global critical care medicine leaders, Jean-Louis Vincent to urge: «We should abandon RCTs in intensive care units!» (2010) [3], while the crisis of the evidence-based medicine movement was stated by one of its most prominent adherents Patricia M. Greenhalgh (2014) [4].

In our opinion, the gap between rigorous evidence and everyday medical practice can be filled by means of two-stage studies. The first stage is carried out through observational programs, during which the researcher records the outcomes and changes in clinical, laboratory and instrumental data during the treatment using the method/instrument under study, without interfering with routine diagnostic procedures and treatment [5]. The data collected in this way allow us to get the most realistic view of the patient population and disease

наш взгляд, может быть заполнен с помощью двухэтапных исследований. Первый этап осуществляется с помощью наблюдательных программ, в ходе которых, без вмешательства в рутинные диагностические процедуры и лечение, исследователь фиксирует исходы и динамику клинико-лабораторных, инструментальных данных на фоне лечения с применением исследуемого метода/препарата [5]. Собранные таким способом данные позволяют получить максимально реалистичную картину о контингенте больных и вариантах течения заболевания, формировать обобщенные портреты пациентов-респондеров, которые отвечают на исследуемое лечение (от *англ.* responders), и пациентов-нон-респондеров, у которых оно в силу тяжести состояния, преморбидного фона или сопутствующей терапии не оказало клинически значимого положительного влияния на исход, либо вовсе оказало отрицательное влияние (*англ.* non-responders).

Второй этап исследования осуществляется с учетом сформированной групповой популяции пациентов-респондеров и должен соответствовать целям обычного РКИ: изучение эффективности метода лечения или препарата при сравнении с плацебо. И, если второй этап в формате РКИ, в котором критерием включения будет соответствие обобщенному портрету респондера первого этапа, подтвердит эффективность лечебного воздействия изучаемого препарата или метода при сравнении с плацебо, мы сможем безусловно рекомендовать его в практике как средство с доказанной эффективностью у пациентов, отвечающих тем же критериям.

Второй этап можно запланировать и иным способом, исключив из РКИ группу пациентов с наличием признаков и предикторов, явившихся факторами риска летальных исходов и фатальных осложнений в первой, наблюдательной фазе. На наш взгляд, такие подходы или их комбинация дадут возможность получить результаты высокой убедительности, так как влияние на выживаемость — это самая доказательная и твердая конечная точка в любом РКИ.

Описанная методология проведения РКИ, хотя и отличается длительностью, повышенной себестоимостью, объемностью и непредсказуемостью результатов, сулит разрешение накопившихся противоречий между теорией и практикой, а также обещает сделать лечение действительно персонализированным и клинико-экономически оправданным.

Следуя изложенным постулатам, мы запланировали двухэтапное изучение эффективности препарата Реамберин (меглюмина натрия сукцината) при остром панкреатите (ОП). В данной статье представили результаты

variants to form unified portraits of responders, who respond to the investigational treatment, and non-responders with no clinically significant positive impact on the outcome or even with a negative impact on a medical condition due to its severity, comorbidity or concomitant therapy.

The second stage of the study is carried out based on the group of responders and should be consistent with the aims of a regular RCT, namely, to study the efficacy of treatment or a drug in comparison to placebo. If the second stage in RCT format, where the compliance with the unified portrait of the first stage responder remains an inclusion criterion, confirms the studied drug or method efficacy in comparison with placebo, we can certainly recommend its use in practice as a proven intervention in patients who meet the same criteria.

The second stage of the trial should be designed in another way, by excluding from the RCT the patients exhibiting predictors of fatal outcome as revealed in the first (observational) phase. In our opinion, such approaches, used alone or in combination, would yield highly convincing results, because the impact on survival is the most evidence-based and solid endpoint in any RCT.

The described RCT methodology, albeit lengthy, costly, voluminous, and unpredictable, potentially can resolve the long-standing controversies between theory and practice, and offers the promise of truly personalized and cost-effective treatment.

Following the above principles, we have planned a two-stage study of Reamberin (meglumine sodium succinate) efficacy in acute pancreatitis (AP). The paper presents the results of an observational study of Reamberin in 100 patients with moderate to severe AP. The study represented the first (observational) phase and included identification of clinical efficacy predictors and parameters that could be used to describe responders and non-responders in a generalized way.

The choice of AP for the study of Reamberin effectiveness is due to the fact that this disease remains one of the common surgical conditions with a high mortality rate among patients with pancreonecrosis [6]. At the same time, currently there is no specific treatment for AP, and the intensive care of its severe forms is based on well-timed fluid therapy [7–11] with no strict guidelines on specific agents to be used. Reamberin (POLYSAN Ltd, St. Petersburg, Russia) is a multi-electrolyte infusion fluid correcting the water-electrolyte balance, improving intracellular metabolism and acid-base state. The drug contains succinate, which is metabolized to replenish serum bicarbonate, while the Na^+ and Cl^- ions of the solution allow preventing and correcting electrolyte disturbances caused by unbalanced fluid therapy [12–14].

Thus, there are pathophysiological reasons for including Reamberin in the fluid therapy of pa-

наблюдательного исследования по применению Реамберина у 100 пациентов с ОП среднетяжелого и тяжелого течения. Содержанием исследования стал первый, наблюдательный этап: поиск предикторов клинической эффективности препарата и параметров, с помощью которых можно обобщенно описать респондеров и нон-респондеров.

Выбор ОП для изучения эффективности Реамберина обусловлен тем, что ОП остается одним из распространенных хирургических заболеваний с высоким уровнем летальности среди пациентов с панкреонекрозом [6]. Вместе с этим, на сегодня специфическое лечение ОП отсутствует, и основой интенсивной терапии тяжелых форм заболевания считается своевременно начатая инфузионная терапия [7–11], состав которой, тем не менее, никак не регламентирован. Реамберин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) является полиэлектролитным раствором для инфузий, применяемым в качестве средства, влияющего на водно-электролитный баланс, улучшающего метаболические процессы внутри клетки и нормализующего кислотно-основное состояние. Препарат содержит сукцинат, метаболизм которого пополняет количество сывороточного бикарбоната, а концентрации ионов Na^+ и Cl^- в растворе позволяют использовать его как для профилактики, так и для коррекции электролитных нарушений, вызванных несбалансированной инфузионной терапией [12–14].

Таким образом, имеются патофизиологические основания полагать, что включение Реамберина в состав инфузионной терапии пациентов с ОП позволяет снизить нагрузку на компенсаторные системы организма, а в случае тяжелых форм заболевания, когда имеется высокий риск развития полиорганной недостаточности, оказывает положительное влияние на течение и исход ОП.

Цель исследования — на основе анализа индивидуальных исходов заболевания выявить критерии включения/невключения пациентов для последующего проведения рандомизированного клинического исследования эффективности меглюмина натрия сукцината у больных с острым панкреатитом.

Материал и методы

Провели анализ эффективности лечения 100 пациентов в возрасте 23–65 лет с острым панкреатитом среднетяжелого и тяжелого течения.

Критерии включения в исследование:

1. Диагноз острый панкреатит установлен на основании наличия как минимум двух из трех ниже следующих критериев:

- Абдоминальная боль.

tients with AP to reduce the overload of the body compensatory systems, decrease high risk of multiple organ failure in critical illness, and improve the course and outcome of AP.

The aim of the study: based on the analysis of individual disease outcomes, to identify the inclusion/non-inclusion criteria for subsequent randomized clinical trial of the efficacy of sodium succinate meglumine administration in patients with acute pancreatitis.

Materials and Methods

We analyzed treatment efficacy in 100 patients aged 23–65 years with moderate-to-severe and severe acute pancreatitis.

The inclusion criteria were:

1. Acute pancreatitis diagnosed using at least 2 of the 3 following criteria:

- Abdominal pain.
- Serum amylase and/or lipase level 3 and more times above the upper reference value.
- Ultrasound (or computed tomography) signs of acute pancreatitis.

2. Alimentary (alcoholic) etiology of AP.

3. Disease severity: moderate and severe acute pancreatitis according to the Atlanta classification (2012) [15].

4. Abdominal pain duration: 5 days and less.

5. First day of ICU stay.

6. Informed consent of patient for collection and processing of personal medical data.

The non-inclusion criteria included:

- traumatic or biliary etiology of pancreatitis;
- pancreatic dysfunction prior to the acute pancreatitis development;
- change of the pancreatitis severity assessment to «mild acute pancreatitis» or ruling out «acute pancreatitis».

Data were collected by 10 medical centers as a part of an observational program developed in accordance with the Guidelines and Clinical Trial Committee of the All-Russia Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists» (<http://www.far.org.ru/>) and approved by local ethical committees of the institutions. The patient treatment was prescribed in accordance with the National [16] and international [17] acute pancreatitis guidelines. All the patients were prescribed Reamberin intravenous drip infusions in the average daily dose of 10 ml/kg for up to 11 days.

The patients were divided into two groups based on the outcome: group 1 ($n=81$) included patients who survived, while the patients of group 2 ($n=19$) died.

We analyzed demographic characteristics of the groups, life and illness history, physical examination, routine laboratory and instrumental investigation data performed on admission and/or transfer to ICU.

Statistical analysis was performed using the Excel 2019, IBM SPSS Statistics 23.0 software and online calculators (<https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>). Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of distribution of variables, Levene test was used to check for heterogeneity of variance. The assessment showed inapplicability of parametric statistical methods for virtually all the variables, thus the group comparison was performed by non-parametric Mann–Whitney U -test (with the U and

- Гиперферментемия (гиперамилаземия и/или гиперлипаземия), превышающая верхний предел референсных значений в три и более раз.

- Наличие признаков ОП по данным УЗИ (или компьютерной томографии).

2. Этиология острого панкреатита: алкогольно-алиментарный.

3. Тяжесть острого панкреатита: умеренный и тяжелый острый панкреатит по Международной классификации Atlanta (2012) [15].

4. Срок от появления абдоминальной боли: не более 5 суток.

5. Первые сутки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

6. Согласие пациента на сбор и обработку его персональных медицинских данных.

Критерии невключения в исследование:

1. Травматическая или билиарная этиология панкреатита.

2. Органная дисфункция, предшествующая развитию ОП.

3. Изменение диагноза на «острый панкреатит легкой степени» или исключение диагноза «острый панкреатит».

Сбор данных проводили десять медицинских центров в рамках наблюдательной программы по протоколу, одобренному Комитетом по рекомендациям и организации исследований Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (<http://www.far.org.ru/>) и локальными этическими комитетами учреждений. Лечение всех пациентов осуществляли в соответствии с национальными [16] и международными [17] стандартами лечения острого панкреатита. У всех пациентов в составе лечения применяли Реамберин внутривенно капельно в средней суточной дозе 10 мл/кг продолжительностью до 11 дней.

С учетом исхода заболевания больных разделили на две группы: группа 1 ($n=81$) — выжили, группа 2 ($n=19$) — летальный исход.

Проанализировали демографическую характеристику групп, анамнез жизни, болезни, а также данные объективного осмотра, стандартных лабораторных и инструментальных исследований, проведенных при госпитализации и/или при переводе в ОРИТ.

Статистическую обработку проводили в табличном процессоре Excel 2019, пакете прикладных программ IBM SPSS Statistics 23,0 и онлайн калькуляторах (<https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>). Для уточнения применимости параметрического инструментария провели оценку соответствия распределения переменных нормальному при помощи критерия Шапиро–Уилка, равенство дисперсий проверили с помощью критерия Ливиня. По результатам данной оценки выявили, что практически для всех показателей параметрические критерии сравнения неприменимы, поэтому сравнительный анализ обеих групп проводили с помощью непараметрического U -критерия Манна–Уитни (с приведением значений статистик критерия U и Z). Описание данных и их дисперсии имело вид: Me (25%Q; 75%Q), где Me — медиана, 25%Q — 25-процентный квартиль, 75%Q — 75-процентный квартиль.

Сравнение групп по логическим переменным (есть признак/нет признака) производили с помощью критерия χ^2 Пирсона, при необходимости к

Z values). The data and their dispersion were presented as median and 25% and 75% quartiles Me (25%Q; 75%Q).

Group comparison for categorical (yes/no) variables was performed using the Pearson's χ^2 criterion with Yates's correction for continuity and Bonferroni correction for multiple comparisons. If the χ^2 criterion was not applicable, the Fischer's exact test was employed. The data were presented as p (-95% CI; +95%CI), where p stands for the parameter frequency rate in the sample, CI represents confidence interval. The confidence interval for frequency rates was calculated using the adjusted Wald (Agresti and Coull) method.

The significance level for rejection of the null hypothesis of no differences between the studied groups was set to $P<0.05$. The p value falling within the range 0.05–0.1 was considered to represent a trend toward significant difference because of expected reduced statistical power due to the small size of group 2.

The risk assessment was performed for the variables with significant intergroup differences (in frequency rates or quantitative values). The relative risk of unfavorable outcome and NNT (number needed to treat) were calculated. The informative significance of variables was assessed using the uncertainty coefficient. The cut-off levels were calculated (primarily for the quantitative variables) using the ROC-analysis with acceptable specificity equal to 80%. Conceptually, the ROC curve implies reduced sensitivity when increased specificity is selected, and vice versa. In moderate and severe pancreatitis, the risk of lethal outcome was recorded in all responders; therefore, striving to achieve high sensitivity in this study, in our opinion, could result in false positive results and subsequent excessively strict criteria of non-inclusion/exclusion. Thus, we decided to use specificity as a priority parameter to determine the cut-off levels and obtain the ranges of values characteristic for lethal outcomes (the significance of negative result can be described as «no risk factor is associated with low risk of unfavorable outcome») [18]. The selected variables were then converted to binary ones (greater than or equal to/less than the cutoff level) and further analyzed to assess their impact on the risk of developing an adverse outcome (relative risk — RR), preventive significance (number needed to treat — NNT, variable being the risk factor, assessed outcome being death), and their informative value (calculation of uncertainty coefficient) [19].

Results and Discussion

Baseline intergroup differences in the parameters are summarized in Table 1.

In the group of patients with lethal outcomes (group 2) on admission to the emergency department or ICU significantly higher plasma levels of glucose, urea, creatinine, base deficit were recorded. Such parameters as platelet count, ionized plasma calcium and body temperature before the beginning of intensive care in these patients were, on the contrary, significantly lower. Also in group 2 there was a trend towards increased frequency of mottled skin and altered consciousness (stupor) on admission to the ICU.

To assess the contribution of quantitative variables to the risk of adverse outcome, they were con-

нему применяли поправку Йетса на непрерывность и поправку Бонферрони на множественные сравнения. При невыполнении условий применения критерия χ^2 использовали точный F-критерий Фишера. Описание данных имело вид: p (–95% ДИ; +95% ДИ), где p — частота встречаемости признака в выборке, ДИ — доверительный интервал. Доверительный интервал для частот рассчитали с применением метода Вальда с коррекцией по Агрести–Коулу.

Уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбрали $p < 0,05$. Значение $0,05 \leq p \leq 0,1$, при условии непротиворечивости, рассценивали как тенденцию к значимым различиям, т. к. из-за небольшого размера группы 2 ожидали снижение мощности применяемого статистического инструментария.

Оценку риска проводили для переменных, по которым группы значимо различались (т. е. различия по частотам, либо по количественным признакам признавали неслучайными): рассчитывали относительный риск наступления неблагоприятного исхода и показатель NNT (Number Needed to Treat). Оценку информационной значимости признаков проводили при помощи коэффициента неопределенности. При этом, в первую очередь для количественных переменных, рассчитывали уровни отсечения (cut-off levels) при помощи ROC-анализа с допуском по $Sp=80\%$. Напомним, что сущность ROC-кривой предполагает снижение чувствительности при выборе высокой специфичности, и наоборот. При панкреатите средней и тяжелой степени риск летального исхода имел место у всех респондеров, поэтому использование в нашем исследовании в качестве допуска высокой чувствительности, по нашему мнению, может привести к большому числу ложноположительных результатов, и созданию впоследствии слишком жестких критериев не включения/исключения. На основании вышеизложенного, для поиска уровней отсечения выбрали именно показатель специфичности, как приоритетный с целью получить диапазоны значений показателей, специфичных для случаев с летальным исходом (ценность отрицательного решения: нет фактора риска – низкий риск наступления неблагоприятного исхода) [18]. Затем отобранные переменные преобразовывали в дихотомические (больше или равно/меньше уровня отсечения) и подвергали дальнейшему анализу с оценкой их влияния на риск развития неблагоприятного исхода (relative risk – RR), профилактической значимости (number needed to treat – NNT, переменная — фактор риска, оцениваемый исход — смерть), а также их информативности (расчет коэффициента неопределенности) [19].

Результаты и обсуждение

Анализ исходного статуса пациентов выявил межгрупповые различия по параметрам, суммированным в табл. 1.

В группе пациентов с летальными исходами (группа 2) при поступлении в приемное отделение или ОРИТ регистрировали значимо более высокое содержание глюкозы, мочевины, креатинина, дефицита оснований плазмы крови. Такие показатели, как число тромбоцитов, иони-

verted to binary variables using ROC analysis, based on cutoff levels corresponding to 80% specificity. Statistically significant results are presented in Table 2.

Thus, body temperature below 37.05°C , platelet count below $248.5 \times 10^9/\text{l}$, blood glucose above 9.45 mmol/l , urea and creatinine levels above 11.85 mmol/l and $237 \text{ }\mu\text{mol/l}$, respectively, and base excess below -2.9 mmol/l were considered as predictors of unfavorable outcome.

The negative predictors presented in Table 2 were further analyzed for their impact on the risk of adverse outcome by assessing the relative risk (RR), the number of patients needed to treat (NNT), and the informative value of the parameters as such (Table 3). The methodology of this analysis was described in detail by Grzybowski A. M. [19].

The results of comparative analysis of the groups of survived and deceased patients do not contradict to available data on non-specific homeostasis disorders typical for patients with critical illness [20, 21]. In the group with lethal outcomes, we found significantly higher levels of glucose, urea, creatinine, and base deficit. The platelet count, serum calcium ion levels and body temperature were, on the contrary, lower in the deceased group. The trend towards increased frequency of mottled skin, altered consciousness (stupor) on admission also indicates a more severe course of AP in the group of lethal outcomes. Meanwhile, it is noteworthy that despite significant differences in the platelet count, coagulation parameters (INR, APTT, fibrinogen, and PTI) are similar between the groups.

The prognostic significance of most of these indicators, particularly in severe AP, is known and has been included in the clinical guidelines for the treatment of this disease [15]. Therefore, the results of the analysis of treatment outcomes in 100 patients correspond to real clinical practice and can be used as a basis for producing the exclusion criteria for further RCTs.

Statistically significant results of the analysis of adverse prognosis (death) in AP are shown in Table 3. As shown in the Table, such predictors as «platelet count», «urea level», «base deficit» and «stupor on admission» significantly increased the risk of patient death in pancreatitis.

Platelet count below $248.5 \times 10^9/\text{l}$ was the most informative and reliable for a risk assessment: according to statistical analysis of the data, it was associated with almost 6-fold increase in the risk of lethal outcome. This is quite interesting, since the platelet count of $248.5 \times 10^9/\text{l}$ falls within the normal reference interval. We can suggest that with this predictor, the prediction error of the outcome can be reduced by 13.7%. The high specificity of this parameter is confirmed by the fact that 6.25% (2 cases) of patients whose platelet count was above the cut-off died, both had high urea level ($>9.45 \text{ mmol/l}$) and one of them had stupor on admission.

Таблица 1. Статус пациентов при поступлении в стационар.

Table 1. Patient parameters on admission.

Parameter	Groups		Statistical criteria values
	1, n=81	2, n=19	
Quantitative data, Me (25%Q; 75%Q)			
BMI, kg/m²	27.12 (24.46; 31.31)	29.00 (26.77; 34.05)	U=558.5; Z=-1.55; P=0.12
Body weight, kg	80 (72; 93)	92.5 (78.5; 101.75)	U=519; Z=-1.91; P=0.056
Plasma ionized Ca²⁺, mmol/l	1.4 (1.17; 1.6)	1.04 (0.86; 1.65)	U=35.5; Z=-1.68; P=0.094
Body temperature, °C	36.8 (36.65; 37.03)	36.5 (36.15; 37.45)	U=465.5; Z=-2.34; P=0.018
Platelets, ×10⁹/l	259.0 (205.5; 344.3)	204.0 (140.5; 247)	U=233; Z=-2.14; P=0.032
Blood glucose, mmol/l	6.7 (5.05; 8.95)	8.1 (6.7; 17)	U=311.5; Z=-2.44; P=0.014
Serum urea, mmol/l	6.35 (3.88; 11.25)	9.4 (6; 28.15)	U=144.5; Z=-2.51; P=0.011
Serum creatinine, μmol/l	109.5 (75.5; 165)	111.3 (80.5; 399.35)	U=285.5; Z=-2.2; P=0.027
BE, mmol/l	-0.85 (-7.58; 2.65)	-3.1 (-5.25; -0.1)	U=247.5; Z=-2.22; P=0.026
Qualitative data, P (-95% CI; +95% CI)			
Mottled skin	38.27% (28.21%; 49.44%)	57.89% (34.23%; 78.81%)	χ²=3.15; P=0.076
Altered consciousness (stupor)	0% (0%; 5.65%)	10.53% (0.35%; 34.43%)	P=0.035

Note. BMI — body mass index. For tables 1–3: CI — confidence interval; BE — base excess. Parameters were assessed on patient admission or admission to the ICU. Trends are marked in italics, significant differences are marked in bold. Consciousness was assessed using the Glasgow Coma Scale (stupor corresponding to 11–9 points).

Примечание. Показатели оценивали при поступлении пациента в приемное отделение или ОРИТ. Различия на уровне тенденции отметили курсивом, значимые различия отметили жирным шрифтом. Сознание оценивали по шкале комы Глазго (сопор 11–9 баллов). Quantitative/qualitative data — количественные/качественные данные; BMI — ИМТ; body weight — масса тела; ionized — ионизированный; blood — крови; mottled skin — мраморность кожных покровов; altered consciousness (stupor) — состояние сознания (сопор). Для табл. 1–3: CI — доверительный интервал; platelets — тромбоциты; BE (Base Excess) — избыток оснований.

зированный кальций плазмы крови и температура тела до начала интенсивной терапии у этих пациентов были, наоборот, достоверно ниже. Также в группе 2 отмечали тенденцию к учащению встречаемости симптома мраморности кожных покровов и нарушения сознания в виде sopora при поступлении в ОРИТ.

Для оценки вклада в риск наступления неблагоприятного исхода количественных переменных последние при помощи ROC-анализа преобразовывали в дихотомические, на основании уровней отсечения, соответствующих 80% специфичности. Статистически значимые результаты представили в табл. 2.

Таким образом, температура тела ниже 37,05°C, тромбоциты ниже 248,5×10⁹/л, гликемия выше 9,45 ммоль/л, повышение концентраций мочевины и креатинина выше 11,85 ммоль/л и 237 мкмоль/л соответственно, а также Base Excess менее -2,9 ммоль/л расценивали как прогностически неблагоприятные значения данных показателей.

Отрицательные предикторы, представленные в табл. 2, дополнительно анализировали на предмет влияния на риск развития неблагоприятного исхода при помощи оценки относительного риска (RR), числа пациентов, которых необходимо лечить (NNT), и информативности самих показателей (табл. 3). Подробно методика данного анализа описана Гржибовским А. М. [19].

Как видно из представленных результатов сравнительного анализа групп выживших и умерших пациентов, не получено противоречий с современными знаниями о неспецифических

According to the literature, in critically ill patients the reduced platelet count is a common laboratory-defined pattern, which is most likely due to disseminated intravascular platelet activation caused by a systemic inflammatory response [22, 23]. Low platelet count was found to be a strong and independent predictor of adverse outcome in critically ill patients and one of the criteria for severity assessment in multiple organ failure in sepsis [24].

Altered consciousness indicates central nervous system involvement in the generalized disease and is a harbinger of impending multiple organ failure [16, 25], which apparently determines the significance of «stupor on admission», which also was associated with almost 6-fold increase of the death risk. NNT value close to 1 suggests that each case of stupor should be immediately corrected in order to prevent deterioration and death of the patient. The relatively high mortality of patients who did not have stupor on admission is due to a combination of several predictors of mortality.

Thus, we obtained preliminary data for inclusion/exclusion criteria for the second phase of the study of Reamberin effectiveness in patients with severe and moderate-to-severe acute pancreatitis. The preliminary results, despite their statistical validity, are likely to undergo some changes after the end of the observational phase of the study. Nevertheless, it is already possible to speculate on the risk level which is appropriate for patient inclusion in the follow-up RCT. The results are valuable for defining the inclusion, non-inclusion or exclusion criteria for the subsequent randomized controlled comparative clinical trial of Reamberin efficacy in patients with acute pancreatitis.

Таблица 2. Результаты расчета уровней отсечения для некоторых количественных показателей.
Table 2. Cut-off levels for selected quantitative parameters.

Parameter	AUC (–95% CI; +95% CI)	Se, Sp	P value	Cut-off level
Body temperature	0.677 (0.547; 0.807)	Sp=83.9%; Se=37.5%	$P=0.020$	37.05°C
Platelets	0.691 (0.533; 0.849)	Sp=84.6%; Se=60.3%	$P=0.032$	$248.5 \times 10^9/l$
Blood glucose	0.695 (0.556; 0.834)	Sp=80.0%; Se=35.3%	$P=0.015$	9.45 mmol/l
Serum urea	0.742 (0.593; 0.892)	Sp=80.4%; Se=54.5%	$P=0.012$	11.85 mmol/l
Serum creatinine	0.681 (0.54; 0.823)	Sp=80.4%; Se=37.5%	$P=0.028$	237 $\mu\text{mol/l}$
BE	0.689 (0.541; 0.836)	Sp=80.0%; Se=56.6%	$P=0.027$	–2.9 mmol/l
Ca ²⁺	0.737 (0.431; 1.000)	Sp=80.0%; Se=77.8%	$P=0.097$	1.13 mmol/l

Note. AUC — area under curve characterizing the quality of classification; CI — confidence interval; BE — base excess; Se — sensitivity; Sp — specificity.

Примечание. AUC (area under curve) — площадь под кривой, характеризует качество классификации; Se — чувствительность; Sp — специфичность; Cut-off level — уровень отсечения.

Таблица 3. Предикторы неблагоприятного прогноза летального исхода ОП.
Table 3. Predictors of unfavorable outcome (death) in acute pancreatitis.

Predictors	RR (–95% CI; +95% CI)	NNT	Uncertainty coefficient	Actual mortality among responders without predictor, %
Platelets < $248.5 \times 10^9/l$	5.99 (1.43; 25.08)	3.71	13.7 %, $P < 0.01$	6.25
Serum urea > 9.45 mmol/l	3.18 (1.11; 9.06)	4.14	—	11.43
BE < –2.9 mmol/l	3.77 (1.17; 12.18)	3.97	9.3 %, $P = 0.018$	9.09
Stupor on admission	5.77 (3.74; 8.88)	1.21	7 %, $P = 0.035$	17.70
Ca ²⁺ < 1.13 mmol/l	8.80 (1.122; 69.038)	2.82	22.1 %, $P = 0.013$	4.5

Note. RR — relative risk; NNT — Number Needed to Treat.

Примечание. RR — относительный риск; NNT — число пациентов, которых необходимо лечить; uncertainty coefficient — коэфф. неопределенности; actual mortality among responders without predictor — фактическая летальность среди респондентов без предиктора; on admission — при поступлении.

расстройств гомеостаза, характерных для пациентов, находящихся в жизнеугрожающем состоянии [20, 21]. В группе летальных исходов обнаружили значимо большее содержание глюкозы, мочевины, креатинина, дефицита оснований. Количество тромбоцитов, содержание ионов кальция в сыворотке крови и температура тела в группе умерших были, наоборот, ниже. Тенденция к учащению встречаемости симптома мраморности кожных покровов, нарушение сознания в виде сопора при поступлении также указывают на более тяжелое течение ОП в группе летальных исходов. При этом, примечательно, что, несмотря на значимые различия по количеству тромбоцитов, показатели коагулограммы (МНО, АЧТВ, фибриноген и ПТИ) между группами не различались.

Прогностическая значимость большинства данных показателей, в том числе при тяжелом течении ОП, известна и отражена в клинических рекомендациях по лечению данного заболевания [15]. Следовательно, полученные результаты анализа исходов лечения 100 пациентов соответствуют реальной клинической практике и их можно использовать в дальнейшей работе — создании на их основе критериев исключения для последующего РКИ.

Статистически значимые результаты анализа неблагоприятного прогноза летального исхода ОП представили в табл. 3. Определили, что наличие таких предикторов как «количество тромбоцитов», «содержание мочевины», «дефицит оснований» и «наличие сопора при поступлении»

Conclusion

When developing inclusion/non-inclusion/exclusion criteria for the subsequent randomized clinical trial, the following prognostically significant predictors of adverse outcome in patients with acute pancreatitis receiving Reamberin should be considered:

- platelet count below $248.5 \times 10^9/l$;
- base deficit exceeding –2.9 mmol/l;
- stupor;
- urea level higher than 9.45 mmol/l;
- body temperature below 37.05°C;
- creatinine level above 237 $\mu\text{mol/l}$;
- blood glucose above 9.45 mmol/l;
- mottled skin;
- ionized calcium level below 1.13 mmol/l.

Meanwhile, platelet count reduction below the cut-off level and stupor on admission most strongly associated with the risk of adverse outcome than the other predictors.

Author contribution. Professor K. M. Lebedinsky developed the idea of the two-stage study, wrote and edited the manuscript. A. L. Kovalenko, DSci in biology, PhD (Chemistry), D. M. Riza-khanov, PhD (Medicine), participated in writing and editing of the manuscript. S. A. Parfenov, PhD (Medicine), was responsible for statistical analysis of data. A. Y. Yakovlev, PhD (Medicine), E. P. Sorokin, PhD (Medicine), A. I. Plekhov, PhD (Medicine), V. S. Afonchikov, PhD (Medicine), I. S. Simutis, PhD (Medicine), S. V. Bobovnik, PhD (Medicine), were involved in the data collection.

значимо увеличивают риск смерти пациента при панкреатите (95% доверительный интервал относительного риска не включает единицу).

Наиболее ценным в плане информативности и оценки риска оказалось снижение содержания тромбоцитов менее $248,5 \times 10^9/\text{л}$, что по результатам статистического анализа почти в 6 раз увеличивает риск летального исхода. Это довольно интересный феномен, так как содержание тромбоцитов $248,5 \times 10^9/\text{л}$ лежит в пределах референсного интервала. На данный момент можно сказать, что при наличии такого предиктора ошибка прогнозирования исхода может сократиться на 13,7%. Высокая специфичность показателя подтверждается тем, что среди пациентов, у кого содержание тромбоцитов было выше порогового, умерло 6,25% (2 случая), при этом у обоих было высокое содержание мочевины ($>9,45$ ммоль/л), а у одного из них — сопор при поступлении. Согласно литературным данным, у пациентов, находящихся в критическом состоянии, снижение содержания тромбоцитов является частым лабораторным отклонением, что, наиболее вероятно, связано с их диссеминированной внутрисосудистой активацией, обусловленной системной воспалительной реакцией [22, 23]. Как уже установлено, низкое содержание тромбоцитов является сильным и независимым предиктором неблагоприятного исхода у больных в критическом состоянии и является одним из критериев для оценки тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе [24].

Угнетенное сознание является признаком вовлеченности центральной нервной системы в генерализованный патологический процесс и служит грозным предвестником надвигающейся полиорганной недостаточности [16, 25], что, по-видимому, и обуславливает значимость показателя «сопор при поступлении», который также почти в 6 раз увеличивает риск смерти пациента. Число NNT, близкое к единице, говорит о том, что каждый случай сопора подлежит немедленной коррекции с целью не допустить усугубления нарушений и смерти пациента. Относительно высокая смертность пациентов, у которых не было сопора при поступлении, обусловлена сочетанием нескольких предикторов летальности.

Таким образом, получили предварительные данные для формирования критериев включения/невключения второго этапа исследования эффективности препарата Реамберин у больных с острым панкреатитом тяжелого и среднетяжелого течения. Необходимо учиты-

вать, что предварительные результаты, несмотря на статистическую достоверность, возможно претерпят некоторые изменения по окончанию наблюдательного этапа исследования. Тем не менее, уже сейчас можно обсуждать вопрос: пациентов с каким уровнем риска целесообразно включать в последующее РКИ. Полученные результаты позволяют объективизировать критерии включения, не включения или исключения для последующего рандомизированного контрольно-сравнительного клинического исследования эффективности препарата Реамберин у пациентов с острым панкреатитом.

Заключение

При формировании критериев включения/невключения/исключения для последующего рандомизированного клинического исследования необходимо учитывать следующие прогностически значимые предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с острым панкреатитом на фоне применения препарата Реамберин:

- количество тромбоцитов ниже $248,5 \times 10^9/\text{л}$;
- дефицит оснований, превышающий — 2,9 ммоль/л;
- наличие сопора;
- уровень мочевины выше 9,45 ммоль/л;
- температура тела ниже 37,05 °C;
- уровень креатинина выше 237 мкмоль/л;
- гликемия выше 9,45 ммоль/л;
- мраморность кожных покровов;
- уровень ионов кальция ниже 1,13 ммоль/л.

При этом снижение содержания тромбоцитов ниже порогового и наличие сопора при поступлении в большей степени, чем остальные предикторы, связаны с риском неблагоприятного исхода.

Авторский вклад. Профессор К. М. Лебединский — идея проведения двухэтапного исследования, написание и редактирование текста. Доктор биологических наук, кандидат химических наук А. Л. Коваленко, кандидат медицинских наук Д. М. Ризаханов — написание и редактирование текста. Кандидат медицинских наук С. А. Парфенов — статистический анализ данных. Доктор медицинских наук А. Ю. Яковлев, кандидаты медицинских наук Э. П. Сорокин, А. И. Плехов, В. С. Афончиков, И. С. Симутис, С. В. Бобовник — участие в сборе данных.

Литература

1. Starzl T.E., Donner A., Eliasziw M., Stitt L., Meier P., Fung J.J., McMichael J.P., Todo S. Randomised trial of liver transplant trials of tacrolimus. *Lancet*. 1995; 346 (8986): 1346–1350. DOI: 10.1016/S0140-6736 (95)92349-7
2. Albertson T.E., Sutter M.E., Chan A.L. The acute management of asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 48 (1): 114–125. DOI: 10.1007/s12016-014-8448-5.

References

1. Starzl T.E., Donner A., Eliasziw M., Stitt L., Meier P., Fung J.J., McMichael J.P., Todo S. Randomised trial of liver transplant trials of tacrolimus. *Lancet*. 1995; 346 (8986): 1346–1350. DOI: 10.1016/S0140-6736 (95)92349-7
2. Albertson T.E., Sutter M.E., Chan A.L. The acute management of asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 48 (1): 114–125. DOI: 10.1007/s12016-014-8448-5.

3. Vincent J.-L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Critical Care Med.* 2013; 8: 534–538. DOI 10.1097/ccm.0b013e3181f208ac
4. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N., Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ.* 2014; 13 (348): g3725. DOI: 10.1136/bmj.g3725.
5. Rankin A., Cadogan C.A., Patterson S.M., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C., Ryan C., Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9 (9): CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub4. PMID: 30175841; PMCID: PMC6513645
6. Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 45–55.
7. Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B., Falck-Ytter Y., Barkun A.N.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018; 154 (4): 1096–1101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
8. Di M.Y., Liu H., Yang Z.Y., Bonis P.A., Tang J.L., Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2016; 165 (7): 482–490. DOI: 10.7326/M16-0650
9. Buxbaum J. L., Quezada M., Da B., Jani N., Lane C., Muengela D., Kelly T., Jhun P., Dhanireddy K., Laine L. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (5): 797–803. DOI: 10.1038/ajg.2017.40
10. Thomson A. Intravenous fluid therapy in acute pancreatitis: a critical review of the randomized trials. *ANZ J Surg.* 2018; 88 (7–8): 690–696. DOI: 10.1111/ans.14320.
11. Hines O.J., Pandol S.J. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ.* 2019; 367: l6227. Published 2019 Dec 2. DOI: 10.1136/bmj.l6227
12. Герасимов Л.В., Марченко Ю.В., Волков Д.П. Возможности коррекции метаболических нарушений с использованием реамберина в остром периоде травмы. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (6): 50–54.
13. Palmer B.F., Clegg D.J. Hyperchloremic normal gap metabolic acidosis. *Minerva Endocrinol.* 2019; 44 (4): 363–377. DOI: 10.23736/S0391-1977.19.03059-1. PMID: 31347344.
14. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (1): 33–42. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-1-33-42
15. Lee P.J., Papachristou G.I. Management of Severe Acute Pancreatitis [published online ahead of print]. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020; 1–12. doi: 10.1007/s11938-020-00322-x
16. Экспертная группа РОХ по проблемам острого панкреатита: Дибиров М.Д. (председатель), Багненко С.Ф., Благовестнов Д.А., Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Прудков М.И., Филимонов М.И., Чжоа А.В. Диагностика и лечение острого панкреатита (Российские клинические рекомендации). СПб., 2015.
17. Greenberg J.A., Hsu J., Bawazeer M., Marshall J., Friedrich J.O., Nathens A., Coburn N., May G.R., Pearsall E., McLeod R.S. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016; 59 (2): 128–140. DOI: 10.1503/cjs.015015
18. Жильцов И.В., Семенов В.М., Зенькова С. К. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство. Витебск: ВГМУ; 2014: 154.
19. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и здравоохранение.* 2016; 6: 5–39.
20. Николенко А.В., Прелюс И.Н., Лейдерман И.Н. Коррекция стрессовой гипергликемии у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (2): 29. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-29
21. Fidkowski C., Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth.* 2009; 56 (3): 247–256. DOI: 10.1007/s12630-008-9037-y. PMID: 19247746.
22. Levi M. Platelets in Critical Illness. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42 (3): 252–257. DOI: 10.1055/s-0035-1570080. PMID: 26926582.
23. Knöbl P. Thrombopenie auf der Intensivstation : Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie [Thrombocytopenia in the intensive care unit: Diagnosis, differential diagnosis, and treatment]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016; 111 (5): 425–433. German. DOI: 10.1007/s00063-016-0174-8. PMID: 27255225; PMCID: PMC7095953.
24. Lambden S., Laterre P.F., Levy M.M., Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 374. DOI: 10.1186/s13054-019-2663-7. PMID: 31775846; PMCID: PMC6880479.
25. Wijdicks E.F., Kramer A.A., Rohs T. Jr., Hanna S., Sadaka F., O'Brien J., Bible S., Dickess S.M., Foss M. Comparison of the Full Outline of Unresponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in predicting mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015; 43 (2): 439–444. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000707. PMID: 25393699.
3. Vincent J.-L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Critical Care Med.* 2013; 8: 534–538. DOI 10.1097/ccm.0b013e3181f208ac
4. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N., Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ.* 2014; 13 (348): g3725. DOI: 10.1136/bmj.g3725.
5. Rankin A., Cadogan C.A., Patterson S.M., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C., Ryan C., Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9 (9): CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub4. PMID: 30175841; PMCID: PMC6513645
6. Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 45–55.
7. Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B., Falck-Ytter Y., Barkun A.N.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018; 154 (4): 1096–1101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
8. Di M.Y., Liu H., Yang Z.Y., Bonis P.A., Tang J.L., Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2016; 165 (7): 482–490. DOI: 10.7326/M16-0650
9. Buxbaum J. L., Quezada M., Da B., Jani N., Lane C., Muengela D., Kelly T., Jhun P., Dhanireddy K., Laine L. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (5): 797–803. DOI: 10.1038/ajg.2017.40
10. Thomson A. Intravenous fluid therapy in acute pancreatitis: a critical review of the randomized trials. *ANZ J Surg.* 2018; 88 (7–8): 690–696. DOI: 10.1111/ans.14320.
11. Hines O.J., Pandol S.J. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ.* 2019; 367: l6227. Published 2019 Dec 2. DOI: 10.1136/bmj.l6227
12. Gerasimov L.V., Marchenkov Yu. V., Volkov D.P. Possibilities of correction of metabolic disorders using reamberin in the acute period of trauma. *Anesthesiol. i reanimatol.* 2015; 60 (6): 50–54. [In Russ.].
13. Palmer B.F., Clegg D.J. Hyperchloremic normal gap metabolic acidosis. *Minerva Endocrinol.* 2019; 44 (4): 363–377. DOI: 10.23736/S0391-1977.19.03059-1. PMID: 31347344.
14. Shakh B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshv A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolic Effects of a Succinic Acid. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2014; 10 (1): 33–42. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-1-33-42
15. Lee P.J., Papachristou G.I. Management of Severe Acute Pancreatitis [published online ahead of print]. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020; 1–12. DOI: 10.1007/s11938-020-00322-x
16. ROH expert group on acute pancreatitis: Dibirow M. D. (Chairman), Bagnenko S. F., Blagovestnov D.A., Galperin E.I., Dyuzheva T.G., Prudkov M. I., Filimonov M.I., Zhao A. V. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis (Russian clinical guidelines). St. Petersburg, 2015 [In Russ.].
17. Greenberg J.A., Hsu J., Bawazeer M., Marshall J., Friedrich J.O., Nathens A., Coburn N., May G.R., Pearsall E., McLeod R.S. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016; 59 (2): 128–140. DOI: 10.1503/cjs.015015
18. Zhiltsov I.V., Semenov V.M., Zenkova S.K. Fundamentals of medical statistics. Biomedical Research Design: A practical guide. Vitebsk: VSMU; 2014: 154. [In Russ.].
19. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analysis of nominal and rank variable data using Statistica and SPSS software. *Nauka i zdravookhraneniye.* 2016; 6: 5–39. [In Russ.].
20. Nikolenko A.V., Prelous I.N., Leiderman I.N. Correction of Stress Hyperglycemia in Patients with Acute Surgical Abdominal Diseases. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2013; 9 (2): 29. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-29
21. Fidkowski C., Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth.* 2009; 56 (3): 247–256. DOI: 10.1007/s12630-008-9037-y. PMID: 19247746.
22. Levi M. Platelets in Critical Illness. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42 (3): 252–257. DOI: 10.1055/s-0035-1570080. PMID: 26926582.
23. Knöbl P. Thrombopenie auf der Intensivstation : Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie [Thrombocytopenia in the intensive care unit: Diagnosis, differential diagnosis, and treatment]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016; 111 (5): 425–433. German. DOI: 10.1007/s00063-016-0174-8. PMID: 27255225; PMCID: PMC7095953.
24. Lambden S., Laterre P.F., Levy M.M., Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 374. DOI: 10.1186/s13054-019-2663-7. PMID: 31775846; PMCID: PMC6880479.
25. Wijdicks E.F., Kramer A.A., Rohs T. Jr., Hanna S., Sadaka F., O'Brien J., Bible S., Dickess S.M., Foss M. Comparison of the Full Outline of Unresponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in predicting mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015; 43 (2): 439–444. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000707. PMID: 25393699.

Received 27.11.20

Поступила 27.11.20

Метаболическая коррекция сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в остром периоде черепно-мозговой травмы у крыс

Г. А. Бояринов^{1*}, О. Д. Соловьева¹, Е. И. Яковлева¹, Л. В. Бояринова¹, А. В. Дерюгина²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет,
Россия, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,
Россия, 603950, ГСП-20, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

Metabolic Correction of Primary Hemostasis in the Acute Phase of Traumatic Brain Injury

Gennady A. Boyarinov^{1*}, Olga D. Solovyova¹, Elena I. Yakovleva¹,
Larisa V. Boyarionova¹, Anna V. Deryugina²

¹ Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minin and Pozharsky Square, GSP-470, 603950 N. Novgorod, Russia

² N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod National Research State University,
23 Gagarin Av., GSP-20, 603950 Nizhny Novgorod, Russia

Для цитирования: Г. А. Бояринов, О. Д. Соловьева, Е. И. Яковлева, Л. В. Бояринова, А. В. Дерюгина. Метаболическая коррекция сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в остром периоде черепно-мозговой травмы у крыс. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 57–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-57-68> [На русск. и англ.]

For citation: Gennady A. Boyarinov, Olga D. Solovyova, Elena I. Yakovleva, Larisa V. Boyarionova, Anna V. Deryugina. Metabolic Correction of Primary Hemostasis in the Acute Phase of Traumatic Brain Injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 57–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-57-68> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования — изучить влияние этилметилгидроксипиридина на ультраструктурные изменения эндотелиоцитов синусоидных капилляров (СК) печени и сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Материалы и методы. В посттравматическом периоде (ПТП) ЧМТ на 36 аутбредных крысах-самках исследовали динамику изменения ультраструктуры эндотелиоцитов СК печени методом электронной микроскопии и определяли количество тромбоцитов на гемоанализаторе. В течение 12 сут. в опытной группе ($n=18$) животным внутрибрюшинно вводили этилметилгидроксипиридин в дозе 8,0 мг/кг массы тела в сутки, а в контрольной группе ($n=18$) — физиологический раствор натрия хлорида в том же объеме.

Результаты. Введение этилметилгидроксипиридина в ПТП уменьшало повреждение микроворсинок эндотелиоцитов, гепатоцитов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов в пространстве Диссе, тогда как в контрольной группе в этот период обнаруживали их выраженную редукцию. В отличие от контрольной группы, у животных опытной группы не выявили тромбоцитопению в 1-, 3- и 7-е сутки после травмы, отметили статистически значимое увеличение числа тромбоцитов, относительно исходных данных, достигшее наибольшей величины к 12-м суткам после травмы.

Закключение. Внутрибрюшинное введение этилметилгидроксипиридина крысам в раннем ПТП сдерживало повреждающее действие формирующихся после ЧМТ вторичных факторов на эндотелиоциты синусоидов печени и потребление тромбоцитов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; эндотелий; синусоидные капилляры печени; тромбоциты; этилметилгидроксипиридин; мексикор

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в проведении данного исследования.

Summary

The aim of the study was to investigate the effect of ethylmethylhydroxypyridine on the ultrastructural alterations in endothelial cells of liver sinusoidal capillaries (SC) and primary hemostasis in the acute phase of traumatic brain injury (TBI).

Materials and methods. Ultrastructural endothelial cell changes were studied in 36 female outbred rats in the acute phase of TBI using electron microscopy, and the platelet count was determined using a blood analyzer. The experimental group ($n=18$) animals received intraperitoneal injections of ethylmethylhydroxypyri-

Адрес для корреспонденции:

Геннадий Андреевич Бояринов*
E-mail: boyarin46@mail.ru

Correspondence to:

Gennady A. Boyarinov*
E-mail: boyarin46@mail.ru

dine at the dose of 8.0 mg/kg per day for 12 days, and the control group ($n=18$) rats were administered with normal saline solution at the same dose.

Results. Administration of ethylmethylhydroxypyridine in the early post TBI period reduced microvilli damage in endothelial, hepatic and stellate cells in the Disse space, whereas in the control group a significant decrease of these cells counts was detected. In contrast to the control group, the experimental group animals did not demonstrate thrombocytopenia on the days 1, 3, and 7 after injury. There was a significant increase in the platelet count compared with the baseline values, which was highest on day 12 after injury.

Conclusion. Intraperitoneal administration of ethylmethylhydroxypyridine in rats in early post TBI period inhibited the TBI-associated damaging effect of secondary factors on liver sinusoid endothelial cells and platelet consumption.

Keywords: *traumatic brain injury; endothelium; hepatic sinusoidal capillaries; platelets; ethylmethylhydroxypyridine; mexicor*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest or competing financial interests.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-57-68

Введение

К настоящему времени показана существенная роль эндотелиоцитов в патогенезе различных заболеваний терапевтического и хирургического профиля [1–5]. Монослой эндотелиальных клеток является гигантским паракринным органом массой 1,5–1,8 кг, вырабатывающим огромное количество биологически активных веществ. Отдельные исследователи утверждают, что эндотелий сосудов считается одним из органов-мишеней при развитии критических состояний. Дисфункция эндотелия является уже на ранних стадиях болезни [6]. Это связано с тем, что эндотелиальные клетки благодаря своему расположению между циркулирующей кровью и тканями первыми подвержены воздействию из сосуда патогенных факторов, приводящих к дисрегуляции гомеостатического баланса, лежащего в основе большинства витальных функций сосудистого эндотелия. Ранее нами были выявлены повреждения эндотелия при черепно-мозговой травме (ЧМТ) в миокарде [7, 8], что позволяет предположить неспецифический характер этих изменений при критических состояниях в других органах. Клиническими исследованиями установлено, что сопровождающие сочетанную ЧМТ вторичные факторы повреждения мозга (артериальная гипотензия, гипоксия, ацидоз, повышенное образование свободных радикалов, эндотоксемия и др.) являются в то же время неспецифическими факторами изменения функционально-структурного состояния тромбоцитов и эндотелиоцитов и вследствие этого вызывают активацию сосуди-тромбоцитарного звена системы гемостаза [9, 10].

В этой связи не вызывает сомнения, что устранение дисфункции эндотелия служит наилучшим способом сдерживания развития типичных для того или иного критического состояния патогенетических факторов, которые провоцируют повреждение эндотелия. Это означает, что при ЧМТ представляется крайне

Introduction

Currently, an essential role of endothelial cells in the pathogenesis of various internal and surgical diseases has been widely recognized [1–5]. Endothelial cell monolayer is a huge paracrine organ weighing 1.5–1.8 kg and producing a large quantity of biologically active substances. Some researchers consider vascular endothelium one of the target organs in critical illness. Endothelial dysfunction can be detected in the early stages of the illness [6]. Endothelial cells located between the circulating blood and tissues are the first to be exposed to pathogenic factors causing disturbance of homeostatic balance regulating most vital functions of the vascular endothelium. We have previously identified myocardial endothelial damage in TBI [7, 8], which suggests the nonspecific nature of such changes in other organs during critical illness. Clinical studies have shown that the TBI-associated secondary factors of brain damage such as hypotension, hypoxia, acidosis, elevated free radicals, endotoxemia, etc. are also capable of altering function and structure of platelets and endothelial cells which results in activation of primary hemostasis [9, 10].

In this regard, correction of endothelial dysfunction is undoubtedly the best way to inhibit the specific pathogenetic factors, which provoke endothelial damage. Thus, correction of free-radical processes, hypoxia, endotoxemia, arterial hypotension and other secondary factors of brain damage might contribute to survival post-TBI. So far, there have been no specific agents for the correction of endothelial dysfunction, although many of the drugs used in cardiovascular and surgical diseases can improve endothelial dysfunction [1, 2, 11, 12]. One of such medications is ethylmethylhydroxypyridine (marketed under the trade name Mexicor) [13], which has antioxidant and antihypoxic effects.

Based on the literature data on factors of endothelial damage developing in critical illness, the aim of the study was to examine the effect of ethylmethylhydroxypyridine on ultrastructural changes in endothelial cells of liver sinusoidal capillaries and primary hemostasis during the acute phase of TBI.

важной коррекция свободнорадикальных процессов, гипоксии, эндотоксемии, артериальной гипотензии и других вторичных факторов повреждающих головной мозг. До сих пор специфических средств для коррекции эндотелиальной дисфункции нет, но многие из существующих препаратов, применяющихся при сердечно-сосудистых и хирургических заболеваниях, уже сегодня позволяют корректировать эндотелиальную дисфункцию [1, 2, 11, 12]. Современным препаратом, обладающим антиоксидантным и противогипоксическим действием, является этилметилгидроксипиридин (международное непатентованное название препарата, торговое название – мексикор) [13].

С учетом литературных данных о формирующихся в процессе развития критических состояний факторах, повреждающих эндотелий, целью исследования явилось изучение влияния этилметилгидроксипиридина на ультраструктурные изменения эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени и сосудистотромбоцитарное звено системы гемостаза в остром периоде ЧМТ.

Материал и методы

Исследование выполнили на двух группах белых аутбредных крысах-самках, массой 180–200 г, по 18 крыс в каждой группе. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press» и требованиями Приказа Минздрава России № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на планшете, ЧМТ моделировали путем падения груза с высоты 80 см массой 100 г на теменно-затылочную область головы. Воздействие механической энергии вызывало сотрясение и ушиб головного мозга, формирование эпидуральных и субдуральных гематом [14]. В опытной группе крысам после ЧМТ в течение 12 дней внутрибрюшинно 2 раза в день вводили этилметилгидроксипиридин (мексикор, ООО «ЭкоФармИнвест», г. Москва) в дозе 8,0 мг/кг в сутки, а в контрольной – физиологический раствор натрия хлорида — в таком же объеме. Введение препарата осуществляли через 1 час после нанесения животным ЧМТ. Забор крови у животных опытной и контрольной групп осуществляли из подъязычной вены перед началом эксперимента (исходные данные), на 1-е, 3-и, 7-е и 12-е сутки после травмы и определяли количество тромбоцитов на гематологическом анализаторе Abacus (Австрия). На 3-и, 7-е и 12-е сутки с момента нанесения ЧМТ на фоне внутрибрюшинного наркоза тиопенталом натрия (100 мг/кг) осуществляли декапитацию крыс и через срединный лапаротомный доступ иссекали печень у 6 животных каждой группы в отмеченные временные интервалы времени. Аналогичные анестезиологические и хирургические манипуляции выполняли у 5 ложноопериро-

Materials and Methods

The study was performed on two groups of white outbred female rats weighing 180–200 g, 18 rats in each group. Animal handling and maintenance were performed in accordance with the regulatory documents presented in the «Guide for care and use of laboratory animals», ILAR publication, 1996, National Academy Press, and requirements outlined in the Order of Ministry of Health of Russia № 267 from 19.06.2003 «On approval of rules of laboratory practice in the Russian Federation». Animals were immobilized on a board, the injury was modeled by dropping a weight of 100 g from a height of 80 cm onto parieto-occipital region of the head. The impact of mechanical energy caused brain concussion and contusion associated with formation of epidural and subdural hematomas [14]. In the experimental group, rats were injected intraperitoneally with ethylmethylhydroxypyridine (Mexicor, LLC «EcoPharmInvest», Moscow), two times daily at a dose of 8.0 mg/kg for 12 days after TBI, whereas rats from the control group were administered with the same volume of the normal saline. The drug was administered one hour after the traumatic injury. Blood samples were taken from the sublingual vein of experimental and control animals before the experiment (baseline data), on 1, 3, 7, and 12 days after injury, and platelet count was determined using blood analyzer (Abacus, Austria). Decapitation and liver removal from 6 animals of each group were done on days 3, 7, and 12 days after trauma using intraperitoneal anesthesia with sodium thiopental (100 mg/kg). Similar anesthetic and surgical manipulations were performed in 5 sham-operated rats. Liver biopsy specimens were placed in 2.5% glutaraldehyde solution followed by post-fixation with 1% osmic acid solution, dehydration in alcohols of increasing strength, and embedded in epoxy resin mixture (Araldite and Epon 812). The ultrathin sections were prepared on ultramicrotome by Leica Microsystems (Austria), examined on electron microscope Morgagni 268D (FEI USA), photographed using video camera MegaView III and studied for structural changes of liver sinusoidal capillaries (SC). Sinusoidal microcirculation was analyzed in 10 randomly selected vision fields in each animal, the area of a single vision field was 78 μm^2 . All SCs were counted and taken as 100%. The percentage of SCs containing fine amorphous osmiophilic material and free-floating erythrocytes, or aggregates of erythrocytes, platelets and membrane fragments, or reduced content of amorphous osmiophilic material, as well as sinusoids containing no amorphous osmiophilic material and blood cells was determined.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and Statistica 6.0 software. The data were presented as $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, m is the standard error of the mean. The Shapiro–Wilk's method was used to test the parameter distribution. The significance of differences in the samples was assessed using Student's test. Differences of mean values were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Three days after the TBI, endothelial layer alteration in liver SCs was detected in the control group: endothelial cell cytoplasm was electron-

ванных крыс. Биоптаты печени помещали в 2,5% раствор глутарового альдегида с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты, дегидратацией в спиртах возрастающей крепости и заключали в смесь эпоксидных смол (аралдит и эпон 812). Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме фирмы Leica Microsystems (Австрия), просматривали на электронном микроскопе Morgagni 268D (фирмы FEI, США), фотографировали с помощью видеокамеры MegaView III и изучали структурные изменения синусоидных капилляров (СК) печени. Анализ микроциркуляции в синусоидах проводили в 10-и случайно выбранных полях зрения у каждого животного; площадь одного поля зрения составляла 78 мкм². Подсчитывали все СК, принимая их за 100%. Из этого количества микрососудов определяли процент СК, в просвете которых выявляли тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал и свободно лежащие эритроциты; агрегаты эритроцитов, тромбоцитов и мембранные фрагменты; сниженное содержание аморфного осмиофильного материала и синусоиды, не содержавшие аморфный осмиофильный материал и форменные элементы крови.

Статистическую обработку данных выполнили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Результаты представили в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Для проверки гипотезы о характере распределения исследуемых параметров применяли метод Шапиро–Уилка. Изучение статистических закономерностей в выборках осуществляли с применением критерия Стьюдента. Различия средних величин признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через 3-е суток после ЧМТ в контрольной группе животных выявили альтерацию эндотелиального слоя СК печени: цитоплазма эндотелиоцитов была электронно-прозрачной, наблюдали участки ее набухания и отека. В эндотелиоцитах выявили множество пиноцитозных пузырьков, отдельные вакуоли, значительное содержание лизосом (рис. 1, *a, b*). Ядра эндотелиоцитов содержали гетерохроматин, отмечали небольшое набухание нуклеоплазмы, инвагинацию кариолеммы. Митохондрии были в основном набухшие или вакуолизированные. В звездчатых макрофагах выявили клеточный детрит. В некоторых участках пространством Диссе было расширено, микроворсинки частью редуцированы. В просвете 32% СК находились свободно лежащие эритроциты и тонкодисперсный осмиофильный аморфный материал, а в 36% микрососудов — макро- и микроагрегаты эритроцитов; в отдельных СК — мембранные структуры, микроагрегаты эритроцитов с нейтрофилами и эритроцитами (рис. 1, *b*, рис. 2). В 24% СК имели место коагуляция и уменьшение осмиофильного аморфного материала, а в 8% случаев — просветы микрососудов не содержали осмиофильный материал, что указывало на отсутствие в них циркуляции (феномен no-reflow).

transparent, areas of swelling and edema were observed. Numerous pinocytic vesicles, scattered vacuoles, significant number of lysosomes were detected in endothelial cells (Fig. 1, *a, b*). The nuclei of endothelial cells contained heterochromatin, there were a slight swelling of the nucleoplasm and nuclear membrane invaginations. Mitochondria were mostly swollen or vacuolated. Stellate macrophages showed cellular detritus. In some areas the space of Disse was enlarged, microvilli were partially reduced. The lumen of 32% of SCs contained free red blood cells and finely dispersed osmiophilic amorphous material, while 36% of microvessels contained macro- and microaggregates of red blood cells; some SCs contained membrane structures, microaggregates of erythrocytes with neutrophils (Fig. 1, *b*, Fig. 2). Coagulation and reduction of osmiophilic amorphous material occurred in 24% of SCs, and in 8% of cases the lumen of microvessels did not contain osmiophilic material, indicating the no-reflow phenomenon.

On day 3 after the TBI, the SC endothelium in experimental group animals exhibited normal appearance and contained numerous pinocytic vesicles, mitochondria, scattered vacuoles and lysosomes (Fig. 1, *c*). Areas of swelling were also observed. The space of Disse was dilated in some places. Enlargement of microvilli was noted. Numerous primary and secondary lysosomes were found in stellate macrophages. Free-floating red blood cells and finely dispersed amorphous osmiophilic material were found in the lumen of 58% SC (Fig. 1, *d*), red blood cell microaggregates, neutrophils, and monocytes were found in 14% of capillaries. Coagulation and reduction of osmiophilic amorphous material were detected in the lumen of 28% SCs (Fig. 2).

On day 7 post TBI, the alterations of the SC endothelial cells in the control group animals were more significant compared to day 3: along with endothelial cells with clear cytoplasm, the cells with dark cytoplasm were found more commonly (Fig. 3, *a, b*); the number of pinocytic vesicles increased, lipid droplets appeared. In some cases, edema, depletion, loosening and disintegration of the endothelial layer were detected. Mitochondrial swelling and destruction were observed. Nuclei had slight invaginations and contained heterochromatin. The cytoplasm of stellate macrophages was filled with cellular detritus. The space of Disse was dilated, and microvilli were reduced. Red blood cell aggregation, erythrocyte, neutrophils, and platelet aggregates (Fig. 3, *a*), and membrane structures were detected in the lumen of 36% of sinusoids. Only 24% of capillaries contained free-floating red blood cells and finely dispersed osmiophilic amorphous material. Lymphocytes, monocytes, platelets along with erythrocytes were detected in sinusoids. Reduced content of osmiophilic amorphous mate-

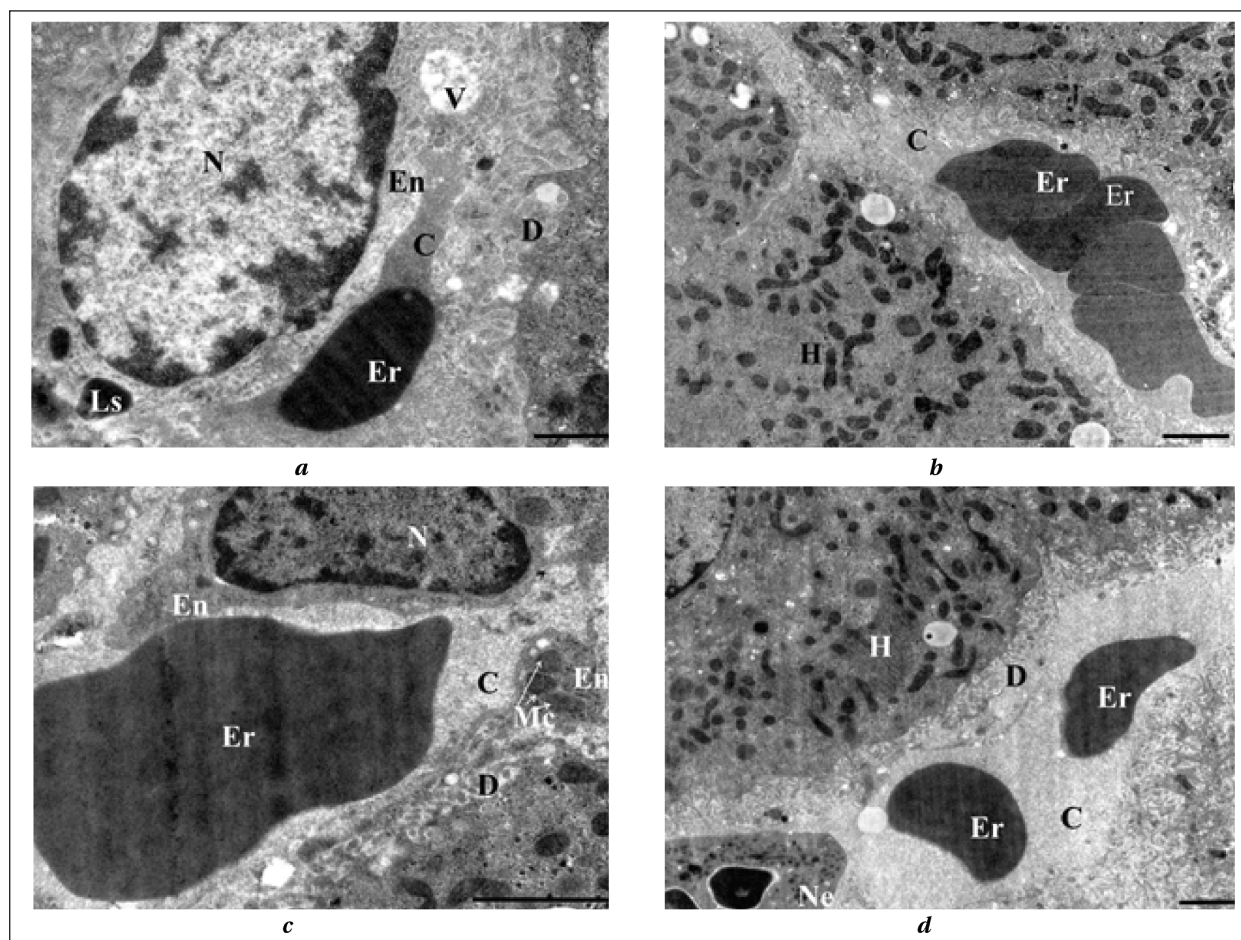


Рис. 1. Ультраструктура синусоидных капилляров печени крыс на 3-и сутки посттравматического периода.

Fig. 1. The ultrastructure of liver sinusoidal capillaries of rats on day 3 post TBI.

Note. Control group — *a, b*; experimental group — *c, d*. Large-scale segment: *a* — 1 micron; *b, c, d* — 2 microns. Magnification: *a* — $\times 14000$; *b, d* — $\times 5600$; *c* — $\times 11000$. C — lumen of sinusoidal capillaries; Er — erythrocyte; En — endothelium; N — nucleus; V — vacuole; Ls — lysosome; Mc — mitochondria; D — Disse space; Ne — neutrophil; H — hepatocyte.

Примечание. Контрольная группа — *a, b*; опытная группа — *c, d*. Масштабный отрезок: *a* — 1 мкм; *b, c, d* — 2 мкм. Увеличение: *a* — $\times 14000$; *b* — $\times 5600$; *c* — $\times 11000$; *d* — $\times 5600$. C — просвет синусоидных капилляров; Er — эритроцит; En — эндотелий; N — ядро; V — вакуоль; Ls — лизосома; Mc — митохондрия; D — пространство Диссе; Ne — нейтрофил; H — гепатоцит.

В опытной группе животных на 3-и сутки после ЧМТ эндотелий СК был обычного вида, содержал большое количество пиноцитозных везикул, митохондрии, единичные вакуоли, лизосомы (рис. 1, *c*). Встречали зоны его набухания. Пространство Диссе местами было расширено. Отмечали увеличение микроворсинок. В звездчатых макрофагах находились многочисленные первичные и вторичные лизосомы. В просвете 58% СК обнаружили свободно лежащие эритроциты и тонкодисперсный осмиофильный аморфный материал (рис. 1, *d*), в 14% микрососудов — микроагрегаты эритроцитов, нейтрофилы, моноциты. В просвете 28% СК выявили коагуляцию и уменьшение осмиофильного аморфного материала (рис. 2).

На 7-е сутки ПТП в контрольной группе повреждения эндотелиальных клеток СК были более выраженными по отношению к 3-им сут-

rial was found in 28% of SCs (Fig. 3, *b*). Dark blood plasma was detected in some sinusoids. The number of SCs that did not contain osmiophilic material and blood cells increased by 4% and amounted to 12% in comparison with the day 3 post TBI.

In experimental animals on day 7 post TBI, hepatic SC endothelium had normal appearance, with clear cytoplasm in some areas. Focal endothelial swelling was detected. The cytoplasm contained a significant number of coated vesicles, pinocytic vesicles, as well as lysosomes, cisterns of granular endoplasmic reticulum, and scattered vacuoles (Fig. 3, *c, d*). The nuclei of many endothelial cells had membrane invaginations, contained nucleoli, which in some cases were displaced peripherally; mitochondria were mostly swollen. Stellate macrophages contained primary and secondary lysosomes (Fig. 3, *d*). Numerous microvilli were noted in the space of Disse (Fig. 3, *c*). Free-floating red blood cells and

кам: наряду с эндотелиоцитами со светлой цитоплазмой чаще выявляли клетки с темной цитоплазмой (рис. 3, *a, b*); увеличилось содержание пиноцитозных пузырьков, появились липидные капли. В некоторых случаях выявили отек, истощение, разрыхление и нарушение целостности эндотелиальной выстилки. Отмечали набухание и деструкцию МХ. Ядра были с небольшими инвагинациями, содержали гетерохроматин. Цитоплазма звездчатых макрофагов была наполнена клеточным детритом. Пространство Диссе расширено, обнаружили редукцию микроворсинок. В просвете 36% синусоидов определяли агрегацию эритроцитов, микроагрегаты эритроцитов с нейтрофилами, тромбоцитами (рис. 3, *a*), мембранные структуры. Только 24% капилляров содержали свободно лежащие эритроциты и тонкодисперсный осмиофильный аморфный материал. Наряду с эритроцитами в синусоидах выявили лимфоциты, моноциты, тромбоциты. Снижение содержания осмиофильного аморфного материала обнаружили в 28% СК (рис. 3, *b*). В некоторых синусоидах определяли темную плазму крови. Число СК, не содержащих осмиофильный материал и форменные элементы крови, увеличилось на 4% и по отношению к 3-м суткам ПТП составляло 12%.

У опытных животных на 7-е сутки ПТП эндотелий СК печени был обычного вида, местами имел светлую цитоплазму. Обнаружили локусы его набухания. В цитоплазме находились значительное количество окаймленных везикул, пиноцитозных пузырьков, а также лизосомы, цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, единичные вакуоли (рис. 3, *c, d*). Ядра многих эндотелиоцитов имели инвагинации кариолеммы, содержали ядрышки, в части наблудений ядрышко было эктапировано к кариолемме; митохондрии большей частью набухшие. Звездчатые макрофаги содержали первичные и вторичные лизосомы (рис. 3, *d*). В пространстве Диссе отмечали многочисленные микроворсинки (рис. 3, *c*). В просвете 52% СК печени определяли свободно лежащие эритроциты и тонкодисперсный осмиофильный аморфный материал. Наряду со свободными эритроцитами 23% синусоидных гемокapилляров содержали микроагрегаты эритроцитов с нейтрофилами и тромбоцитами. Снижение содержания осмиофильного аморфного материала обнаружили в 25% СК.

Через 12 суток после ЧМТ в контрольной группе эндотелий СК печени был как обычного вида, так и с участками набухания. Ядро содержало гетерохроматин (рис. 4, *a*). Цитоплазма эндотелиоцитов светлая, в ней выявили митохондрии, лизосомы, окаймленные микровезикулы, отдельные вакуоли. В 79% СК имело место

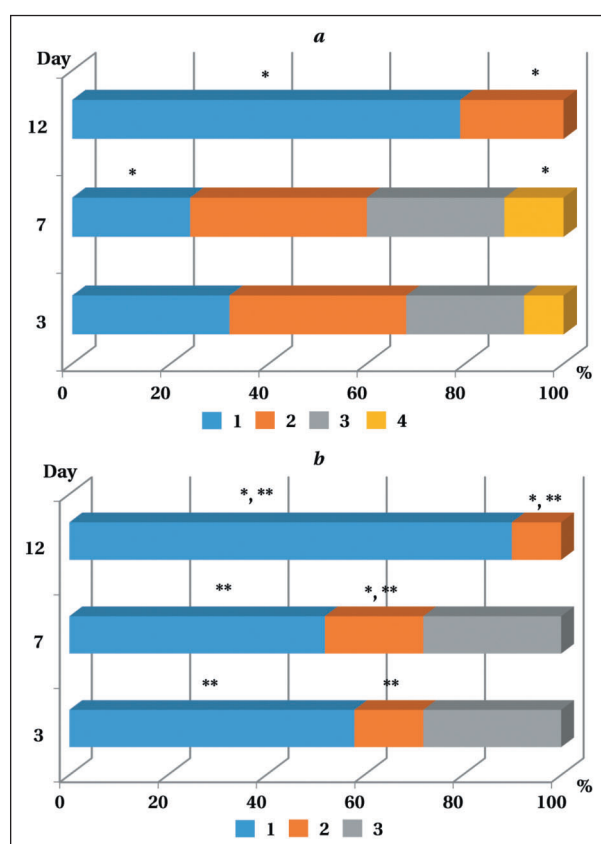


Рис. 2. Процентное соотношение СК печени в контрольной (*a*) и опытной (*b*) группах в зависимости от их внутрисосудистого содержимого на 3-и, 7-е и 12-е сутки посттравматического периода.

Fig. 2. The percentage of sinusoidal capillaries in the liver of the control group (*a*) and experimental group (*b*) animals in relation to their intravascular content on days 3, 7, and 12 of the post-traumatic period.

Note. The percentage of capillaries, the lumen of which contained: 1 — finely dispersed amorphous osmiophilic material and free red blood cells; 2 — aggregates of blood cells and membrane structures; 3 — reduced amorphous osmiophilic material; 4 — no amorphous osmiophilic material and blood cells. * — significant differences vs day 3 at different stages of the study in the control and experimental groups, $P < 0.05$; ** — significant differences vs control group, $P < 0.05$.

Примечание. Процентное содержание капилляров, в просвете которых было выявлено следующее: 1 — тонкодисперсное аморфное осмиофильное вещество и свободные эритроциты; 2 — агрегаты форменных элементов крови и мембранных структур; 3 — небольшое количество аморфного осмиофильного материала; 4 — отсутствие аморфного осмиофильного материала и клеток крови. * — значимые различия относительно 3 суток на этапах исследования в контрольной и опытной группах, $p < 0,05$; ** — значимые различия относительно контрольной группы, $p < 0,05$.

finely dispersed osmiophilic amorphous material were detected in the lumen of 52% of hepatic SCs. Microaggregates of red blood cells with neutrophils and platelets were revealed in 23% of sinusoid capillaries. Decreased content of osmiophilic amorphous material was found in 25% of SCs.

Twelve days after the TBI, the hepatic SC endothelium in the control group had areas of normal appearance and areas of swelling. The nuclei con-

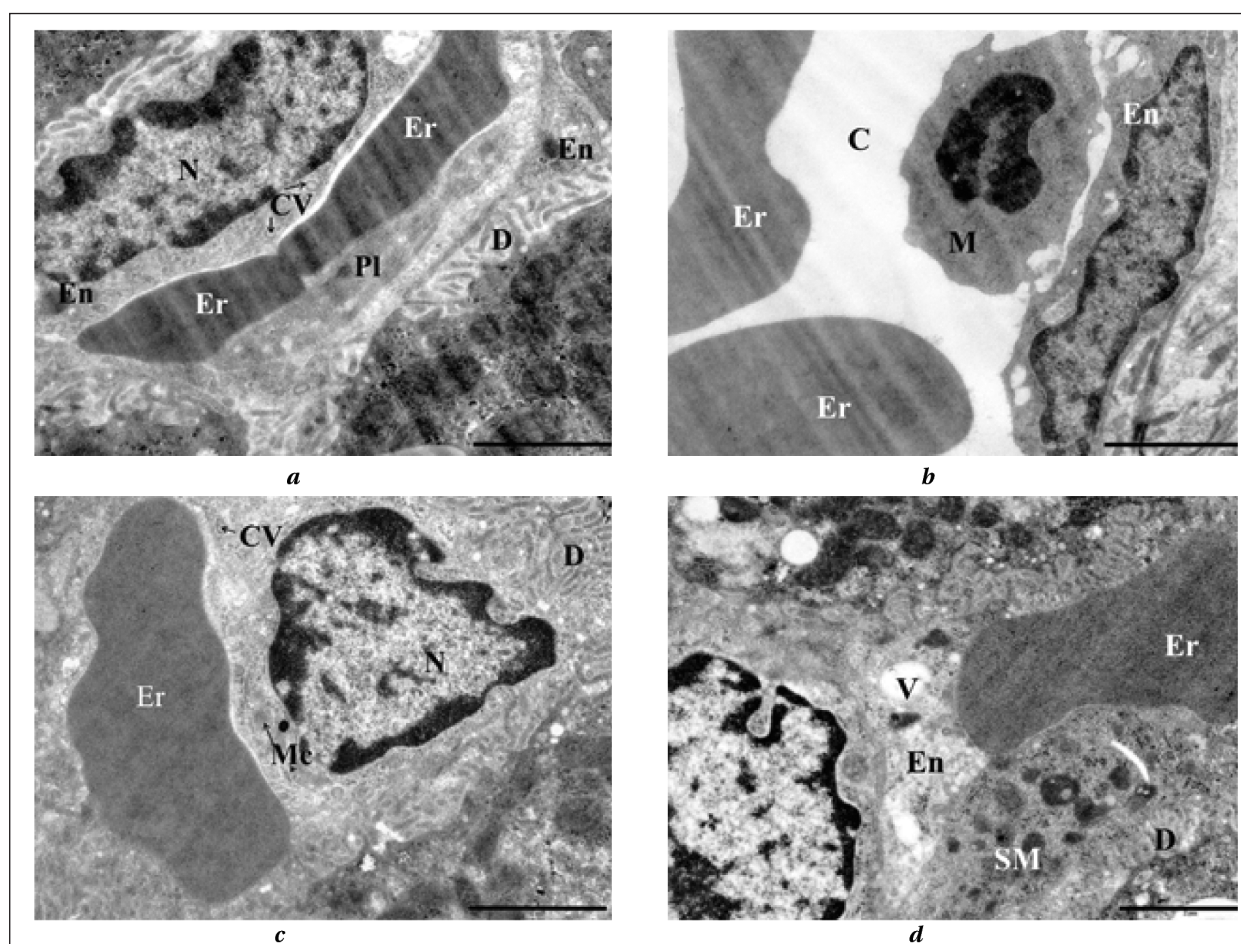


Рис. 3. Ультраструктура синусоидных капилляров печени крыс на 7-е сутки посттравматического периода.

Fig. 3. The ultrastructure of sinusoidal liver capillaries of white outbred rats on day 7 post TBI.

Note. Control group — *a, b*; experimental group — *c, d*. Large-scale segment: 2 microns. Magnification: *a, b, c, d* — $\times 11000$. C — lumen of sinusoidal capillaries; Er — erythrocyte; En — endothelium; D — the space of Disse; N — nucleus; V — vacuole; Pl — platelet; CV — coated vesicle; M — monocyte; Mc — mitochondria; SM — stellate macrophage.

Примечание. Контрольная группа — *a, b*; опытная группа — *c, d*. Масштабный отрезок: 2 мкм. Увеличение: *a, b, c, d* — $\times 11000$. C — просвет синусоидных капилляров; Er — эритроцит; En — эндотелий; D — пространство Диссе; N — ядро; V — вакуоль; Pl — тромбоцит; CV — окаймленная везикула; M — моноцит; Mc — митохондрия; SM — звездчатый макрофаг.

восстановление кровотока, в 21% обнаружены макро- и микроагрегаты эритроцитов, пузыри, клеточный детрит и тромбоциты (рис. 4, *b*).

У животных опытной группы на 12-е сутки ПТП эндотелий СК печени определялся светлым, содержал митохондрии, окаймленные везикулы, пиноцитозные пузырьки, вакуоли; ядра большей частью были с ядрышками (рис. 4, *c*). Небольшие участки эндотелия были набухшими. В пространстве Диссе отмечали многочисленные микроворсинки. В 90% СК выявили восстановление кровотока (рис. 4, *d*), в 10% обнаружили микроагрегаты эритроцитов, а также единичные нейтрофилы, и эозинофилы.

Исследование содержания тромбоцитов у крыс контрольной группы через сутки после ЧМТ, по сравнению с исходными данными, показало статистически значимое снижение их количества, с максимальным уменьшением показателя на 7-е сутки и восстановлением до

tained heterochromatin (Fig. 4, *a*). Cytoplasm of endothelial cells was clear and contained mitochondria, lysosomes, coated microvesicles, and scattered vacuoles. Blood flow was restored in 79% of SCs, whereas macro- and microaggregates of erythrocytes, vesicles, cellular detritus and platelets were found in 21% of SC (Fig. 4, *b*).

On day 12 post TBI, the hepatic SC endothelium was clear, contained mitochondria, coated vesicles, pinocytotic vesicles, vacuoles; most nuclei had nucleoli (Fig. 4, *c*) in the experimental group. Small areas of the endothelium were swollen. Numerous microvilli were found in the space of Disse. Blood flow recovery was detected in 90% of the SCs (Fig. 4, *d*); in 10%, erythrocyte microaggregates, as well as single neutrophils and eosinophils, were detected.

One day after the TBI, the platelet count significantly decreased compared with the baseline, with the maximum reduction seen on the day 7,

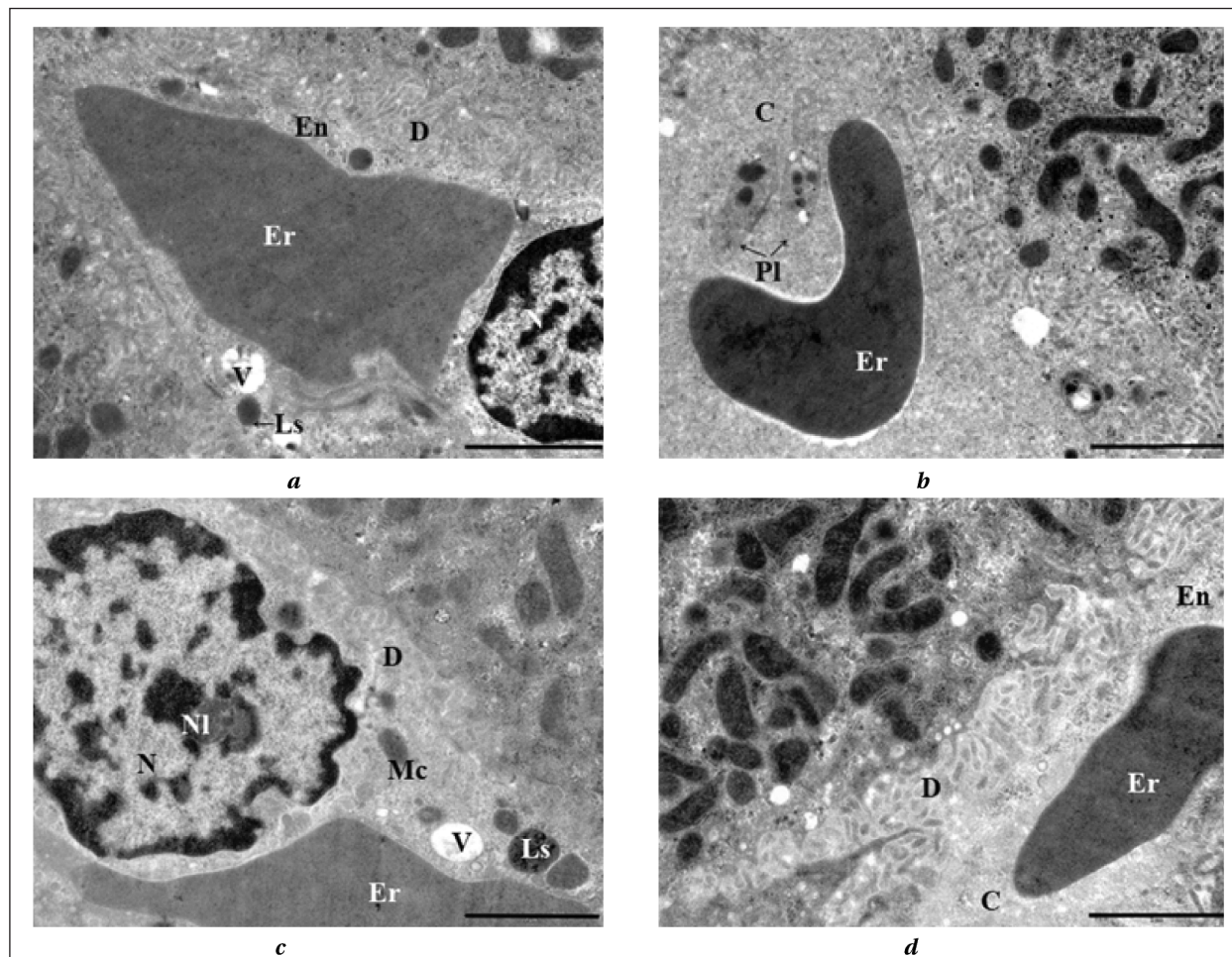


Рис. 4. Ультраструктура синусоидных капилляров печени белых аутобредных крыс на 12-е сутки посттравматического периода.

Fig. 4. The ultrastructure of sinusoidal liver capillaries of rats on day 12 of the post TBI.

Note. Control group — *a, b*; experimental group — *c, d*. Large-scale segment: 2 microns. Magnification: *a, b, c, d* — $\times 11000$. C — lumen of sinusoidal capillaries; Er — erythrocyte; En — endothelium; D — the space of Disse; N — nucleus; NI — nucleolus; Ls — lysosome; V — vacuole; Pl — platelet.

первоначальных значений только на 12-е сутки (рис. 5). Сопровождающая острый период ЧМТ тромбоцитопения отражает потребление тромбоцитов в активно протекающих процессах сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза [15]. Следует отметить, что у животных, которые в течение всего ПТП получали этилметилгидроксипиридин, не выявляли тромбоцитопению в 1-е, 3-и и 7-е сутки после травмы, в отличие от контрольной группы. На всех этапах исследования в опытной группе отмечали статистически значимое постепенное увеличение числа тромбоцитов, относительно исходных данных, достигающее наибольшей величины к 12-м суткам после травмы.

Повышение содержания тромбоцитов в сосудистом русле в остром периоде ЧМТ свидетельствует о том, что этилметилгидроксипиридин способствует вовлечению в общий кровоток дополнительных тромбоцитов.

and recovered to the baseline values only on day 12 (Fig. 5). The thrombocytopenia accompanying the acute phase of TBI reflects platelet consumption in activated primary hemostasis [15]. Notably, in animals that received ethylmethylhydroxypyridine throughout the post TBI period, no thrombocytopenia was detected on days 1, 3 and 7 after injury, in contrast to the control group. At all stages of the study, there was a significant gradual increase in the platelet count, compared to the baseline, reaching the highest value by day 12 after injury, in the experimental group.

Increased platelets in the bloodstream during the acute phase of TBI demonstrate that ethylmethylhydroxypyridine promotes recruiting more platelets into the circulation.

Electron microscopy of hepatic SC and intrasinusoidal changes in the control group showed significant microcirculatory disturbances on day 3 after a focal brain injury, which worsened on day 7. The increasing level of secondary brain injury fac-

Оценка результатов электронно-микроскопического исследования СК печени и внутрисинусоидальных изменений в контрольной группе позволяет заключить, что при локальной травме мозга на 3-и сутки ПТП определяются выраженные нарушения микроциркуляции, которые усугубляются на 7-е сутки. Вероятно, нарастающие по интенсивности действия вторичные факторы повреждения мозга, циркулируя в сосудистом русле, постоянно воздействуют на эритроциты, тромбоциты и эндотелиальные клетки синусоидных капилляров печени и приводят к их повреждению и дисфункции [10, 16]. Выявленное в эндотелии синусоидных капилляров большое количество пиноцитозных пузырьков и многочисленных включений свидетельствует о напряженной работе защитно-регуляторной функции эндотелиальных механизмов в поддержании постоянства состава крови и внутриклеточной среды гепатоцитов [17]. Определяемая гетерогенность клеток эндотелия, очевидно, изменяет просвет синусоидов печени, и вследствие этого нарушается транссинусоидный кровоток и интенсивность гематотканевого обмена [18]. В эндотелии появляются вакуоли и липидные капли. Накопление липидных капель в цитоплазме свидетельствует о переходе эндотелиоцитов с углеводного на преимущественно жировой обмен [17]. Морфологические проявления в виде отека, сглаживания эндотелиальной выстилки, истончения, разрыхления и нарушения целостности эндотелиоцитов свидетельствуют об истощении компенсаторно-приспособительных процессов в клетках [19, 20]. Наполнение клеточного детрита звездчатыми макрофагами свидетельствует об активном осуществлении ими фагоцитарной функции. Расширение пространства Диссе сопровождается редукцией микроворсинок. Цитоплазматические выросты гепатоцитов, эндотелиоцитов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов служат для выведения продуктов метаболизма, регулируют кровоток, участвуют в обеспечении гомеостаза. При локальной травме мозга микроворсинки, разрушаясь, попадают в синусоидное пространство и подвергаются протеолизу [21]. Выявленные вышеперечисленные ультраструктурные изменения эндотелия синусоидов печени в контрольной группе крыс являются морфологической основой снижения его антитромбогенного потенциала и внутрисинусоидальных нарушений микроциркуляции.

Формирующаяся эндотелиальная дисфункция сопровождается экспрессией индукторов агрегации тромбоцитов: тромбоксана A_2 , фактора активации тромбоцитов и АДФ [22]. К другим факторам, повышающим агрегацион-

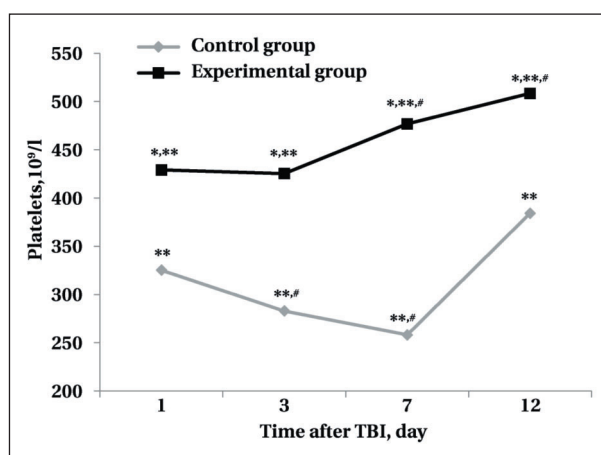


Рис. 5. Динамика количества тромбоцитов у крыс сравниваемых групп после черепно-мозговой травмы. Fig. 5. Changes in the platelet count of animals in the compared groups after traumatic brain injury.

Note. * — significant differences vs control group, $P < 0.05$; ** — significant differences vs baseline values (before exposure), $P < 0.05$; # — significant differences vs day 1 at different stages of the study in the control and experimental groups, $P < 0.05$. Platelet count in rats before the drug exposure was $374.00 \pm 9.81 \times 10^9/l$.

Примечание. * — значимые различия относительно контрольной группы, $p < 0,05$. ** — значимые различия относительно значений, полученных до воздействия, $p < 0,05$; # — значимые различия относительно значений, полученных на различных стадиях исследования в день 1, $p < 0,05$. Содержание тромбоцитов у крыс до воздействия препарата составляло $374,00 \pm 9,81 \times 10^9/l$.

tors in the bloodstream could persistently affect red blood cells, platelets and endothelial cells of the liver sinusoid capillaries and cause their damage and dysfunction [10, 16]. The large number of pinocytic vesicles and numerous inclusions detected in the endothelium of sinusoid capillaries prove the intense protective and regulatory activity of endocytic mechanisms which maintain blood homeostasis and stability of intracellular content of hepatocytes [17]. The heterogeneity of endothelial cells evidently modifies the diameter of liver sinusoids, causing impaired transsinusoidal blood flow and inhibiting the blood-tissue metabolism [18]. Vacuoles and lipid droplets appear in the endothelium. Accumulation of lipid droplets in cytoplasm indicates the transition of endothelial cells from carbohydrate to predominantly fat metabolism [17]. Morphological changes such as edema, endothelial flattening, thinning, loosening and disturbance of endothelial cell integrity demonstrate loss of cellular compensation and adaptation [19, 20]. Appearance of cellular detritus in stellate macrophages evidences their active involvement into phagocytosis. Dilation of the space of Disse is accompanied by reduction of microvilli. Cytoplasmic protrusions of hepatocytes, endothelial and stellate cells serve to eliminate metabolic waste products, regulate blood flow, and participate in homeostasis maintenance. In focal brain injury, the

ную активность тромбоцитов при ЧМТ, относят увеличение в крови содержания тромбина, адреналина, норадреналина, серотонина, иммунных комплексов и медиаторов воспаления [10, 11, 23]. Все эти факторы, развивающиеся в ПТП, вызывают в контрольной группе животных прогрессирующую тромбоцитопению в первые 7 суток после травмы мозга. Анализируя представленные выше данные можно заключить, что острый период ЧМТ характеризуется активацией сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и нарушением микроциркуляции в синусоидах печени.

Анализ результатов в сравниваемых группах показал, что введение этилметилгидроксипиридина крысам в раннем ПТП сдерживает повреждающее действие формирующихся после ЧМТ вторичных патогенных факторов на эндотелиоциты синусоидов печени и потребление тромбоцитов. Ранее в эксперименте нами было показано, что внутрибрюшинное введение этилметилгидроксипиридина крысам, перенесшим ЧМТ, снижало концентрацию малонового диальдегида и агрегацию эритроцитов, увеличивало их электроотрицательность и повышало в них содержание 2,3 дифосфоглицерата (2,3ДФГ) [24, 25]; восстанавливало микроциркуляцию и структурно-функциональную целостность эндотелия микрососудов миокарда [8]. В клинике установлено, что внутривенное введение этилметилгидроксипиридина в посттравматическом периоде пациентам с тяжелой сочетанной ЧМТ предупреждало формирование вторичных факторов повреждения головного мозга: гипоксию, окислительный стресс, эндотоксемию, артериальную гипотензию и др. [13, 26].

Выявленные в ПТП менее выраженные нарушения структурно-функциональной целостности эндотелия синусоидов печени, а также уменьшение в их просвете агрегатов клеток крови у крыс, получавших этилметилгидроксипиридин, по сравнению с контрольной группой свидетельствует о сохранении у них более высокого антитромбогенного потенциала эндотелиоцитов. Это подтверждается отсутствием тромбоцитопении у животных, получавших этот препарат после травмы. Введение этилметилгидроксипиридина в ПТП уменьшало повреждение микроворсинок эндотелиоцитов, гепатоцитов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов в пространстве Диссе, тогда как в контрольной группе в этот период обнаруживалась их выраженная редукция. Благоприятное действие препарата на эндотелиоциты, тромбоциты и микроциркуляцию синусоидных капилляров печени обусловлено тем, что он в своем составе содержит эмоксипин и сукцинат, влияющие на окислительный и энергетический метаболизм клеток [13, 27–29]. Эмок-

сrupted microvilli get into the sinusoidal space and undergo proteolysis [21]. The above-mentioned ultrastructural changes in hepatic sinusoid endothelium in the control group underlie reduced antithrombotic potential and intrasinusoidal microcirculatory disorders.

The developing endothelial dysfunction is accompanied by increased expression of platelet aggregation inducers such as thromboxane A₂, platelet activation factor and ADP [22]. Other factors inducing platelet aggregation in TBI include increased blood levels of thrombin, adrenaline, norepinephrine, serotonin, immune complexes and inflammatory mediators [10, 11, 23]. All these factors caused progressive thrombocytopenia in the control group of animals during the first 7 days after TBI. Analyzing the data presented above, we concluded that activation of primary hemostasis and impaired microcirculation in the liver sinusoids develops during the acute phase of TBI.

Analysis of the study groups showed that administration of ethylmethylhydroxypyridine to rats in early post TBI period inhibited the damaging effect of secondary abnormal factors on liver sinusoidal endothelial cells and platelet consumption. Earlier in a series of experiments we showed that intraperitoneal injection of ethylmethylhydroxypyridine in rats after TBI reduced malondialdehyde concentration and erythrocyte aggregation, increased RBC electrical negativity and 2,3 diphosphoglycerate (2,3-DPG) concentration [24, 25], restored microcirculation and structural and functional integrity of myocardial microvascular endothelium [8]. Clinical investigations demonstrated that intravenous injection of ethylmethylhydroxypyridine in patients post severe combined TBI prevented the development of secondary brain damage factors such as hypoxia, oxidative stress, endotoxemia, arterial hypotension, etc. [13, 26].

Less severe disturbances of hepatic sinusoid endothelium structure and function, as well as reduced blood cell aggregates in the capillary lumen in rats treated with ethylmethylhydroxypyridine, compared with the control group, indicate maintained higher antithrombotic potential of endothelial cells. This is confirmed by lack of thrombocytopenia in animals receiving this drug after injury. Administration of ethylmethylhydroxypyridine in post TBI period reduced damage to microvilli of endothelial, hepatic and stellate cells in the space of Disse, whereas the control group showed their marked decrease during this period. Emoxipine and succinate, the ingredients of ethylmethylhydroxypyridine affecting the oxidative and energy metabolism of cells, are responsible for the beneficial effect of the drug on endothelial cells, platelets and microcirculation in the liver sinusoid capillaries [13, 27–29]. Emoxipine stabilizes membranes of endothelial cells, platelets, and red blood cells and

сипин стабилизирует мембраны эндотелиоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и восстанавливает их функциональную активность за счет антиоксидантного действия [8, 24]. Сукцинат повышает энергетический потенциал в клетках, активируя дыхательную цепь митохондрий реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой [27], улучшает доставку кислорода тканям вследствие положительного действия на гемодинамику [26] и увеличения синтеза 2,3-ДФГ в эритроцитах [24].

Заключение

Применение мексикора у крыс в ПТП благодаря его антиоксидантным и противогипоксическим свойствам уменьшает образование вторичных факторов, вызванных ЧМТ, и вследствие этого ограничивает их повреждающее действие на эндотелиоциты синусоидов печени и тромбоциты, а также оказывает благоприятное метаболическое действие (восстанавливает про- и антиоксидантный баланс, повышает энергетический потенциал клеток) непосредственно на эндотелиоциты, тромбоциты, эритроциты и в результате этого сдерживает активацию сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и нарушения микроциркуляции в микрососудах печени. Полученные результаты позволяют рассматривать этилметилгидроксипиридин как патогенетически обоснованный препарат профилактики и коррекции нарушений ультраструктуры эндотелиоцитов и микроциркуляции синусоидных капилляров печени и сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в остром периоде

restores their function due to antioxidant effect of the drug [8, 24]. Succinate increases the energy potential in cells by activating the mitochondrial respiratory chain via the rapid oxidation of succinic acid by succinate dehydrogenase [27], improves oxygen delivery to tissues by stimulating the hemodynamics [26] and increases 2,3-DPG production in red blood cells [24].

Conclusion

The use of ethylmethylhydroxypyridine, possessing antiradical and anti-hypoxic properties, in post-TBI rats reduces the secondary TBI-associated factors and limits their damaging effect on liver sinusoidal endothelial cells and platelets. The drug exerts a favorable direct metabolic effect on endothelial cells, platelets, red blood cells by restoring pro- and antioxidant balance and increasing cell energy potential, which results in inhibition of primary hemostasis activation and improved hepatic microcirculation. These findings suggest that ethylmethylhydroxypyridine could be used for the prevention and correction of disorders of endothelial cell ultrastructure and hepatic sinusoidal capillary microcirculation, as well as the primary hemostasis disturbances in the acute phase of TBI. There is a need for further investigation of pharmacological agents with anti-hypoxic and antiradical properties for the correction of endothelial dysfunction in critical illness.

ЧМТ, а также определяют необходимость дальнейшего изучения фармакологических средств с противогипоксическими и антиоксидантными свойствами для коррекции эндотелиальной дисфункции при критических состояниях.

Литература

1. Котовицкова Е.Ф., Бувевич Е.И., Сюльжина Е.Н., Тарасова И.Н., Верещакгин Е.И., Попова Л.А. Эндотелиальная дисфункция и гемостаз при остром инфаркте миокарда до и на фоне лечения тромбовазимом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 1: 150–156. DOI: 10.20538/1682-0363-2011-1-150-156
2. Коновалова Е.Д., Черноморцева Е.С., Корокин М.В., Покровская Т.Г., Котельникова Л.В., Лесовая Ж.С., Дудина Э.Н., Лопатин Д.В., Денис Т.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией 1-норвалина и мексидола. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2012; 4–1 (123): 175–181.
3. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 4: 659–665. DOI: 10.17750/KMJ2015-659
4. Бокерия Л.А., Таскина В.Ю. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе расстройств мозгового кровообращения при фибрилляции предсердий. *Клиническая физиология кровообращения*. 2013; 3: 46–56.
5. Пороцкий С.В., Воронков А.В., Тюренков И.Н., Булычева О.С., Самойлова О.С. Эндотелиальная дисфункция в хирургии – современный взгляд на проблему. *Вестник ВолГМУ*. 2011; 3(39): 13–17.
6. Винник Ю.С., Юрьева М.Ю., Теплякова О.В., Салмина А.Б., Третьякова Н.Г. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы. *РМЖ, Медицинское обозрение*. 2014; 22(31): 2204–2206
7. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Зайцев Р.Р., Бояринова Л.В., Яковлева Е.И., Соловьева О.Д., Никольский В.О., Галкина М.В., Мартусевич А.А. Морфологические изменения в кровеносных микрососудах миокарда при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2016; 12(2): 20–29. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-20-29
8. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Яковлева Е.И., Зайцев Р.Р., Шумилова А.В., Бугрова М.Л., Бояринова Л.В., Филиппенко Е.С., Соловьева О.Д. Фармакологическая коррекция микроциркуляции у

References

1. Kotovshchikova Y.F., Buevich Y.I., Syulzhina Y.N., Tarasova I.N., Vereschagin Y.I., Popova L.A. Endothelial dysfunction and hemostasis in acute myocardial infarction before and after Trombovazim therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011; 10 (1): 150–156. [In Russ.] DOI: 10.20538/1682-0363-2011-1-150-156
2. Konovalova E.D., Chernomortseva E.S., Korokin M.V., Pokrovskaya T.G., Kotelnikova L.V., Lesovaya Zh.S., Dudina E.N., Lopatin D.V., Denis T.A. Correction of endothelial dysfunction with a combination of 1-norvaline and mexidol. *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2012; 4–1 (123): 175–181. [In Russ.]
3. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazanskij meditsinskij zhurnal*. 2015; 4: 659–665 [In Russ.]. DOI: 10.17750/KMJ2015-659
4. Bokeriya L.A., Taskina V.Yu. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of disorders of cerebral circulation in atrial fibrillation. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2013; 3: 46–56. [In Russ.]
5. Poroytskiy S.V., Voronkov A.V., Turenkov I.N., Bulicheva O.S., Samojlova O.S. endothelial dysfunction in surgery- a contemporary approach to the problem. *Vestnik VolGМУ*. 2011; 3 (39): 13–17 [In Russ.].
6. Vinnik Yu. S., Yuryeva M. Yu., Teplyakova O. V., Salmina A. B., Tretyakova N. G. The significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of local cold trauma. *RMZh, Meditsinskoje obozrenie*. 2014; 22 (31): 2204–2206 [In Russ.].
7. Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Zaytsev R.R., Boyarinova L.V., Yakovleva E.I., Soloveva O.D., Nikolskiy V.O., Galkina M.V., Martusevich A.A. Morphological Changes in Myocardial Blood Microvessels in Experimental Craniocerebral Injury. *Obschaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 20–29 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-20-29
8. Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Yakovleva E.I., Zaitsev R.R., Shumilova A.V., Bugrova M.L., Boyarinova L.V., Filippenko E.S., Solovyova O.D. Pharmacological correction of microcirculation in rats with traumatic brain injury. *Tsitologiya* 2016; 58 (8): 610–617.

- крыс, перенесших черепно-мозговую травму. *Цитология*. 2016; 58 (8): 610–617.
9. Чурляев Ю.А., Редкокаша Л.Ю. Роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в развитии легочных осложнений при тяжелой черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2006; 11 (4): 22–25. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-4-22-25.
 10. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Мошнина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (5): 42–51. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51.
 11. Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Семченко В.В. Гемостаз и сосудистый эндотелий при тяжелой черепно-мозговой травме. *Бюлл. СО РАМН*. 2002; 3: 35–44.
 12. Шапкин Ю.Г., Стекольников Н.Ю., Гамзатова П.К., Мамедова М.М. Возможность коррекции эндотелиальной дисфункции при глубоких отморожениях конечностей. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2017; 9: 106–109.
 13. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Военнов О.В., Зайцев Р.Р., Матюшкова Е.А., Соловьева О.Д., Мошнина Е.В. Лабораторный контроль эффективности антигипоксической терапии мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. *Современная лаборатория*. 2013; 2: 45–48.
 14. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2008; 2: 10–12.
 15. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Писарев В.М., Клычникова Е.В., Сюткин В.Е., Решетняк Т.М. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 58–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84
 16. Азеев Ф.Т. Коррекция эндотелиальной дисфункции – ключ к успеху лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал сердечная недостаточность*. 2003; 4 (1): 54–60.
 17. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: «Медицина». 1975; 456.
 18. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть II. Холеостатические заболевания печени и гемостаз. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 80–93. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-80-93
 19. Шилов А.В., Мнихович М.В., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Кактурский Л.В., Рудницкий С.В., Нечаев Л.В. Морфологические изменения стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017; 6 (2): 115–121. DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-115-121.
 20. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 2: 84–91.
 21. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. СПб.: «Наука», 1994; 234.
 22. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть I. Нехолеостатические заболевания печени и гемостаз. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (5): 74–87. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-74-87
 23. Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Щербakov П.Н. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск-Надлым: Омская областная типография; 2003: 168.
 24. Дерюгина А.В., Крылов В.Н., Шумилова А.В., Филипенко Е.С., Бояринова Л.В., Соловьева О.Д. Использование мексикора для коррекции функциональных показателей эритроцитов крови крыс при моделировании черепно-мозговой травмы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78 (8): 14–17. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-8-14-17
 25. Deryugina A.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S., Galkina Y.V., Simutis I.S., Boyarinov G.A. Functional and biochemical parameters of erythrocytes during mexicor treatment in posttraumatic period after experimental blood loss and combined traumatic brain injury. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 164 (1): 26–29. DOI: 10.1007/s10517-017-3918-4
 26. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д., Военнов О.В., Зайцев Р.Р., Матюшкова Е.А. Коррекция активности свободнорадикального окисления мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. *Вестник интенсивной терапии*. 2014; 6: 43–46.
 27. Михин В.П., Григорьева Т.А., Цуканова Ю.А. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором. *Фарматека. Кардиология/неврология*. 2008; 169 (15): 1–4.
 28. Михин В.П., Покровский М.В., Гуреев В.В., Чернова О.А., Алименко Ю.В., Богословская Е.Н. Эффективность отечественного миокардиального цитопротектора и его фармакодинамика при острой ишемии миокарда: клинические результаты и экспериментальные модели. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 2: 37–42.
 29. Серов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошников Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности мексикора. *Клинические исследования лекарственных средств в России*. 2004; 1: 24–28.
 30. Churlyayev Yu.A., Redkokasha L.Yu. Role of Thrombocytic-Vascular Hemostasis in the Development of Pulmonary Complications in Severe Brain Injury. *Obschaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2006; 2 (4): 22–25. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2006-4-22-25
 31. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Solov'eva O.D., Zaytsev R.R., Voyennov O.V., Moshnina E.V., Shumilova A.V. Role of Secondary Brain Damage Factors in Activation of VascularPlatelet Hemostasis in Traumatic Brain Injury. *Obschaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (5): 42–51. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51
 32. Voynov A.Yu., Golevtsova Z.Sh., Semchenko V.V. Hemostasis and vascular endothelium in severe traumatic brain injury. *Bull. SO RAMN*. 2002; 3: 35–44.
 33. Shapkin Yu.G., Stekolnikov N.Yu., Gamzatova P.K., Mamedova M.M. Correction of endothelial dysfunction in patients with severe frostbite injures. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2017; 9: 106–109. [In Russ.]
 34. Boyarinova L.V., Boyarinov G.A., Voennov O.V., Zaitsev R.R., Matyushkova E.A., Solov'eva O.D., Moshnina E.V. Laboratory control of the effectiveness of antihypoxic therapy with mexicor in patients with combined traumatic brain injury. *Sovremennaya laboratoriya*. 2013; 2: 45–48. [In Russ.]
 35. Tsybalyuk V.I., Kochin O.V. Experimental modeling of head injury. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2008; 2: 10–12. [In Ukrainian].
 36. Reshetnyak V.I., Zhuravel S.V., Kuznetsova N.K., Pisarev V.M., Klychnikova E.V., Syutkin V.E., Reshetnyak T.M. The System of Blood Coagulation in Normal and in Liver Transplantation (Review). *Obschaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 58–84. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84
 37. Ageev F.T. Correction of endothelial dysfunction – the key to the success of treatment of cardiovascular diseases. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'* 2003; 4 (1): 54–60. [In Russ.]
 38. Chernukh A.M., Alexandrov P.N., Alekseev O.V. Microcirculation. M.: «Meditsina». 1975; 456. [In Russ.]
 39. Reshetnyak V.I., Maev I.V., Reshetnyak T.M., Zhuravel S.V., Pisarev V.M. Liver Disease and Hemostasis (Review) Part 2. Cholestatic Liver Disease and Hemostasis. *Obschaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2019; 15 (6): 80–93. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-80-93
 40. Shilov A.V., Mnikhovich M.V., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kakturskiy L.V., Rudnitskiy S.V., Nechaev L.V. Morphological Changes in the Wall of Vessels in Endothelial Dysfunction. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017; 6 (2): 115–121. [In Russ.] DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-115-121
 41. Vorobyeva E.N., Shumakher G.I., Khoreva M.A., Osipova I.V. Endothelial dysfunction – a key factor in atherosclerosis pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2010; (2): 84–91. [In Russ.]
 42. Kozlov V.I., Melman E.P., Neiko E.M., Shutka B.V. Histophysiology of capillaries. St. Petersburg: «Nauka», 1994; 234. [In Russ.]
 43. Reshetnyak V.I., Maev I.V., Reshetnyak T.M., Zhuravel S.V., Pisarev V.M. Liver Diseases and the Hemostasis (Review) Part 1. Non-Cholestatic Diseases of the Liver and Hemostasis. *Obschaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2019; 15 (5): 74–87. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-74-87
 44. Semchenko V.V., Voynov A.Yu., Golevtsova Z. Sh., Govorova N. V., Shcherbakov P.N. Hemostasis and vascular endothelium in cranio-cerebral trauma. Omsk-Nadym: Omsk Regional Printing House; 2003: 168. [In Russ.]
 45. Deryugina A.V., Krylov V.N., Shumilova A.V., Filippenko E.S., Boyarinova L.V., Solov'yova O.D. Using mexicor to correct the functional parameters of red blood cells in rats with traumatic brain injury model. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78 (8): 14–17. [In Russ.] DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-8-14-17
 46. Deryugina A.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S., Galkina Y.V., Simutis I.S., Boyarinov G.A. Functional and biochemical parameters of erythrocytes during mexicor treatment in posttraumatic period after experimental blood loss and combined traumatic brain injury. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 164 (1): 26–29. [In Russ.] DOI: 10.1007/s10517-017-3918-4
 47. Boyarinova L.V., Boyarinov G.A., Solov'eva O.D., Voennov O.V., Zaytsev R.R., Matyushkova E.A. Correction of the activity of free radical oxidation by mexicor in patients with combined craniocerebral trauma. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2014; 6: 43–46. [In Russ.]
 48. Mikhin V.P., Grigorieva T.A., Tsukanova Yu.A. Vascular endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension on the background of diabetes mellitus and the possibility of its correction with mexicor. *Farmateka. Kardiologiya/nevrologiya*. 2008; 169 (15): 1–4. [In Russ.]
 49. Mikhin V.P., Pokrovskiy M.V., Gureev V.V., Chernova O.A., Alimenko Yu.V., Bogoslovskaya E.N. Domestic myocardial cytoprotector effectiveness and its pharmacodynamics in acute myocardial ischemia: clinical results and experimental models. *Russian Journal of Cardiology*. 2011; (2): 37–42. [In Russ.]
 50. Serov L.N., Smirnov L.D., Shaposhnikov G.I., Guranova N.N. Clinical and experimental study of anti-ischemic and hypolipidemic activity of mexicor. *Klinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv v Rossii*. 2004; 1: 24–28. [In Russ.]

Received 08.05.20

Поступила 03.07.20

Сроки хранения фильтрованных эритроцитов и посттрансфузионные осложнения (обзор)

В. В. Мороз¹, Е. А. Шерстюкова^{1,2*}, Е. К. Козлова^{1,2}, В. А. Сергунова¹

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Storage Time of Filtered Red Blood Cells and Post-Transfusion Complications (Review)

Viktor V. Moroz¹, Ekaterina A. Sherstyukova^{1,2*}, Elena K. Kozlova^{1,2}, Victoria A. Sergunova¹

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

² Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 2-4 Bolshaya Pirogovskaya Str., 119991 Moscow, Russia

Для цитирования: В. В. Мороз, Е. А. Шерстюкова, Е. К. Козлова, В. А. Сергунова. Сроки хранения фильтрованных эритроцитов и посттрансфузионные осложнения (обзор). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 69–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-69-82> [На русск. и англ.]

For citation: Viktor V. Moroz, Ekaterina A. Sherstyukova, Elena K. Kozlova, Victoria A. Sergunova. Storage Time of Filtered Red Blood Cells and Post-Transfusion Complications (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 69–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-69-82> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Эритроциты являются наиболее востребованным продуктом для переливания крови во всем мире. При этом вопрос безопасности и эффективности гемотрансфузии остается актуальным. Неясна причина и патогенез возникновения посттрансфузионных осложнений.

Цель обзора — обобщить данные клинических и научных исследований по эффективности гемотрансфузии эритроцитарной взвеси различных сроков хранения.

Материал. В базах данных Web of Science, Scopus и РИНЦ отобраны 76 источников, содержащих актуальные данные клинических и научных исследований по теме данного обзора, а также рекомендации по переливанию крови.

Результаты. Рассмотрели основные этапы заготовки и условия хранения фильтрованных эритроцитов; описали биохимические и структурные изменения, которые происходят во время ее хранения; привели клинические данные, касающиеся посттрансфузионных осложнений; проанализировали клинические последствия и нарушения молекулярной структуры эритроцитов в зависимости от срока их хранения.

Заключение. Во время длительного хранения эритроциты подвергаются значительным структурным и метаболическим изменениям. Использование в клинике относительно «старых» эритроцитов увеличивает риск возникновения посттрансфузионных осложнений. Однако остается неясно, в чем состоят патофизиологические отличия «молодых» и «старых» эритроцитов. Проведение больших клинических и научных исследований на молекулярном уровне в совокупности могут найти ответы на эти вопросы.

Ключевые слова: хранение эритроцитарной взвеси; гемотрансфузия; посттрансфузионные осложнения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Red blood cells are the most required blood transfusion products worldwide. Safety and efficacy of blood transfusion are still relevant issues. Clarification of the causes and mechanisms of post-transfusion complications requires additional research.

Aim of the review is to summarize the data of clinical and research studies on transfusion of red blood cell suspension with various storage times.

Адрес для корреспонденции:

Екатерина Александровна Шерстюкова*
E-mail: orbf@mail.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Sherstyukova*
E-mail: orbf@mail.ru

Material. We selected 76 sources from Web of Science, Scopus, and RSCI databases containing pertinent clinical and scientific research data, as well as blood transfusion guidelines.

Results. We reviewed the main stages of preparation and storage of filtered red blood cells, described biochemical and structural alterations occurring during blood storage, summarized clinical data on post-transfusion complications, and analyzed clinical consequences and molecular structure abnormalities of red blood cells in relation to their storage time.

Conclusion. During long-term storage, red blood cells undergo significant structural and metabolic changes. The clinical use of relatively «old» red blood cells increases the risk of post-transfusion complications. However, the pathophysiological differences between «young» and «old» erythrocytes remain unclear. Large clinical and molecular research studies may add to our understanding of the complex issues related to blood transfusion.

Keywords: *storage of packed red blood cell; blood transfusion; post-transfusion complications*

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-69-82

Введение

Уже на протяжении более 200 лет медицина критических состояний немыслима без трансфузии крови. Ежегодно миллионы пациентов нуждаются в переливании крови и ее компонентов. Одним из самых востребованных компонентов крови для переливания являются эритроциты, осуществляющие доставку кислорода в ткани. Трансфузия эритроцитов необходима при массивной кровопотере, травмах, анемии, онкотерапии, сепсисе [1–5]. Однако, трансфузиологи все чаще сталкиваются с тем фактом, что переливание эритроцитов может оказать как полезное воздействие на организм пациента, так и негативное. Понимание соотношения пользы и риска гемотрансфузии эритроцитов является важным вопросом трансфузионной медицины.

Помимо индивидуальных различий между донорами, на эффективность и безопасность переливания крови влияет качество длительно хранящихся эритроцитов. Первоначально эффективность гемотрансфузии оценивалась увеличением показателя гематокрита, а безопасность определялась типированием эритроцитов [6]. Современные рекомендации устанавливают, что в конце периода хранения эритроцитарной взвеси (ЭВ) уровень гемолиза не должен превышать 0,8% и выживаемость клеток должна быть больше 75% через 24 часа после переливания [7, 8].

Однако выполнение всех требований по переливанию не исключает риска возникновения у пациентов посттрансфузионных осложнений. В трансфузиологии обсуждаются проблемы использования «молодой» («fresh»; до 21 дня хранения) и «старой» («old»; более 21 дня хранения) ЭВ. В клинической практике показано, что при переливании эритроцитов, хранившихся более трех недель, то есть «старых» эритроцитов, посттрансфузионные осложнения возникают с большей вероятностью [9–12]. Вопрос о том, насколько эффективна и безопасна процедура гемотрансфузии при перели-

Introduction

For more than 200 years, blood transfusion has been an essential part of critical care medicine. Every year millions of patients require transfusions of blood and its components. One of the most needed blood components for transfusion are red blood cells (RBC), which deliver oxygen to the tissues. Transfusion of erythrocytes is necessary in massive blood loss, trauma, anemia, cancer therapy, sepsis [1–5]. However, transfusion medicine specialists commonly come up against the fact that red blood cell transfusion can have both beneficial and adverse effects. Understanding the benefit-risk ratio of erythrocyte transfusion is an important challenge of transfusion medicine.

In addition to individual differences between donors, the efficiency and safety of blood transfusions are influenced by the quality of long-stored red blood cells. Originally, the efficacy of blood transfusion was assessed by an increase in hematocrit, and safety was determined by erythrocyte typing [6]. According to the current guidelines, the hemolysis rate should not exceed 0.8% at the end of the erythrocyte suspension (ES) storage period, and the cell survival rate should be more than 75% 24 hours after transfusion [7, 8].

However, meeting all transfusion requirements does not eliminate the risk of post-transfusion complications. In transfusion medicine, the issue of using «fresh» (up to 21 days of storage) and «old» (more than 21 days of storage) RBC suspension has been debated. In clinical practice, post-transfusion complications were shown to be more likely in transfusions of red blood cells stored for more than three weeks (i. e., «old» ones) [9–12]. Efficacy and safety of blood transfusion with RBC suspension of specific shelf life are still unclear.

The aim is to summarize the clinical and research data on efficacy of transfusion of RBC suspension with various storage times.

Preparation and Storage of Filtered Red Blood Cells

Guidelines on blood preparation and transfusion have been evolving for years. According to cur-

вании ЭВ определенных сроков хранения остается открытым.

Цель работы — обобщить данные клинических и научных исследований по эффективности гемотрансфузии эритроцитарной взвеси различных сроков хранения.

Заготовка и хранение фильтрованных эритроцитов

Рекомендации по заготовке и трансфузии крови формировались годами. Согласно современным протоколам, эритроциты для переливания получают путем центрифугирования цельной крови с последующим удалением плазмы и лейкотромбоцитарного слоя [5, 8]. Сбор и хранение эритроцитов осуществляется в стерильных герметично упакованных контейнерах с антикоагулянтом. После разделения цельной крови на компоненты добавляются взвешивающие растворы, обеспечивающие поддержание жизнеспособности эритроцитов в условиях, отличающихся от физиологических.

Продолжительность хранения эритроцитарной взвеси зависит от типа используемого антикоагулянта и добавочного раствора [5]. В 1917 году впервые удалось сохранить донорские эритроциты сроком до пяти дней, используя раствор цитрата и глюкозы [13]. Позже в начале 40-х годов прошлого века был разработан первый эффективный антикоагулянт-консервант ACD, в состав которого входили лимонная кислота, цитрат натрия и декстроза [14]. Такой раствор позволял сохранять эритроциты для трансфузии до трех недель. В последующие годы разрабатывались и применялись новые растворы, которые позволили увеличить срок хранения до пяти недель [15, 16]. Использование раствора CPD (цитрат, фосфат, декстроза) дало возможность хранить эритроциты в течение 28 дней, а использование CPDA-1 (цитрат, фосфат, декстроза, аденин) — в течение 35 дней.

В современных центрах заготовки крови используемые добавочные растворы состоят из различных комбинаций физиологического раствора хлорида натрия, аденина, глюкозы, декстрозы, фосфата и маннита [5]. Наиболее широко применяемым добавочным раствором является SAGM, в состав которого входят физиологический раствор хлорида натрия, аденин, глюкоза и маннитол. Так эритроциты в растворе SAGM могут храниться до 42 дней при температуре от +2 до +6°C [5, 8]. Продолжается разработка новых растворов, одним из которых является PAGGSM. В его состав входят физиологический раствор хлорида натрия, аденин, глюкоза, гуанозин и маннитол, позволяющие сохранить эритроциты до 49 дней. Отмечается, что хранение в таком рас-

rent protocols, RBCs for transfusion are obtained by centrifugation of whole blood, followed by removal of plasma and the layer of leucocytes and thrombocytes [5, 8]. Erythrocytes are collected and stored in sterile tightly closed containers with added anticoagulant. After separating whole blood into components, additive solutions are added to ensure the RBC viability under conditions different from physiological ones.

The storage time of the red blood cell suspension depends on the type of anticoagulant and additive solution used [5]. In 1917, the first successful attempt to preserve donor red blood cells for up to five days using a solution of citrate and glucose was made [13]. Later, in the early 1940s the first effective anticoagulant preservative ACD was developed, which included citric acid, sodium citrate and dextrose [14]. Such solution allowed preserving red blood cells intended for transfusion for up to three weeks. In subsequent years, new solutions were developed and used, which extended the storage period up to five weeks [15, 16]. The use of CPD solution (citrate, phosphate, dextrose) allowed to store red blood cells for 28 days, and the use of CPDA-1 (citrate, phosphate, dextrose, adenine) for 35 days.

In contemporary blood collection centers, the additive solutions include various combinations of normal saline solution, adenine, glucose, dextrose, phosphate, and mannitol [5]. The most commonly used additive solution is SAGM composed of normal saline solution, adenine, glucose, and mannitol. Thus, red blood cells in SAGM solution can be stored for up to 42 days at a temperature from +2 to +6°C [5, 8]. One of the novel solutions is PAGGSM containing normal saline solution, adenine, glucose, guanosine, and mannitol, which allows to save red blood cells for up to 49 days. Storing in this solution has been found to improve the metabolic performance of RBCs [16, 17].

Abnormal Changes in Red Blood Cells During Storage

As RBCs are stored in an airtight container, they inevitably undergo abnormal changes at the molecular level. Rapid development of oxidative reactions and changes in cell metabolism are the main factors of erythrocyte dysfunction. Significant biochemical and biophysical alterations occurring during storage lead to damage of erythrocyte membranes [18]. This, in turn, significantly affects the viability of stored red blood cells.

The energy supply of all processes in RBCs is known to occur as a result of anaerobic glycolysis with production of adenosine triphosphate (ATP) and 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) [19]. ATP is a powerful source of energy for many processes in erythrocytes, it actively supports the functioning of Na^+/K^+ -ATPase, which maintains the RBC mem-

творе улучшает метаболические показатели эритроцитов [16, 17].

Патологические изменения в эритроцитах во время хранения

По мере хранения в герметичном контейнере эритроциты неизбежно подвергаются патологическим изменениям на молекулярном уровне. Стремительное развитие окислительных реакций и изменение метаболизма клеток являются основными факторами нарушения функциональной составляющей эритроцитов. Происходящие при этом значительные биохимические и биофизические изменения приводят к повреждению мембран эритроцитов [18]. Это, в свою очередь, существенно влияет на жизнеспособность хранящихся эритроцитов.

Известно, что энергетическое обеспечение всех процессов в эритроцитах происходит в результате анаэробного гликолиза. При этом образуются аденозинтрифосфат (АТФ), 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) [19]. АТФ является мощным источником энергии для многих процессов в эритроцитах, активно поддерживает функционирование Na^+/K^+ -АТФ-азы, которая поддерживает мембранный потенциал эритроцитов. В результате гликолиза эритроцитов образуется 2,3-дифосфоглицерат, регулирующий сродство гемоглобина к кислороду [19].

Для поддержания жизнеспособности эритроцитов в условиях длительного хранения в раствор гемоконсерванта добавляют глюкозу. В норме концентрация глюкозы не превышает 100 мг/дл, однако во взвешивающих растворах ее концентрация составляет более 500 мг/дл [20]. С одной стороны, глюкоза необходима для поддержания гликолиза, а, следовательно, для выработки достаточного количества АТФ и 2,3-ДФГ во время хранения эритроцитов. Но, с другой стороны, в процессе хранения в растворе гемоконсерванта накапливается молочная кислота. Об этом свидетельствует увеличение уровня лактата до 20 мМ к концу срока хранения [20, 21] и снижения pH (меньше 6,5). В первую неделю хранения ЭВ концентрация 2,3-дифосфоглицерата снижается от 4 мМ до 0,5 мМ, а ко второй неделе — до нуля [21]. В то же время концентрация АТФ остается на уровне 5,5 мкмоль/гHb в течение первых трех недель хранения [16, 22].

Снижение уровня АТФ (до 2 мкмоль/гHb) к шестой неделе хранения ЭВ может коснуться всех метаболических процессов, в том числе понизить антиоксидантную защиту эритроцитов и нарушить целостность мембран [16, 22]. Снижение концентрации 2,3-дифосфоглицерата может уменьшить эффективность газотранспортной функции эритроцитов [18, 23].

brane potential. As a result of erythrocyte glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate is produced, which regulates hemoglobin affinity to oxygen [19].

Glucose is added to the blood preservation solution to maintain the viability of erythrocytes under long-term storage conditions. Normally, the concentration of glucose does not exceed 100 mg/dL, but in suspending solutions it exceeds 500 mg/dL [20]. On the one hand, glucose is necessary to maintain glycolysis and, therefore, to produce a sufficient amount of ATP and 2,3-DPG during erythrocyte storage. But, on the other hand, lactic acid accumulates in the blood preservation solution during storage. This is indicated by an increase in lactate level up to 20 mM by the end of storage [20, 21] and a decrease in pH (less than 6.5). The concentration of 2,3-diphosphoglycerate decreases from 4 mM to 0.5 mM during the first week of the RBC suspension storage, and to zero by the second week [21]. At the same time, ATP concentration remains at the level of 5.5 $\mu\text{mol/g}$ Hb during the first three weeks of storage [16, 22].

A decrease in ATP level (down to 2 $\mu\text{mol/g}$ Hb) by the sixth week of RBC suspension storage can affect all metabolic processes, i.e. reduce the antioxidant protection of erythrocytes and compromise membrane integrity [16, 22]. A decrease in 2,3-diphosphoglycerate concentration can reduce the efficiency of erythrocyte gas-transport function [18, 23]. In transfusion, 2,3-DPG levels in transfused erythrocytes return to 50% of normal after 7 hours and to almost 95% after 72 hours. ATP levels also recover reversibly to normal levels within three days after transfusion [23, 24].

Low temperature storage of RBCs and reduced metabolic processes in cells impair the functioning of the Na^+/K^+ pump. Normally, the extracellular concentration of potassium is 3.8–5.4 mM, while that of sodium is 132–150 mM [19, 23]. During storage, the concentration of extracellular potassium increases 5-fold, and the one of sodium decreases by 10 mM [25]. Increased potassium in the blood preservation solution may cause hyperkalemia after a massive blood transfusion [26].

Activation of oxidation, particularly that of iron in hemoglobin, is another pathological effect. Under normal conditions, iron in the hemoglobin molecule exists in the Fe^{2+} form. During oxidation, Fe^{2+} converts into Fe^{3+} , and methemoglobin is formed, which is unable to carry oxygen [27]. Glutathione peroxidase protects erythrocytes from oxidative damage, with the reduction of methemoglobin into oxyhemoglobin. $\text{NADPH}+\text{H}^+$ supplies H^+ to regenerate reduced glutathione from glutathione disulfide via glutathione reductase [19]. However, in prolonged storage there is depletion of NADH and, consequently, decreased production of reduced glutathione [23]. This leads to increased formation of methemoglobin and superoxide anion. Methemo-

При трансфузии уровень 2,3-ДФГ в перелитых эритроцитах возвращается к 50% от нормы через 7 часов и почти к 95% через 72 часа. Уровень АТФ также в течение трех дней после переливания обратимо восстанавливается до нормального значения [23, 24].

Гипотермическое хранение эритроцитов, а также снижение метаболических процессов в клетках нарушает функционирование натрий-калиевого насоса. В норме концентрация внеклеточного калия составляет 3,8–5,4 мМ, а натрия 132–150 мМ [19, 23]. Во время хранения концентрация внеклеточного калия возрастает в 5 раз, а концентрация натрия уменьшается на 10 мМ [25]. Увеличение калия в растворе гемо-консерванта может быть причиной гиперкалиемии после массивной гемотрансфузии [26].

Другим патологическим эффектом является активация окислительных процессов, в частности, окисление железа в гемоглобине. В нормальных условиях железо в молекуле гемоглобина находится в форме Fe^{2+} . В процессе окисления Fe^{2+} трансформируется в форму Fe^{3+} , при этом образуется метгемоглобин, который не способен переносить кислород [27]. Глутатионпероксидаза защищает эритроциты от окислительного повреждения, при этом происходит восстановление метгемоглобина в оксигемоглобин. НАДФН+ H^+ поставляют H^+ для регенерации восстановленного глутатиона из глутатиондисульфида с помощью глутатионредуктазы [19]. Но в условиях длительного хранения происходит истощение НАДФН, а, следовательно, снижается выработка восстановленного глутатиона [23]. Это приводит к увеличению образования метгемоглобина и супероксид-аниона. Известно, что метгемоглобин нестабилен и денатурирует в глобин и гемин (окисленный гем) [28, 29].

Немаловажным является то, что в процессе окисления кислород, покидающий молекулу гемоглобина, несет с собой электрон, образуя активные формы кислорода и опасные гидроксильные радикалы, которые способны вызвать перекисное окисление липидов и повреждение белков мембраны эритроцита [27, 30]. В норме скорость окисления низкая, и срабатывает собственная антиоксидантная система эритроцитов, защищающая клетки [30]. Однако во время хранения в герметичном контейнере защитные механизмы нарушаются. Это приводит к увлечению спонтанного окисления молекулы гемоглобина до метгемоглобина, а также увеличению скорости реакции окисления во время хранения.

Механические свойства мембран и их структурная организация определяют функциональное состояние клеток. Метаболические изменения и развитие окислительных процессов в условиях длительного хранения эритро-

globin is known to be unstable and denature into globin and hemin (oxidized heme) [28, 29].

Importantly, during oxidation, oxygen leaving the hemoglobin molecule carries an electron, forming reactive oxygen species and dangerous hydroxyl radicals, which can cause lipid peroxidation and damage to the red blood cell membrane proteins [27, 30]. Normally, the oxidation rate is low, and the erythrocytes' own antioxidant system, which protects the cells, is triggered [30]. However, during storage in an airtight container, the protective mechanisms are disrupted. This leads to the increased spontaneous oxidation of the hemoglobin molecule to methemoglobin, as well as an accelerated oxidation rate during storage.

Mechanical properties of membranes and their structural organization determine the functional state of cells. Metabolic changes and oxidative processes during prolonged storage of erythrocytes in an airtight container at $4\pm 2^\circ\text{C}$ have a damaging effect on erythrocyte membranes [16, 23].

The RBC membrane is a complex structure based on a lipid bilayer, peripheral and integral proteins, and carbohydrates. Lipids play an important role in ensuring the integrity of erythrocyte membranes and their selective permeability to various particles and ions. One of the important components of the lipid bilayer is phosphatidylserine, which appears on the external side of the membrane during erythrocyte aging [23]. Phosphatidylserine on the cell surface represents a biomarker of cell aging that triggers dying cell clearance by macrophages [31, 32]. A large part of the RBC membrane surface consists of proteins, which play a key role in various cellular processes. Spectrin and actin proteins form the basis of the inner layer of the membrane, the membrane cytoskeleton. Spectrin binds to actin microfilaments and lipids of the inner membrane surface to form the erythrocyte skeleton, the spectrin matrix. The spectrin matrix is a pseudohexagonal network formed by two α - and β -helices linked into tetramers [33]. Binding of the spectrin cytoskeleton to the membrane is mediated by ankyrin and protein 4.1R via band 3 protein [33, 34]. The spectrin matrix is important for the mobility of proteins and the integrity of RBC membranes.

Lipid peroxidation processes could underlie the reorganization of protein structures, pore formation in the lipid bilayer, increased concentration of malondialdehyde, and increased vesiculation during storage [23, 24, 35]. The spectrin matrix is also susceptible to the damaging effect of radicals. As a result, the spectrin-actin-4.1R complex and the bond between the spectrin and the band 3 protein can be disrupted. The weakened bond between the lipid bilayer and the spectrin matrix reduces the stability of the membrane cytoskeleton, alters the shape of cells and the nanostructure of their membranes [34, 36].

цитов в герметичном контейнере при температуре $4 \pm 2^\circ\text{C}$ оказывают повреждающее действие на мембраны эритроцитов [16, 23].

Мембрана эритроцита представляет собой сложную структуру, основу которой составляют липидный бислой, периферические и интегральные белки и углеводы. Липиды играют важную роль в обеспечении постоянства структуры мембран эритроцитов, а также в избирательной проницаемости для различных частиц и ионов. Одним из важных компонентов липидного бислоя является фосфатидилсерин, который при старении эритроцитов появляется на наружной стороне мембраны [23]. Это может являться индикатором старения и удаления клетки макрофагами [31, 32]. Большую часть поверхности мембраны эритроцитов составляют белки, играющие ключевую роль во многих процессах жизнедеятельности клетки. Основу внутреннего слоя мембраны, так называемый мембранный цитоскелет, составляют белки спектрина и актина. Спектрин, связываясь с микрофиламентами актина и липидами внутренней поверхности мембраны, формирует скелет эритроцита – спектриновый матрикс. Спектриновый матрикс представляет собой псевдогексогональную сеть, которую образуют две α и β спирали, связанные в тетрамеры [33]. Связывание спектринового цитоскелета с мембраной осуществляется с помощью анкирина и белка 4.1R через белок полосы 3 [33, 34]. Состояние спектринового матрикса играет важную роль в подвижности белков и целостности структуры мембран эритроцитов.

Процессы перекисного окисления липидов могут быть основным механизмом реорганизации белковых структур, образования пор в липидном бислое, повышения концентрации малонового диальдегида, увеличения процесса везикуляции во время хранения [23, 24, 35]. Спектриновый матрикс также подвержен повреждающему воздействию радикалов. В результате может произойти нарушение комплекса спектрина – актина – 4.1R и связи между спектрином и белком полосы 3. Ослабление связи между липидным бислоем и спектриновым матриксом влияет на уменьшение стабильности мембранного цитоскелета, изменение формы клеток и наноструктуры их мембран [34, 36]. Кроме того, вследствие денатурации гемоглобина может произойти кластеризация белков полосы 3. Фактически, кластеры белков полосы 3 появляются на мембране во время старения как *in vivo*, так и *in vitro* и являются сигналом для «удаления» клетки посредством притока IgG на клетки [38–40]. Сложные необратимые мембранные изменения приводят к трансформации дискоцитов в плохо деформируемые сфероэритроциты с повышенной адгези-

In addition, the denaturation of hemoglobin results in clustering of band 3 proteins. In fact, clusters of band 3 proteins appear on the membrane during aging both *in vivo* and *in vitro* and can trigger cell «elimination» through influx of IgG on cells [38–40]. Complex irreversible membrane changes lead to the transformation of normally shaped RBCs into poorly deformable spherocytes and burr cells with increased adhesion to the endothelium [41] and susceptibility to phagocytosis [42].

Clinical Research

In clinical practice, blood transfusion is performed to restore the gas-transport function of red blood cells. Storage time and quality of the donor RBC suspension can significantly affect the frequency of post-transfusion complications. It is clear that «young» RBCs function better than «old» RBCs, since the storage is associated with severe damage to red blood cells due to oxidative processes.

Various animal models (e.g., mice, guinea pigs, dogs, sheep) have been used to study the molecular disorders of red blood cells and the causes of complications in relation to storage times [42–49]. Studies in rats have shown that transfusion of red blood cells stored for more than 21 days («old») impaired tissue oxygenation, while transfusion of RBCs stored for only 3 days increased oxygen delivery to tissues [46, 47]. In a study of stored murine erythrocytes, a decrease in the proportion of surviving cells depending on storage time was found [48]. Thus, the mean 24-hour survival rates of transfused erythrocytes were 99%, 91%, 64%, 54%, 30%, and 18% after 0, 7, 14, 21, 28, and 35 days of storage, respectively. Dong Wang et al. demonstrated that transfusion of «old» RBCs to dogs increased lung damage and mortality [49]. The authors suggest that this was due to increased hemolysis *in vivo* and elevated free hemoglobin levels. Nevertheless, observations on animal models provide more insight into abnormalities developing during storage of erythrocytes but cannot be fully extrapolated to humans.

Diverse complications and reactions after blood transfusion of «old» RBCs have been reported in clinical studies. The first thing that can be affected by the transfusion of «old» RBCs is tissue oxygenation. In a study of blood transfusion of RBCs stored for more than 15 days, Marik et al. observed a reduction in gastric pH in 23 patients with sepsis [50]. The authors suggested that transfusion of «old» RBCs with reduced deformability can cause severe adverse consequences associated with microcirculatory disorders and subsequent tissue ischemia. A study by Kiraly et al. showed that patients transfused with RBCs stored for more than 21 days had reduced tissue oxygenation [51].

ей к эндотелию [41] и повышенной восприимчивостью к фагоцитам [42].

Клинические исследования

В клинической практике гемотрансфузия проводится с целью восстановления газотранспортной функции эритроцитов. При этом следует отметить, что срок хранения и качество донорской эритроцитарной взвеси оказывают существенное влияние на возникновение посттрансфузионных осложнений. Понятно, что «молодые» эритроциты могут функционировать лучше, чем «старые» эритроциты, поскольку процесс хранения связан со серьезными нарушениями эритроцитов из-за окислительных процессов.

Одним из методов изучения молекулярных нарушений эритроцитов и причин возникновения осложнений в зависимости от сроков хранения являются различные модели на животных (например, мыши, морские свинки, собаки, овцы) [42–49]. Исследования на крысах показали, что переливание эритроцитов, хранившихся более 21 дня («старых»), ухудшает оксигенацию тканей, тогда как переливание эритроцитов, хранившихся только 3 дня, увеличивало доставку кислорода в ткани [46, 47]. При исследовании хранившихся мышечных эритроцитов было установлено снижение доли выживших клеток в зависимости от времени хранения [48]. Так, средняя 24-часовая выживаемость перелитых эритроцитов составила 99, 91, 64, 54, 30 и 18% после 0, 7, 14, 21, 28 и 35 дней хранения, соответственно. Dong Wang и соавт. продемонстрировали, что переливание более старых эритроцитов собакам увеличило повреждение легких и летальность [49]. Авторы предполагают, что это было связано с увеличением гемолиза *in vivo* и увеличением уровня свободного гемоглобина. Тем не менее, наблюдения на животных моделях не могут полностью быть экстраполированы на человека и служат для установления новых знаний о патологических процессах, возникающих при хранении эритроцитов.

Описываемые в клинических исследованиях осложнения и реакции после гемотрансфузии «старых» эритроцитов разнообразны. Первое, на что может оказать влияние переливание «старых» эритроцитов — оксигенацию тканей. В исследовании гемотрансфузии эритроцитов, хранившихся более 15 дней, у 23 пациентов с сепсисом Marik и соавт. наблюдали снижение pH в желудке [50]. Авторы предположили, что переливание «старых» эритроцитов со сниженной их деформируемостью может вызвать тяжелые патологические последствия, связанные с нарушениями микроциркуляции, что, в свою оче-

Several studies have found an association between transfusion of relatively «old» RBCs and clinical outcomes in trauma patients. Zallen et al. studied 63 trauma patients, 23 of whom developed multiple organ failure [52]. These patients were transfused from 6 to 20 RBC units older than 14 and 21 days of storage in the first 12 hours after the trauma. The authors concluded that the storage time of transfused RBCs is an independent risk factor for the development of multiple organ failure. Weinberg et al. noted that trauma patients who received transfusions of «old» RBCs (more than 14 days of storage) had acute renal dysfunction within 24 hours of admission [53]. In another retrospective analysis of 202 patients, transfusion of RBCs stored for more than 28 days resulted in deep vein thrombosis and death from multiple organ failure [54]. A study of 678 patients with severe trauma requiring massive blood transfusions showed that transfusion of RBCs (older than 22 days of storage) resulted in death within 24 hours [12]. It was noted that the number of transfused red blood cell units was more than 10, therefore not only the age of transfused erythrocyte suspension, but also its volume should be considered. Other authors suggest to take into account the age of each RBC unit and the number of transfused units [55], as they also noted mortality rates after massive blood transfusion using «old» red blood cells. Some studies have reported in-hospital mortality, impaired lung, heart and kidney function after transfusion of RBCs in patients with cardiovascular disease or post cardiac surgery [56–59].

Another randomized study evaluated pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance index in relation to the age of RBCs used for transfusion [60]. As a result, both pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance index were higher when transfusing erythrocytes stored for 21 days than when using «young» erythrocytes (less than 14 days). The researchers also reported that damage to the glycocalyx may contribute to pulmonary vasoconstriction associated with transfusion of stored red blood cells.

In patients with such diseases as sickle cell anemia, thalassemia, myelodysplasia or aplastic anemia, blood transfusion is the mainstay of treatment, aiming not only to increase the oxygen-carrying capacity of the blood but also to reduce the complications of vasoconstriction. However, RBC transfusion itself can cause acute and chronic complications, including iron overload, hypercoagulation or delayed alloimmunization [61, 62]. Transfusion of «young» RBCs has been shown to be more effective in patients with sickle cell anemia [63, 64].

Blood transfusion in patients with sepsis was accompanied by the nosocomial infections, acute lung and kidney injury [65, 66]. Studies [67, 68] have shown that increased concentrations of non-transferrin bound iron after blood transfusion increased

редь, может привести к ишемии тканей. Исследование Kíraly и соавт. показало, что у пациентов, которым переливали эритроциты, хранившиеся более 21 дня, снижалось насыщение тканей кислородом [51].

В ряде работ установлена связь между переливанием относительно более «старых» эритроцитов и клиническими исходами у пациентов с травмами. Zallen и соавт. исследовали 63 пациента с травмами, у 23 из которых возникла полиорганная недостаточность [52]. Этим пациентам переливали от 6 до 20 единиц эритроцитов возрастом старше 14 и 21 дней хранения в первые 12 часов после травмы. Авторы констатировали, что срок хранения переливаемых эритроцитов является независимым фактором риска развития полиорганной недостаточности. В работе Weinberg и соавт. отмечено, что у пациентов с травмой, перенесших переливание «старых» эритроцитов (более 14 дней хранения), в течение 24 часов после прибытия в больницу появлялась острая почечная дисфункция [53]. В другом ретроспективном анализе 202 пациентов при трансфузии эритроцитов больше 28 дня хранения наблюдался тромбоз глубоких вен и наступила смерть от полиорганной недостаточности [54]. Исследование 678 пациентов с тяжелой травмой, которым требовалось массивное переливание крови, показало, что переливание эритроцитов (старше 22 дней хранения) приводило к смерти в течение 24 часов [12]. При этом отмечалось, что количество перелитых единиц эритроцитов было больше 10, поэтому следует учитывать не только возраст переливаемой ЭВ, но также ее объем. Другие авторы при трансфузии предлагают учитывать возраст каждой единицы эритроцитов и количество перелитых единиц [55], поскольку они также отмечают высокий уровень смерти пациентов после массивной гемотрансфузии с использованием «старых» эритроцитов. В ряде исследований сообщалось о внутрибольничной летальности, нарушении функции легких, сердца и почек после переливания эритроцитов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или перенесших операции на сердце [56–59].

Другое рандомизированное исследование было направлено на оценку давления в легочной артерии и индекс сопротивления легочных сосудов в зависимости от срока используемых эритроцитов для трансфузии [60]. В результате как давление в легочной артерии, так и индекс сопротивления легочных сосудов становились больше при переливании эритроцитов, хранившихся в течение 21 дня, чем при использовании «молодых» эритроцитов (менее 14 дней). При этом оценивалось состояние гликокаликса.

proliferation of certain bacterial species *in vitro*. Consequently, circulating non-transferrin bound iron from the transfusion of «old» RBCs may increase the risk of infections. Another study pointed out vascular constriction in patients with sepsis suggesting that poorly deformable RBCs entering the microcirculation could cause tissue hypoxia and patient's deterioration [69, 70].

During open-heart blood transfusion in children, the incidence of postoperative infection was significantly higher in those who received «old» blood (25–38 days) compared with children who received «young» RBCs (7–15 days) [71, 72]. Transfusion of RBCs stored for more than four weeks significantly increased the concentration of free hemoglobin, serum iron, and non-transferrin bound iron [73].

Clinical Consequences of RBC Molecular Structure Disorders

Most molecular changes that occur in erythrocytes during their storage are well known and include metabolic alterations accompanied by reduced ATP and 2,3-diphosphoglycerate concentrations, decreased pH, impaired membrane ion permeability, formation of pores in the lipid bilayer, vesiculation, and abnormal erythrocyte morphology [18, 24].

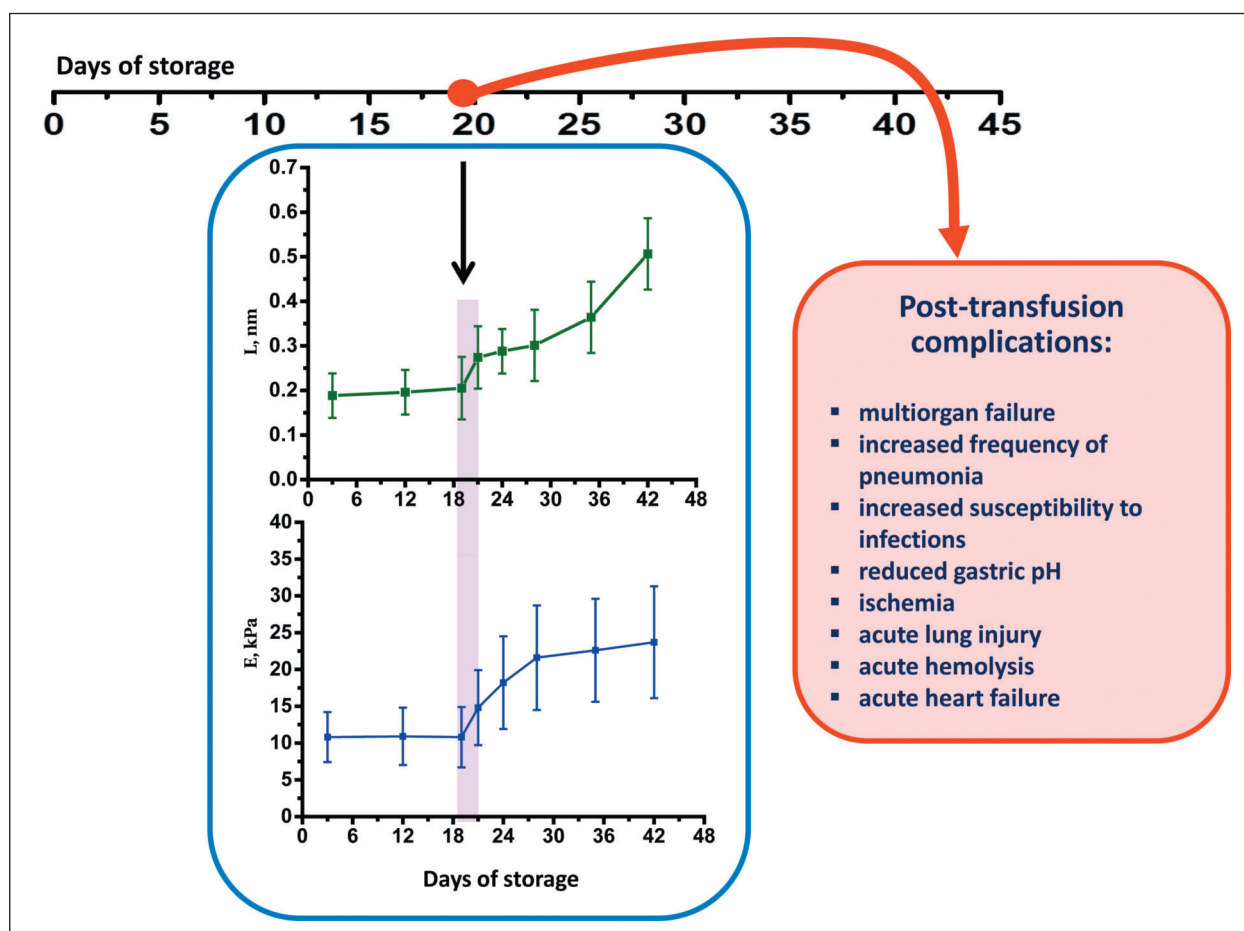
Earlier we have shown [74, 75] that the nanosurface parameters of erythrocyte membranes can be used as a criterion for evaluating the quality of donor blood for transfusion. Local defects in erythrocyte membranes resulting from storage were found to alter cell morphology. Particularly severe membrane nanosurface changes were observed after 19 days of storage. The detected nanosurface abnormalities provided the basis for the idea [74] to study the spectrin matrix alterations during RBC suspension storage.

During the storage of the erythrocyte suspension for 42 days, the conformation of the spectrin matrix changes [76]. By the end of the storage period the pore size of the spectrin matrix increased more than twofold. At the same time the pore size of the spectrin matrix was observed to sharply increase after 19–21 days.

A study [76] has already noted a transition period (20–26 days), in which the authors observed a 1.6-2-fold increase in the Young's modulus of membranes and irreversible morphological changes. Exactly in this period, the separation of red blood cells into «young» and «old» ones has been shown in clinical studies.

Figure shows the storage period when the structural changes in spectrin and Young's modulus were observed, highlights the timing of post-transfusion complications in the clinic and lists the complications that occurred in patients.

The duration of blood storage period, after which post-transfusion complications in the clinical



Ассоциация структурных изменений размера (L) спектринового матрикса и механических свойств (E) мембран эритроцитов, появившихся после 19–21-го дня хранения, с посттрансфузионными осложнениями, возникающими в этот период.

Association of structural changes in size (L) of spectrin matrix and mechanical properties (E) of RBC membranes which developed after 19–21 days of storage, and post-transfusion complications during this period.

Примечание. nm — нм; kPa — кПа; days of storage — дни хранения; post-transfusion complications — посттрансфузионные осложнения; multiorgan failure — полиорганная недостаточность; increased frequency of pneumonia — увеличение частоты пневмонии; increased susceptibility to infections — повышенная восприимчивость к инфекциям; reduced gastric pH — снижение желудочного pH; ischemia — ишемия; acute lung injury — острое повреждение легких; acute hemolysis — острый гемолиз; acute heart failure — острая сердечная недостаточность.

Повреждение гликокаликса может способствовать легочной вазоконстрикции, связанной с гемотрансфузией хранящихся эритроцитов.

У пациентов с такими заболеваниями как серповидноклеточная анемия, талассемия, миелодисплазия или апластическая анемия переливание крови является основой лечения, направленного не только на увеличение способности крови переносить кислород, но и на уменьшение осложнений вазоокклюзии. Однако само переливание эритроцитов может вызвать острые и хронические осложнения, включая перегрузку организма железом, гиперкоагуляцию или развитие аллоиммунизации с течением времени [61, 62]. Отмечается, что переливание «молодых» эритроцитов может быть более эффективным для пациентов с серповидноклеточной анемией [63, 64].

cal setting and changes in biomechanical properties of erythrocyte membranes increase, can be used as a biomarker of intensive pathological processes in donor blood during its storage.

Conclusion

Blood transfusion is one of the most common procedures in critically ill patients. However, available scientific evidence shows that during long-term storage RBCs undergo significant structural and metabolic alterations, which can eventually lead to their functional impairment. The use of relatively «old» RBCs in the clinic increases the risk of post-transfusion complications. Although there are obvious differences between the «young» and «old» blood, the pathophysiological distinctions remain unclear. Large clinical and scientific molecular research may throw light on these issues.

Гемотрансфузия пациентам с сепсисом сопровождалась возникновением внутрибольничной инфекции, острого повреждения легких и почек [65, 66]. В исследованиях [67, 68] было показано, что повышенные концентрации не связанного с трансферрином железа после гемотрансфузии усиливало пролиферацию некоторых видов бактерий *in vitro*. Следовательно, циркулирующее не связанное с трансферрином железо, полученное в результате переливания «старых» эритроцитов, может усиливать риск возникновения инфекций. В другом исследовании отмечено, что у пациентов с сепсисом сужены сосуды, а значит плохо деформирующиеся эритроциты, попавшие в микроциркуляторное русло, приведут к гипоксии тканей и ухудшат состояние пациентов [69, 70].

При проведении трансфузии на открытом сердце у детей частота послеоперационной инфекции была значительно выше у тех, кто получил «старую» кровь (25–38 дней), по сравнению с детьми, получающими «молодые» эритроциты (7–15 дней) [71, 72]. Переливание эритроцитов, хранившихся в течение более четырех недель, значительно увеличило концентрацию свободного гемоглобина, сывороточного железа и не связанного с трансферрином железа [73].

Клинические последствия нарушений молекулярной структуры эритроцитов

С молекулярной точки зрения большинство изменений, происходящих в эритроцитах при их хранении, хорошо известны и включают изменения метаболических процессов, сопровождающихся уменьшением концентрации АТФ и 2,3-дифосфоглицерата, снижением уровня рН, нарушением ионной проницаемости мембран, образованием пор в липидном бислое, возникновением везикуляции, изменением морфологии эритроцитов [18, 24].

Ранее в наших работах [74, 75] было показано, что параметры наноповерхности мембран эритроцитов могут быть использованы как критерий оценки качества донорской крови для трансфузии. Были отмечено, что возникавшие в процессе хранения локальные дефекты мембран эритроцитов приводили к изменению морфологии клеток. Особенно интенсивное развитие изменений наноповерхности мембран наблюдалось после 19 дней хранения.

Зафиксированные изменения наноповерхности были положены в основу идеи [74] изучения динамики изменения спектринового матрикса при хранении ЭВ.

Во время хранения эритроцитарной взвеси на протяжении 42 дней происходит изменение конформации спектринового матрикса [76]. К концу срока хранения размеры пор спектринового матрикса возрастали более чем в 2 раза. В то же время было замечено, что после 19–21-го дня размер пор спектринового матрикса начинал резко увеличиваться.

В работе [76] уже отмечалось, что существует переходный период (20–26 дни), в котором авторы наблюдали увеличение модуля Юнга мембран в 1,6–2 раза и переход клеток в необратимые формы. Именно в эти сроки в клинических исследованиях показано разделение эритроцитов на «молодые» и «старые».

На рисунке показан период хранения, в который наблюдались структурные изменения спектрина и модуля Юнга, а также отмечен период возникновения посттрансфузионных осложнений в клинике и перечислены возникающие осложнения у пациентов.

Численное совпадение периода хранения крови, после которого усиливаются посттрансфузионные осложнения в клинике и изменения биомеханических свойств мембран эритроцитов, может использоваться как биомаркер интенсивного развития патологических процессов в донорской крови при ее хранении.

Заключение

Гемотрансфузия является одной из самых распространенных процедур у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Однако имеющиеся научные данные показывают, что во время длительного хранения эритроциты подвергаются значительным структурным и метаболическим изменениям, которые в итоге могут привести к нарушению их функциональных свойств. Использование в клинике относительно «старых» эритроцитов увеличивает риск возникновения посттрансфузионных осложнений. Ответ на вопрос о том, есть ли разница между «молодой» и «старой» кровью, кажется однозначным «да», однако остается неясно, в чем состоят патофизиологические отличия. Проведение больших клинических и научных исследований на молекулярном уровне в совокупности могут найти ответы на эти вопросы.

Литература

1. Jiao C., Zheng L. Blood transfusion-related immunomodulation in patients with major obstetric haemorrhage. *Vox Sang.* 2019; 114 (8): 861–868. PMID: 31587289. DOI: 10.1111/vox.12845.
2. Culp-Hill R., Srinivasan A.J., Gehrke S., Kamyszek R., Ansari A., Shah N., Welsby I., D'Alessandro A. Effects of red blood cell (RBC) transfusion on sickle cell disease recipient plasma and RBC metabolism.

References

1. Jiao C., Zheng L. Blood transfusion-related immunomodulation in patients with major obstetric haemorrhage. *Vox Sang.* 2019; 114 (8): 861–868. PMID: 31587289. DOI: 10.1111/vox.12845.
2. Culp-Hill R., Srinivasan A.J., Gehrke S., Kamyszek R., Ansari A., Shah N., Welsby I., D'Alessandro A. Effects of red blood cell (RBC) transfusion on sickle cell disease recipient plasma and RBC metabolism.

- Transfusion*. 2018; 58 (12): 2797–2806. PMID: 30265764. DOI: 10.1111/trf.14931.
3. Hood A.M., King A.A., Fields M.E., Ford A.L., Williams K.P., Hulbert M.L., Lee J.M., White D.A. Higher executive abilities following a blood transfusion in children and young adults with sickle cell disease. *Pediatr. Blood Cancer*. 2019; 66 (10): e27899. PMID: 31267645. DOI: 10.1002/pbc.27899.
 4. Thurn L., Wikman A., Westgren M., Lindqvist P.G. Massive blood transfusion in relation to delivery: incidence, trends and risk factors: a population-based cohort study. *BJOG*. 2019; 126 (13): 1577–1586. PMID: 31483935. DOI: 10.1111/1471-0528.15927.
 5. Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е., Баховадинов Б.Б., Бирюкова Л.С., Буланов А.Ю., Быстрых О.А., Виноградова М.А., Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Головкина Л.Л., Гороховский В.С., Еременко А.А., Жибурт Е.Б., Журавель С.В., Кокно А.В., Кузьмина Л.А., Кулабукхов В.В., Купряшов А.А., Лубнин А.Ю., Мазурок В.А., Меньшугин И.Н., Минеева Н.В., Михайлова Е.А., Никитин Е.А., Оловникова Н.И., Ошоров А.В., Певцов Д.Э., Попцов В.Н., Рогачевский О.В., Салимов Э.Л., Титков К.В., Трахтман П.Е., Троицкая В.В., Федорова Т.А., Фидарова З.Т., Цветаева Н.В., Чжао А.В., Шестаков Е.Ф. Клиническое использование эритроцитосодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63 (4): 372–435. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
 6. Wardrop K.J., Owen T.J., Meyers K.M. Evaluation of an additive solution for preservation of canine red blood cells. *J. Vet. Intern. Med.* 1994; 8 (4): 253–257. PMID: 7983619. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03228.x.
 7. Dumont L.J., AuBuchon J.P. Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Evaluation of proposed FDA criteria for the evaluation of radiolabeled red cell recovery trials. *Transfusion*. 2008; 48 (6): 1053–1060. PMID: 18298603. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01642.x.
 8. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe). *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*. 2017.
 9. Lacroix J., Hébert P.C., Fergusson D.A., Tinmouth A., Cook D.J., Marshall J.C., Clayton L., McIntyre L., Callum J., Turgeon A.F., Blajchman M.A., Walsh T.S., Stanworth S.J., Campbell H., Capellier G., Tiberghien P., Bardiaux L., van de Watering L., van der Meer N.J., Sabri E., Vo D.; ABLE Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Age of transfused blood in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (15): 1410–1418. PMID: 25853745. DOI: 10.1056/NEJMoa1500704.
 10. Garraud O. Effect of «old» versus «fresh» transfused red blood cells on patients' outcome: probably more complex than appears. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (2): E146–E148. PMID: 28275500. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.03.
 11. García-Roa M., Del Carmen Vicente-Ayuso M., Bobes A.M., Pedraza A.C., González-Fernández A., Martín M.P., Sáez I., Seghatchian J., Gutiérrez L. Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus.* 2017; 15 (3): 222–231. PMID: 28518049. DOI: 10.2450/2017.0345-16.
 12. Jones A.R., Patel R.P., Marques M.B., Donnelly J.P., Griffin R.L., Pittet J.F., Kerby J.D., Stephens S.W., DeSantis S.M., Hess J.R., Wang H.E. PROPPR Study Group. Older blood is associated with increased mortality and adverse events in massively transfused trauma patients: secondary analysis of the PROPPR Trial. *Ann. Emerg. Med.* 2019; 73 (6): 650–661. PMID: 30447946. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.09.033.
 13. Hess J.R. An update on solutions for red cell storage. *Vox Sang.* 2006; 91: 13–19. PMID: 16756596. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2006.00778.x.
 14. García-Roa M., Del Carmen Vicente-Ayuso M., Bobes A.M., Pedraza A.C., González-Fernández A., Martín M.P., Sáez I., Seghatchian J., Gutiérrez L. Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus.* 2017; 15 (3): 222–231. PMID: 28518049. DOI: 10.2450/2017.0345-16.
 15. Cancelas J.A., Dumont L.J., Maes L.A., Rugg N., Herschel L., Whitley P.H., Z.M. Szczepiowski, A.H. Siegel, J.R. Hess, M. Zia. Additive solution-7 reduces the red blood cell cold storage lesion. *Transfusion*. 2015; 55 (3): 491–498. PMID: 25233911. DOI: 10.1111/trf.12867.
 16. D'Alessandro A., Reisz J.A., Culp-Hill R., Korsten H., van Bruggen R., de Korte D. Metabolic effect of alkaline additives and guanidine/glucuronate in storage solutions for red blood cells. *Transfusion*. 2018; 58 (8): 1992–2002. PMID: 29624679. DOI: 10.1111/trf.14620.
 17. Lagerberg J. W., Korsten H., Van Der Meer P.F., De Korte D. Prevention of red cell storage lesion: a comparison of five different additive solutions. *Blood Transfus.* 2017. 15 (5): 456–462. PMID: 28488968. DOI: 10.2450/2017.0371-16.
 18. Hoehn R.S., Jernigan P.L., Chang A.L., Edwards M.J., Pritts T.A. Molecular mechanisms of erythrocyte aging. *Biol. Chem.* 2015; 396 (6–7): 621–631. PMID: 25803075. DOI: 10.1515/hsz-2014-0292.
 19. Северин Е.С. Биохимия: учебник. М.: ГЭОТАР-Мед; 2015: 768. ISBN 978-5-9704-2029-4.
 20. Wongsari M.H., Rachmawati M., Mansyur A. Glucose level analysis on stored packed red cells. *Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory*. 2018. 24 (2): 117–121. DOI: 10.24293.ijcpml.v24i2.1308.
 21. Xiong Y., Xiong Y., Wang Y., Wang Z., Zhang A., Zhao N., Zhao D., Yu Z., Wang Z., Yi J., Luan X. Inhibition of Glutathione Synthesis via Decreased Glucose Metabolism in Stored RBCs. *Cell Physiol. Biochem.* 2018; 51 (5): 2172–2184. PMID: 30537727. DOI: 10.1159/000495864.
 3. Hood A.M., King A.A., Fields M.E., Ford A.L., Williams K.P., Hulbert M.L., Lee J.M., White D.A. Higher executive abilities following a blood transfusion in children and young adults with sickle cell disease. *Pediatr. Blood Cancer*. 2019; 66 (10): e27899. PMID: 31267645. DOI: 10.1002/pbc.27899.
 4. Thurn L., Wikman A., Westgren M., Lindqvist P.G. Massive blood transfusion in relation to delivery: incidence, trends and risk factors: a population-based cohort study. *BJOG*. 2019; 126 (13): 1577–1586. PMID: 31483935. DOI: 10.1111/1471-0528.15927.
 5. Akselrod B.A., Balashova E.N., Bautin A.E., Bakhovadinov B.B., Biryukova L.S., Bulanov A.Y., Bystriykh O.A., Vinogradova M.A., Galstyan G.M., Gaponova T.V., Golovkina L.L., Gorokhovskiy V.S., Eremenko A.A., Zhiburt E.B., Zhuravel S.V., Kokhno A.V., Kuzmina L.A., Kulabukhov V.V., Kupryashov A.A., Lubnin A.Y., Mazurok V.A., Men-shugin I.N., Mineeva N.V., Mihailova E.A., Nikitin E.A., Olovnikova N.I., Oshorov A.V., Pevtsov D.E., Poptsov V.N., Rogachevskiy O.V., Salimov E.L., Titkov K.V., Trakhtman P.E., Troitskaya V.V., Fedorova T.A., Fidarova Z.T., Tsvetaeva N.V., Chzhao A.V., Shestakov E.F. Clinical guidelines for red blood cell transfusion. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2018; 63 (4): 372–435. [In Russ.] DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
 6. Wardrop K.J., Owen T.J., Meyers K.M. Evaluation of an additive solution for preservation of canine red blood cells. *J. Vet. Intern. Med.* 1994; 8 (4): 253–257. PMID: 7983619. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03228.x.
 7. Dumont L.J., AuBuchon J.P. Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Evaluation of proposed FDA criteria for the evaluation of radiolabeled red cell recovery trials. *Transfusion*. 2008; 48 (6): 1053–1060. PMID: 18298603. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01642.x.
 8. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe). *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*. 2017.
 9. Lacroix J., Hébert P.C., Fergusson D.A., Tinmouth A., Cook D.J., Marshall J.C., Clayton L., McIntyre L., Callum J., Turgeon A.F., Blajchman M.A., Walsh T.S., Stanworth S.J., Campbell H., Capellier G., Tiberghien P., Bardiaux L., van de Watering L., van der Meer N.J., Sabri E., Vo D.; ABLE Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Age of transfused blood in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (15): 1410–1418. PMID: 25853745. DOI: 10.1056/NEJMoa1500704.
 10. Garraud O. Effect of «old» versus «fresh» transfused red blood cells on patients' outcome: probably more complex than appears. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (2): E146–E148. PMID: 28275500. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.03.
 11. García-Roa M., Del Carmen Vicente-Ayuso M., Bobes A.M., Pedraza A.C., González-Fernández A., Martín M.P., Sáez I., Seghatchian J., Gutiérrez L. Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus.* 2017; 15 (3): 222–231. PMID: 28518049. DOI: 10.2450/2017.0345-16.
 12. Jones A.R., Patel R.P., Marques M.B., Donnelly J.P., Griffin R.L., Pittet J.F., Kerby J.D., Stephens S.W., DeSantis S.M., Hess J.R., Wang H.E. PROPPR Study Group. Older blood is associated with increased mortality and adverse events in massively transfused trauma patients: secondary analysis of the PROPPR Trial. *Ann. Emerg. Med.* 2019; 73 (6): 650–661. PMID: 30447946. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.09.033.
 13. Hess J.R. An update on solutions for red cell storage. *Vox Sang.* 2006; 91: 13–19. PMID: 16756596. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2006.00778.x.
 14. García-Roa M., Del Carmen Vicente-Ayuso M., Bobes A.M., Pedraza A.C., González-Fernández A., Martín M.P., Sáez I., Seghatchian J., Gutiérrez L. Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus.* 2017; 15 (3): 222–231. PMID: 28518049. DOI: 10.2450/2017.0345-16.
 15. Cancelas J.A., Dumont L.J., Maes L.A., Rugg N., Herschel L., Whitley P.H., Z.M. Szczepiowski, A.H. Siegel, J.R. Hess, M. Zia. Additive solution-7 reduces the red blood cell cold storage lesion. *Transfusion*. 2015; 55 (3): 491–498. PMID: 25233911. DOI: 10.1111/trf.12867.
 16. D'Alessandro A., Reisz J.A., Culp-Hill R., Korsten H., van Bruggen R., de Korte D. Metabolic effect of alkaline additives and guanidine/glucuronate in storage solutions for red blood cells. *Transfusion*. 2018; 58 (8): 1992–2002. PMID: 29624679. DOI: 10.1111/trf.14620.
 17. Lagerberg J. W., Korsten H., Van Der Meer P.F., De Korte D. Prevention of red cell storage lesion: a comparison of five different additive solutions. *Blood Transfus.* 2017. 15 (5): 456–462. PMID: 28488968. DOI: 10.2450/2017.0371-16.
 18. Hoehn R.S., Jernigan P.L., Chang A.L., Edwards M.J., Pritts T.A. Molecular mechanisms of erythrocyte aging. *Biol. Chem.* 2015; 396 (6–7): 621–631. PMID: 25803075. DOI: 10.1515/hsz-2014-0292.
 19. Severin E.S. Biochemistry textbook. M.: GEOTAR-MED; 2015: 768. ISBN 978-5-9704-2029-4. [In Russ.]
 20. Wongsari M.H., Rachmawati M., Mansyur A. Glucose level analysis on stored packed red cells. *Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory*. 2018. 24 (2): 117–121. DOI: 10.24293.ijcpml.v24i2.1308.
 21. Xiong Y., Xiong Y., Wang Y., Wang Z., Zhang A., Zhao N., Zhao D., Yu Z., Wang Z., Yi J., Luan X. Inhibition of Glutathione Synthesis via Decreased Glucose Metabolism in Stored RBCs. *Cell Physiol. Biochem.* 2018; 51 (5): 2172–2184. PMID: 30537727. DOI: 10.1159/000495864.

22. Lagerberg J.W., Korsten H., Van Der Meer P.F., De Korte D. Prevention of red cell storage lesion: a comparison of five different additive solutions. *Blood Transfus.* 2017; 15 (5): 456–462. PMID: 28488968. DOI: 10.2450/2017.0371-16.
23. Orlov D., Karkouti K. The pathophysiology and consequences of red blood cell storage. *Anaesthesia.* 2015; 70 (Suppl 1): 29–37. PMID: 25440392. DOI: 10.1111/anae.12891.
24. Yoshida T., Prudent M., D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus.* 2019; 17 (1): 27–52. PMID: 30653459. DOI: 10.2450/2019.0217-18.
25. AlMoshary M., Mussaed E.A., Arab-Din M. Biochemical profile changes in stored donor blood for transfusion. *Pak. J. Med. Sci.* 2019; 35 (6): 1697–1700. PMID: 31777518. DOI: 10.12669/pjms.35.6.220.
26. Antwi-Baffour S., Adjei J.K., Tsyawo F., Kyeremeh R., Botchway F.A., Seidu M.A. A Study of the Change in Sodium and Potassium Ion Concentrations in Stored Donor Blood and Their Effect on Electrolyte Balance of Recipients. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 8162975. PMID: 31662997. DOI: 10.1155/2019/8162975.
27. Черныш А.М., Козлова Е.К., Мороз В.В., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Манченко Е.А., Козлов А.П. Влияние антиоксиданта на основе янтарной кислоты на превращение метгемоглобина в оксигемоглобин *in vitro*. *Общая реаниматология.* 2018; 14 (2): 46–59. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-46-59.
28. Baron-Stefaniak J., Leitner G.C., Kuntzel N.K., Meyer E.L., Hiesmayr M.J., Ullrich R., Baron D.M. Transfusion of standard-issue packed red blood cells induces pulmonary vasoconstriction in critically ill patients after cardiac surgery — A randomized, double-blinded, clinical trial. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0213000. PMID: 30856182. DOI: 10.1371/journal.pone.0213000.
29. Берёзов Т.Т., Корюкин Б.Ф. Биологическая химия. М: Медицина; 1998: 704. ISBN 5-225-02709-1. [In Russ.]
30. David S. R., Sawal N. S., Hamzah M. N. S. B., Rajabalaya R. The blood blues: A review on methemoglobinemia. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2018; 9 (1): 1–5. DOI: 10.4103/jpp.JPP.79.17.
31. Antonelou M.H., Kriebardis A.G., Papassideri I.S. Aging and death signalling in mature red cells: from basic science to transfusion practice. *Blood Transfus.* 2010; 8 (Suppl 3): s39–s47. PMID: 20606748. DOI: 10.2450/2010.007S.
32. Mittag D., Sran A., Chan K.S., Boland M.P., Bandala-Sanchez E., Huet O., Xu W., Sparrow R.L. Stored red blood cell susceptibility to *in vitro* transfusion-associated stress conditions is higher after longer storage and increased by storage in saline-adenine-glucose-mannitol compared to AS-1. *Transfusion.* 2015; 55 (9): 2197–2206. PMID: 25968419. DOI: 10.1111/trf.13138.
33. Lux S.E. 4th. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood.* 2016; 127 (2): 187–199. PMID: 26537302. DOI: 10.1182/blood-2014-12-512772.
34. Xing F., Hu F., Yang J., Pan L., Xu J. Structural and functional studies of erythrocyte membrane-skeleton by single-cell and single-molecule techniques. *J. Innov. Opt. Health Sci.* 2019; 12 (1): 1830004. DOI: 10.1142/S1793545818300045.
35. Leal J., Adjubo-Hermans M., Bosman G. Red Blood Cell Homeostasis: Mechanisms and Effects of Microvesicle Generation in Health and Disease. *Front. Physiol.* 2018; 9: 703. PMID: 29937736. DOI: 10.3389/fphys.2018.00703.
36. Kozlova E., Chernysh A., Sergunova V., Manchenko E., Moroz V., Kozlov A. Conformational distortions of the red blood cell spectrin matrix nanostructure in response to temperature changes *in vitro*. *Scanning.* 2019; 2019: 31198487. DOI: 10.1155/2019/8218912.
37. Azouzi S., Romana M., Arashiki N., Takakuwa Y., El Nemer W., Peyrard T., Colin Y., Amireault P., Le Van Kim C. Band 3 phosphorylation induces irreversible alterations of stored red blood cells. *Am. J. Hematol.* 2018; 93 (5): E110–E112. PMID: 29352741. DOI: 10.1002/ajh.25044.
38. Pollet H., Conrad L., Cloos A.S., Tyteca D. Plasma Membrane Lipid Domains as Platforms for Vesicle Biogenesis and Shedding? *Biomolecules.* 2018; 8 (3): 94. PMID: 30223513. DOI: 10.3390/biom8030094.
39. Welbourn E.M., Wilson M.T., Yusof A., Metodiev M.V., Cooper C.E. The mechanism of formation, structure and physiological relevance of covalent hemoglobin attachment to the erythrocyte membrane. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 103: 95–106. PMID: 28007575. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.024.
40. Thielen A.J.F., Meulenbroek E.M., Baas I., Bruggen R., Zeerleder S.S., Wouters D. Complement Deposition and IgG Binding on Stored Red Blood Cells Are Independent of Storage Time. *Transfus. Med. Hemother.* 2018; 45 (6): 378–384. PMID: 30574054. DOI: 10.1159/000486759.
41. Diebel L. N., Liberati D. M. Red blood cell storage and adhesion to vascular endothelium under normal or stress conditions: An *in vitro* microfluidic study. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019; 86 (6): 943–951. PMID: 30830050. DOI: 10.1097/TA.0000000000002239.
42. Youssef L. A., Rebbaa A., Pampou S., Weisberg S. P., Stockwell B. R., Hod E. A., Spitalnik S. L. Increased erythrophagocytosis induces ferroptosis in red pulp macrophages in a mouse model of transfusion. *Blood.* 2018; 131 (23): 2581–2593. PMID: 29666112. DOI: 10.1182/blood-2017-12-822619.
43. Obrador R., Musulin S., Hansen B. Red blood cell storage lesion. *J. Vet Emerg. Crit. Care (San Antonio).* 2015; 25 (2): 187–199. PMID: 25428860. DOI: 10.1111/vec.12252.
44. Roche E., Passmore M., Simonova G., Diab S., Dunster K., Bierman W., Fraser J., Tung J. P. A Histologic Approach to Qualify Lung Tissue
22. Lagerberg J.W., Korsten H., Van Der Meer P.F., De Korte D. Prevention of red cell storage lesion: a comparison of five different additive solutions. *Blood Transfus.* 2017; 15 (5): 456–462. PMID: 28488968. DOI: 10.2450/2017.0371-16.
23. Orlov D., Karkouti K. The pathophysiology and consequences of red blood cell storage. *Anaesthesia.* 2015; 70 (Suppl 1): 29–37. PMID: 25440392. DOI: 10.1111/anae.12891.
24. Yoshida T., Prudent M., D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus.* 2019; 17 (1): 27–52. PMID: 30653459. DOI: 10.2450/2019.0217-18.
25. AlMoshary M., Mussaed E.A., Arab-Din M. Biochemical profile changes in stored donor blood for transfusion. *Pak. J. Med. Sci.* 2019; 35 (6): 1697–1700. PMID: 31777518. DOI: 10.12669/pjms.35.6.220.
26. Antwi-Baffour S., Adjei J.K., Tsyawo F., Kyeremeh R., Botchway F.A., Seidu M.A. A Study of the Change in Sodium and Potassium Ion Concentrations in Stored Donor Blood and Their Effect on Electrolyte Balance of Recipients. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 8162975. PMID: 31662997. DOI: 10.1155/2019/8162975.
27. Chernysh A.M., Kozlova E.K., Moroz V.V., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Manchenko E.A., Kozlov A.P. Effects of succinate-based antioxidant on *in vitro* conversion of methemoglobin in oxyhemoglobin. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2018; 14 (2): 46–59. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-46-59.
28. Baron-Stefaniak J., Leitner G.C., Kuntzel N.K., Meyer E.L., Hiesmayr M.J., Ullrich R., Baron D.M. Transfusion of standard-issue packed red blood cells induces pulmonary vasoconstriction in critically ill patients after cardiac surgery — A randomized, double-blinded, clinical trial. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0213000. PMID: 30856182. DOI: 10.1371/journal.pone.0213000.
29. Beresov T.T., Korovkin B.F. Biological chemistry. M: Medicine; 1998: 704. ISBN 5-225-02709-1. [In Russ.]
30. David S. R., Sawal N. S., Hamzah M. N. S. B., Rajabalaya R. The blood blues: A review on methemoglobinemia. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2018; 9 (1): 1–5. DOI: 10.4103/jpp.JPP.79.17.
31. Antonelou M.H., Kriebardis A.G., Papassideri I.S. Aging and death signalling in mature red cells: from basic science to transfusion practice. *Blood Transfus.* 2010; 8 (Suppl 3): s39–s47. PMID: 20606748. DOI: 10.2450/2010.007S.
32. Mittag D., Sran A., Chan K.S., Boland M.P., Bandala-Sanchez E., Huet O., Xu W., Sparrow R.L. Stored red blood cell susceptibility to *in vitro* transfusion-associated stress conditions is higher after longer storage and increased by storage in saline-adenine-glucose-mannitol compared to AS-1. *Transfusion.* 2015; 55 (9): 2197–2206. PMID: 25968419. DOI: 10.1111/trf.13138.
33. Lux S.E. 4th. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood.* 2016; 127 (2): 187–199. PMID: 26537302. DOI: 10.1182/blood-2014-12-512772.
34. Xing F., Hu F., Yang J., Pan L., Xu J. Structural and functional studies of erythrocyte membrane-skeleton by single-cell and single-molecule techniques. *J. Innov. Opt. Health Sci.* 2019; 12 (1): 1830004. DOI: 10.1142/S1793545818300045.
35. Leal J., Adjubo-Hermans M., Bosman G. Red Blood Cell Homeostasis: Mechanisms and Effects of Microvesicle Generation in Health and Disease. *Front. Physiol.* 2018; 9: 703. PMID: 29937736. DOI: 10.3389/fphys.2018.00703.
36. Kozlova E., Chernysh A., Sergunova V., Manchenko E., Moroz V., Kozlov A. Conformational distortions of the red blood cell spectrin matrix nanostructure in response to temperature changes *in vitro*. *Scanning.* 2019; 2019: 31198487. DOI: 10.1155/2019/8218912.
37. Azouzi S., Romana M., Arashiki N., Takakuwa Y., El Nemer W., Peyrard T., Colin Y., Amireault P., Le Van Kim C. Band 3 phosphorylation induces irreversible alterations of stored red blood cells. *Am. J. Hematol.* 2018; 93 (5): E110–E112. PMID: 29352741. DOI: 10.1002/ajh.25044.
38. Pollet H., Conrad L., Cloos A.S., Tyteca D. Plasma Membrane Lipid Domains as Platforms for Vesicle Biogenesis and Shedding? *Biomolecules.* 2018; 8 (3): 94. PMID: 30223513. DOI: 10.3390/biom8030094.
39. Welbourn E.M., Wilson M.T., Yusof A., Metodiev M.V., Cooper C.E. The mechanism of formation, structure and physiological relevance of covalent hemoglobin attachment to the erythrocyte membrane. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 103: 95–106. PMID: 28007575. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.024.
40. Thielen A.J.F., Meulenbroek E.M., Baas I., Bruggen R., Zeerleder S.S., Wouters D. Complement Deposition and IgG Binding on Stored Red Blood Cells Are Independent of Storage Time. *Transfus. Med. Hemother.* 2018; 45 (6): 378–384. PMID: 30574054. DOI: 10.1159/000486759.
41. Diebel L. N., Liberati D. M. Red blood cell storage and adhesion to vascular endothelium under normal or stress conditions: An *in vitro* microfluidic study. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019; 86 (6): 943–951. PMID: 30830050. DOI: 10.1097/TA.0000000000002239.
42. Youssef L. A., Rebbaa A., Pampou S., Weisberg S. P., Stockwell B. R., Hod E. A., Spitalnik S. L. Increased erythrophagocytosis induces ferroptosis in red pulp macrophages in a mouse model of transfusion. *Blood.* 2018; 131 (23): 2581–2593. PMID: 29666112. DOI: 10.1182/blood-2017-12-822619.
43. Obrador R., Musulin S., Hansen B. Red blood cell storage lesion. *J. Vet Emerg. Crit. Care (San Antonio).* 2015; 25 (2): 187–199. PMID: 25428860. DOI: 10.1111/vec.12252.
44. Roche E., Passmore M., Simonova G., Diab S., Dunster K., Bierman W., Fraser J., Tung J. P. A Histologic Approach to Qualify Lung Tissue

- Damage in a Sheep Model of Transfusion-Related Lung Injury: Role of Red Blood Cell Storage Duration and Heat Treatment. *Am. J. Clin. Pathol.* 2016; 146 (suppl_1): 49. DOI: 10.1093/ajcp/aqw161.049.
45. Woźniak M.J., Qureshi S., Sullo N., Dott W., Cardigan R., Wiltshire M., Nath M., Patel N.N., Kumar T., Goodall A.H., Murphy G.J. A comparison of red cell rejuvenation versus mechanical washing for the prevention of transfusion-associated organ injury in swine. *Anesthesiology*. 2018; 128 (2): 375–385. PMID: 29120945. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001973.
 46. Raat N.J., Verhoeven A.J., Mik E.G., Gouwerok C.W., Verhaar R., Goedhart P.T., de Korte D., Ince C. The effect of storage time of human red cells on intestinal microcirculatory oxygenation in a rat isovolemic exchange model. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (1): 39–45. PMID: 15644646. DOI: 10.1097/01.ccm.0000150655.75519.02.
 47. Fitzgerald R.D., Martin C.M., Dietz G.E., Doig G.S., Potter R.F., Sibbald W.J. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (5): 726–732. PMID: 9187588. DOI: 10.1097/00003246-199705000-00004.
 48. Gilson C.R., Kraus T.S., Hod E.A., Hendrickson J.E., Spitalnik S.L., Hillyer C.D., Shaz B.H., Zimring J.C. A novel mouse model of red blood cell storage and posttransfusion in vivo survival. *Transfusion*. 2009; 49 (8): 1546–1553. PMID: 19573176. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02173.x.
 49. Wang D., Cortés-Puch I., Sun J., Solomon S.B., Kanias T., Remy K.E., Feng J., Alimchandani M., Quezado M., Helms C., Perlegas A., Gladwin M.T., Kim-Shapiro D.B., Klein H.G., Natanson C. Transfusion of older stored blood worsens outcomes in canines depending on the presence and severity of pneumonia. *Transfusion*. 2014; 54 (7): 1712–1724. PMID: 24588210. DOI: 10.1111/trf.12607.
 50. Marik P.E., Sibbald W.J. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993; 269 (23): 3024–3029. PMID: 8501845.
 51. Kiraly L.N., Underwood S., Differding J.A., Schreiber M.A. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J. Trauma*. 2009; 67 (1): 29–32. PMID: 19590304. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181af6a8c.
 52. Zallen G., Offner P.J., Moore E.E., Blackwell J., Ciesla D.J., Gabriel J., Denny C., Silliman C.C. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am. J. Surg.* 1999; 178 (6): 570–572. PMID: 10670874. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00239-1.
 53. Weinberg J.A., McGwin G.Jr., Vandromme M.J., Marques M.B., Melton S.M., Reiff D.A., Kerby J.D., Rue L.W. 3rd. Duration of red cell storage influences mortality after trauma. *J. Trauma*. 2010; 69 (6): 1427–1431. PMID: 21150522. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181fa0019.
 54. Spinella P.C., Carroll C.L., Staffl I., Gross R., Mc Quay J., Keibel L., Wade C.E., Holcomb J.B. Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R151. PMID: 19772604. DOI: 10.1186/cc8050.
 55. DeSantis S.M., Brown D.W., Jones A.R., Yamal J.M., Pittet J.F., Patel R.P., Wade C.E., Holcomb J.B., Wang H.; PROPPR Study Group. Characterizing red blood cell age exposure in massive transfusion therapy: the scalar age of blood index (SBI). *Transfusion*. 2019; 59 (8): 2699–2708. PMID: 31050809. DOI: 10.1111/trf.15334.
 56. Sparrow R. L. Red blood cell storage duration and trauma. *Transfus. Med. Rev.* 2015; 29 (2): 120–126. PMID: 25573415 DOI: 10.1016/j.tmr.2014.09.007.
 57. Bishnoi A.K., Garg P., Patel K., Ananthanarayanan C., Shah R., Solanki A., Pandya H., Patel S. Effect of red blood cell storage duration on outcome after paediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *Heart Lung Circ.* 2019; 28 (5): 784–791. PMID: 29706495. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.03.012.
 58. Steiner M.E., Ness P.M., Assmann S.F., Triulzi D.J., Sloan S.R., Delaney M., Granger S., Bennett-Guerrero E., Blajchman M.A., Scavo V., Carson J.L., Levy J.H., Whitman G., D'Andrea P., Pulkrabek S., Ortel T.L., Bornikova L., Raife T., Puca K.E., Kaufman R.M., Nuttall G.A., Young P.P., Youssef S., Engelman R., Greilich P.E., Miles R., Josephson C.D., Bracey A., Cooke R., McCullough J., Hunsaker R., Uhl L., McFarland J.G., Park Y., Cushing M.M., Klodell C.T., Karaman R., Roberts P.R., Dyke C., Hod E.A., Stowell C.P. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (15): 1419–1429. PMID: 25853746. DOI: 10.1056/NEJMoa1414219.
 59. Sanders J., Patel S., Cooper J., Berryman J., Farrar D., Mythen M., Montgomery H.E. Red blood cell storage is associated with length of stay and renal complications after cardiac surgery. *Transfusion*. 2011; 51 (11): 2286–2294. PMID: 21564106. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03170.x.
 60. Baron-Stefaniak J., Leitner G.C., Kuntzel N.K.I., Meyer E.L., Hiesmayr M.J., Ullrich R., Baron D.M. Transfusion of standard-issue packed red blood cells induces pulmonary vasoconstriction in critically ill patients after cardiac surgery—A randomized, double-blinded, clinical trial. *PloS One*. 2019; 14 (3): 1–14. PMID: 30856182. DOI: 10.1371/journal.pone.0213000.
 61. Wun T., Hassell K. Best practices for transfusion for patients with sickle cell disease. *Hematology Reports*. 2010; 1 (2): e22. DOI: 10.4081/hr.2009.e22.
 62. Shah N., Welsby I.J., Fielder M.A., Jacobsen W.K., Nielsen V.G. Sickle cell disease is associated with iron mediated hypercoagulability. *J. Damage in a Sheep Model of Transfusion-Related Lung Injury: Role of Red Blood Cell Storage Duration and Heat Treatment. Am. J. Clin. Pathol.* 2016; 146 (suppl_1): 49. DOI: 10.1093/ajcp/aqw161.049.
 45. Woźniak M.J., Qureshi S., Sullo N., Dott W., Cardigan R., Wiltshire M., Nath M., Patel N.N., Kumar T., Goodall A.H., Murphy G.J. A comparison of red cell rejuvenation versus mechanical washing for the prevention of transfusion-associated organ injury in swine. *Anesthesiology*. 2018; 128 (2): 375–385. PMID: 29120945. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001973.
 46. Raat N.J., Verhoeven A.J., Mik E.G., Gouwerok C.W., Verhaar R., Goedhart P.T., de Korte D., Ince C. The effect of storage time of human red cells on intestinal microcirculatory oxygenation in a rat isovolemic exchange model. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (1): 39–45. PMID: 15644646. DOI: 10.1097/01.ccm.0000150655.75519.02.
 47. Fitzgerald R.D., Martin C.M., Dietz G.E., Doig G.S., Potter R.F., Sibbald W.J. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (5): 726–732. PMID: 9187588. DOI: 10.1097/00003246-199705000-00004.
 48. Gilson C.R., Kraus T.S., Hod E.A., Hendrickson J.E., Spitalnik S.L., Hillyer C.D., Shaz B.H., Zimring J.C. A novel mouse model of red blood cell storage and posttransfusion in vivo survival. *Transfusion*. 2009; 49 (8): 1546–1553. PMID: 19573176. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02173.x.
 49. Wang D., Cortés-Puch I., Sun J., Solomon S.B., Kanias T., Remy K.E., Feng J., Alimchandani M., Quezado M., Helms C., Perlegas A., Gladwin M.T., Kim-Shapiro D.B., Klein H.G., Natanson C. Transfusion of older stored blood worsens outcomes in canines depending on the presence and severity of pneumonia. *Transfusion*. 2014; 54 (7): 1712–1724. PMID: 24588210. DOI: 10.1111/trf.12607.
 50. Marik P.E., Sibbald W.J. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993; 269 (23): 3024–3029. PMID: 8501845.
 51. Kiraly L.N., Underwood S., Differding J.A., Schreiber M.A. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J. Trauma*. 2009; 67 (1): 29–32. PMID: 19590304. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181af6a8c.
 52. Zallen G., Offner P.J., Moore E.E., Blackwell J., Ciesla D.J., Gabriel J., Denny C., Silliman C.C. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am. J. Surg.* 1999; 178 (6): 570–572. PMID: 10670874. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00239-1.
 53. Weinberg J.A., McGwin G.Jr., Vandromme M.J., Marques M.B., Melton S.M., Reiff D.A., Kerby J.D., Rue L.W. 3rd. Duration of red cell storage influences mortality after trauma. *J. Trauma*. 2010; 69 (6): 1427–1431. PMID: 21150522. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181fa0019.
 54. Spinella P.C., Carroll C.L., Staffl I., Gross R., Mc Quay J., Keibel L., Wade C.E., Holcomb J.B. Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R151. PMID: 19772604. DOI: 10.1186/cc8050.
 55. DeSantis S.M., Brown D.W., Jones A.R., Yamal J.M., Pittet J.F., Patel R.P., Wade C.E., Holcomb J.B., Wang H.; PROPPR Study Group. Characterizing red blood cell age exposure in massive transfusion therapy: the scalar age of blood index (SBI). *Transfusion*. 2019; 59 (8): 2699–2708. PMID: 31050809. DOI: 10.1111/trf.15334.
 56. Sparrow R. L. Red blood cell storage duration and trauma. *Transfus. Med. Rev.* 2015; 29 (2): 120–126. PMID: 25573415 DOI: 10.1016/j.tmr.2014.09.007.
 57. Bishnoi A.K., Garg P., Patel K., Ananthanarayanan C., Shah R., Solanki A., Pandya H., Patel S. Effect of red blood cell storage duration on outcome after paediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *Heart Lung Circ.* 2019; 28 (5): 784–791. PMID: 29706495. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.03.012.
 58. Steiner M.E., Ness P.M., Assmann S.F., Triulzi D.J., Sloan S.R., Delaney M., Granger S., Bennett-Guerrero E., Blajchman M.A., Scavo V., Carson J.L., Levy J.H., Whitman G., D'Andrea P., Pulkrabek S., Ortel T.L., Bornikova L., Raife T., Puca K.E., Kaufman R.M., Nuttall G.A., Young P.P., Youssef S., Engelman R., Greilich P.E., Miles R., Josephson C.D., Bracey A., Cooke R., McCullough J., Hunsaker R., Uhl L., McFarland J.G., Park Y., Cushing M.M., Klodell C.T., Karaman R., Roberts P.R., Dyke C., Hod E.A., Stowell C.P. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (15): 1419–1429. PMID: 25853746. DOI: 10.1056/NEJMoa1414219.
 59. Sanders J., Patel S., Cooper J., Berryman J., Farrar D., Mythen M., Montgomery H.E. Red blood cell storage is associated with length of stay and renal complications after cardiac surgery. *Transfusion*. 2011; 51 (11): 2286–2294. PMID: 21564106. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03170.x.
 60. Baron-Stefaniak J., Leitner G.C., Kuntzel N.K.I., Meyer E.L., Hiesmayr M.J., Ullrich R., Baron D.M. Transfusion of standard-issue packed red blood cells induces pulmonary vasoconstriction in critically ill patients after cardiac surgery—A randomized, double-blinded, clinical trial. *PloS One*. 2019; 14 (3): 1–14. PMID: 30856182. DOI: 10.1371/journal.pone.0213000.
 61. Wun T., Hassell K. Best practices for transfusion for patients with sickle cell disease. *Hematology Reports*. 2010; 1 (2): e22. DOI: 10.4081/hr.2009.e22.
 62. Shah N., Welsby I.J., Fielder M.A., Jacobsen W.K., Nielsen V.G. Sickle cell disease is associated with iron mediated hypercoagulability. *J.*

- Thromb. Thrombolysis*. 2015; 40 (2): 182–185. PMID: 25986992. DOI: 10.1007/s11239-015-1230-6.
63. Gu Y, Estcourt L.J., Doree C., Hopewell S., Vyas P. Comparison of a restrictive versus liberal red cell transfusion policy for patients with myelodysplasia, aplastic anaemia, and other congenital bone marrow failure disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 10: CD011577. PMID: 26436602. DOI: 10.1002/14651858.CD011577.pub2.
 64. Chadebech P, de Menorval M.A., Bodivit G., Mekontso-Dessap A., Pakdaman S., Jouard A., Galactéros F., Bierling P., Habibi A., Pirenne F. Evidence of benefits from using fresh and cryopreserved blood to transfuse patients with acute sickle cell disease. *Transfusion*. 2016; 56 (7): 1730–1738. PMID: 27184475. DOI: 10.1111/trf.13636.
 65. Dupuis C., Sonnevill R., Adrie C., Gros A., Darmon M., Bouadma L., Timsit J.F. Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care*. 2017; 7 (1): 5. PMID: 28050898. DOI: 10.1186/s13613-016-0226-5.
 66. Goel R., Johnson D.J., Scott A.V., Tobian A.A., Ness P.M., Nagababu E., Frank S.M. Red blood cells stored 35 days or more are associated with adverse outcomes in high-risk patients. *Transfusion*. 2016; 56 (7): 1690–1698. PMID: 27062463. DOI: 10.1111/trf.13559.
 67. Hod E.A., Brittenham G.M., Billote G.B., Francis R.O., Ginzburg Y.Z., Hendrickson J.E., Jhang J., Schwartz J., Sharma S., Sheth S., Sireci A.N., Stephens H.L., Stotler B.A., Wojczyk B.S., Zimring J.C., Spitalnik S.L. Transfusion of human volunteers with older, stored red blood cells produces extravascular hemolysis and circulating non-transferrin-bound iron. *Blood*. 2011; 118 (25): 6675–6682. PMID: 22021369. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371849.
 68. Cross J.H., Bradbury R.S., Fulford A.J., Jallow A.T., Wegmüller R., Prentice A.M., Cerami C. Oral iron acutely elevates bacterial growth in human serum. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16670. PMID: 26593732. DOI: 10.1038/srep16670.
 69. Hinshaw L.B. Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (6): 1072–1078. PMID: 8681576. DOI: 10.1097/00003246-199606000-00031.
 70. Athar M.K., Puri N., Gerber D.R. Anemia and blood transfusions in critically ill patients. *J. Blood Transfus.* 2012; 2012: 1–7. PMID: 24066259. DOI: 10.1155/2012/629204.
 71. Cholette J.M., Pietropaoli A.P., Henrichs K.E., Alfieri G.M., Powers K.S., Phipps R., Spinelli S.L., Swartz M., Gensini E., Daugherty L.E., Nazarian E., Rubenstein J.S., Sweeney D., Eaton M., Blumberg N. Longer RBC storage duration is associated with increased postoperative infections in pediatric cardiac surgery. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015; 16 (3): 227–235. PMID: 25607740. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000320.
 72. Manlhiot C., McCrindle B.W., Menjak I.B., Yoon H., Holtby H.M., Brandão L.R., Chan A.K., Schwartz S.M., Sivarajan V.B., Crawford-Lean L., Foreman C., Caldarone C.A., Van Arsdel G.S., Gruenewald C.E. Longer blood storage is associated with suboptimal outcomes in high-risk pediatric cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (5): 1563–1569. PMID: 22137242. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.075.
 73. L'Acqua C., Bandyopadhyay S., Francis R.O., McMahon D.J., Nellis M., Sheth S., Kernie S.G., Brittenham G.M., Spitalnik S.L., Hod E.A. Red blood cell transfusion is associated with increased hemolysis and an acute phase response in a subset of critically ill children. *Am. J. Hematol.* 2015; 90 (10): 915–920. PMID: 26183122. DOI: 10.1002/ajh.24119.
 74. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1–11. PMID: 28798476. DOI: 10.1038/s41598-017-08255-9.
 75. Мороз В.В., Голубев А.М., Черныш А.М., Козлова Е.К., Васильев В.Ю., Гудкова О.Е., Сергунова В.А., Федорова М.С. Изменения структуры поверхности мембран эритроцитов при длительном хранении донорской крови. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 5. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-1-5.
 76. Kozlova E., Chernysh A., Sergunova V., Kozlov A., Sherstyukova E. Transformation of spectrin matrix of red blood cell membranes. In book: *Advances in Single-Molecule Research for Biology & Nanoscience*, 2020: 7–6. **Поступила 12.05.20**
 63. Gu Y, Estcourt L.J., Doree C., Hopewell S., Vyas P. Comparison of a restrictive versus liberal red cell transfusion policy for patients with myelodysplasia, aplastic anaemia, and other congenital bone marrow failure disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 10: CD011577. PMID: 26436602. DOI: 10.1002/14651858.CD011577.pub2.
 64. Chadebech P, de Menorval M.A., Bodivit G., Mekontso-Dessap A., Pakdaman S., Jouard A., Galactéros F., Bierling P., Habibi A., Pirenne F. Evidence of benefits from using fresh and cryopreserved blood to transfuse patients with acute sickle cell disease. *Transfusion*. 2016; 56 (7): 1730–1738. PMID: 27184475. DOI: 10.1111/trf.13636.
 65. Dupuis C., Sonnevill R., Adrie C., Gros A., Darmon M., Bouadma L., Timsit J.F. Impact of transfusion on patients with sepsis admitted in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care*. 2017; 7 (1): 5. PMID: 28050898. DOI: 10.1186/s13613-016-0226-5.
 66. Goel R., Johnson D.J., Scott A.V., Tobian A.A., Ness P.M., Nagababu E., Frank S.M. Red blood cells stored 35 days or more are associated with adverse outcomes in high-risk patients. *Transfusion*. 2016; 56 (7): 1690–1698. PMID: 27062463. DOI: 10.1111/trf.13559.
 67. Hod E.A., Brittenham G.M., Billote G.B., Francis R.O., Ginzburg Y.Z., Hendrickson J.E., Jhang J., Schwartz J., Sharma S., Sheth S., Sireci A.N., Stephens H.L., Stotler B.A., Wojczyk B.S., Zimring J.C., Spitalnik S.L. Transfusion of human volunteers with older, stored red blood cells produces extravascular hemolysis and circulating non-transferrin-bound iron. *Blood*. 2011; 118 (25): 6675–6682. PMID: 22021369. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371849.
 68. Cross J.H., Bradbury R.S., Fulford A.J., Jallow A.T., Wegmüller R., Prentice A.M., Cerami C. Oral iron acutely elevates bacterial growth in human serum. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16670. PMID: 26593732. DOI: 10.1038/srep16670.
 69. Hinshaw L.B. Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (6): 1072–1078. PMID: 8681576. DOI: 10.1097/00003246-199606000-00031.
 70. Athar M.K., Puri N., Gerber D.R. Anemia and blood transfusions in critically ill patients. *J. Blood Transfus.* 2012; 2012: 1–7. PMID: 24066259. DOI: 10.1155/2012/629204.
 71. Cholette J.M., Pietropaoli A.P., Henrichs K.E., Alfieri G.M., Powers K.S., Phipps R., Spinelli S.L., Swartz M., Gensini E., Daugherty L.E., Nazarian E., Rubenstein J.S., Sweeney D., Eaton M., Blumberg N. Longer RBC storage duration is associated with increased postoperative infections in pediatric cardiac surgery. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015; 16 (3): 227–235. PMID: 25607740. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000320.
 72. Manlhiot C., McCrindle B.W., Menjak I.B., Yoon H., Holtby H.M., Brandão L.R., Chan A.K., Schwartz S.M., Sivarajan V.B., Crawford-Lean L., Foreman C., Caldarone C.A., Van Arsdel G.S., Gruenewald C.E. Longer blood storage is associated with suboptimal outcomes in high-risk pediatric cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (5): 1563–1569. PMID: 22137242. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.075.
 73. L'Acqua C., Bandyopadhyay S., Francis R.O., McMahon D.J., Nellis M., Sheth S., Kernie S.G., Brittenham G.M., Spitalnik S.L., Hod E.A. Red blood cell transfusion is associated with increased hemolysis and an acute phase response in a subset of critically ill children. *Am. J. Hematol.* 2015; 90 (10): 915–920. PMID: 26183122. DOI: 10.1002/ajh.24119.
 74. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1–11. PMID: 28798476. DOI: 10.1038/s41598-017-08255-9.
 75. Moroz V.V., Golubev A.M., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Vasilyev V.Y., Gudkova O.E., Sergunova V.A., Fedorova M.S. Structural changes in the surface of red blood cell membranes during long-term donor blood storage. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2012; 8 (1): 5–12. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2012-1-5.
 76. Kozlova E., Chernysh A., Sergunova V., Kozlov A., Sherstyukova E. Transformation of spectrin matrix of red blood cell membranes. In book: *Advances in Single-Molecule Research for Biology & Nanoscience*, 2020: 7–6. **Received 12.05.20**

■

**Указатель авторов и статей, опубликованных
в журнале «Общая реаниматология» за 2020 год***

**Index of Authors and Papers Published
in the Journal «General Reanimatology» in 2020***

- Абушкевич В. Г.* 3 (46–53)
Адкина Е. А. 1 (45–58)
Айзенберг В. Л. 1 (45–58)
Алейникова Т. Л. 3 (106–125)
Александров И. А. 3 (16–33)
Андреева Д. М. 3 (76–84)
Антонова В. В. 5 (48–56)
Атауллаханов Ф. И. 3 (54–75)
- Бабкина А. С.* 5 (48–56), 6 (19–30)
Бабушик М. 2 (41–51)
Баева А. А. 5 (37–47)
Баранич А. И. 1 (27–34)
Баринов Е. Х. 2 (30–40)
Батоцыренов Б. В. 3 (85–93)
Баширова А. Р. 6 (19–30)
Белобородова Н. В. 6 (65–90)
Белоглазова И. Б. 6 (54–64)
Белостоцкий А. В. 3 (76–84)
Берикашвили Л. Б. 2 (77–93)
Беттигер Бернд 5 (8–12)
Биркун А. А. 2 (52–63), 5 (4–7)
Благонаров М. Л. 4 (60–71)
Богомоллов Б. Н. 5 (13–21)
Боровкова Н. В. 6 (4–18)
Брюсов Г. П. 5 (30–36)
- Верецагин И. Е.* 1 (16–26)
- Ганюков В. И.* 1 (16–26)
Говорова Н. В. 2 (12–21)
Говорухина М. А. 3 (34–45)
Голубев А. М. 1 (59–72), 3 (34–45)
Голубев М. А. 6 (19–30)
Горелова А. В. 6 (54–64)
Горончаровская И. В. 4 (4–13), 6 (4–18)
Гребенчиков О. А. 3 (94–105), 5 (37–47)
Гречко А. В. 3 (34–45)
Григорьев Е. К. 3 (16–33)
Гудилина О. Н. 1 (45–58)
Гусаров В. Г. 6 (65–90)
Гутников А. И. 1 (73–85)
- Дантанараяна В. Р.* 2 (52–63)
Дергилев К. В. 6 (54–64)
Ди Пьяцца М. 6 (91–104)
Диордиев А. В. 1 (45–58)
Долгих В. Т. 2 (12–21), 3 (94–105)
Дороговцев В. Н. 2 (22–29)
Дробна Саниова Б. 2 (41–51)
Дробни М. 2 (41–51)
- Евсеев А. К.* 4 (4–13), 6 (4–18)
Егорова Е. А. 3 (76–84)
Егорова П. А. 4 (21–31)
Елисина Е. В. 3 (16–33)
Емельянов А. А. 5 (13–21)
Еременко А. А. 1 (4–15)
- Ермакова В. Ю.* 6 (105–128)
Ершов А. В. 3 (94–105), 5 (48–56)
Ершова Т. В. 5 (30–36)
- Замятин М. Н.* 6 (65–90)
Засимова М. Я. 2 (4–11)
Захарченко В. Е. 3 (34–45)
Зейналов А. М. 3 (54–75)
Зубко А. В. 6 (54–64)
Зуев Е. В. 6 (65–90)
Зыкова Е. С. 3 (106–125)
- Каданцева К. К.* 5 (37–47), 6 (91–104)
Калабушев С. Н. 5 (48–56)
Калинин Е. Ю. 6 (31–53)
Калинин Р. Э. 2 (30–40)
Каневская М. З. 3 (106–125)
Касаткина И. С. 3 (94–105), 5 (37–47)
Ким Т. Г. 6 (31–53)
Кислов М. А. 4 (60–71)
Китиашвили И. З. 3 (46–53)
Климов А. Г. 5 (13–21)
Клычников Е. В. 6 (4–18)
Козлова Е. К. 3 (4–13)
Комнов Р. Д. 1 (4–15)
Кондратьева Т. Б. 3 (106–125)
Корнелюк Р. А. 1 (16–26)
Косолапов Д. А. 6 (4–18)
Кочкин А. А. 2 (77–93)
Крашенинников А. Е. 3 (76–84)
Кривова А. В. 3 (106–125)
Кривоша Д. 2 (41–51)
Крысанов И. С. 6 (105–128)
Крысанова В. С. 6 (105–128)
Кузнецов А. М. 3 (106–125)
Кузовлев А. Н. 3 (34–45), 4 (4–13)
Кулабухов В. В. 4 (4–13), 6 (4–18)
Кульбицкий Б. Н. 6 (54–64)
Кутровская Н. Ю. 6 (4–18)
- Лазарев В. В.* 5 (30–36)
Ландони Дж. 3 (14–15)
Лахин Р. Е. 5 (13–21)
Левиков Д. И. 2 (4–11)
Левина О. А. 6 (4–18)
Левшанков А. И. 5 (13–21)
Леонов Н. П. 3 (54–75)
Леонов О. В. 2 (12–21)
Лихванцев В. В. 2 (77–93), 6 (91–104)
Лодягин А. Н. 3 (85–93)
Локи Эндрю 5 (8–12)
Лосев А. А. 1 (73–85)
Лугинина Е. В. 4 (72–89)
- Магомедов М. А.* 6 (31–53)
Марченко С. Д. 3 (76–84)
Марченков Ю. В. 2 (4–11)
- Масолитин С. В.* 6 (31–53)
Масчан М. А. 3 (54–75)
Матвеев А. В. 3 (76–84)
Мешиков М. А. 5 (37–47)
Молчанов И. В. 2 (22–29)
Мороз В. В. 3 (4–13)
- Нарделли П.* 3 (14–15)
Нечепуренко А. А. 3 (46–53)
Никитин М. В. 5 (13–21)
Новичкова Г. А. 3 (54–75)
Новичкова О. Н. 2 (12–21)
- Остапенченко Д. А.* 1 (73–85)
Ошоров А. В. 1 (27–34)
- Парпибаев Ф. О.* 5 (22–29)
Парфенов А. Л. 4 (72–89)
Парфенова Е. В. 6 (54–64)
Пасечник И. Н. 4 (40–59)
Перепелица С. А. 1 (35–44)
Петриков С. С. 4 (4–13), 6 (4–18)
Петрова М. В. 3 (34–45), 4 (72–89)
Писарев В. М. 3 (16–33), 6 (31–53)
Пичугина И. М. 4 (72–89)
Плохенко Е. А. 4 (21–31)
Покровский В. М. 3 (46–53)
Полутан А. А. 1 (27–34)
Попова Л. В. 3 (106–125)
Попугаев К. А. 4 (4–13), 6 (4–18)
Потапов А. А. 1 (27–34)
Прокофьев М. Д. 3 (94–105)
Прядка Д. 2 (41–51)
- Родионов Е. П.* 2 (4–11)
Розенко Д. А. 4 (14–20)
Романова О. Л. 4 (60–71)
Ротт Недин 5 (8–12)
Рубанова Д. В. 1 (73–85)
Рыжков И. А. 5 (48–56)
- Савилов П. Н.* 2 (64–76)
Савин И. А. 1 (27–34)
Саттарова Ф. К. 5 (22–29)
Семераро Федерико 5 (8–12)
Сергеева М. В. 5 (48–56)
Сивков О. Г. 4 (32–39)
Синенченко А. Г. 3 (85–93)
Слободенюк Д. С. 6 (4–18)
Соболева Г. 2 (41–51)
Соколова О. В. 2 (12–21)
Соловьев А. О. 2 (12–21)
Сорокумова С. Н. 4 (21–31)
Спиридонова Е. А. 3 (54–75)
Стрижков Н. А. 2 (4–11)
Струков Е. Ю. 5 (13–21)
Суворова О. В. 4 (21–31)
Сулайманова Ж. Д. 5 (30–36)

* Цифра перед скобкой — № журнала; цифры в скобках — страницы статьи.

* The Number before the Bracket is the Number of the Journal; the Numbers in the Brackets are the Pages of the Paper.

- Сундуков Д. В. 2 (30–40), 6 (19–30)
Сычев А. А. 1 (27–34)
- Тазина Е. В. 6 (4–18)
Тарасов Д. Г. 3 (46–53)
Телипов И. Н. 6 (19–30)
Тихонова С. Н. 4 (14–20)
Толбузова Д. Д. 4 (21–31)
Трактунев Д. О. 6 (54–64)
Тулейова Л. 2 (41–51)
Тутельян А. В. 3 (16–33)
Тюрин И. Н. 3 (16–33)
- Учнова С. 2 (41–51)
Ушакова Н. Д. 4 (14–20)
- Фокин И. В. 5 (22–29)
Хрулев А. Е. 4 (21–31)
- Цоколаева З. И. 5 (48–56), 6 (54–64)
Цытин Л. Е. 5 (30–36)
- Черныш А. М. 3 (4–13)
Черпаков Р. А. 3 (16–33)
Чумаченко А. Г. 3 (16–33)
- Шабанов А. К. 4 (4–13), 6 (4–18)
Шайбакова В. Л. 2 (4–11)
Шарипова В. Х. 5 (22–29)
- Шукевич, Д. Л. 1 (16–26)
Шеголев А. В. 5 (13–21)
Шукин В. В. 3 (54–75)
- Яворовский А. Г. 2 (77–93)
Ядгаров М. Я. 6 (91–104)
Яковлев В. Н. 2 (64–76)
Яковлева Е. С. 1 (45–58)
Янкевич Д. С. 2 (22–29), 4 (21–31)
Ярлян А. В. 6 (31–53)
Яшин С. С. 3 (54–75)
- 1 (4–15) А. А. Еременко, Р. Д. Комнов Интеллектуальный режим аппаратной вентиляции легких при ранней активизации кардиохирургических пациентов
- 1 (16–26) Р. А. Корнелюк, Д. Л. Шукевич, И. Е. Верещагин, В. И. Ганюков Органопротективные эффекты экстракорпоральной мембранной оксигенации и внутриаортальной баллонной контрпульсации при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска у пациентов с острым коронарным синдромом
- 1 (27–34) А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин, А. А. Полупан, А. В. Ошоров, А. А. Потанов Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы
- 1 (35–44) С. А. Перепелица Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование)
- 1 (45–58) Е. А. Адкина, В. Л. Айзенберг, Е. С. Яковлева, О. Н. Гудилина, А. В. Диордиев Сочетанная анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады при оперативном устранении деформаций суставов нижних конечностей у детей с церебральным параличом
- 1 (59–72) А. М. Голубев Модели ишемического инсульта (обзор)
- 1 (73–85) Д. А. Остапченко, А. И. Гутников, Д. В. Рубанова, А. А. Лосев Респираторная поддержка при тромбоэмболии легочной артерии (обзор)
- 2 (4–11) Д. И. Левиков, Ю. В. Марченков, Н. А. Стрижков, М. Я. Засимова, В. Л. Шайбакова, Е. П. Родионов Седация и инвазивная масочная вентиляция у пациентов с послеоперационным делирием и острой дыхательной недостаточностью
- 2 (12–21) А. О. Соловьев, В. Т. Долгих, О. Н. Новичкова, Н. В. Говорова, О. В. Леонов, О. В. Соколова Динамика сывороточных цитокинов при резекционных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований легких
- 2 (22–29) В. Н. Дороговцев, И. В. Молчанов, Д. С. Янкевич Ортостатические изменения гемодинамики при повреждениях головного мозга
- 2 (30–40) Р. Э. Калинин, Е. Х. Баринев, Д. В. Сундуков Инфаркт головного мозга при ботулизме (клиническое наблюдение)
- 2 (41–51) М. Дробни, Д. Кркошка, Г. Соболева, М. Бабушич, С. Учнова, Б. Дробна Саниова, Л. Тулейова, Д. Прядка Различные исходы энцефалита, вызванного Herpes Simplex Virus (клинические и ЭЭГ наблюдения)
- 2 (52–63) А. А. Биркун, В. Р. Дантанараяна Открытый онлайн курс по базовой сердечно-легочной реанимации: исследование аудитории и эффектов дистанционной подготовки слушателей
- 2 (64–76) В. Н. Яковлев, П. Н. Савилов Кислородный режим и обмен аммиака в сенсомоторной коре головного мозга кошек при кровопотере и гипербарической оксигенации
- 2 (77–93) А. А. Кочкин, А. Г. Яворовский, Л. Б. Берикашвили, В. В. Лихванцев Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор)
- 3 (4–13) В. В. Мороз, А. М. Черныш, Е. К. Козлова Коронавирус SARS-CoV-2: гипотезы влияния на кровеносную систему, перспективы использования перфторуглеродной эмульсии, возможности биофизических методов исследования
- 3 (14–15) П. Нарделли, Дж. Ландони COVID-19-ассоциированный тромбовоспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы
- 3 (16–33) В. М. Писарев, А. Г. Чумаченко, И. Н. Тюрин, Р. А. Черпаков, Е. В. Елисина, Е. К. Григорьев, И. А. Александров, А. В. Тутельян Прогностическое значение генетического полиморфизма промоторной области AQP5 при сепсисе с различными очагами
- 3 (34–45) А. М. Голубев, А. В. Гречко, М. А. Говорухина, В. Е. Захарченко, А. Н. Кузовлев, М. В. Петрова Молекулярные маркеры геморрагического инсульта
- 3 (46–53) А. А. Нечепуренко, В. М. Покровский, Д. Г. Тарасов, И. З. Китиашвили, В. Г. Абушкевич Усвоение сердцем ритма блуждающего нерва при пароксизмальной фибрилляции предсердий
- 3 (54–75) Н. П. Леонов, В. В. Шукин, Г. А. Новичкова, М. А. Масчан, Ф. И. Атауллаханов, С. С. Яшин, А. М. Зейналов, Е. А. Спиридонова Особенности развития и течения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при хирургических вмешательствах у детей с онкологическими заболеваниями
- 3 (76–84) А. В. Матвеев, А. Е. Крашенинников, А. В. Белостоцкий, Д. М. Андреева, С. Д. Марченко, Е. А. Егорова Лекарственный анафилактический шок
- 3 (85–93) А. Г. Синенченко, А. Н. Лодягин, Б. В. Батоцыренов Оптимизация интенсивной терапии делириозного синдрома при отравлениях 1,4-бутадионом
- 3 (94–105) О. А. Гребенчиков, В. Т. Долгих, М. Д. Прокофьев, И. С. Касаткина, А. В. Ершов Протективный эффект лития хлорида на эндотелиоциты при септическом шоке
- 3 (106–125) Л. В. Попова, Т. Б. Кондратьева, М. З. Каневская, Т. Л. Алейникова, Е. С. Зыкова, А. В. Кривова, А. М. Кузнецов Профилактика венозного тромбоэмболизма в отделениях реанимации (обзор)
- 4 (4–13) И. В. Горончаровская, А. К. Евсеев, А. К. Шабанов, В. В. Кулабухов, А. Н. Кузовлев, К. А. Попугаев, С. С. Петриков Влияние переливания свежезамороженной плазмы на электрохимические параметры плазмы крови пациентов с тяжелой сочетанной травмой
- 4 (14–20) Н. Д. Ушакова, С. Н. Тихонова, Д. А. Розенко Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селек-

- тивным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение)
- 4 (21–31) *А. Е. Хрулев, Д. Д. Толбузова, Е. А. Плохенко, П. А. Егорова, С. Н. Сорокоумова, О. В. Суворова, Д. С. Янкевич* Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов
- 4 (32–39) *О. Г. Сивков* Точность расчетных уравнений, прогнозирующих энергетическую потребность покоя при разлитом вторичном перитоните
- 4 (40–59) *И. Н. Пасечник* Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор)
- 4 (60–71) *О. Л. Романова, М. Л. Благодяров, М. А. Кислов* Баклофен: механизмы терапевтического и токсического действия (обзор)
- 4 (72–89) *А. Л. Парфенов, М. В. Петрова, И. М. Пичугина, Е. В. Лугинина* Формирование коморбидности у пациентов с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор)
- 5 (4–7) *А. А. Биркун* «Абсолютная бесперспективность» не абсолютна: о целесообразности пересмотра существующего критерия прекращения реанимационных мероприятий по времени
- 5 (8–12) *Надин Ротт, Эндрю Локи, Федерико Семераро, Бернд Беттигер* Общественные программы, KIDS SAVE (Дети спасают жизни) LIVES, World Restart a Heart (Перезапусти сердце) и другие кампании по увеличению выживаемости после внебольничной остановки сердца
- 5 (13–21) *Р. Е. Лахин, М. В. Никитин, Е. Ю. Струков, А. А. Емельянов, А. Г. Климов, Б. Н. Богомолов, А. И. Левшанков, А. В. Щеголев* Оценка нутритивного статуса пациентов ОРИТ с помощью ультразвукового исследования мышц и подкожно-жировой клетчатки
- 5 (22–29) *В. Х. Шарипова, И. В. Фокин, Ф. К. Саттарова, Ф. О. Парпибаев* Фасциальная блокада мышцы выпрямляющей спину при множественных переломах ребер (клиническое наблюдение)
- 5 (30–36) *В. В. Лазарев, Ж. Д. Сулайманова, Л. Е. Цыпин, Г. П. Брюсов, Т. В. Еряшева* Выбор препарата инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде у детей (обзор)
- 5 (37–47) *О. А. Гребенчиков, И. С. Касаткина, К. К. Каданцева, М. А. Мешков, А. А. Баева* Влияние лития хлорида на активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септическим шоком
- 5 (48–56) *И. А. Рыжков, А. С. Бабкина, З. И. Цоколаева, С. Н. Калабушев, В. В. Антонова, М. В. Сергеева, А. В. Ершов* Морфологические и функциональные характеристики миокарда и микроциркуляторного русла кожи через 24 часа после отравления клозапином
- 6 (4–18) *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* Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19
- 6 (19–30) *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
- 6 (31–53) *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
- 6 (54–64) *К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, Д. О. Трактеев, А. В. Горелова, А. В. Зубко, Е. В. Парфенова, Б. Н. Кульбицкий* Интрамиокардиальное введение плазмиды, кодирующей фактор роста тромбоцитов, способствует увеличению эпикард-опосредованной васкуляризации постинфарктного сердца
- 6 (65–90) *Н. В. Белобородова, Е. В. Зуев, М. Н. Замятин, В. Г. Гусаров* Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы
- 6 (91–104) *В. В. Лихванцев, М. Я. Ядгаров, Ди Пьяцца М., К. К. Каданцева* Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас?
- 6 (105–128) *И. С. Крысанов, В. С. Крысанова, В. Ю. Ермакова* Применение ацетат-содержащих сбалансированных кристаллоидных растворов в качестве инфузионной терапии при проведении оперативных вмешательств на органах брюшной полости

Правила для русскоязычных авторов журнала «Общая реаниматология»

с учетом рекомендаций российской Ассоциации научных редакторов и издателей (РАНРИ)
и International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) редакция 21.04.2020

Правовые и этические аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: www.reanimatology.com).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Исключение составляют переводы на русский/английский язык отдельных статей, имеющих большое практическое значение и/или представляющих особый научный интерес, определяемый актуальностью тематики, высокими индексом цитирования, запросом по ключевым словам.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что:

— авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и от-

клонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

— автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

Гарантии редакции

Любые рукописи, полученные редакцией для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

Авторы имеют право получить по запросу информацию в виде электронного письма о подготовке, оформлении и продвижении рукописи: journal_or@mail.ru; www.reanimatology.com. Автор, ответственный за переписку с редакцией, получает по электронной почте тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи с обоснованием причины; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского согласия на публикацию.

Гарантии Автора

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов, защищенных лицензией от несанкционированного воспроизведения, допускается только с письменного разрешения правообладателя(ей) и при обязательной ссылке на авторов.

Список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Рукопись не содержит материалов, запрещенных в открытой печати действующим законодательством России.

Конфликт интересов сторон: Автор/Редакция

Конфликт интересов сторон Автор/Редакция решается путем переговоров сторон, в случае неурегулированных путем переговоров разногласий — в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулиющими публикацию рукописей в научно-практических медицинских журналах.

Согласие на публикацию отредактированного материала выражает автор, ответственный за переписку с редакцией. После ознакомления с версткой он направляет в редакцию электронное письмо по одной из представленных форм:

1) Авторы* согласны на публикацию рукописи** в представленном виде.

2) Авторы* согласны на публикацию рукописи** после внесения в верстку следующих правок:... (далее следует перечень с указанием номера страницы гранок верстки, номера абзаца, номера строки в абзаце и самой правки).

*Указывается весь авторский состав. ** Указывается название рукописи.

Срок оповещения редакции о принятом авторами решении — не более 3-х дней с момента отправки верстки автору, ответственному за переписку с редакцией.

Внимание! На стадии верстки допускается правка опечаток, ошибочных цифр и слов. Редактирование материала (замена, исключение, добавление предложений, абзацев и иллюстративных блоков) не принимается. Существенные изменения верстки приводят к ее удорожанию и задержке выпуска в связи с переформатированием и обновлением перевода текста на английский язык. В таком случае редакция снимает материал с печати и переносит его публикацию в другой номер в отредактированном авторами виде.

Сроки продления рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

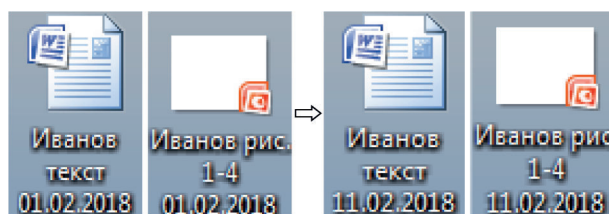
— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии в очно-заочной форме — 1 раз в 2 месяца (в январе, марте, мае, июле, сентябре и ноябре) не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

Отправка материалов для публикации

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде



электронных файлов на сайт журнала: www.reanimatology.com, или по адресу редакции: journal_or@mail.ru. Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

Пример:

Внимание! Полностью автоматизированный перевод с русского языка на английский имеет низкое качество и не принимается. НКО Фонд «Медицина критических состояний» оказывает содействие в переводе материалов для публикации с русского языка на английский (справки по адресу редакции: journal_or@mail.ru).

Материал статей включает: 1) титульный лист 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов на последней странице, подтверждающими их авторство и согласие с содержанием рукописи (последняя страница предоставляется в виде скана); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо.

Форма сопроводительного письма:

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим Вас рассмотреть возможность публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи) в журнале «Общая реаниматология».

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов журнала «Общая реаниматология» и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.

Сопроводительное письмо должно быть напечатано на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

Требования к печати

Вид: ориентация книжная, выравнивание по ширине, формат А4.

Шрифт: Times New Roman 12-го размера черного цвета.

Интервалы и отступы: межстрочный интервал в тексте — 1,5; межстрочный интервал в подписях к таблицам и иллюстрациям, в примечаниях — 1; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки — 1,25 см; поля — 2,5 см со всех сторон.

Нумерация страниц: в правом нижнем углу.

Формат файлов: текст, таблицы, подписи к таблицам и иллюстрациям — Word; графики, диаграммы — Excel, Power Point; рисунки — jpeg; схемы — **ТОЛЬКО В РЕДАКТИРУЕМОМ ФОРМАТЕ** (Word; Power Point); фотографии — высокого разрешения, сохраненные в любом формате.

Рекомендуемое разрешение при сканировании: изображения с использованием линий и рисунки — 1200 dpi; фотографии, радиографии — не менее 300 dpi; фотографии, радиографии с текстом — не менее 600 dpi.

Единицы измерения должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), температура — шкале Цельсия.

Формулы должны иметь четкую разметку всех элементов: строчных и прописных, а также латинских и греческих букв; подстрочных и надстрочных индексов. В случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, O — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

Названия

При описании аппаратуры в скобках указываются фирма и страна производитель.

Пример: Световой зонд одноканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

При упоминании лекарств и препаратов используются международные непатентованные названия (INN). Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся с указанием фирмы-изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Пример: таривид (офлоксацин, «Хехст Мэрион Руссель»).

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид, при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы.

Пример: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*; *E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*.

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet); кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

Виды и рекомендуемый объем рукописи

Обзорная статья, мета-анализ: не более 25-и страниц включая не более 10-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 80-и наименований.

Заказанная или переводная статья: по договоренности.

Оригинальная статья: не более 15-и страниц, включая не более 6-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 25-и наименований.

Краткая статья: не более 10-и страниц, включая не более 4-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 15-и наименований.

Дискуссионная статья (включает 1—2 вопроса для обсуждения): не более 5-и страниц, включая не более 2-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не более 20-и наименований.

Письмо в редакцию: не более 600-а слов. Письма, адресованные сотрудникам редакции, не публикуются.

Внимание! В библиографии рекомендуется приводить не менее 30% источников 5-летней давности, включая текущий год.

Структурные разделы статей и рекомендации по их написанию

Все структурные разделы начинаются с нового абзаца. Их названия выделяются жирным шрифтом.

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ КОЛЛЕГ



7 января 2021 года ушел из жизни выдающийся патофизиолог Вячеслав Викторович Новицкий.

Новицкий Вячеслав Викторович (23 августа 1946 г. — 7 января 2021 г.) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета, академик РАН (2013), академик РАМН (2005), член-корреспондент РАМН (1999), ректор СибГМУ (1997–2014), заведующий кафедрой патофизиологии СибГМУ (2000–2017). Заслуженный деятель науки Российской Федерации (2000). Заслуженный работник культуры Российской Федерации (1996).

Член правления Российского научного общества патофизиологов, главный редактор журнала «Бюллетень сибирской медицины», председатель диссертационного совета Д 208.096.01 при СибГМУ по специальности 14.03.03 — патологическая физиология.

В. В. Новицкий внес огромный вклад в развитие академической и вузовской науки. Руководил томской школой патофизиологов, развивал собственное направление по изучению реактивности системы крови при психических

расстройствах и соматической патологии. Подготовил более 150 кандидатов и докторов наук.

В. В. Новицкий является автором 800 научных работ в области теоретической гематологии, патофизиологии, клеточной биологии, в том числе 38 монографий, 2 авторских свидетельств и 17 патентов РФ на изобретения. Создатель, редактор и соавтор 18 учебных пособий. Особенная его гордость — пять изданий 2-томного учебника по патологической физиологии для студентов медицинских вузов с грифами федеральных ведомств (4-е издание опубликовано на русском и казахском языках).

В 2010 году коллектив научной школы В. В. Новицкого был удостоен одной из наиболее престижных наград академии наук — премии им. И. В. Давыдовского по общей патологии за цикл работ «Молекулярные основы патологии клеток крови при социально значимых заболеваниях».

Редакция журнала «Общая реаниматология», коллектив Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР выражают искренние соболезнования родным и близким Вячеслава Викторовича и скорбят вместе с ними.

Реамберин®

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ



Сбалансированный
сукцинатсодержащий
кристаллоидный
раствор¹



Оказывает
дезинтоксикационное,
антиоксидантное и
антигипоксическое
действия¹



Нормализует кислотно
– основное состояние¹



Для взрослых и детей с
1 года жизни¹



Форма выпуска:

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

Реклама. Р N 001048/01 от 06.09.2007

Ссылки:

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

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

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

 Polysan