



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

№ 4

Москва
Moscow
2021

XXIII Всероссийская конференция
с международным участием

12-13 ноября 2021
Москва |  ONLINE



ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ



Федеральный
научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии



criticalconf.ru

Уважаемые коллеги!

**12–13 ноября 2021 г. приглашаем вас принять участие
в XXIII Всероссийской конференции с международным участием
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»**

Конференция проводится более 20 лет и является знаковым событием в мире анестезиологии-реаниматологии, ежегодно собирая 800–1000 участников из России и зарубежья.

Очередное мероприятие пройдет в смешанном формате: очно — на площадке Российского университета дружбы народов, г. Москва, Россия, и онлайн.

На конференции будут освещены наиболее актуальные проблемы анестезиологии-реаниматологии. Запланировано выступление ведущих российских и зарубежных анестезиологов-реаниматологов, лекционный образовательный курс, мастер-классы, выставка современного медицинского оборудования, соревнования реанимационных бригад «ЖКС-практикум». Подробнее о мероприятии: <https://criticalconf.ru>

Участие в конференции бесплатное по предварительной регистрации.

За дополнительной информацией обращайтесь в Оргкомитет конференции:

E-mail: criticalconf@confreg.org • Тел.: +7 (499) 390 34 38

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Активность системы негативной регуляции
Т-клеточного ответа PD-1/PD-L1/PD-L2
у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1
А. В. Малярчиков, К. Г. Шаповалов, С. А. Лукьянов,
П. П. Терешков, Л. С. Казанцева 4
- Activity of Negative Regulation
of the PD-1/PD-L1/PD-L2 T-Cell Response System
in Patients with Pneumonia and Influenza A (H1N1)
Andrey V. Malyarchikov, Konstantin G. Shapovalov,
Sergey A. Lukyanov, Pavel P. Tereshkov,
Lyudmila S. Kazantseva
- Применение экстракорпоральных систем
протезирования функций печени
при острой декомпенсированной
печеночной недостаточности
Р. А. Ибадов, Е. Л. Исмаилов, С. Х. Ибрагимов 12
- The Use of Extracorporeal Liver
Support Systems in Acute
Decompensated Liver Failure
Ravshan A. Ibadov, Yerkinbek L. Ismailov,
Sardor Kh. Ibragimov

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

- Использование левосимендана
при лечении нейрогенной стрессорной
кардиомиопатии у пациентки
с субарахноидальным кровоизлиянием
(клиническое наблюдение)
А. А. Полупан, Т. Ф. Табасаранский, А. С. Хейреддин,
И. А. Савин, О. М. Зеленкова, Я. В. Савченко,
Т. М. Бирг, А. А. Пашин, А. А. Сычев,
А. И. Баранич, О. Б. Белоусова 22
- The Use of Levosimendan in the Treatment
of Neurogenic Stress Cardiomyopathy
in a Patient with Nontraumatic Subarachnoid
Hemorrhage (Case Report)
Aleksandr A. Polupan, Togrul F. Tabasarankiy,
Ali S. Kheireddin, Ivan A. Savin, Olga M. Zelenkova, Yan
V. Savchenko, Tatiana M. Birg, Anton A. Pashin, Alek-
sandr A. Sychev, Anastasia I. Baranich,
Olga B. Belousova
- Трудности в диагностике защемления
поверхностного малоберцового нерва
(клиническое наблюдение)
Р. Рапчан, Л. Кочан, Х. Альфредсон,
Р. Судзина, С. Рапчанова, М. Бурьянек, П. Тёрёк 29
- Elusive Diagnosis of Superficial Peroneal Nerve
Entrapment (Case Report)
Róbert Rapčan, Ladislav Kočan, Håkan Alfredson,
Rudolf Sudzina, Simona Rapčanová,
Miroslav Buriánek, Pavol Török
- Оценка качества компрессий грудной клетки,
проводимых медицинскими работниками
в симулированных условиях
Е. А. Боева, Д. О. Старостин, М. А. Милованова,
В. В. Антонова, Д. Ч. Каргин, С. Н. Абдусаламов 37
- Assessment of the Quality of Chest Compressions
Performed by Health-Care Workers
Under Simulated Conditions
Ekaterina A. Boeva, Daniil O. Starostin,
Marina A. Milovanova, Victoria V. Antonova,
Diego Ch. Kargin, Sergei N. Abdusalamov

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- Влияние гемодилюции *in vitro*
и *in vivo* на систему гемостаза
А. А. Кинзерский, В. Т. Долгих,
М. С. Коржук, Д. А. Кинзерская,
С. В. Романенко 48
- Effect of the *in vitro* and *in vivo* Hemodilution
on the Hemostatic System
Alexandr A. Kinzersky, Vladimir T. Dolgikh,
Mikhail S. Korzhuk, Daria A. Kinzerskaya,
Semyon V. Romanenko

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Современные подходы
к терапии травматического шока (обзор)
Д. А. Остапченко, А. И. Гутников,
Л. А. Давыдова 65
- Current Approaches to the Treatment
of Traumatic Shock (Review)
Dmitry A. Ostapchenko, Alexey I. Gutnikov,
Lyubov A. Davydova

Активность системы негативной регуляции Т-клеточного ответа PD-1/PD-L1/PD-L2 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1

А. В. Малярчиков*, К. Г. Шаповалов, С. А. Лукьянов, П. П. Терешков, Л. С. Казанцева

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России,
Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39А

Activity of Negative Regulation of the PD-1/PD-L1/PD-L2 T-Cell Response System in Patients with Pneumonia and Influenza A (H1N1)

Andrey V. Malyarchikov*, Konstantin G. Shapovalov, Sergey A. Lukyanov,
Pavel P. Tereshkov, Lyudmila S. Kazantseva

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia,
39a Gorky Str., 672000 Chita, Russia

Для цитирования: А. В. Малярчиков, К. Г. Шаповалов, С. А. Лукьянов, П. П. Терешков, Л. С. Казанцева. Активность системы негативной регуляции Т-клеточного ответа PD-1/PD-L1/PD-L2 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-4-11> [На русск. и англ.]

For citation: Andrey V. Malyarchikov, Konstantin G. Shapovalov, Sergey A. Lukyanov, Pavel P. Tereshkov, Lyudmila S. Kazantseva. Activity of Negative Regulation of the PD-1/PD-L1/PD-L2 T-Cell Response System in Patients with Pneumonia and Influenza A (H1N1). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (4): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-4-11> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Системное воспаление является неотъемлемой патофизиологической составляющей многих критических состояний. В основе системного воспалительного ответа лежит каскад взаимодействий, приводящий к гиперцитокинемии, и, как следствие, к полиорганной недостаточности, которая является одной из основных причин летальности в отделениях интенсивной терапии.

Цель работы. Оценить активность системы негативной регуляции Т-клеточного ответа, определив плазменную концентрацию молекул PD-1, PD-L1 и PD-L2 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 — с нетяжелой пневмонией. Методом проточной цитофлуориметрии определяли плазменную концентрацию молекул PD-1, PD-L1, PD-L2.

Результаты. Установили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 плазменная концентрация рецептора PD-1 повышалась в 4,6 раза, при этом концентрация его лигандов PD-L1 и PD-L2 увеличивалась в 10,6 и в 2,2 раза, соответственно.

Заключение. Статистически значимое увеличение концентрации PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 свидетельствует о вовлечении в каскад иммунологических реакций системы негативной регуляции Т-клеточного ответа и ассоциировано с тяжестью состояния. Возможная коррекция иммунных реакций, реализуемых через комплекс PD-1/PD-L1/PD-L2 у пациентов в критическом состоянии — это перспективное научное направление.

Ключевые слова: PD-1; PD-L1; PD-L2; грипп А/Н1N1; пневмония

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Systemic inflammation is an integral pathophysiological component of many critical illnesses. The systemic inflammatory response is based on a cascade of interactions leading to hypercytokinemia and, as a consequence, multiple organ failure, which is one of the main causes of mortality in intensive care units.

Aim of the study. To evaluate the activity of the negative regulation system of T-cell response by determining the plasma levels of PD-1, PD-L1 and PD-L2 molecules in pneumonia patients with influenza A (H1N1).

Materials and methods. 85 patients with pneumonia and underlying influenza A (H1N1) were examined. Among them there were 30 patients with severe pneumonia, and 55 patients with non-severe pneumonia. Plasma levels of PD-1, PD-L1, PD-L2 molecules was determined by flow cytometry method.

Адрес для корреспонденции:

Андрей Викторович Малярчиков*
E-mail: malyarchikov@bk.ru

Correspondence to:

Andrey V. Malyarchikov*
E-mail: malyarchikov@bk.ru

Results. In patients with severe pneumonia and underlying influenza A (H1N1), the plasma level of PD-1 receptor increased 4.6-fold, while the concentration of its ligands PD-L1 and PD-L2 increased 10.6 and 2.2-fold, respectively.

Conclusion. Significant increase in levels of PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2 in patients with pneumonia and underlying influenza A (H1N1) indicates the involvement of negative regulation system of T-cell response in the cascade of immunological reactions and is associated with the severe disease. Possible correction of immune reactions realized through PD-1/PD-L1/PD-L2 complex in critically ill patients is a promising research avenue.

Keywords: PD-1; PD-L1; PD-L2; influenza A (H1N1); pneumonia

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-4-4-11

Введение

Системное воспаление является неотъемлемой патофизиологической составляющей многих критических состояний. Как известно, в основе системного воспалительного ответа лежит каскад взаимодействий, приводящий к гиперцитокинемии, что влечет за собой развитие про- и противовоспалительных реакций [1, 2]. Современные подходы и методы интенсивной терапии позволяют пациентам в критическом состоянии преодолевать период преобладания гиперовоспалительных реакций с дальнейшим переходом в фазу иммуносупрессии [1, 3]. Один из путей регуляции иммунного ответа активируется посредством связывания рецептора PD-1 с лигандом PD-L1/PD-L2. Programmed cell death-1 (PD-1) — ко-ингибирующий рецептор из системы негативной регуляции Т-клеточного ответа [3–5]. Ключевым механизмом иммуносупрессии является ингибирующее влияние PD-1 на Т-клетки, что приводит к их истощению, что очень схоже с преждевременным клеточным старением, так как и стареющие, и истощенные Т-лимфоциты не экспрессируют белок CD28, из-за чего теряют способность к антигенной активации и не способны синтезировать цитокины [3, 5, 6]. Кроме того, взаимодействие PD-1 с лигандом PD-L1 способствует дифференцировке CD4+Т-клеток в регуляторные FOXP3+ клетки, что оказывает влияние на продолжительность и силу иммунного ответа [3]. Иммуносупрессивная активность PD-1 связана также с ингибирующим воздействием на киназы, вовлеченные в активацию Т-клеток через фосфатазы SHP-1 и SHP-2, ингибируя, таким образом, путь Т-клеточного рецептора (TCR) PI3K/AKT [5, 7, 8]. Молекула PD-L1 является лигандом для двух рецепторов — B7-1 (CD80) и PD-1 (CD279), экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, эндотелиальных, гемопоэтических и эпителиальных клетках [9]. Фактор PD-L2, относится к семейству белков B7, ограниченно экспрессируется на дендрит-

Introduction

Systemic inflammation is an integral pathophysiological component of many critical illnesses. The systemic inflammatory response is based on a cascade of interactions leading to hypercytokinemia, which entails the development of pro- and anti-inflammatory reactions [1, 2]. Modern approaches and methods of intensive therapy allow critically ill patients to overcome the period of predominant hyperinflammation and further transition to immunosuppression [1, 3]. One of the ways of immune response regulation includes activation of PD-1 receptor binding to PD-L1/PD-L2 ligand. Programmed cell death-1 (PD-1) is a co-inhibitory receptor, a component of the negative regulation of T-cell response system [3–5]. PD-L1/PD-L2 — PD1 interactions represent the key mechanism of immunosuppression. The inhibitory effect of PD-1 on T cells results in their exhaustion, similarly to premature cellular senescence. Both senescent and exhausted T cells do not express the CD28 protein, which is invaluable for antigenic activation of cells and production of cytokines [3, 5, 6]. In addition, the interaction of PD-1 with the PD-L1 ligand promotes the differentiation of CD4+ T cells into regulatory FOXP3+ cells, which affects the duration and strength of the immune response [3]. The immunosuppressive activity of PD-1 is also associated with an inhibitory effect on kinases involved in T-cell activation via SHP-1 and SHP-2 phosphatases, thus inhibiting the T-cell receptor (TCR)-linked PI3K/AKT pathway [5, 7, 8]. The PD-L1 molecule is a ligand for two receptors, B7-1 (CD80) and PD-1 (CD279), and is expressed on T- and B-lymphocytes, macrophages, dendritic cells, endothelial, hematopoietic and epithelial cells [9]. Factor PD-L2, a member of the B7 protein family, has a limited expression on dendritic cells and activated macrophages, and binds mainly to the PD-1 receptor. The PD-1 receptor is known to play a key role in the regulation of reactions in autoimmunity, tumor immunity, transplant immunity, and immunopathology [3, 4, 6, 9]. Studying the role of the PD-1 receptor system in the development of immunosuppression in various non-neoplastic con-

ных клетках и активированных макрофагах и связывается, главным образом, с PD-1 рецептором. Известно, что рецептор PD-1 играет одну из ключевых ролей в регуляции аутоиммунных реакций опухолевого иммунитета, трансплантационного иммунитета, иммунопатологии [3, 4, 6, 9]. Интерес представляет изучение роли системы PD-1 рецептора в развитии иммуносупрессии при различной неонкологической патологии у пациентов в критическом состоянии, а также поиск возможных путей коррекции данного состояния. Кроме того, молекулы PD-1/PD-L1 рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров [10–12].

Цель исследования — оценить активность системы негативной регуляции Т-клеточного ответа у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Материал и методы

Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 — с нетяжелой пневмонией. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 в 2019 г. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Возраст пациентов составил 48 ± 15 лет. Мужчины составляли 47,8%, а женщины — 52,2%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали из 15 здоровых доноров. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»).

Стандартная схема терапии включала: Озелтамивир 75 мг 1 т 2 раза в сутки; антибактериальную терапию: при нетяжелом течении — цефалоспорины III поколения (Цефтриаксон/Цефотоксим) 2,0–3,0 г/сутки; при тяжелом течении — комбинацию ингибитор-защищенного пенициллина/цефалоспорины (Амоксициллин/клавуланат 3,6 г/сутки либо Цефоперазон/сульбактам 4,0–6,0 г/сутки) с респираторным фторхинолоном (Левифлоксацин 0,5–1,0 г в сутки/Моксифлоксацин 0,4 г/сутки); инфузионная терапия сбалансированными изотоническими кристаллоидными растворами, антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами в профилактической дозе, при тяжелом течении — контролируемая оксигенотерапия/респираторная поддержка с подбором режима и параметров вентиляции.

Методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор

ditions in critically ill patients and searching for possible ways to correct these conditions appears particularly interesting. In addition, PD-1/PD-L1 molecules are considered to be potential biomarkers [10–12].

The aim of the study — to examine the activity of system of negative regulation of T-cell response in pneumonia patients with the underlying influenza A (H1N1).

Materials and Methods

85 patients with pneumonia and underlying influenza A (H1N1) were examined. Among them there were 30 patients with severe pneumonia, 55 patients with non-severe pneumonia. The patients were hospitalized during the period of increased influenza A (H1N1) activity in 2019. The study was conducted in compliance with the principles of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013) and was approved by the local ethical committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Chita State Medical Academy» of the Russian Ministry of Health. The age of the patients was 48 ± 15 years. Males comprised 47.8% and females constituted 52.2% of participants. The exclusion criteria were unstable hemodynamic parameters, BMI > 30, diabetes mellitus, HIV, tuberculosis, neoplastic conditions. Fifteen healthy donors comprised the control group. The diagnosis of influenza A (H1N1) was confirmed by a positive PCR assay. To assess the pneumonia severity, CURB/CRB-65, SMART-COP scores, as well as Federal clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on community-acquired pneumonia in adults (2019) and IDSA/ATS criteria (if one «major» or three «minor» criteria were present, pneumonia was considered as «severe») were used.

The standard therapy regimen included antiviral Oseltamivir 75 mg 1 tablet 2 times a day. Antibacterial therapy including 3rd generation cephalosporin (Ceftriaxone/Cefotaxim 2.0–3.0 g/day) in mild cases or a combination of penicillin (cephalosporin) with a beta-lactamase inhibitor (Amoxicillin/clavulanate 3.6 g/day or Cefoperazone/Sulbactam 4.0–6.0 g/day) with a respiratory fluoroquinolone (Levofloxacin 0.5–1.0 g/day or Moxifloxacin 0.4 g/day) was administered as a part of standard therapy. Fluid therapy with balanced isotonic crystalloid solutions, anticoagulation therapy with low molecular weight heparin in a prophylactic dose, and controlled oxygen therapy / respiratory support with adjusting mode and parameters of ventilation were also used.

The plasma levels of PD-1, PD-L1, and PD-L2 molecules were determined by flow cytometry on a Beckman Coulter analyzer (USA) using a LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 multiplex assay kit by Biolegend (USA). Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and Statistica 10 software. The data were presented as median (*Me*) and interquartile range (*Q1* and *Q3*). Normality of data distribution was assessed using Shapiro–Wilk test. To assess significance of differences between the study groups we used Kruskal–Wallis test and Mann–Whitney test for pairwise comparison of the groups, using Bonferroni correction for *P*-value estimation.

Концентрация исследуемых параметров у больных пневмониями на фоне гриппа A/H1N1 (*Me* (*Q1*; *Q3*)).
The levels of studied parameters in patients with pneumonia and underlying influenza A (H1N1) (*Me* (*Q1*; *Q3*)).

Parameter	Values, pg/ml		
	Control, <i>n</i> =15	Patients with non-severe pneumonia, <i>n</i> =55	Patients with severe pneumonia, <i>n</i> =30
PD-1	5.69 (4.21; 7.05)	13.37 (3.46; 36.19) <i>P</i> =0.03	26.43 (10.11; 78.08) <i>P</i> <0.001; <i>P_I</i> =0.02
PD-L1	9.87 (6.84; 12.20)	66.02 (36.24; 117.58) <i>P</i> <0.001	105.18 (50.34; 273.47) <i>P</i> <0.001; <i>P_I</i> =0.008
PD-L2	6658.00 (4891.50; 8064.00)	15038.50 (11957.25; 18335.50) <i>P</i> <0.001	14854.50 (10961.50; 18331.50) <i>P</i> <0.001; <i>P_I</i> =0.53

Note. *P* — significance of differences compared with the healthy controls; *P_I* — significance of differences between the group of patients with non-severe pneumonia and the group of patients with severe pneumonia.

Примечание. Values — значения; patients with non-severe/severe pneumonia — пациенты с нетяжелой/тяжелой пневмонией. *p* — статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми; *p_I* — статистическая значимость различий между группой пациентов с нетяжелой пневмонией и группой пациентов с тяжелой пневмонией.

для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 фирмы Biolegend (США), определяли концентрацию молекул PD-1, PD-L1, PD-L2 в плазме. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Данные представили в виде медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (*Q1* и *Q3*). Оценку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела-Уоллиса, а также критерий Манна-Уитни, при попарном сравнении групп, с применением поправки Бонферрони при оценке значения *p*.

Результаты и обсуждение

При исследовании иммунной контрольной точки PD-1 установили, что у больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация PD-1 увеличивалась в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой и составляла 13,37 (3,46; 36,19) пг/мл (*p*=0,03). Выявили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация PD-1 увеличивалась в 4,6 раза (*p*<0,001) по сравнению с контрольной группой и составляла 26,43 (10,11; 78,08) пг/мл (табл.). При этом, у больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация PD-1 оказалась в 1,9 раза ниже относительно пациентов с тяжелой пневмонией (*p*=0,02).

При исследовании лиганда иммунной контрольной точки PD-1 — PD-L1 установили, что у больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 содержание PD-L1 было выше в 6,6 раза по сравнению со здоровыми и составляло 66,02 (36,24; 117,58) пг/мл (*p*<0,001). Оказалось, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация PD-L1 увеличивалась в 10,6 раза (*p*<0,001) и составляла 105,18 (50,34; 273,47) пг/мл (табл.). Также выявили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация PD-L1 увеличивалась в 1,6 раза относительно больных нетяжелой пневмонией (*p*=0,008).

Results and Discussion

When studying the immune checkpoint PD-1 we found that in patients with non-severe pneumonia with underlying influenza A (H1N1) the PD-1 concentration increased 2,3-fold compared to the control group and was 13,37 (3,46; 36,19) pg/ml (*P*=0,03). Patients with severe pneumonia and underlying influenza A (H1N1) showed a 4.6-fold (*P*<0.001) increase in PD-1 concentration compared to the control group, amounting to 26.43 (10.11; 78.08) pg/ml (table). At the same time, PD-1 concentration was 1.9 times lower in patients with non-severe pneumonia and influenza A (H1N1) compared to patients with severe pneumonia (*P*=0.02).

While studying the PD-1 immune checkpoint ligand, PD-L1, we found that in patients with non-severe pneumonia and influenza A (H1N1), PD-L1 level was 6.6 times higher compared to the healthy controls and was 66.02 (36.24; 117.58) pg/ml (*P*<0.001). In patients with severe pneumonia and influenza A (H1N1), the PD-L1 level increased 10.6-fold (*P*<0.001) and was 105.18 (50.34; 273.47) pg/ml (table). We also found that patients with severe pneumonia with underlying influenza A (H1N1) had a 1.6-fold increase in PD-L1 level vs the patients with non-severe pneumonia (*P*=0.008).

Quantification of the PD-1-PD-L2 immune checkpoint ligand revealed that in patients with non-severe pneumonia and underlying influenza A (H1N1) the PD-L2 level increased 2.2-fold compared to the healthy controls and was 15,038.50 (11,957.25; 18,335.50) pg/ml (*P*<0.001). We found that in patients with severe pneumonia and underlying influenza A (H1N1) the PD-L2 concentration increased 2.2-fold compared to the healthy controls and was 14,854.50 (10,961.50; 18,331.50) pg/ml (*P*<0.001) (Table). At the same time, no differences in PD-L2 level between patients with severe and non-severe pneumonia with underlying influenza A (H1N1) were found (*P*=0.53).

При количественном определении лиганда иммунной контрольной точки PD-1 — PD-L2 выявили, что у больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 содержание PD-L2 увеличивалось в 2,2 раза относительно здоровых и составляло 15038,50 (11957,25; 18335,50) пг/мл ($p < 0,001$). Установили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 концентрация PD-L2 увеличивалась в 2,2 раза относительно здоровых и составляла 14854,50 (10961,50; 18331,50) пг/мл ($p < 0,001$) (табл.). При этом различий в концентрации PD-L2 у больных тяжелой и нетяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 не выявили ($p = 0,53$).

С момента первой формулировки определения синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), а также компенсаторного противовоспалительного синдрома (CARS) R. Bone прошло, практически, три десятилетия. За этот период накоплен большой опыт как в изучении патогенеза, так и в интенсивной терапии критических состояний [1, 2]. Кроме того, достижения молекулярной биологии, молекулярной генетики, иммунологии, патологической физиологии сделали взгляд на проблему органной дисфункции значительно шире. Раскрыты различные механизмы влияния на макроорганизм систем рецепторов, участвующих в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, вследствие повреждения или инфекции [1, 13, 14]. Одной из таких систем является система негативной регуляции Т-клеточных ответов, рецептора PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 [3, 9, 15, 16]. Роль PD-1 на клинической модели сепсиса впервые описана X. Huang и коллегами. Так, у нокаутных по PD-1 мышей исследователями продемонстрированы увеличение выживаемости, улучшение бактериального клиренса и умеренное органное повреждение на 7-е сутки, причем не было зафиксировано ни одного летального исхода в течение первых 4-х суток. Исследование подтвердило, что дефицит PD-1 способствует эффективной защите мышей от раннего летального исхода при сепсисе [3, 17]. Увеличение выживаемости при сепсисе также наблюдалось у мышей, дефицитных по PD-L1 [3, 7]. Кроме того, показано увеличение уровня экспрессии PD-1 CD4+ и CD8+ Т-клетками и PD-L1 моноцитами у септических пациентов [16–20]. Другая группа исследователей наблюдала увеличение экспрессии рецептора PD-1 CD4+ Т-клетками и уменьшение разнообразия Т-клеточного рецептора у пациентов на ранних стадиях септического шока [3, 20, 21].

Мы зафиксировали статистически значимое увеличение концентрации PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 у больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1, ассоциированное с

Almost three decades have passed since the first definition of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the compensatory anti-inflammatory syndrome (CARS) was formulated by R. Bone. During this period a lot of experience has been accumulated both in the study of pathogenesis and intensive therapy of critical conditions [1, 2]. In addition, advances in molecular biology, molecular genetics, immunology, pathological physiology have led to a much broader view of the problem of organ dysfunction. Various mechanisms of effects of receptor systems participating in the innate and adaptive immunity reactions caused by damage or infection have been uncovered [1, 13, 14]. One such system is the negative regulation of T-cell responses, the PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 [3, 9, 15, 16]. The role of PD-1 in a clinical model of sepsis was first described by X. Huang and colleagues. Thus, in PD-1 knockout mice, the researchers demonstrated increased survival, improved bacterial clearance and moderate organ damage by day 7, and no deaths were reported during the first 4 days. The study confirmed that PD-1 deficiency contributes to the effective protection of mice against early mortality in sepsis [3, 17]. Increased survival in sepsis was also observed in PD-L1-deficient mice [3, 7]. In addition, increased levels of PD-1 expression by CD4+ and CD8+ T cells and PD-L1 monocytes in septic patients have been shown [16–20]. Another group of investigators observed an increase in PD-1 receptor expression by CD4+ T cells and a decrease in T-cell receptor diversity in patients in the early stages of septic shock [3, 20, 21].

We observed significant increase in the levels of PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2 in patients with pneumonia with underlying influenza A (H1N1), associated with the severity of disease. The increase of PD-1 concentration, in our opinion, reflects the involvement of negative immunological regulators in the systemic inflammatory response with the initiation of a compensatory anti-inflammatory response, when immunosuppression is not yet pronounced, however, active mechanisms are included in the process, which fits into the concept of systemic inflammation according to R. Bone. In addition, a marked increase in PD-L1 ligand level, especially in patients with severe pneumonia, indicates the activation of inhibitory co-stimulatory molecules, since PD-L1 is the ligand of two receptors, B7-1 and PD-1 [9, 22, 23]. At the same time, an increase in the concentration of PD-L2, which is a PD-1 ligand, may indicate the transition of the immune reaction cascade to the anti-inflammatory phase [5, 6, 9].

Currently, the immunological cascade of pro- and anti-inflammatory reactions is studied in detail in critically ill patients with severe and extremely severe COVID-19 [24, 25]. This allows to identify in-

тяжестью состояния. Увеличение концентрации PD-1, на наш взгляд, отражает вовлечение в процесс системного воспалительного ответа негативных иммунологических регуляторов с инициацией компенсаторного противовоспалительного ответа, когда иммуносупрессия еще не выражена, однако активные механизмы включаются в процесс, что вписывается в концепцию системного воспаления R. Bone. Кроме того, выраженное увеличение концентрации лиганда PD-L1, особенно у пациентов с тяжелой пневмонией, свидетельствует об активации ингибирующих ко-стимулирующих молекул, поскольку PD-L1 является лигандом двух рецепторов — B7-1 и PD-1 [9, 22, 23]. При этом увеличение концентрации PD-L2, являющегося лигандом PD-1, может свидетельствовать о переходе каскада иммунных реакций в противовоспалительную фазу [5, 6, 9].

На сегодняшний день клинически иммунологический каскад про- и противовоспалительных реакций подробно изучается на модели пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, находящихся в критическом состоянии [24, 25]. Это обстоятельство позволяет определять показания и эффективно применять на практике генно-инженерные лекарственные средства — ингибиторы янускиназы и цитокиновых рецепторов, антицитокиновые препараты, блокируя дисрегуляцию иммунной системы, способствуя улучшению результатов лечения и снижению летальности у пациентов, находящихся в критическом состоянии [25–28]. Комплекс рецептора PD-1 с лигандами PD-L1/PD-L2, как мишень для фармакологического воздействия используется при комплексном лечении различной онкопатологии [15, 29]. Однако, имеются данные, свидетельствующие об эффективности применения моноклональных антител для PD-L1 (Атезолизумаб), снижающего иммуносупрессию на модели сепсиса мышей. Исследователи отмечают снижение скорости апоптоза Т-лимфоцитов и увеличение выживаемости [17].

Литература

1. Гусев Е. Ю., Черешнев В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012; 1–2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-i-patofiziologicheskie-mehanizmy-sistemnogo-vospaleniya> (дата обращения: 02.04.2021)
2. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovyy-otvet-i-drugie-otlichitelnye-osobennosti-kriticheskikh-faz-sistemnogo-vospaleniya-pri-sepsise> (дата обращения: 02.04.2021)
3. Ханова М.Ю., Григорьев Е.В. Роль рецепторов PD-1 и PD-L1 в развитии системного воспалительного ответа и методы иммуноадьювантной терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23 (3): 76–83. DOI: 10.21688/1681-3472-2019-3-76-83
4. Huang X., Venet F., Wang Y.L., Lepape A., Yuan Z., Chen Y., Swan R., Kherouf H., Monneret G., Chung C.S., Ayala A. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and

indications for effective clinical use the genetically engineered drugs such as Janus kinase, cytokine receptor inhibitors and anti-cytokine drugs, which block immune dysregulation and contribute to improved treatment outcomes and decreased mortality in critically ill patients [25–28]. The PD-1 receptor complex and PD-L1/PD-L2 ligands are established targets for pharmacological drugs employed in comprehensive treatment of various neoplastic diseases [15, 29]. However, there is evidence that monoclonal antibodies against PD-L1 (Atezolizumab) are effective in reducing immunosuppression in a mouse model of sepsis. Researchers have noted a decrease in the rate of T-lymphocyte apoptosis and an increase in survival [17].

Conclusion

A significant increase in the concentration of PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2 in plasma from patients with influenza A (H1N1) pneumonia is associated with the severity of disease and demonstrates the involvement of negative regulation of T-cell responses in cascade of immunological reactions.

The correction of immune reactions controlled by PD-1, PD-L1, PD-L2 molecules using monoclonal antibodies could be a promising approach towards developing new treatment modalities for critically ill patients.

Заключение

Значимое увеличение концентрации PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 в плазме у пациентов пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1 ассоциируется с тяжестью состояния и свидетельствует о вовлечении в каскад иммунологических реакций системы негативной регуляции Т-клеточного ответа.

Коррекция иммунных реакций, контролируемых молекулами PD-1, PD-L1, PD-L2, с помощью моноклональных антител является перспективным научным направлением, направленным на разработку новых методов лечения пациентов в критических состояниях.

References

1. Gusev E. Yu., Chereshev V.A. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2012; 1–2 [In Russ.]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-i-patofiziologicheskie-mehanizmy-sistemnogo-vospaleniya> (date of access: 04/02/2021)
2. Gusev E. Yu., Zotova N.V., Lazareva M.A. Cytokine response and other distinctive features of critical phases of systemic inflammation in sepsis. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2014; 2 [In Russ.]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovyy-otvet-i-drugie-otlichitelnye-osobennosti-kriticheskikh-faz-sistemnogo-vospaleniya-pri-sepsise> (date of access: 04/02/2021)
3. Khanova M. Yu., Grigoryev E. V. Roles of PD-1 and PD-L1 receptors in the development of systemic inflammatory response and immunoadjuvant therapy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019; 23 (3): 76–83. [In Russ.] DOI: 10.21688/1681-3472-2019-3-76-83
4. Huang X., Venet F., Wang Y.L., Lepape A., Yuan Z., Chen Y., Swan R., Kherouf H., Monneret G., Chung C.S., Ayala A. PD-1 expression by

- the innate inflammatory response to sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (15): 6303–8. PMID: 19332785. DOI: 10.1073/pnas.0809422106
5. Qin W, Hu L, Zhang X, Jiang S, Li J, Zhang Z, Wang X. The Diverse Function of PD-1/PD-L Pathway Beyond Cancer. *Front Immunol*. 2019; 10: 2298. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02298. PMID: 31636634; PMCID: PMC6787287
6. Jubel J.M., Barbati Z.R., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. The Role of PD-1 in Acute and Chronic Infection. *Front Immunol*. 2020; 11: 487. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00487. PMID: 32265932; PMCID: PMC7105608
7. Саяпина М.С. Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности. *Злокачественные опухоли*. 2017; (2): 94–99. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-94-99
8. Zitvogel L., Kroemer G. Targeting PD-1 / PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *OncolImmunology*. 2012; 1 (8): 1223–1225. PMID: 23243584 PMCID: PMC3518493 DOI: 10.4161/onci.21335
9. Ключакина Ю.И., Соколова З.А., Барышников М.А. Роль рецептора PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия*. 2017; 4 (1): 49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684
10. Wilson J.K., Zhao Y., Singer M., Spencer J., Shankar-Hari M. Lymphocyte subset expression and serum concentrations of PD-1/PD-L1 in sepsis pilot study. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 95. DOI: 10.1186/s13054-018-2020-2
11. Yu X., Pan Y., Fei Q., Lin X., Chen Z., Huang H. Serum soluble PD-1 plays a role in predicting infection complications in patients with acute pancreatitis. *Immun Inflamm Dis*. 2021; 9 (1): 310–318. Epub 2021 Jan 8. DOI: 10.1002/iid3.394. PMID: 33417300; PMCID: PMC7860599
12. Zhao Y., Jia Y., Li C., Shao R., Fang Y. Predictive Value of Soluble Programmed Death-1 for Severe Sepsis and Septic Shock During the First Week in an Intensive Care Unit. *Shock*. 2019; 51 (3): 289–297. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001171. PMID: 29702526
13. Терехов И.В., Хадартцев А.А., Бондарь С.С., Воеводин А.А. Экспрессия toll- и nod-подобных рецепторов, уровень в мононуклеарных клетках цельной крови регуляторных факторов противовирусной защиты и продукция интерферона под влиянием низкочастотного микроволнового излучения частотой 1 ГГц. Вестник новых медицинских технологий. *Электронное издание*. 2016; 3: 2–22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf> (дата обращения: 17.09.2016). DOI: 12737/21557
14. Wang H., Wei Y., Zeng Y., Qin Y., Xiong B., Qin G., Li J., Hu D., Qiu X., Sooranna S.R., Pinhu L. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *BMC Medical Genetics*. 2014; 15: 123. PMID: 25394369 PMCID: PMC4411696 DOI: 10.1186/s12881-014-0123-4
15. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Сафронова В.М., Кокосадзе Н.В., Халмурзаев О.А., Камолов Б.Ш., Любченко Л.Н. Прогностическое значение PD-L1-статуса опухоли у больных метастатическим раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2019; 15 (1): 57–65. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-57-65
16. Boomer J.S., To K., Chang K.C., Takasu O., Osborne D.F., Walton A.H., Bricker T.L., Jarman S.D. 2nd, Kreisel D., Krupnick A.S., Srivastava A., Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011; 350: 17–37. DOI: 10.1007/82_2010_116. PMID: 21061197
17. Chen J., Chen R., Huang S., Zu B., Zhang S. Atezolizumab alleviates the immunosuppression induced by PD-L1-positive neutrophils and improves the survival of mice during sepsis. *Mol Med Rep*. 2021; 23 (2): 1. DOI: 10.3892/mmr.2020.11783. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33655320; PMCID: PMC7751480
18. Li J., Tang Z., Xie M., Hang C., Yu Y., Li C. Association between elevation of plasma biomarkers and monocyte dysfunction and their combination in predicting sepsis: An observational single-centre cohort study. *Innate Immun*. 2020; 26 (6): 514–527. DOI: 10.1177/1753425920926602. Epub 2020 May 26. PMID: 32456597; PMCID: PMC7491234
19. Shao R., Fang Y., Yu H., Zhao L., Jiang Z., Li C.S. Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3–4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 124. PMID: 27156867. DOI: 10.1186/s13054-016-1301-x
20. Tomino A., Tsuda M., Aoki R., Kajita Y., Hashiba M., Terajima T., Kano H., Takeyama N. Increased PD-1 expression and altered T cell repertoire diversity predict mortality in patients with septic shock: a preliminary study. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0169653. PMID: 28072859. DOI: 10.1371/journal.pone.0169653
21. Swanson P.E., Green J.M., Hotchkiss R.S. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011; 306 (23): 2594–2605. PMID: 22187279. DOI: 10.1001/jama.2011.1829
22. Chang K., Svabek C., Vazquez-Guillamet C., Sato B., Rasche D., Wilson S., Robbins P., Ulbrandt N., Suzich J.A., Green J., Patera A.C., Blair W., Krishnan S., Hotchkiss R. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care*. 2014; 18 (1): R3. PMID: 24387680. DOI: 10.1186/cc13176
23. Huang X., Chen Y., Chung C.S., Yuan Z., Monaghan S.F., Wang F., Ayala A. Identification of B7-H1 as a novel mediator of the innate macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (15): 6303–8. PMID: 19332785. DOI: 10.1073/pnas.0809422106
5. Qin W, Hu L, Zhang X, Jiang S, Li J, Zhang Z, Wang X. The Diverse Function of PD-1/PD-L Pathway Beyond Cancer. *Front Immunol*. 2019; 10: 2298. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02298. PMID: 31636634; PMCID: PMC6787287
6. Jubel J.M., Barbati Z.R., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. The Role of PD-1 in Acute and Chronic Infection. *Front Immunol*. 2020; 11: 487. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00487. PMID: 32265932; PMCID: PMC7105608
7. Sayapina M.S. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Malignant tumours*. 2017; (2): 94–99. [In Russ.] DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-94-99
8. Zitvogel L., Kroemer G. Targeting PD-1 / PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *OncolImmunology*. 2012; 1 (8): 1223–1225. PMID: 23243584 PMCID: PMC3518493 DOI: 10.4161/onci.21335
9. Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD1 Receptor and its Ligands PD-L1 and PD-L2 in Cancer Immunotherapy. *Oncopediatria*. 2017; 4 (1): 49–55. [In Russ.]. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684
10. Wilson J.K., Zhao Y., Singer M., Spencer J., Shankar-Hari M. Lymphocyte subset expression and serum concentrations of PD-1/PD-L1 in sepsis — pilot study. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 95. DOI: 10.1186/s13054-018-2020-2
11. Yu X., Pan Y., Fei Q., Lin X., Chen Z., Huang H. Serum soluble PD-1 plays a role in predicting infection complications in patients with acute pancreatitis. *Immun Inflamm Dis*. 2021; 9 (1): 310–318. Epub 2021 Jan 8. DOI: 10.1002/iid3.394. PMID: 33417300; PMCID: PMC7860599
12. Zhao Y., Jia Y., Li C., Shao R., Fang Y. Predictive Value of Soluble Programmed Death-1 for Severe Sepsis and Septic Shock During the First Week in an Intensive Care Unit. *Shock*. 2019; 51 (3): 289–297. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001171. PMID: 29702526
13. Terekhov I.V., Khadartsev A.A., Bondar S.S., Voevodin A.A. Expression The Toll- And Nod-Like Receptors, The Levels In Mononuclear Cells Whole Blood, Regulatory Factors Of Antiviral Defense And Interferon Production Product Under The Influence Of Low-Intensity Microwave Radiation With A Frequency Of 1 Ghz. *Journal of New Medical Technologies, eEdition*. 2016. No. 3. Publication 2-22. [In Russ.] URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf> (date accessed: 17.09.2016). DOI: 12737/21557
14. Wang H., Wei Y., Zeng Y., Qin Y., Xiong B., Qin G., Li J., Hu D., Qiu X., Sooranna S.R., Pinhu L. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *BMC Medical Genetics*. 2014; 15: 123. PMID: 25394369 PMCID: PMC4411696 DOI: 10.1186/s12881-014-0123-4
15. Matveev V.B., Kirichek A.A., Safronova V.M., Kokosadze N.V., Khammurzaev O.A., Kamolov B.Sh., Lyubchenko L.N. Prognostic value of PD-L1 tumor status in patients with metastatic prostate cancer. *Onkourologiya=Cancer Urology*. 2019; 15 (1): 57–65. [In Russ.]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-57-65
16. Boomer J.S., To K., Chang K.C., Takasu O., Osborne D.F., Walton A.H., Bricker T.L., Jarman S.D. 2nd, Kreisel D., Krupnick A.S., Srivastava A., Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011; 350: 17–37. DOI: 10.1007/82_2010_116. PMID: 21061197
17. Chen J., Chen R., Huang S., Zu B., Zhang S. Atezolizumab alleviates the immunosuppression induced by PD-L1-positive neutrophils and improves the survival of mice during sepsis. *Mol Med Rep*. 2021; 23 (2): 1. DOI: 10.3892/mmr.2020.11783. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33655320; PMCID: PMC7751480
18. Li J., Tang Z., Xie M., Hang C., Yu Y., Li C. Association between elevation of plasma biomarkers and monocyte dysfunction and their combination in predicting sepsis: An observational single-centre cohort study. *Innate Immun*. 2020; 26 (6): 514–527. DOI: 10.1177/1753425920926602. Epub 2020 May 26. PMID: 32456597; PMCID: PMC7491234
19. Shao R., Fang Y., Yu H., Zhao L., Jiang Z., Li C.S. Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3–4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 124. PMID: 27156867. DOI: 10.1186/s13054-016-1301-x
20. Tomino A., Tsuda M., Aoki R., Kajita Y., Hashiba M., Terajima T., Kano H., Takeyama N. Increased PD-1 expression and altered T cell repertoire diversity predict mortality in patients with septic shock: a preliminary study. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0169653. PMID: 28072859. DOI: 10.1371/journal.pone.0169653
21. Swanson P.E., Green J.M., Hotchkiss R.S. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011; 306 (23): 2594–2605. PMID: 22187279. DOI: 10.1001/jama.2011.1829
22. Chang K., Svabek C., Vazquez-Guillamet C., Sato B., Rasche D., Wilson S., Robbins P., Ulbrandt N., Suzich J.A., Green J., Patera A.C., Blair W., Krishnan S., Hotchkiss R. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care*. 2014; 18 (1): R3. PMID: 24387680. DOI: 10.1186/cc13176

- immune/proinflammatory response as well as a possible myeloid cell prognostic biomarker in sepsis. *J Immunol.* 2014; 192 (3): 1091–1099. PMID: 24379123. DOI: 10.4049/jimmunol.1302252
24. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/669/original/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0_COVID-19_v10.pdf
 25. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет.* 2020; 10 (3): 446–458.
 26. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 629–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644
 27. Сташків В.І., Зам'ятіна К.А., Шантаревич М.Ю., Нікітіна І.В., Кармазановський Г.Г., Ревішвілі А.Ш. КТ-семіотика пневмонії у пацієнтів з COVID-19, що лікуються тоцилізумабом: огляд зарубіжної літератури. *Медицинська візуалізація.* 2020; 24 (2): 96–97. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-2-96-97
 28. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020; 8 (3): 160–162. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162
 29. Андрусова Н.Н., Колганова М.А., Алешина А.В., Шохин И.Е. PD-L1 как потенциальная мишень в противораковой терапии (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021; 10 (1): 31–36. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-31-36
 23. Huang X., Chen Y., Chung C.S., Yuan Z., Monaghan S.F., Wang F., Ayala A. Identification of B7-H1 as a novel mediator of the innate immune/proinflammatory response as well as a possible myeloid cell prognostic biomarker in sepsis. *J Immunol.* 2014; 192 (3): 1091–1099. PMID: 24379123. DOI: 10.4049/jimmunol.1302252
 24. Interim guidelines of the Ministry of Health of Russia «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19).» [In Russ.] https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/669/original/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0_COVID-19_v10.pdf
 25. Smirnov V.S., Totolyan A.A. Some possibilities of immunotherapy for coronavirus infection. *Infektsiya i immunitet= Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020; 10 (3): 446–458. [In Russ.]. DOI: 10.15789/2220-7619-SPO-1470
 26. Nasonov E.L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The Importance of IL-6 Inhibitors. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 629–644 [In Russ.]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644
 27. Stashkiw V.I., Zamyatina K.A., Shantarevich M.Yu., Nikitina I.V., Karmazanovsky G.G., Revishvili A.S. CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab: foreign literature review. *Meditsinskaya vizualizatsiya=Medical Visualization.* 2020; 24 (2): 96–97. [In Russ.]. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-2-96-97
 28. Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020; 8 (3): 160–162. [In Russ.]. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162
 29. Andrusova N.N., Kolganova M.A., Aleshina A.V., Shohin I.E. PD-L1 as a Potential Target in Cancer Therapy (Review). *Drug development & registration.* 2021; 10 (1): 31–36. [In Russ.] DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-31-36

Поступила 24.05.21

Received 24.05.21

Применение экстракорпоральных систем протезирования функций печени при острой декомпенсированной печеночной недостаточности

Равшан А. Ибадов¹, Еркинбек Л. Исмаилов², Сардор Х. Ибрагимов^{1*}

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова
Узбекистан, 100115, г. Ташкент, р-н Чиланзар, ул. Кичик Халка Йули, д. 10

² Институт последипломного образования Казахского национального медицинского университета
им. С. Д. Асфендиярова, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом скорой неотложной помощи
Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94

The Use of Extracorporeal Liver Support Systems In Acute Decompensated Liver Failure

Ravshan A. Ibadov¹, Yerkinbek L. Ismailov², Sardor Kh. Ibragimov^{1*}

1 V. Vakhidov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery,
10 Kichik Halka Yuli Str., Chilanazar district, 100115 Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Department of Anesthesiology and Reanimatology with a course of emergency care,
Institute for Postgraduate Education, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University,
94 Tole bi Str., 050012 Almaty, Kazakhstan

Для цитирования: Р.А. Ибадов, Е.Л. Исмаилов, С.Х. Ибрагимов. Применение экстракорпоральных систем протезирования функций печени при острой декомпенсированной печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 12–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-12-21> [На русск. и англ.]

For citation: Ravshan A. Ibadov, Yerkinbek L. Ismailov, Sardor Kh. Ibragimov. The Use of Extracorporeal Liver Support Systems in Acute Decompensated Liver Failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (4): 12–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-12-21> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: выявить эффективность систем экстракорпоральной поддержки печени у пациентов с острой печеночной недостаточностью различного генеза.

Материал и методы. В исследование включили 117 пациентов с острой печеночной недостаточностью различного генеза. Основную группу составили 71 пациент, которые получали комплексную интенсивную терапию, включая применение MARS-терапии и гемодиализа. В группу сравнения включили 46 пациентов, которым применены изолированно альбуминовый диализ — 24 пациента и гемодиализация — 22 пациента. Средний возраст пациентов составил 34±5,6 лет, большинство (56,4%) были мужчины. Динамическую оценку тяжести состояния пациентов проводили по оценочным шкалам Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) и Model for End-Stage Liver Disease (MELD).

Результаты. Более существенное снижение показателей по шкалам SOFA и MELD отмечено уже к 10 суткам интенсивной терапии в основной группе при последовательном использовании методов экстракорпоральной детоксикации печени по шкале SOFA — до 2,7±0,2 против 8,3±0,5 баллов ($p=0,021$) и MELD — до 16,7±0,4 против 23,4±1,4 баллов ($p=0,023$). Применение комплексного подхода к экстракорпоральной детоксикации при острой декомпенсированной печеночной недостаточности позволило увеличить долю регресса полиорганной недостаточности с 51,2 до 74,6%, сократить летальность с 47,8 до 25,4% ($\chi^2=6,266$; $d_f=1$; $p=0,013$). При этом кумулятивная доля выживших в зависимости от типа осложнения в сроки до 30 суток составила при 88,4% — в основной группе и 69,0% — в группе сравнения ($\chi^2=4,164$; $d_f=1$; $p=0,042$).

Заключение. Комплексный подход к экстракорпоральной детоксикации имеет высокую эффективность, обеспечивая более существенное снижение баллов по шкалам SOFA и MELD, позволяет увеличить долю регресса полиорганной дисфункции и сократить летальность.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность; MARS-терапия; гемодиализация; плазмаферез; оценочные шкалы SOFA; MELD

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

The aim of the study: to evaluate the efficacy of extracorporeal liver support systems in patients with acute liver failure of various etiologies.

Адрес для корреспонденции:

Сардор Хамдамович Ибрагимов*
E-mail: dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Correspondence to:

Sardor Kh. Ibragimov*
E-mail: dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Material and methods. The study included 117 patients with acute liver failure of various etiologies. The main group consisted of 71 patients who received complex intensive therapy, including MARS-therapy and hemodiafiltration. The comparison group included 46 patients who received albumin dialysis (24 patients) and hemodiafiltration (22 patients) alone. The mean age of the patients was 34 ± 5.6 years, the majority (56.4%) were men. Dynamic assessment of patients' severity was performed using Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scales.

Results. A more significant reduction of SOFA and MELD scores was noted as early as by day 10 of intensive therapy in the main group with sequential use of extracorporeal liver detoxification methods — to 2.7 ± 0.2 vs. 8.3 ± 0.5 points ($P=0.021$) on SOFA and to 16.7 ± 0.4 vs. 23.4 ± 1.4 points ($P=0.023$) MELD scales. The use of a comprehensive approach to extracorporeal detoxification in acute decompensated liver failure increased the regression rate of multiple organ failure from 51.2 to 74.6% and reduced mortality from 47.8 to 25.4% ($\chi^2=6.266$; $d_f=1$; $P=0.013$). At the same time, the cumulative proportion of survivors depending on the type of complication within 30 days was 88.4% in the main group and 69.0% in the comparison group ($\chi^2=4.164$; $d_f=1$; $P=0.042$).

Conclusion. A comprehensive approach to extracorporeal detoxification is highly effective, providing a more significant reduction of SOFA and MELD scores, increasing the proportion of regression of multiple organ dysfunction and reducing mortality.

Key words: acute liver failure; MARS therapy; hemodiafiltration; plasmapheresis; SOFA score; MELD score

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-4-12-21

Введение

Острая печеночная недостаточность (ОПН), также известная как молниеносная печеночная недостаточность, характеризуется потерей функций 80–90% гепатоцитов, поражением многих систем органов и высоким уровнем летальности [1, 2]. В целом наиболее частые причины ОПН — это вирусы, лекарственные препараты и токсины [3].

Заболеваемость ОПН составляет приблизительно 5,5–6,2 человек на 1 миллион населения в год [4]. Показатели выживаемости пациентов с ОПН в стационаре без трансплантации печени составляют 35–48% [5].

Осложнения печеночной недостаточности могут включать печеночную энцефалопатию, отек мозга, сепсис, почечную недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения и дыхательную недостаточность [6–8]. За последние три десятилетия значимые достижения в области интенсивной терапии и неотложной трансплантации печени резко изменили ключевые особенности ОПН, с заметным падением частоты отека мозга и внутричерепной гипертензии [9, 10].

В настоящее время важную роль в комплексной интенсивной терапии ОПН играют методы искусственной поддержки функций печени, в частности, методы экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). Эффективность ЭКД определяется способностью элиминации связанных с альбумином гидрофобных субстанций, что позволяет ограничить объем повреждения гепатоцитов и обеспечить время для восстановления функций органа или выполнения трансплантации печени [11–16].

К современным методикам ЭКД, не включающим биологические компоненты, относят-

Introduction

Acute liver failure (ALF), also known as fulminant liver failure, is characterized by loss of function of 80–90% of hepatocytes, damage of many organ systems and high mortality rate [1, 2]. In general, the most common causes of ALF are viruses, drugs and toxins [3].

The incidence of ALF is approximately 5.5–6.2 per 1 million population per year [4]. In-hospital survival rates of patients with ALF without liver transplantation are 35–48% [5].

Complications of liver failure may include hepatic encephalopathy, cerebral edema, sepsis, renal failure, gastrointestinal bleeding, and respiratory failure [6–8]. Over the past three decades, significant advances in intensive care and emergency liver transplantation have dramatically changed the key features of ALF, with a remarkable drop in the frequency of cerebral edema and intracranial hypertension [9, 10].

Currently, the artificial liver support methods, in particular, extracorporeal detoxification (ECD) play an important role in the comprehensive intensive therapy of ALF. ECD effectiveness is based on the ability to eliminate albumin-related hydrophobic substances, which allows to limit the hepatocyte injury and ensures enough time to recover the functions of the organ or perform liver transplantation [11–16].

Modern ECD techniques that do not include biological components include high-volume plasma exchange, albumin dialysis (molecular adsorption recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD)) and fractionated plasma separation and adsorption systems (Prometheus) [17–19].

Experimental and early clinical results have been reported recently. The capacity of artificial

ся высокообъемный плазмообмен, альбуминовый диализ (молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (MARS) и single-pass albumin dialysis (SPAD) и системы разделения и адсорбции фракционированной плазмы (Prometheus) [17–19].

В последующие годы сообщалось об экспериментальных работах и ранних клинических применениях искусственных систем, которые могут, по крайней мере, частично замещать детоксикационную функцию печени. Была продемонстрирована их эффективность в коррекции измененных биохимических параметров. Однако, многоцентровых проспективных исследований по использованию данных методик при ОПН немного, а результаты и клинические данные по повышению выживаемости больных ОПН остаются противоречивыми [20–23].

Цель настоящего исследования — анализ эффективности систем экстракорпоральной поддержки печени у пациентов с декомпенсированной ОПН различного генеза.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках международного сотрудничества между Казахским национальным медицинским университетом им. С. Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан) и ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. академика В. Вахидова» (Ташкент, Узбекистан).

В исследование включили 117 пациентов с ОПН, разделенных на две группы. Основную группу составили 71 пациент, из которых ОПН без хронического диффузного процесса в печени (ALF) определили у 43 больных, а на фоне цирроза печени (ACLF) — 28 пациентов. Пациенты получали комплексную интенсивную терапию, включая применение альбуминового диализа на аппарате MARS (Gambro, Германия) и гемодиализацию (ГДФ) на аппарате Multifiltrate (Fresenius, Германия).

В группу сравнения включили 46 пациентов (ALF — 29 больных и ACLF — 17 пациентов), которым применили изолированно MARS терапию. Средний возраст пациентов составил $34 \pm 5,6$ лет, большинство (55,4%) были мужчины. Этиология была представлена довольно большой группой факторов, приведших к развитию ОПН, как непосредственных, поражающих печеночную паренхиму (токсический гепатит — 15,5%; острый вирусный гепатит В — 6,5%; цирроз печени — 37,0%), так и опосредованных (сепсис — 10,9%; абдоминальный сепсис — 21,7%; ожоговая болезнь — 8,7%).

Динамическую оценку тяжести пациентов проводили по наиболее информативным оценочным шкалам, применимым к больным ОПН — Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) и Model for End-Stage Liver Disease (MELD).

Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 13.3 (StatSoft, Inc, США). Номинальные данные описывались с указанием абсо-

systems to at least partially replace the liver detoxification function has been proven, and their effectiveness in the correction of various biochemical parameters has been demonstrated. However, multicenter prospective studies on the use of these techniques in ALF are few, and the results and clinical data on the improvement of survival in ALF patients remain controversial [20–23].

The aim of the study is to examine the effectiveness of extracorporeal liver support systems in patients with decompensated ALF of various etiologies.

Materials and Methods

The study was performed as a part of international cooperation between the Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan) and the «Vahidov National Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery» (Tashkent, Uzbekistan).

The study included 117 patients with ALF divided into two groups. The main group consisted of 71 patients, 43 of them had ALF without chronic diffuse liver process (ALF) and 28 of them had cirrhosis (ACLF). Patients received comprehensive intensive therapy, including albumin dialysis using MARS apparatus (Gambro, Germany) and hemodiafiltration (GDF) using Multifiltrate apparatus (Fresenius, Germany).

The comparison group included 46 patients (29 patients with ALF and 17 patients with ACLF) who received MARS therapy alone. The mean age of the patients was 34 ± 5.6 years, the majority (55.4%) were men. A rather large group of etiological factors leading to the development of ALF, both direct, affecting the liver parenchyma (toxic hepatitis — 15.5%; acute viral hepatitis B — 6.5%; cirrhosis — 37.0%), and indirect (sepsis — 10.9%; abdominal sepsis — 21.7%; burn disease — 8.7%) were identified in the participants.

Dynamic assessment of patients' severity was performed using the most informative assessment scales applicable to ALF patients such as Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Model for End-Stage Liver Disease (MELD).

Statistical analysis was performed using STATISTICA 13.3 software (StatSoft Inc). Nominal data were reported as absolute values and percentages. When comparing the mean values in normally distributed populations of quantitative data, Student's *t*-test was calculated. The values of Student's *t*-test were assessed by comparing them with the critical values. The differences were considered significant at the significance level $P < 0.05$. Paired Student's *t*-test was used to compare mean values calculated for related samples (e. g., pre-treatment and post-treatment values). When analyzing the four-field tables, if the expected frequency of the phenomenon in at least one cell was less than 10%, the Yates correction for χ^2 was used

Results and Discussion

The most commonly used systems for assessing the ALF severity in practice include the MELD scale, which was originally created to predict survival in patients with complications of portal hy-

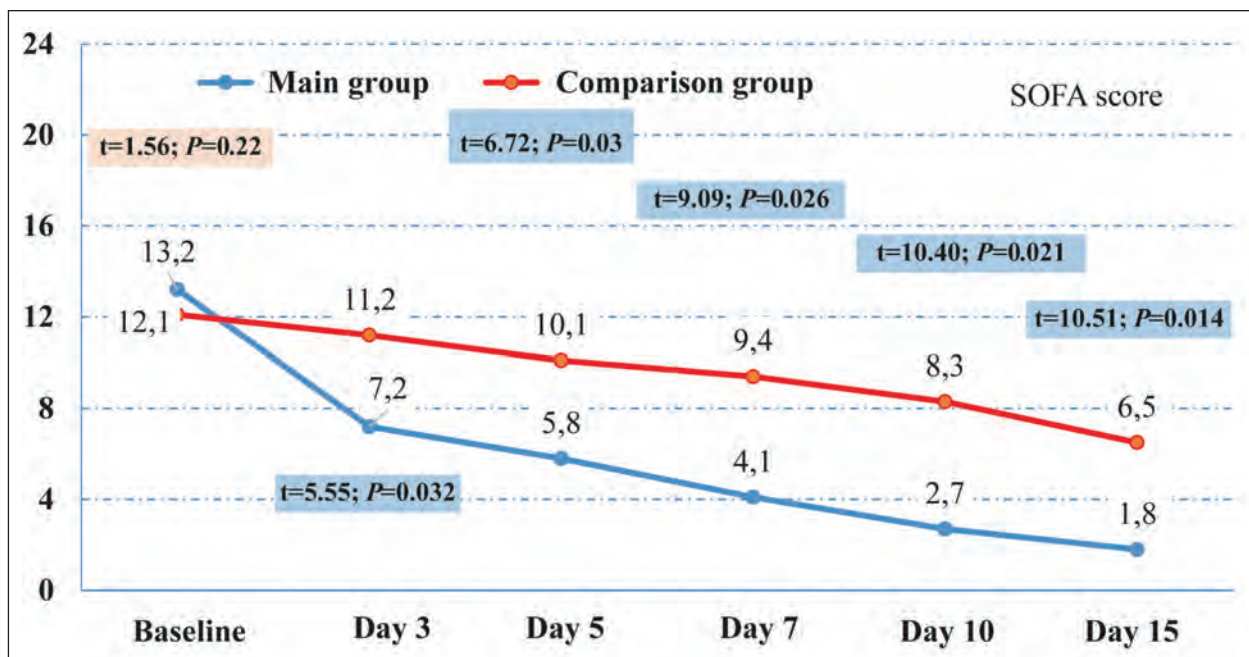


Рис. 1. Динамика показателей по шкале SOFA (баллы) и статистическая значимость отличия между исследуемыми группами.

Fig. 1. Changes in SOFA scores and significance of the differences between the study group.

Примечание. SOFA score — баллы по шкале SOFA. Для рис. 1–4 и табл. 1–3: main group — основная группа; comparison group — группа сравнения; day — сутки; baseline — исходно.

лютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных использовали *t*-критерий Стьюдента. Полученные значения *t*-критерия Стьюдента оценивали путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (например, значений показателя до лечения и после лечения), использовали парный *t*-критерий Стьюдента. При анализе четырехпольных таблиц использовали χ^2 критерий, при ожидаемой частоте явления хотя бы в одной ячейке менее 10% использовали поправку Йейтса.

Результаты и обсуждение

На практике наиболее часто используемые системы оценки тяжести ОПН включают шкалу MELD, которая первоначально была создана для прогнозирования выживаемости пациентов с осложнениями портальной гипертензии после порто-системного шунтирования (наиболее значимая градация тяжести пациентов для гепатологических центров, занимающихся трансплантацией печени) и шкалу SOFA, предназначенную для оценки полиорганной недостаточности.

Уже на 3-и сутки после лечения в обеих сравниваемых группах отмечали снижение баллов по шкале SOFA. Однако, в основной группе пациентов динамика снижения баллов была намного выражений, чем в группе сравнения (рис. 1).

pertension after portosystemic bypass surgery (the most significant patient severity grading for hepatology centers performing liver transplantation) and the SOFA scale, designed to assess multiple organ failure.

As early as day 3 after treatment, a decrease in the SOFA scores was noted in both compared groups. However, in the main group of patients, the rate of decrease was much more dramatic than in the comparison group (Fig. 1).

The baseline mean SOFA scores in the main and comparison groups were 13.2 and 12.1, respectively. On day 3 post treatment, SOFA in the main group of patients decreased down to 7.2, whereas in the comparison group it was 11.2 ($t=5.55$; $P=0.032$); on day 5 post treatment, the mean SOFA in the main group was 5.8, while in the comparison group it was 10.1 ($t=6.72$; $P=0.03$); on day 7 post treatment, SOFA in the main group was 4.1 and in the comparison group was 9.4 ($t=9.09$; $P=0.026$) and on day 15 post treatment, the total score in the main group was 1.8 and in the comparison group — 6.5 ($t=10.51$; $P=0.014$).

As shown in Fig. 2, on day 3 post treatment, the MELD score in the main group of patients dropped from the baseline of 33.1 to 27.4, while in the comparison group it decreased from 30.6 to 29.2 ($t=0.94$; $P=0.08$). On day 5 post treatment, the total score was 23.8 in the main group and 27.6 ($t=2.28$; $P=0.034$) in the comparison group; on day 7 post treatment, the mean MELD was 19.1 in the main group and 25.7 in the comparison group, and

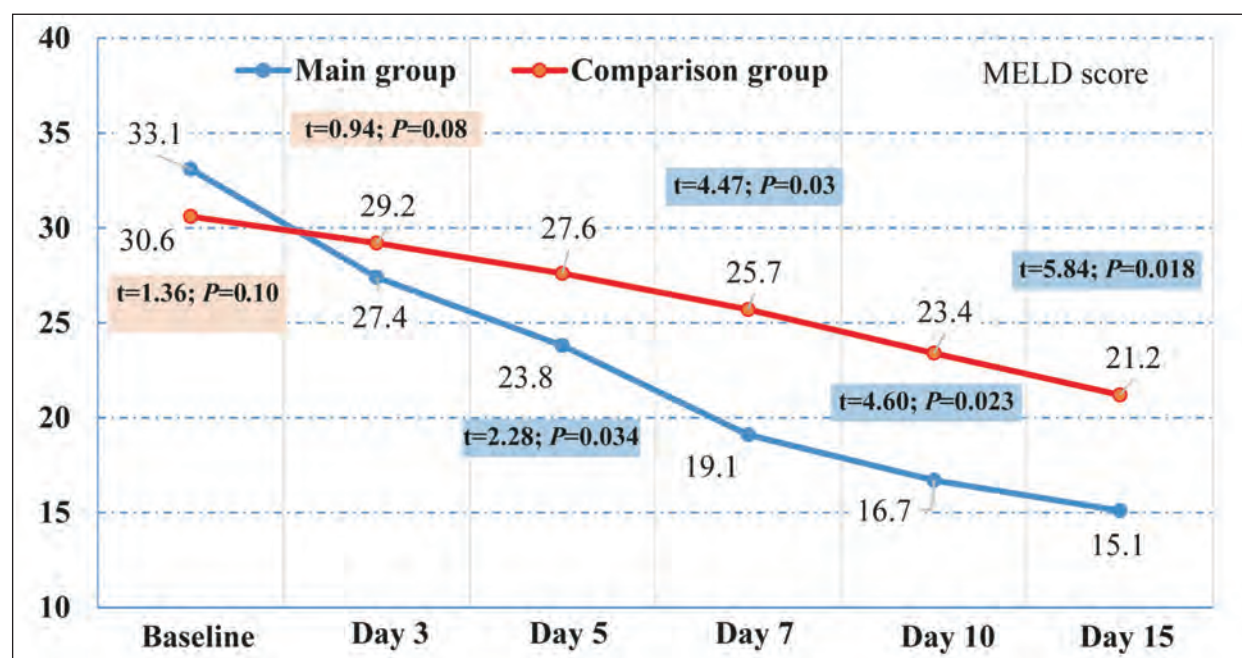


Рис. 2. Статистическая значимость отличий по шкале MELD (баллы) между исследуемыми группами.

Fig. 2. Differences in MELD scores between study groups and their significance.

Примечание. MELD score — баллы по шкале MELD.

Исходные средние значения SOFA в основной и группе сравнения составили 13,2 и 12,1 баллов соответственно. На 3-и сутки после начала лечения в основной группе пациентов среднее значение SOFA снизилось до 7,2, тогда как в группе сравнения — до 11,2 ($t=5,55$; $p=0,032$). Среднее значение SOFA на 5-е сутки после лечения в основной группе составило 5,8, а в группе сравнения — 10,1 ($t=6,72$; $p=0,03$); на 7-е сутки после лечения в основной группе — 4,1, а в группе сравнения — 9,4 ($t=9,09$; $p=0,026$) и на 15-е сутки после лечения в основной группе — 1,8, а в группе сравнения — 6,5 ($t=10,51$; $p=0,014$).

Как видно на рис. 2, на 3-и сутки после лечения в основной группе пациентов оценка по шкале MELD с исходных 33,1 снизилась до 27,4, тогда как в группе сравнения — с 30,6 до 29,2 ($t=0,94$; $p=0,08$). На 5-е сутки после лечения, сумма баллов в основной группе составила 23,8, а в группе сравнения — 27,6 ($t=2,28$; $p=0,034$); на 7-е сутки после лечения, среднее значение MELD в основной группе составило 19,1, а в группе сравнения — 25,7 и на 15-е сутки после лечения в основной группе — 15,1, а в группе сравнения — 21,2 ($t=5,84$; $p=0,018$).

В аналогичном, но более раннем исследовании Jörg C. Gerlach дан анализ результатов SPAD и MARS-терапии пациентов с ОПН на основе динамики баллов по оценочным шкалам [24]. Автор отмечает, что оценка по SOFA показала снижение после шести сеансов SPAD или MARS-терапии, однако высокий показатель SOFA сохранялся на протяжении четырех

on day 15 post treatment, the mean MELD was 15.1 in the main group and 21.2 ($t=5.84$; $P=0.018$) in the comparison group.

Earlier, Jörg C. Gerlach analyzed the results of SPAD and MARS therapy in patients with ALF based on the changes in scores of assessment scales [24]. The author noted that the SOFA score showed a decrease after six sessions of SPAD or MARS therapy, but a high SOFA score persisted throughout four sessions of ECD. The mean SOFA score at the beginning of therapy was 15 and showed no significant change compared to the post treatment results. The mean MELD score decreased significantly from 25 to 23, representing a decrease of 16.2%.

In a randomized controlled study by Sen S. et al., MARS therapy in patients with ACLF resulted in a significant reduction of the MELD index, but similar results were also observed in the group of patients with standard conservative treatment [25].

Our study revealed the progression of systemic complications in some patients despite the use of ECD (Table 1).

Table 1 demonstrates, that 15 (21.1%) patients in the main group and 19 (41.3%) patients in the comparison group exhibit progression of hepatocellular failure ($\chi^2=5.513$; $d_f=1$; $P=0.019$); respiratory failure has been progressed in 11 (15.5%) and 15 (32.6%) cases, respectively ($\chi^2=4.731$; $d_f=1$; $P=0.030$); progression of hepatorenal syndrome is revealed in 12 (16.9%) and 16 (34.8%) cases, respectively ($\chi^2=4.903$ $d_f=1$; $P=0.027$); progression of hepatocardiac syndrome evidenced in 12 (16.9%) and 15 (32.6%) patients, respectively ($\chi^2=3.880$; $d_f=1$;

Таблица 1. Частота и структура прогрессирования системных осложнений на фоне лечения.
Table 1. The frequency and structure of systemic complications progression during treatment.

Complication	Main group <i>n</i> (%)	Comparison group <i>n</i> (%)	χ^2	<i>P</i>
Liver failure	15 (21.1)	19 (41.3)	5.513	0.019
Acute respiratory distress syndrome	11 (15.5)	15 (32.6)	4.731	0.030
Renal failure	12 (16.9)	16 (34.8)	4.903	0.027
Heart failure	12 (16.9)	15 (32.6)	3.880	0.049
Disseminated intravascular coagulation (DIC)	8 (11.3)	12 (26.1)	4.326	0.038
Sepsis	5 (7.0)	9 (19.6)	4.156	0.081

Примечание. Complication — осложнение; liver failure — печеночная недостаточность; acute respiratory distress syndrome — ОРДС; renal failure — почечная недостаточность; heart failure — сердечная недостаточность; disseminated intravascular coagulation (DIC) — ДВС-синдром; sepsis — сепсис.

сеансов ЭКД. Средний балл SOFA в начале терапии составлял 15 и не показывал значительных изменений по сравнению с результатами после терапии. Средний балл MELD незначительно снизился с 25 до 23, что привело к снижению на 16,2%.

В рандомизированном контролируемом исследовании S. Sen et al MARS-терапия у пациентов с ACLF привела к значимому снижению показателя MELD, однако аналогичные результаты отмечены также в группе пациентов со стандартным консервативным лечением [25].

Следует отметить, что, несмотря на применение ЭКД, по результатам нашего исследования у некоторых пациентов отметили прогрессирование системных осложнений, которое отражено в табл. 1.

Так, у пациентов основной группы в 15 (21,1%), а у пациентов группы сравнения в 19 (41,3%) случаях отметили прогрессирование гепатоцеллюлярной недостаточности (критерий $\chi^2=5,513$; $d_f=1$; $p=0,019$); дыхательная недостаточность прогрессировала в 11 (15,5%) и 15 (32,6%) случаях соответственно (критерий $\chi^2=4,731$; $d_f=1$; $p=0,030$); прогрессирование гепаторенального синдрома отметили в 12 (16,9%) и 16 (34,8%) случаях соответственно (критерий $\chi^2=4,903$; $d_f=1$; $p=0,027$); прогрессирование гепатокардиального синдрома отмечено у 12 (16,9%) и у 15 (32,6%) пациентов, соответственно (критерий $\chi^2=3,880$; $d_f=1$; $p=0,049$); ДВС синдром развился у 8 (11,3%) и у 12 (26,7%) пациентов, соответственно (критерий $\chi^2=4,326$; $d_f=1$; $p=0,038$); присоединение сепсиса отметили у 5 (7,0%) пациентов из основной группы и у 9 (19,6%) пациентов из группы сравнения (критерий $\chi^2=3,052$; $d_f=1$; $p=0,081$) (табл. 1).

По срокам достижения стабилизации состояния и начала регресса синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) отметили, что всего у 53 (74,6%) пациентов основной группы имел место регресс СПОН. Наглядно стабилизацию патологического процесса во временном интервале можно проследить на рис. 3.

Так, на 5-е сутки в основной группе стабилизацию патологического процесса отметили у 38,0% пациентов, тогда как в группе сравне-

$P=0,049$); DIC syndrome is found in 8 (11.3%) and 12 (26.7%) patients, respectively ($\chi^2=4.326$ $d_f=1$; $P=0.038$); sepsis has developed in 5 (7.0%) patients in the main group and in 9 (19.6%) patients in the comparison group ($\chi^2=3.052$; $d_f=1$; $P=0.081$) (Table 1). Data show that the proportion of complications in the main group is significantly less than in a comparison group (see Table 1).

As for the stabilization and regression of multiple organ failure syndrome (MOFS), we noted that only 53 (74.6%) patients of the main group had regression of MOFS. The timing of disease stabilization can be clearly seen in Fig. 3.

Thus, on day 5 the disease stabilization was found in 38.0% of patients in the study group, while in the control group it was registered in 19.5% ($\chi^2=4.467$; $d_f=1$; $P=0.035$). On day 10, 73.2% of patients in the main group and 45.7% of patients in the comparison group ($\chi^2=9.054$; $d_f=1$; $P=0.003$) had disease stabilization. On day 15 in the main group it was seen in 74.6% of patients, in the comparison group — in 52.2% ($\chi^2=6.266$; $d_f=1$; $P=0.013$).

The relationship between MOFS and the number of sessions in the compared groups is presented in Table 2.

After the first session in the main group, stabilization of MOFS was noted in 13 (18,3%) patients, after two sessions — in 26 (36,6%), after three or more sessions — in 14 (19,7%) patients. At the same time, progression of MOFS was noted in 18 (25,4) patients.

After the first session in the comparison group, stabilization of MOFS was recorded in 3 (6.5%) patients, after two sessions — in 12 (26.1%), after three or more sessions — in 9 (19.6%) patients. At the same time, the progression of MOFS was found in 22 (47,8%) patients. The significance of intergroup differences was $\chi^2=7.914$; $d_f=3$; $P=0.048$ (Table 2).

Reactivation of MOFS progression and status improvement after several sessions were revealed in 17 (23,9%) patients in the main group and in 13 (28,3%) patients in the comparison group. There were 18 (25,4%) patients in the main group and 22 (47,8%) patients in the comparison group who had reactivation of MOFS progression without any further status improvement after several sessions. The

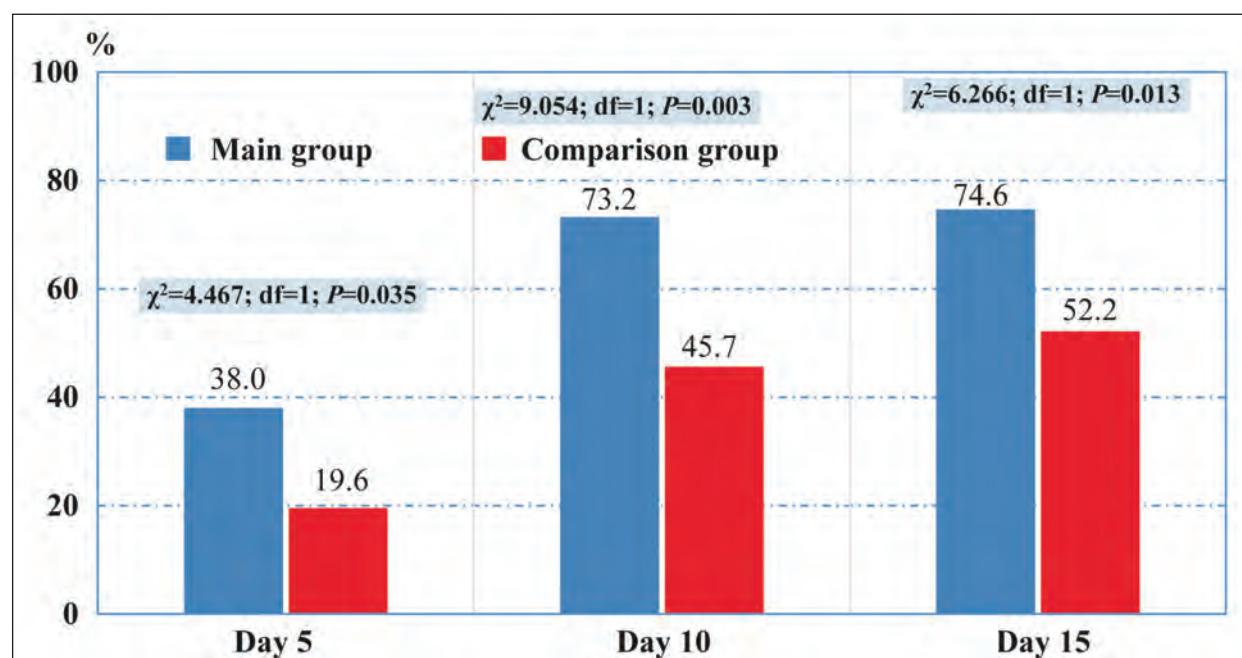


Рис. 3. Показатель достижения стабилизации патологического процесса и начала регресса СПОН в группах исследования.

Fig. 3. Achieving stabilization and the beginning of MOFS regression in study groups.

Таблица 2. Стабилизация и регресс СПОН в зависимости от количества сеансов.

Table 2. Relationship between disease stabilization with MOFS regression and the number of ECD sessions.

Parameter	Main group n (%)	Comparison group n (%)
Stabilization after 1 session	13 (18.3)	3 (6.5)
Stabilization after 2 sessions	26 (36.6)	12 (26.1)
Stabilization after 3 and more sessions	14 (19.7)	9 (19.6)
Progressing of MODS	18 (25.4)	22 (47.8)
χ²	7.914; df=3; P=0.048	
Total	71 (100.0)	46 (100.0)

Note (примечание). Stabilization after ... session — стабилизация после ... сеанса; progressing of MODS — прогрессирование СПОН; для табл. 2, 3: total — всего.

ния — у 19,5% пациентов ($\chi^2=4,467$; $df=1$; $p=0,035$). На 10-е сутки в основной группе — у 73,2% пациентов, в группе сравнения — у 45,7% ($\chi^2=9,054$; $df=1$; $p=0,003$). На 15-е сутки в основной группе — у 74,6% пациентов, в группе сравнения — у 52,2% ($\chi^2=6,266$; $df=1$; $p=0,013$).

Зависимость СПОН от количества сеансов в сравниваемых группах представили в табл. 2.

Так, после первого сеанса в основной группе стабилизацию СПОН отметили у 13 (18,3%) пациентов, после двух сеансов — у 26 (36,6%), после трех и более сеансов — у 14 (19,7%). При этом прогрессирование СПОН отметили у 18 (25,4) пациентов.

После первого сеанса в группе сравнения стабилизацию СПОН отметили у 3 (6,5%) пациента, после двух сеансов — у 12 (26,1%), после трех и более сеансов — у 9 (19,6%). При этом прогрессирование СПОН выявили у 22 (47,8%) пациентов. Статистическую значимость в межгрупповом отличии отметили в пределах — $\chi^2=7,914$; $df=3$; $p=0,048$ (табл. 2).

Реактивацию прогрессирования СПОН и

significance of the intergroup differences was within $\chi^2=7.914$; $df=2$; $P=0.048$.

In the main group of patients 18 (25.4%) died, while in the comparison group 22 (47.8%) patients died. Changes in the frequency rates of fatal outcomes with different causes of ALF are crucial (Table 3).

Five (11.6%) patients in the main group and 9 (31.0%) patients in the comparison group died from ALF ($\chi^2=4.164$; $df=1$; $P=0.042$), whereas 13 (46.4%) patients in the main group and 13 (76.5%) patients in the comparison group died from ACLF ($\chi^2=3.913$; $df=1$; $P=0.048$).

Donati G. et al. analyzed the survival rate of patients after different types of ALF treatment (liver transplantation, albumin dialysis, conservative therapy). It was shown that 21.3% of patients in the emergency transplantation group survived after 12 months, while 90.9% of patients in the primary MARS treatment group and 16.7% of patients in the standard conservative therapy group survived. The authors conclude that the clinical characteristics of patients «starting» with MARS therapy were the main factors predicting survival [26].

Таблица 3. Частота летальности при различных причинах ОПН.

Table 3. Mortality rate depending on the type of liver failure.

Complication	Mortality in group, n (%)		χ^2	P
	Main group	Comparison group n		
ALF	5 (11.6)	9 (31.0)	4.164	0.042
ACLF	13 (46.4)	13 (76.5)	3.913	0.048
Total	18 (25.4)	22 (47.8)	6.266	0.013

Примечание. ALF — острая печеночная недостаточность; ACLF — «острая на хроническую» печеночная недостаточность.

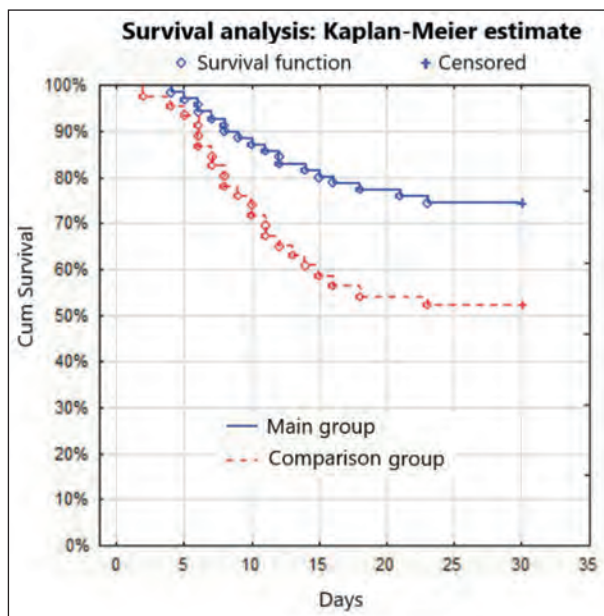


Рис. 4. Кумулятивная доля выживших с декомпенсированной ОПН в группах исследования.

Fig. 4. Cumulative proportion of survivors with decompensated liver failure in study groups.

Note. Cum survival — cumulative survival.

Примечание. Cum Survival — кумулятивная доля выживших; survival function — кривая выживаемости; censored — цензурированный.

улучшение статуса на фоне повторных сеансов выявили у 17 (23,9%) пациентов основной группы и у 13 (28,3%) пациентов группы сравнения. Реактивацию прогрессирования СПОН без дальнейшего улучшения статуса после повторных сеансов наблюдали у 18 (25,4%) пациентов в основной группе и у 22 (47,8%) пациентов в группе сравнения. Статистическую значимость в межгрупповом отличии отметили в пределах — $\chi^2=9,315$; $d_f=2$; $p=0,010$.

В основной группе пациентов умерло 18 (25,4%), а в группе сравнения — 22 (47,8%). Принципиальным моментом является изменение частоты летальных исходов при различных причинах ОПН (табл. 3).

На фоне ALF умерло 5 (11,6%) пациентов основной группы и 9 (31,0%) пациентов группы сравнения ($\chi^2=4,164$; $d_f=1$; $p=0,042$), тогда как при ACLF — 13 (46,4%) пациентов основной группы и 13 (76,5%) пациентов группы сравнения ($\chi^2=3,913$; $d_f=1$; $p=0,048$).

G. Donati и соавт. провели анализ выжи-

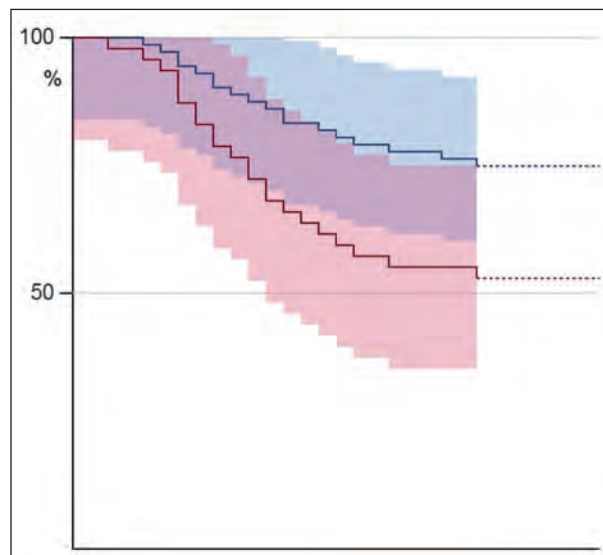


Рис. 5. Сравнение выживаемости в группах исследования с использованием log rank test.

Fig. 5. Comparison of survival in the study groups using the log rank test.

Note. log-rank test: $z=2,62$; $P=0,00878$; CI 95%.

Примечание. log-rank test: $z=2,62$; $p=0,00878$; ДИ 95%.

The use of the Kaplan-Meier method and log-rank test to construct an actuarial survival curve for patients with decompensated ALF in the study groups showed that the cumulative proportion of survivors in the main group was higher than in the comparison group. Thus, by day 15 of follow-up, the survival rate was 81.0% in the main group and 59.0% in the comparison group, and 75.0% and 52.0%, respectively, by day 30, $z=2,62$, $P=0,00878$, CI 95% (Fig. 4, 5).

Conclusion

Dynamic assessment of the severity of decompensated ALF showed high efficacy of the comprehensive approach to ECD, which provided a more significant decrease in scores as early as on day 10 of intensive therapy according to the SOFA (2.7 ± 0.2 vs 8.3 ± 0.5 points) and MELD (16.7 ± 0.4 vs 23.4 ± 1.4 points) scales.

A comprehensive approach to ECD in acute decompensated liver failure allowed to increase the regression rate of MOFS from 51.2% to 74.6%, reduce mortality rate from 47.8% to 25.4%, while the cumulative percentage of survivors depending on the type of complication within 30 days was 88.4%

ваемости пациентов после различных видов лечения ОПН (трансплантация печени, альбуминовый диализ, консервативная терапия). Было показано, что через 12 месяцев выжили 21,3% пациентов в группе экстренной трансплантации, в то время как в группе первично MARS-терапии живы остались 90,9%, а в группе стандартной консервативной терапии — 16,7%. Авторы приходят к выводу, что клинические характеристики пациентов, «начинающих» с MARS-терапии, были основными факторами, прогнозирующими выживаемость [26].

Применение метода Каплана–Мейера и log-rank test для построения актуарной кривой выживаемости пациентов с декомпенсированной ОПН в группах исследования показало, что кумулятивная доля выживших в основной группе была выше, чем в группе сравнения. Так, к 15 суткам наблюдения доля выживших в основной группе составила 81,0%, в группе сравнения — 59,0%, а к 30 суткам — 75,0% и 52,0%, соответственно, $z=2,62$, $p=0,00878$, ДИ 95% (рис. 4, 5).

in the main group and 69.0% in the comparison group in ALF and 53.6% vs 23.5%, respectively, in ACLF.

Закключение

Динамическая оценка тяжести течения декомпенсированной ОПН показала высокую эффективность комплексного подхода к ЭКД, который обеспечил более существенное снижение показателей уже к 10-м суткам интенсивной терапии по шкалам SOFA — до $2,7 \pm 0,2$ против $8,3 \pm 0,5$ баллов и MELD — до $16,7 \pm 0,4$ против $23,4 \pm 1,4$ баллов.

Применение комплексного подхода к ЭКД при острой декомпенсированной печеночной недостаточности позволило увеличить долю регресса СПОН с 51,2 до 74,6%, сократить частоту летальности с 47,8 до 25,4%, при этом кумулятивная доля выживших в зависимости от типа осложнения в сроки до 30 суток составила при ALF 88,4% — в основной группе и 69,0% — в группе сравнения, а при ACLF — 53,6% против 23,5%, соответственно.

Литература

1. Grek A., Arasi L. Acute Liver Failure. *AACN Adv Crit Care*. 2016; 27 (4): 420–429. DOI: 10.4037/aacnacc2016324
2. Naghavi M., Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abera S.F. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)32152-9.
3. Arroyo V., Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: Definition, Diagnosis, and Clinical Characteristics. *Semin Liver Dis*. 2016; 36 (2): 109–116. DOI: 10.1055/s-0036-1583202
4. Bower W.A., Johns M., Margolis H.S., Williams I.T., Bell B.P. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102 (11): 2459–2463. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01388.x
5. Bernal W., Hyrylainen A., Gera A., Audimoolam V.K., McPhail M.J., Auzinger G., Rela M., Heaton N., O'Grady J.G., Wendon J., Williams M. Lessons from look-back in acute liver failure? A single Centre experience of 3300 patients. *J Hepatol*. 2013; 59 (1): 74–80. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.010.
6. Данилов И.А., Овечкин А.М. Полиорганная недостаточность: состояние проблемы и современные методы лечения с использованием низкопоточных мембранных технологий. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 66. DOI: 0.15360/1813-9779-2011-6-66
7. Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Девятков А.В., Хашимов Ш.Х., Гизатулина Н.Р., Бабаджанов А.Х. Лечебно-диагностическая тактика при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (5): 46. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-46
8. Lodes U., Jacob D., Meyer F. Acute Liver Failure, Acute-On-Chronic Liver Failure, Hepatorenal Syndrome, Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension, Artificial Liver Support on the ICU. *Zentralbl Chir*. 2017; 142 (3): 275–286. DOI: 10.1055/s-0043-106198
9. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 85–108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
10. Bernal W., Lee W.M., Wendon J., Larsen F.S., Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol*. 2015; 62 (1 Suppl): S112–S120. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.016
11. Еремеева Л.Ф., Ямпольский А.Ф., Заболотских И.Б., Меницков В.В. Гемостаз в условиях MARS-терапии и плазмасорбции у больных с печеночно-клеточной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (5): 35. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-35
12. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б., Абдрасулов Р.Б. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 65–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74

References

1. Grek A., Arasi L. Acute Liver Failure. *AACN Adv Crit Care*. 2016; 27 (4): 420–429. DOI: 10.4037/aacnacc2016324
2. Naghavi M., Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abera S.F. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)32152-9.
3. Arroyo V., Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: Definition, Diagnosis, and Clinical Characteristics. *Semin Liver Dis*. 2016; 36 (2): 109–116. DOI: 10.1055/s-0036-1583202
4. Bower W.A., Johns M., Margolis H.S., Williams I.T., Bell B.P. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102 (11): 2459–2463. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01388.x
5. Bernal W., Hyrylainen A., Gera A., Audimoolam V.K., McPhail M.J., Auzinger G., Rela M., Heaton N., O'Grady J.G., Wendon J., Williams M. Lessons from look-back in acute liver failure? A single Centre experience of 3300 patients. *J Hepatol*. 2013; 59 (1): 74–80. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.010.
6. Danilov I.A., Ovechkin A.M. Multiorgan Dysfunction: the State-of-the-Art and Current Approaches to Its Treatment Using Low Flow-Rate Membrane Technologies. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2011; 7 (6): 66. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2011-6-66
7. Nazarov F.G., Ibadov R.A., Devyatov A.V., Khashimov S.Kh., Gizatulina N.R., Babadzhonov A.Kh. Therapeutic and Diagnostic Tactics for Bleedings from Esophagogastric Varices. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2010; 6 (5): 46. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-46
8. Lodes U., Jacob D., Meyer F. Acute Liver Failure, Acute-On-Chronic Liver Failure, Hepatorenal Syndrome, Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension, Artificial Liver Support on the ICU. *Zentralbl Chir*. 2017; 142 (3): 275–286. DOI: 10.1055/s-0043-106198
9. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Detoxication in Critical Conditions: an Insight into the Scientific Problem in the XXI Century (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 85–108. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
10. Bernal W., Lee W.M., Wendon J., Larsen F.S., Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol*. 2015; 62 (1 Suppl): S112–S120. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.016
11. Yermeyeva L.F., Yampolsky A.F., Zabolotskikh I.B., Menshchikov V.V. The Hemostasis System During MARS Therapy and Plasma Sorption in Patients with Liver Cell Failure. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2010; 6 (5): 35. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-35
12. Ismailov E.L., Eralina S.N., Tekesbaev B.B., Abdrasulov R.B. Extracorporeal Detoxification Methods in the Treatment of Destructive Pancreatitis. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 65–74. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74

13. Ямпольский М.А., Заболотских И.Б., Ямпольский А.Ф. Элиминация низкомолекулярных белков у больных с изолированной острой почечной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (5): 40. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-40
14. Larsen F.S. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019; 25 (2): 187–191. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000584.
15. Tsiptotis E., Shuja A., Jaber B.L. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22 (5): 382–390. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.05.004
16. García Martínez J.J., Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Ann Intensive Care*. 2018; 8 (1): 109. Published 2018 Nov 15. DOI: 10.1186/s13613-018-0453-z
17. Warrillow S. Life on MARS? *Crit Care Med*. 2017; 45 (10): 1776–1777. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002604.
18. Villarreal J.A., Sussman N.L. Extracorporeal Liver Support in Patients with Acute Liver Failure. *Tex Heart Inst J*. 2019; 46 (1): 67–68. Published 2019 Feb 1. DOI: 10.14503/THIJ-18-6744
19. Wiesmann T., Hoenl D., Wulf H., Irsusi M. Extracorporeal liver support: trending epidemiology and mortality — a nationwide database analysis 2007–2015. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19 (1): 160. Published 2019 Sep 3. DOI: 10.1186/s12876-019-1077-y
20. Karvellas C.J., Subramanian R.M. Current Evidence for Extracorporeal Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Crit Care Clin*. 2016; 32 (3): 439–451. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.03.003
21. MacDonald A.J., Karvellas C.J. Emerging Role of Extracorporeal Support in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Developments. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39 (5): 625–634. DOI: 10.1055/s-0038-1675334
22. Sussman N.L., Kelly J.H. Artificial liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (9): 1439–1442. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.002
23. He Y.T., Qi Y.N., Zhang B.Q., Li J.B., Bao J. Bioartificial liver support systems for acute liver failure: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (27): 3634–3648. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3634
24. Gerlach J.C. Extracorporeal Mass Exchange Technology Platform for Temporary Liver Support: A Clinical Feasibility Study on a Device and the Cell Source Primary Human Liver Cells. *Surgical Case Reports*. 2019; 2 (3): 2–4. DOI: 10.31487/j.SCR.2019.03.07
25. Sen S., Davies N.A., Mookerjee R.P., Cheshire L.M., Hodges S.J., Williams R., Jalan R. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl*. 2004; 10 (9): 1109–1119. DOI: 10.1002/lt.20236
26. Donati G., La Manna G., Cianciolo G., Grandinetti V., Carretta E., Capuccilli M., Panicali L., Iorio M., Piscaglia F., Bolondi L., Coli L., Stefoni S. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif Organs*. 2014; 38 (2): 125–134. DOI: 10.1111/aor.12106
13. Yampolsky M.A., Zabolotskikh I.B., Yampolsky A.F. The Elimination of Low-Molecular-Weight Proteins in Patients with Isolated Acute Renal Failure. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2010; 6 (5): 40. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2010-5-40
14. Larsen F.S. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019; 25 (2): 187–191. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000584.
15. Tsiptotis E., Shuja A., Jaber B.L. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22 (5): 382–390. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.05.004
16. García Martínez J.J., Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Ann Intensive Care*. 2018; 8 (1): 109. Published 2018 Nov 15. DOI: 10.1186/s13613-018-0453-z
17. Warrillow S. Life on MARS? *Crit Care Med*. 2017; 45 (10): 1776–1777. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002604.
18. Villarreal J.A., Sussman N.L. Extracorporeal Liver Support in Patients with Acute Liver Failure. *Tex Heart Inst J*. 2019; 46 (1): 67–68. Published 2019 Feb 1. DOI: 10.14503/THIJ-18-6744
19. Wiesmann T., Hoenl D., Wulf H., Irsusi M. Extracorporeal liver support: trending epidemiology and mortality — a nationwide database analysis 2007–2015. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19 (1): 160. Published 2019 Sep 3. DOI: 10.1186/s12876-019-1077-y
20. Karvellas C.J., Subramanian R.M. Current Evidence for Extracorporeal Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Crit Care Clin*. 2016; 32 (3): 439–451. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.03.003
21. MacDonald A.J., Karvellas C.J. Emerging Role of Extracorporeal Support in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Developments. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39 (5): 625–634. DOI: 10.1055/s-0038-1675334
22. Sussman N.L., Kelly J.H. Artificial liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (9): 1439–1442. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.002
23. He Y.T., Qi Y.N., Zhang B.Q., Li J.B., Bao J. Bioartificial liver support systems for acute liver failure: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (27): 3634–3648. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3634
24. Gerlach J.C. Extracorporeal Mass Exchange Technology Platform for Temporary Liver Support: A Clinical Feasibility Study on a Device and the Cell Source Primary Human Liver Cells. *Surgical Case Reports*. 2019; 2 (3): 2–4. DOI: 10.31487/j.SCR.2019.03.07
25. Sen S., Davies N.A., Mookerjee R.P., Cheshire L.M., Hodges S.J., Williams R., Jalan R. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl*. 2004; 10 (9): 1109–1119. DOI: 10.1002/lt.20236
26. Donati G., La Manna G., Cianciolo G., Grandinetti V., Carretta E., Capuccilli M., Panicali L., Iorio M., Piscaglia F., Bolondi L., Coli L., Stefoni S. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif Organs*. 2014; 38 (2): 125–134. DOI: 10.1111/aor.12106

Поступила 28.01.21

Received 28.01.21

Использование левосимендана при лечении нейрогенной стрессорной кардиомиопатии у пациентки с субарахноидальным кровоизлиянием (клиническое наблюдение)

А. А. Полупан*, Т. Ф. Табасаранский, А. С. Хейреддин, И. А. Савин, О. М. Зеленкова, Я. В. Савченко, Т. М. Бирг, А. А. Пашин, А. А. Сычев, А. И. Баранич, О. Б. Белоусова

Национальный Медицинский Исследовательский Центр нейрохирургии
им. Н. Н. Бурденко Минздрава России
Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16

The Use of Levosimendan in the Treatment of Neurogenic Stress Cardiomyopathy in a Patient with Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage (Case Report)

Aleksandr A. Polupan, Togrul F. Tabasarakiy, Ali S. Kheireddin, Ivan A. Savin,
Olga M. Zelenkova, Yan V. Savchenko, Tatiana M. Birg, Anton A. Pashin,
Aleksandr A. Sychev, Anastasia I. Baranich, Olga B. Belousova

N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia
16 Tverskaya-Yamskaya 4th Str., 125047 Moscow, Russia

Для цитирования: А. А. Полупан, Т. Ф. Табасаранский, А. С. Хейреддин, И. А. Савин, О. М. Зеленкова, Я. В. Савченко, Т. М. Бирг, А. А. Пашин, А. А. Сычев, А. И. Баранич, О. Б. Белоусова. Использование левосимендана при лечении нейрогенной стрессорной кардиомиопатии у пациентки с субарахноидальным кровоизлиянием (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 22–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-22-28> [На русск. и англ.]

For citation: Aleksandr A. Polupan, Togrul F. Tabasarakiy, Ali S. Kheireddin, Ivan A. Savin, Olga M. Zelenkova, Yan V. Savchenko, Tatiana M. Birg, Anton A. Pashin, Aleksandr A. Sychev, Anastasia I. Baranich, Olga B. Belousova. The Use of Levosimendan in the Treatment of Neurogenic Stress Cardiomyopathy in a Patient with Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (4): 22–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-22-28> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Представили наблюдение кардиогенного шока вследствие нейрогенной стрессовой кардиомиопатии (НСКМП) у пациентки с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва артериальной аневризмы правой перикаллезной артерии. В связи с рефрактерным к катехоламинам течением шока приняли решение об использовании левосимендана под расширенным гемодинамическим контролем, включающим в себя транспульмональную термодилуцию и эхокардиографию. На фоне терапии отмечали улучшение сократительной функции сердца, снижение потребности в катехоламинах. Полной стабилизации гемодинамики достигли к 5-м суткам. В обсуждении рассмотрели наблюдения лечения стрессовой кардиомиопатии с использованием левосимендана, представленные в литературе.

Ключевые слова: нейрогенная кардиомиопатия; субарахноидальное кровоизлияние; левосимендан; нейрогенный отек легких

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

We present a case of cardiogenic shock due to neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) in a patient with nontraumatic subarachnoid hemorrhage caused by a ruptured aneurysm of the right pericallosal artery. Due to the catecholamine-resistant shock, levosimendan was administered under advanced hemodynamic control, including transpulmonary thermodilution and echocardiography. This resulted in an improved cardiac contractility and reduced demand for catecholamines. Full stabilization of hemodynamic parameters was achieved by day 5. In the discussion section we reviewed available published case reports of using levosimendan in stress cardiomyopathy treatment.

Keywords: neurogenic cardiomyopathy; subarachnoid hemorrhage; levosimendan; neurogenic pulmonary edema

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-4-22-28

Адрес для корреспонденции:

Александр Александрович Полупан*
E-mail: Polupan@yandex.ru

Correspondence to:

Aleksandr A. Polupan*
E-mail: Polupan@yandex.ru

Введение

Нейрогенная стрессовая кардиомиопатия (НСКМП) представляет собой обратимую дисфункцию миокарда с выраженным нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), развивающуюся на фоне острого повреждения головного мозга, чаще всего на фоне нетравматического субарахноидального кровоизлияния (САК) [1]. Данное осложнение встречается в 20–30% случаев разрывов артериальных аневризм головного мозга и, как правило, развивается в течение первых 72 часов после кровоизлияния [2, 3]. Классической триадой НСКМП служат нарушение сократимости ЛЖ, электрокардиографические (ЭКГ) изменения (инверсия зубца Т, элевация или депрессия сегмента ST, удлинение интервала QT) и повышение маркеров повреждения миокарда при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных артерий [4]. Выраженность поражения миокарда при САК может варьировать от бессимптомных изменений по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) и ЭКГ при минимальном повышении кардиоспецифических ферментов до выраженной левожелудочковой недостаточности, вплоть до развития отека легких и кардиогенного шока [5].

Патогенез НСКМП при аневризматических САК изучен недостаточно. Основная роль отводится гиперактивации симпатoadренальной системы. В острейшем периоде САК развивается выраженная внутричерепная гипертензия, симпатoadренальная гиперактивация в этом случае является компенсаторным механизмом, направленным на повышение сердечного выброса (СВ) и артериального давления для поддержания адекватной церебральной перфузии. Повышенная активность симпатической нервной системы запускает биохимический каскад, одним из следствий которого является перегрузка кардиомиоцитов кальцием, приводящая к чрезмерному сокращению кардиомиоцитов, истощению запаса высокоэнергетических фосфатов, развитию митохондриальной дисфункции и, в конечном счете, к возникновению структурных изменений миокарда [6].

В пользу того факта, что симпатическая гиперактивация является основным пусковым фактором развития НСКМП свидетельствуют данные исследований на животных, в которых было показано, что десимпатизация сердца предотвращает развитие миокардиальной дисфункции при экспериментальном САК. Также в клинических исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с НСКМП на фоне САК отмечалось повышение концентрации катехоламинов в плазме крови и их метаболитов в моче [7].

Introduction

Neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) is a reversible myocardial dysfunction with severe impairment of left ventricular (LV) systolic function developing in acute brain injury, most often due to the non-traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH) [1]. This complication occurs in 20–30% of ruptured cerebral arterial aneurysms and usually develops during the first 72 hours after hemorrhage [2, 3]. The classic triad of NSC includes impaired LV contractility, electrocardiographic (ECG) changes (T-wave inversion, ST-segment elevation or depression, QT prolongation) and elevated markers of myocardial damage in the absence of atherosclerotic coronary artery lesions [4]. The severity of myocardial damage in SAH can vary from asymptomatic changes found on echocardiography and ECG with minimal elevation of cardiac enzymes to severe left ventricular failure, up to pulmonary edema and cardiogenic shock [5].

The pathogenesis of NSC in aneurysmal SAH is poorly understood. The main role of NSC is given to sympathetic hyperactivity. In the earliest phase of SAH, a severe intracranial hypertension develops; the ensuing sympathetic hyperactivation is a compensatory mechanism aimed at increasing cardiac output (CO) and blood pressure to maintain adequate cerebral perfusion. The increased sympathetic activity triggers a biochemical cascade, resulting in calcium overload of cardiomyocytes, causing excessive contraction of cardiomyocytes, depletion of high-energy phosphate stores, mitochondrial dysfunction and, finally, myocardial structural changes [6].

Animal experiments have shown that cardiac sympathetic denervation prevents myocardial dysfunction in experimental SAH, which suggests the leading role of sympathetic hyperactivation as a trigger factor for NSC development. The clinical studies also demonstrated that in patients with NSC with underlying SAH, increased levels of plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites were observed [7].

Adrenergic agonists commonly used to maintain CO in cardiogenic shock are often ineffective in NSC due to the underlying sympathetic hyperactivity. Currently, there is no consensus on the drug of choice to maintain the CO and, consequently, systemic and cerebral perfusion in NSC. This paper reports a case of successful use of levosimendan for the treatment of cardiogenic shock in NSC developed in a patient with an acute SAH due to right pericallosal artery aneurysm rupture.

Clinical Case

Female patient P., 34 years old, was admitted to the Burdenko Neurosurgery Center on the first day after SAH due to rupture of aneurysm of the right pericallosal ar-

Адреномиметики, традиционно используемые для поддержания СВ при кардиогенном шоке, в случае НСКМП зачастую оказываются неэффективными, так как в основе патогенеза данного состояния лежит адренергическая гиперстимуляция. В настоящее время нет единого мнения о препарате выбора для поддержания СВ и, соответственно, системной и церебральной перфузии при НСКМП. В данной статье представили наблюдение успешного использования левосимендана для лечения кардиогенного шока, развившегося на фоне НСКМП у пациентки с острым САК вследствие разрыва аневризмы правой перикаллезной артерии.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 34 лет поступила в центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко в первые сутки после САК вследствие разрыва артериальной аневризмы правой перикаллезной артерии. При поступлении уровень бодрствования соответствовал оглушению (13 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ)). Среди клинических проявлений отмечали менингеальную симптоматику в виде выраженной ригидности затылочных мышц, очагового неврологического дефицита не было. В день поступления было выполнены клипирование шейки аневризмы правой перикаллезной артерии в условиях ее разрыва с установкой наружного вентрикулярного дренажа в передний рог левого бокового желудочка (рис. 1).

Трахею экстубировали в раннем послеоперационном периоде. На вторые сутки после операции у пациентки развилась клиническая картина острой сердечной недостаточности, осложненной отеком легких. В связи с развившейся на этом фоне гипоксемией начали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В связи с гемодинамической нестабильностью назначили норэпинефрин в дозе

artery. On admission, the level of consciousness corresponded to mild brain injury (13 points on the Glasgow Coma Scale (GCS)). The clinical manifestations included meningeal signs such as severe nuchal rigidity, however, there was no focal neurological deficit. On the day of admission, clipping of the ruptured right pericallosal artery aneurysm was performed and an external ventricular drainage into the anterior horn of the left lateral ventricle was placed (Fig. 1).

The patient was extubated in the early postoperative period. On day 2 after surgery, the patient developed acute heart failure complicated by pulmonary edema. Due to hypoxemia, the mechanical lung ventilation was started. In view of unstable hemodynamic parameters, norepinephrine 0.2 mcg/kg/min was administered to maintain the cerebral perfusion pressure at 60–80 mm Hg. On echocardiography, minor dilatation of heart chambers, no obvious areas of hypokinesia, and a moderately reduced global cardiac contractility were revealed. In the following hours, the heart failure worsened, which required titration of norepinephrine infusion rate up to 0.5 mcg/kg/min. Echocardiogram showed left heart dilatation, increased left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) to 110 ml, LV basal akinesia, reduced ejection fraction (EF) down to 32%, severe mitral regurgitation, mild pulmonary artery regurgitation, while the estimated pulmonary artery pressure (PAP) was 38 mm Hg. ECG showed nonspecific ST-segment changes (Fig. 2). Laboratory tests have shown increased troponin I level (2 ng/ml).

Considering the serious hemodynamic decompensation, an advanced hemodynamic monitoring using PiCCO system (Phillips IntelliVue MP 60 cardiac monitor with M1012A cardiac output module) was started. A decrease in cardiac index (CI) down to $1.88 \text{ l/min} \times \text{m}^2$ was recorded. Due to the significantly impaired cardiac contractility, we started the inotropic support with levosimendan. After a loading dose ($6 \mu\text{g/kg}$), there was a slight increase in SI (up to $2.11 \text{ l/min} \times \text{m}^2$) and an increase in EF up to 40% according to echocardiography. At the same time, the akinesia of basal segments persisted, and the

increase in stroke volume (SV) and EF was ensured by intensified contractility of intact apical sections of the LV. Levosimendan infusion was continued for 24 hours at the rate of $0.1 \mu\text{g/kg/min}$. The changes in main hemodynamic parameters are shown in the Table. Levosimendan infusion resulted in gradual increase of the heart contractile function and decrease of peripheral vascular resistance. The rate of norepinephrine infusion was decreased in parallel. After levosimendan infusion was terminated, hemodynamic stabilization continued. Norepinephrine infusion was stopped on day 5, SI reached the lower limit of normal values and was $3.26 \text{ l/min} \times \text{m}^2$. The echocardiography performed on day 5 showed a significant improvement of myocardial contractile function, EF was 59%, although mild hypokinesia of LV basal seg-

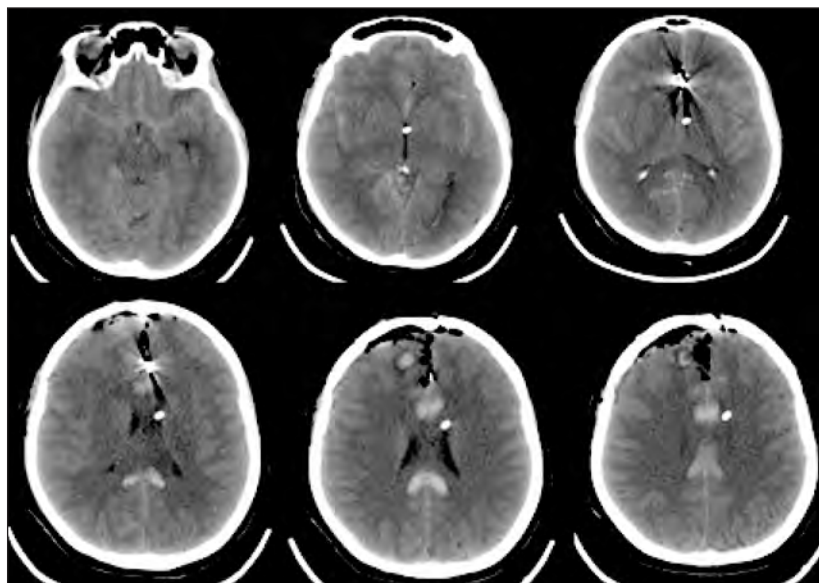


Рис. 1. Послеоперационная КТ.

Fig. 1. Brain computed tomography performed post surgery.

0,2 мкг/кг/мин для поддержания церебрального перфузионного давления (ЦПД) на уровне 60–80 мм рт. ст. При ЭХО-КГ выявили незначительное расширение камер сердца, без явных зон гипокинезии, с умеренным снижением глобальной сократительной функции. В последующие часы отмечали нарастание сердечно-сосудистой недостаточности, что потребовало постепенного увеличения скорости инфузии норэпинефрина до 0,5 мкг/кг/мин. При повторной ЭХО-КГ выявили дилатацию левых отделов сердца, увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) до 110 мл, акинезию базальных отделов ЛЖ, снижение фракции выброса (ФВ) до 32%, выраженную митральную регургитацию, регургитацию на легочной артерии 1 степени, расчетное давление в легочной артерии (ДЛА) — 38 мм рт. ст. На ЭКГ — неспецифические изменения сегмента ST (рис. 2). Лабораторно — повышение концентрации тропонина I до 2 нг/мл.

Учитывая выраженную гемодинамическую нестабильность, начали расширенный гемодинамический мониторинг с использованием системы PiCCO (Кардиомонитор Phillips IntelliVue MP 60 с модулем для измерения сердечного выброса M1012A). Выявили снижение сердечного индекса (СИ) до 1,88 л/мин/м². Учитывая значимое нарушение сократительной функции сердца, начали инотропную поддержку левосименданом. После введения нагрузочной дозы (6 мкг/кг) отмечали некоторое увеличение СИ (до 2,11 л/мин×м²) и увеличение ФВ до 40% по данным ЭХО-КГ. При этом акинезия базальных сегментов сердца сохранялась, а увеличение ударного объема (УО) и ФВ обеспечивалось усилением сократимости интактных верхушечных отделов ЛЖ. Инфузию левосимендана продолжили в течение суток со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Динамику основных гемодинамических показателей представили в таблице.

На фоне инфузии левосимендана отмечали постепенное повышение сократительной функции сердца и снижение периферического сосудистого

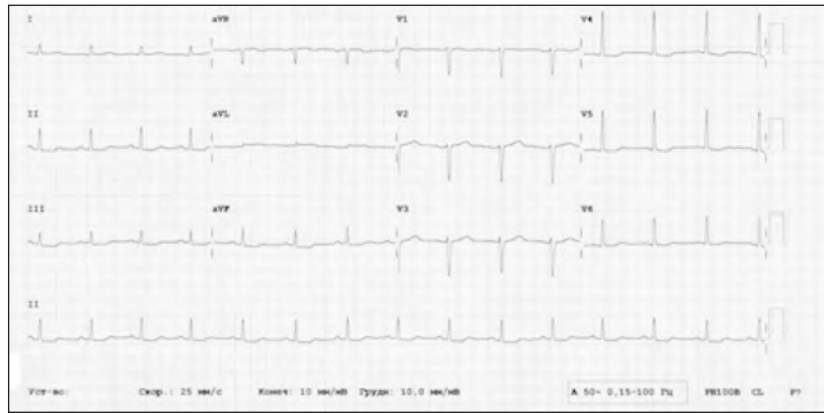


Рис. 2. ЭКГ.
Fig. 2. The patient's ECG.

ments persisted, heart chamber sizes returned to normal values (LVEDV was 90 ml), minimal mitral regurgitation was still observed.

Clinical improvement was also noted, and on day 10 the ventilation was discontinued, and on day 14 the patient was transferred from the ICU. On day 30 post surgery, the patient was discharged from the neurosurgery center without neurological deficits. The echocardiography prior to discharge showed minor left ventricular dilatation, no areas of hypo- and akinesia, and EF reaching 62%.

On follow-up examination three months after discharge, the patient was stable with no symptoms. Echocardiographic parameters were within normal references. Myocardial contractility was normal with EF 69%.

Discussion

The inotropic effect of levosimendan is based on sensitization of contractile proteins of cardiac myocytes to calcium. Unlike adrenergic inotropic drugs, levosimendan does not cause calcium overload of cardiomyocytes and does not increase myocardial energy demand [11].

The pharmacological profile of levosimendan makes it a promising drug for the treatment of NSC associated with SAH. There are no large studies on the use of levosimendan in NSC, the data on its efficacy are limited and based on case reports.

Значения показателей в различное время.

Main cardiac parameters of the patient at various time points.

Parameter	Day							
	1				2		3	5
	Baseline	After the loading dose	3 hours of infusion	13 hours of infusion	Measurement			
					First	Second		
CI, l/min/m ²	1.88	2.11	2.66	2.88	2.73	2.71	2.23	3.26
Stroke index, ml/m ²	19.8	21.7	29.9	35.1	24.4	28.8	26.5	32.9
SVRI, dyn×s×cm ⁻⁵ /m ²	3871	3489	2613	2333	2222	2596	2834	2085
EF, %	32	40	46		45		52	59
LVEDV, ml	110	108	105		104		98	90
Norepinephrine dose, mg/kg/min	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1
Troponin I, ng/ml			2		1.4		0.5	

Note. CI — cardiac index; SVRI — systemic vascular resistance index; EF — ejection fraction; LVEDV — left ventricular end-diastolic volume.

Примечание. Day — сутки; baseline — исходно; after the loading dose — после нагруз. дозы; ... hours of infusion — через ... часа инфузии; measurement — измерение; first/second — первое/второе; CI — СИ; stroke index — УИ; SVRI — ИССС; EF — ФВ; LVEDV — КДО ЛЖ; norepinephrine dose — доза норэпинефрина.

сопротивления. Параллельно с этим снижали скорость инфузии норэпинефрина. После прекращения инфузии левосимендана продолжалась стабилизация гемодинамики. Инфузию норэпинефрина прекратили на 5-е сутки, СИ при этом достиг нижней границы нормы и составлял 3,26 л/мин/м². По данным контрольной ЭХО-КГ, выполненной на 5-е сутки, сократительная функция миокарда существенно улучшилась, ФВ составила 59%, хотя сохранялась легкая гипокинезия базальных отделов ЛЖ, размеры камер сердца вернулись к нормальным значениям (КДО ЛЖ — 90 мл), сохранялась минимальная митральная регургитация.

Клинически также отмечали положительную динамику, на 10-е сутки прекратили ИВЛ, на 14-е сутки пациентку перевели из ОРИТ. На 30-е сутки после операции пациентку выписали из центра нейрохирургии без неврологического дефицита в удовлетворительном состоянии. На контрольной ЭХО-КГ перед выпиской отмечали незначительную дилатацию левого желудочка, зон гипо- и акинезии выявлено не было, ФВ=62%.

При контрольном осмотре через три месяца после выписки из стационара состояние пациентки удовлетворительное, жалоб нет. При ЭХО-КГ размеры камер сердца в пределах нормы. Нарушений сократительной функции миокарда нет, ФВ=69%.

Обсуждение

Инотропный эффект левосимендана основан на сенсibilизации сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию. В отличие от адренергических инотропных препаратов, левосимендан не вызывает кальциевую перегрузку кардиомиоцитов и не повышает энергетические потребности миокарда [11].

Фармакологический профиль левосимендана делает его перспективным препаратом для лечения НСКМП у пациентов с САК. Больших исследований, посвященных изучению применения левосимендана при НСКМП в настоящее время нет, данные об его эффективности ограничены рядом описанных клинических случаев.

Stefano Busani и соавторы описали клинический случай развития кардиогенного шока и отека легких после эндоваскулярной эмболизации аневризмы у 38-летней женщины с массивным паренхиматозно-субархноидальным кровоизлиянием с прорывом в желудочковую систему вследствие разрыва аневризмы левой задней нижней мозжечковой артерии [8]. По данным мониторинга гемодинамики с помощью катетера Сван-Ганца, отмечалось значимое снижение СИ при одновременном повышении давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), что подтверждало кардиогенный генез шока. Также по данным трансторакальной ЭХО-КГ отмечалось снижение ФВ до 20%. На фоне использования дофамина, норэпинефрина, добутамин добиться

Busani et al. reported a clinical case of cardiogenic shock and pulmonary edema after endovascular aneurysm embolization in a 38-year-old woman with massive subarachnoid hemorrhage with ventricular spread due to the ruptured left posterior inferior cerebellar artery aneurysm [8]. According to hemodynamic monitoring with Swan-Ganz catheter, there was a significant decrease in SI with a simultaneous increase in pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) suggesting the cardiac origin of shock. Also, the transthoracic echocardiogram revealed reduced EF (20%). The use of dopamine, norepinephrine, dobutamine did not improve the hemodynamic parameters, severe hypotension and progressive deterioration of pulmonary gas exchange parameters persisted. Due to lack of effect of the common inotropic agents, levosimendan infusion was started. Eight hours after levosimendan infusion was started, SI increased from 1.7 to 2.6 L/min×m², PCWP decreased from 20 to 10 mm Hg. The EF increased up to 35–40%. There was a gradual normalization of the gas exchange function of the lungs. On day 7, the patient was extubated and discharged from the intensive care unit without neurological deficit.

Other authors (Papanikolaou et al., 2014) reported two cases of NSC after SAH and microsurgical clipping of aneurysms, which were associated with severe hemodynamic instability. Early use of levosimendan allowed to stabilize the arterial and cerebral perfusion pressures [9]. Both patients had a critical decrease of EF (less than 20%) and arterial hypotension resistant to high doses of norepinephrine. Echocardiographic pattern corresponded to that of the patient described in our case and included left heart dilatation, severe basal akinesia, compensatory hypercontractility of the apex. In both cases, levosimendan infusion allowed to rapidly increase the EF above 35% and achieve hemodynamic stabilization. On day 3, both patients showed complete normalization of cardiac function.

A clinical case presented by Taccone et al. describes the successful use of levosimendan to increase the CO and improve organ blood flow in a patient with NSC and underlying SAH, whose hemodynamic changes were resistant to norepinephrine, dobutamine and milrinone [10].

Conclusion

Despite the fact that NSC develops in no less than a quarter of patients with SAH, clinically significant acute heart failure and cardiogenic shock are not so frequent. To date, only anecdotal reports on the successful use of levosimendan for the treatment of cardiogenic shock in patients with SAH. Critical reduction of CO, catecholamine-resistant hypotension, hypoxemia with refractory pulmonary edema can serve as factors of secondary

улучшения гемодинамических показателей не удавалось, сохранялась выраженная артериальная гипотензия и прогрессивно ухудшались показатели газообменной функции легких. В связи с неэффективностью используемых инотропных агентов было принято решение о начале инфузии левосимендана. Через 8 часов после начала инфузии левосимендана отмечалось повышение СИ с 1,7 до 2,6 л/мин/м², снижение ДЗЛК с 20 до 10 мм рт. ст. ФВ по данным ЭХО-КГ выросла до 35–40%. Отмечалась постепенная нормализация газообменной функции легких. На 7-е сутки трахея была экстубирована и пациентку перевели из отделения реанимации без неврологического дефицита.

Другими авторами (Papanikolaou et al. 2014) было описано два случая НСКМП после САК и микрохирургического клипирования аневризм, что сопровождалось выраженной гемодинамической нестабильностью. Раннее использование левосимендана позволило добиться стабилизации артериального и церебрального перфузионного давлений [9]. У обеих пациенток отмечались критическое снижение ФВ (менее 20%) и артериальная гипотензия, рефрактерная к высоким дозам норэпинефрина. ЭХО-КГ картина соответствовала таковой у пациентки, из описанного нами случая: дилатация левых отделов сердца, выраженный акинез базальных отделов, компенсаторная гиперконтрактильность верхушки. В обоих случаях инфузия левосимендана позволила быстро повысить ФВ выше 35% и добиться стабилизации гемодинамики. На 3-и сутки у обеих пациенток отмечалось полная нормализация сердечной функции.

brain damage and worsen outcomes in patients with SAH. In our case and in the observations described in the literature, the use of levosimendan allowed to rapidly achieve hemodynamic stabilization in cardiogenic shock associated with NSC.

В клиническом случае, представленном Тассоне и соавторами, описывается опыт эффективного применения левосимендана для увеличения СВ и улучшения органного кровотока у пациентки с НСКМП на фоне САК, у которой гемодинамические нарушения оказались резистентными к норадреналину, добутамину и милринону [10].

Заключение

Несмотря на то, что НСКМП развивается не менее, чем у четверти пациентов с САК, клинически значимая острая сердечная недостаточность и кардиогенный шок встречаются не так часто. Таким образом, в настоящее время имеются лишь единичные сообщения об успешном применении левосимендана для лечения кардиогенного шока у пациентов с САК. Критическое снижение СВ, рефрактерная к катехоламинам артериальная гипотензия, гипоксемия на фоне рефрактерного отека легких могут служить факторами вторичного повреждения головного мозга и ухудшать исходы у пациентов с САК. В представленном нами и в описанных в литературе клинических случаях использование левосимендана позволяло быстро добиться стабилизации гемодинамики при кардиогенном шоке на фоне НСКМП.

Литература

1. Zaroff J.G., Rordorf G.A., Ogilvy C.S., Picard M.H. Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13: 774–779. DOI: 10.1067/mje.2000.105763
2. Naidech A.M., Kreiter K.T., Janjua N., Ostapkovich N.D., Parra A., Commichau C., Fitzsimmons B.F.M., Connolly E.S., Mayer S.A. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005; 112: 2851–2856. DOI: 10.1067/mje.2000.105763
3. Bybee K.A., Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation.* 2008; 118 (4): 397–409. DOI: 10.1161/circulationaha.106.677625
4. Elrifai A.M., Bailes J.E., Shih S.R., Dianzumba S., Brillman J. Characterization of the cardiac effects of acute subarachnoid hemorrhage in dogs. *Stroke.* 1996; 27: 737–741. DOI: 10.1161/01.str.27.4.737
5. Lyon A.R., Rees P.S., Prasad S., Poole-Wilson P.A., Harding S.E. Stress (takotsubo) cardiomyopathy: a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5: 22–29. DOI: 10.1038/npcardio1066
6. Baroldi G., Mittleman R.E., Parolini M., Silver M.D., Fineschi V. Myocardial contraction bands. Definition, quantification and significance in forensic pathology. *Int J Legal Med.* 2001; 115: 142–151. PMID: 11775016 DOI: 10.1007/s004140100229
7. Grad A., Kiauta T., Osredkar J. Effect of elevated plasma norepinephrine on electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1991; 22: 746–749. DOI: 10.1161/01.str.22.6.746
8. Busani S., Rinaldi L., Severino C., Cobelli M., Pasetto A., Girardis M. Levosimendan in cardiac failure after subarachnoid hemorrhage. *J Trauma.* 2010; 68: E108–10. DOI: 10.1097/ta.0b013e31817c4284
9. Papanikolaou J., Tsolaki V., Makris D., Zakynthinos E. Early levosimendan administration may improve outcome in patients with sub-

References

1. Zaroff J.G., Rordorf G.A., Ogilvy C.S., Picard M.H. Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13: 774–779. DOI: 10.1067/mje.2000.105763
2. Naidech A.M., Kreiter K.T., Janjua N., Ostapkovich N.D., Parra A., Commichau C., Fitzsimmons B.F.M., Connolly E.S., Mayer S.A. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005; 112: 2851–2856. DOI: 10.1067/mje.2000.105763
3. Bybee K.A., Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation.* 2008; 118 (4): 397–409. DOI: 10.1161/circulationaha.106.677625
4. Elrifai A.M., Bailes J.E., Shih S.R., Dianzumba S., Brillman J. Characterization of the cardiac effects of acute subarachnoid hemorrhage in dogs. *Stroke.* 1996; 27: 737–741. DOI: 10.1161/01.str.27.4.737
5. Lyon A.R., Rees P.S., Prasad S., Poole-Wilson P.A., Harding S.E. Stress (takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5: 22–29. DOI: 10.1038/npcardio1066
6. Baroldi G., Mittleman R.E., Parolini M., Silver M.D., Fineschi V. Myocardial contraction bands. Definition, quantification and significance in forensic pathology. *Int J Legal Med.* 2001; 115: 142–151. PMID: 11775016 DOI: 10.1007/s004140100229
7. Grad A., Kiauta T., Osredkar J. Effect of elevated plasma norepinephrine on electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1991; 22: 746–749. DOI: 10.1161/01.str.22.6.746
8. Busani S., Rinaldi L., Severino C., Cobelli M., Pasetto A., Girardis M. Levosimendan in cardiac failure after subarachnoid hemorrhage. *J Trauma.* 2010; 68: E108–10. DOI: 10.1097/ta.0b013e31817c4284
9. Papanikolaou J., Tsolaki V., Makris D., Zakynthinos E. Early levosimendan administration may improve outcome in patients with sub-

- arachnoid hemorrhage complicated by acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2014; 176 (3): 1435–1437. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.039
10. Taccone F.S., Brasseur A., Vincent J.L., De Backer D. Levosimendan for the treatment of subarachnoid hemorrhage-related cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (8): 1497–1498. DOI: 10.1007/s00134-013-2945-5
11. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J., Bettex D., Bouchez S., Brito D., Černý V., Comin-Colet J., Crespo-Leiro M.G., Delgado J.F., Édes I., Eremenko A.A., Farmakis D., Fedele F., Fonseca C., Fruhwald S., Girardis M., Guarracino F., Harjola V.-P., Heringlake M., Herpain A., Heunks L.M.A., Husebye T., Irvancan V., Karason K., Kaul S., Kivikko M., Kubica J., Masip J., Matskeplishvili S., Mebazaa A., Nieminen M.S., Oliva F., Papp J.G., Parissis J., Parkhomenko A., Pöder P., Pözl G., Reinecke A., Ricksten S.-E., Riha H., Rudiger A., Sarapohja T., Schwinger R.H.G., Toller W., Tritapepe L., Tschöpe C., Wikström G., von Lewinski D., Vrtovec B., Pollesello P. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 76 (1): 4–22. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000859

Поступила 28.04.20

- arachnoid hemorrhage complicated by acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2014; 176 (3): 1435–1437. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.039
10. Taccone F.S., Brasseur A., Vincent J.L., De Backer D. Levosimendan for the treatment of subarachnoid hemorrhage-related cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (8): 1497–1498. DOI: 10.1007/s00134-013-2945-5
11. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J., Bettex D., Bouchez S., Brito D., Černý V., Comin-Colet J., Crespo-Leiro M.G., Delgado J.F., Édes I., Eremenko A.A., Farmakis D., Fedele F., Fonseca C., Fruhwald S., Girardis M., Guarracino F., Harjola V.-P., Heringlake M., Herpain A., Heunks L.M.A., Husebye T., Irvancan V., Karason K., Kaul S., Kivikko M., Kubica J., Masip J., Matskeplishvili S., Mebazaa A., Nieminen M.S., Oliva F., Papp J.G., Parissis J., Parkhomenko A., Pöder P., Pözl G., Reinecke A., Ricksten S.-E., Riha H., Rudiger A., Sarapohja T., Schwinger R.H.G., Toller W., Tritapepe L., Tschöpe C., Wikström G., von Lewinski D., Vrtovec B., Pollesello P. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 76 (1): 4–22. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000859

Received 28.04.20

Трудности в диагностике защемления поверхностного малоберцового нерва (клиническое наблюдение)

Р. Рапчан¹, Л. Кочан², Х. Альфредсон³,
Р. Судзина⁴, С. Рапчанова¹, М. Бурьянек⁵, П. Төрөк^{2*}

¹ Клиника EuroPainClinics,

Словацкая республика, 08501, г. Бардейов, Na hradbách, д. 94/3

² Клиника анестезиологии и реаниматологии, Институт сердечно-сосудистых заболеваний Восточной Словакии,
Словацкая республика, 04011, г. Кошице, Ondavská, д. 8

³ Клиника лечения заболеваний сухожилий Альфредсона,
Мальме, Швеция

⁴ Неврологическая клиника, Институт сердечно-сосудистых заболеваний Восточной Словакии,
Словацкая республика, 04011, г. Кошице, Ondavská, д. 8

⁵ Клиника EuroPainClinics,
Чешская республика, 14900, г. Прага 4, Starochodovská, д. 1750/91

Elusive Diagnosis of Superficial Peroneal Nerve Entrapment Case report

Róbert Rapčan¹, Ladislav Kočan², Håkan Alfredson³,
Rudolf Sudzina⁴, Simona Rapčanová¹, Miroslav Buriánek⁵, Pavol Török^{2*}

¹ EuroPainClinics,

94/3 Na hradbách, 08501 Bardejov, Slovak Republic

² Clinic of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, East Slovak Institute of Cardiovascular Disease,

³ Alfredson Tendon Clinic,
Malmö, Sweden

⁴ Neurological clinic, East Slovak Institute of Cardiovascular Disease,
8 Ondavská, 04011 Košice, Slovak Republic

⁵ EuroPainClinics,
1750/91 Starochodovská, 14900 Prague 4, Czech Republic

Для цитирования: Р. Рапчан, Л. Кочан, Х. Альфредсон, Р. Судзина, С. Рапчанова, М. Бурьянек, П. Төрөк. Трудности диагностики защемления поверхностного малоберцового нерва (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 29–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-00-00> [На русск. и англ.]

For citation: Róbert Rapčan, Ladislav Kočan, Håkan Alfredson, Rudolf Sudzina, Simona Rapčanová, Miroslav Buriánek, Pavol Török. Elusive Diagnosis of Superficial Peroneal Nerve Entrapment (Case Report). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (4): 29–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-00-00> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Изолированная нейропатия поверхностного малоберцового нерва (ПМН) встречается достаточно редко. Она развивается вследствие механического защемления ПМН в уязвимых местах по ходу его следования. Основные проявления заболевания — затруднения при поднятии дорзолатеральной части стопы, наступании на латеральный край стопы и выраженная боль в проекции дерматомы указанного нерва.

Клиническое наблюдение. Пациентка 14 лет обратилась с жалобами на боль в правой нижней конечности на протяжении последних 2 лет. Ранее проводились многократные консультации невропатологов, по данным электромиографии патологии не выявлено. В связи с подозрением на пяточную шпору пациентке провели операцию Штейндлера (Steindler), которая не дала результата. Несмотря на комплексное лекарственное лечение, развился хронический болевой синдром. Пациентка потеряла способность к самостоятельному передвижению и была прикована к инвалидному креслу. Рассматривался вариант ампутации нижней конечности на уровне ниже колена. При физикальном исследовании в EuroPainClinics был поставлен диагноз защемления ПМН. В клинике проведена декомпрессия ПМН под местной анестезией.

Результаты. Симптоматика уменьшилась сразу после вмешательства, а через 2 месяца реабилитационных мероприятий была полностью купирована. Клиническое состояние пациентки остается неизменным до настоящего времени.

Заключение. Защемление ПМН — редкая причина синдрома хронической боли. Тем не менее, это заболевание нужно всегда включать в дифференциально-диагностический ряд при развитии боле-

Адрес для корреспонденции:

*Павол Төрөк
E-mail: torokpavol@gmail.com

Correspondence to:

*Pavol Török
E-mail: torokpavol@gmail.com

вого синдрома с нарушением функций латеральной группы мышц нижних конечностей. При защемлении ПМН данные электромиографии могут быть неинформативны.

Ключевые слова: *защемление нерва; поверхностный малоберцовый нерв*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Isolated neuropathy of the superficial peroneal nerve (SPN) is a relatively rare type of peripheral neuropathy. It is linked to the mechanical entrapment of the SPN in predisposed locations of its anatomical pathway. Associated clinical findings are insufficient lifting of the latero-dorsal part of the foot, stepping on the lateral border of the foot, and commonly, a strong pain localized in the nerve dermatome.

Case report. We describe a case of a 14-year-old female patient with right leg pain lasting 24 months. Repeated neurological examinations with negative findings on electromyography (EMG) were performed. The patient underwent a Steindler surgery for a suspected diagnosis of a heel spur, without any improvement. Despite complex pharmacotherapy, chronic pain developed. The patient was unable to walk, being bound to a wheelchair. Amputation of her lower limb under the knee was also considered. SPN entrapment was diagnosed at a physical examination at EuroPainClinics. Decompression of the SPN under local anaesthesia was performed at the clinic.

Results. The symptoms improved immediately after the procedure, and following 2 months of rehabilitation, the patient was completely symptom-free. Her clinical state remains unchanged until this day.

Conclusions. SPN entrapment is not a common diagnosis in the group of pain syndromes. Regarding the lower limb, it is imperative to include it on the list of differential diagnoses in cases of pain and functional disorders of the lateral muscle groups of the calf and leg. In the case of SPN entrapment, EMG findings may be negative.

Keywords: *nerve entrapment; superficial peroneal nerve*

Conflicts of interest. Authors have no conflicts of interest to disclose.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-00-00

Введение

Перонеальная невропатия — самая частая невропатия нижних конечностей. По частоте встречаемости заболевание находится на третьем месте среди всех невропатий, уступая лишь поражениям срединного и локтевого нервов.

Клинические проявления невропатии общего малоберцового нерва хорошо известны, однако изолированная невропатия поверхностного малоберцового нерва (ПМН) может характеризоваться довольно неопределенной симптоматикой и вызывать диагностические затруднения [1, 2]. В 1945 году Генри опубликовал описание клинического случая защемления ПМН в типичном месте. Точное место защемления было выявлено с помощью небольшой компрессии конечности. С тех пор появлялись периодические описания подобных случаев, которые обращали на себя внимание врачей. Термин «невропатия защемления» касается в основном случаев механического сдавления нерва [3].

Общий малоберцовый нерв делится на поверхностную и глубокую ветви примерно на 1–2 см ниже головки малоберцовой кости [1, 4]. Поверхностная ветвь (поверхностный малоберцовый нерв) спускается по латеральному отделу икры, где иннервирует длинную и короткую малоберцовые мышцы (функция которых заключается в сгибании и пронации стопы) и обеспечивает чувствительную иннервацию дистальной латеральной части икры.

Introduction

Peroneal neuropathy is the most common neuropathy of the lower limb and the third most common neuropathy overall, after median nerve neuropathy and ulnar nerve neuropathy.

While clinical symptoms of common peroneal nerve neuropathy (CPN) are well known, isolated superficial peroneal nerve (SPN) neuropathy may cause indeterminate signs and the diagnostic process could be more elusive [1, 2]. In 1945, Henry published a clinical case of a patient with SPN entrapment in an anatomically predisposed location. The entrapped location was verified with light compression. This medical entity was sporadically encountered and since then, is in the focus of physicians' interest and is consecutively described in literature. The term entrapment neuropathy describes mainly mechanical nerve compression [3].

The superficial peroneal nerve arises from the common peroneal nerve by its division into SPN and deep peroneal nerve (DPN) around 1–2 cm under the fibular head [1, 4]. SPN descends on the lateral compartment of the calf, where it innervates the peroneus longus and brevis muscles, which evert the foot and provide sensitive innervation of the distal lateral part of the calf. Approximately 5–12 cm above the ankle, it exits the fascia subcutaneously, where it divides into 2 terminal branches — the intermediate dorsal cutaneous nerve and the medial dorsal cutaneous nerve [1, 5]. The compression could be external, e. g. compression of a superficially located nerve on a bone, or

Примерно в 5–12 см над лодыжкой ПМН выходит из фасции под кожу, где разделяется на 2 терминальные ветви, которые называются промежуточный и медиальный дорзальные подкожные нервы [1, 5]. Сдавление нерва может происходить извне (например, при прижатии поверхностной части нерва к кости) или изнутри (в месте физиологического сужения) [1]. Помимо места анатомического сужения, нерв может быть поврежден при трении о близлежащие структуры, давлении от сухожилий, отеке, опухоли, аномальном строении мышц или кровеносных сосудов, травме и по другим причинам [6]. При таких заболеваниях, как сахарный диабет, ревматоидный артрит, гипотиреоз, нарушения микроциркуляции и других системных состояниях частота невропатий защемления возрастает [7]. ПМН иннервирует длинную и короткую малоберцовые мышцы, кожу на латеральной стороне икры, латеральной части лодыжки и тыл стопы. При повреждении нерва пациент теряет способность к поднятию латерального края стопы, которая приобретает супинированное положение, в результате чего пациент может наступать лишь на малоберцовый ее край [5]. При поражении нерва в зоне кожной иннервации развивается болевой синдром. Особенности мононейропатии ПМН заключаются в затрудненности диагностики, выраженном болевом синдроме и достаточно простом лечении при условии точного определения механизма сдавления [2].

Материал и методы

Пациентка 14 лет обратилась с жалобами на боль жгучего характера в правой нижней конечности длительностью 24 месяца, с распространением по латеральной и передней стороне правой ноги. Пациентка дала информированное согласие в письменной форме на публикацию данного наблюдения и включенных в статью изображений.

В анамнезе не было каких-либо упоминаний о травме, при этом пациентка с недавних пор была прикована к инвалидному креслу. Впервые отметила появление вышеуказанных симптомов в 2016 году, была консультирована невропатологом, выраженной патологии выявлено не было, а электромиографические (ЭМГ) данные также были без особенностей. В августе 2016 года пациентке было проведено МРТ нижних конечностей, выявлены изолированный отек плюсневых костей и нарушение взаимного расположения пяточной и таранной костей, в связи с чем больную направили для дополнительного обследования к ортопеду. По его назначению в сентябре 2016 года было проведено КТ-исследование обеих нижних конечностей. Был поставлен диагноз врожденной деформации таранной кости с двухсторонним аномальным ее расположением. При осмотре выявлен выраженный болевой синдром, в связи с которым пациентка не могла стоять прямо на правой ноге, поэтому ортопед сделал вывод о наличии пяточной шпоры.

internal, e.g. in a physiological narrowing [1]. Except for an anatomical narrowing, nerve damage may be caused by the rubbing of a nerve on the nearby structures, tendons pressing on the nerve, swelling, tumour, anomalous muscles or blood vessels, trauma, or other causes [6]. Illnesses such as diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, hypothyroidism, microcirculation disorders, or other systemic disorders are linked to an increased incidence of entrapment syndromes [7]. SPN innervates the fibularis longus and brevis muscles, the skin on the lateral side of the calf, lateral part of the ankle, and the dorsum of the foot. During nerve damage, the patient cannot lift the lateral edge of the foot, the foot is turned in (supinated) and they step on the fibular edge of the foot [5]. Nerve impairment is also associated with pain syndrome in the innervated area of the skin. Mononeuropathy of the SPN is interesting because of its difficult diagnostic process, the painful condition of the patient, and a very simple treatment intervention. Treatment depends on the exact determination of the compression mechanism [2].

Case report

Our patient is a 14-year-old female with a 24-month lasting burning pain of her right lower limb, spreading along the lateral and dorsal side of her right leg, without history of trauma, even being wheelchair-bound for the later stages of the disease. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

After experiencing the first symptoms in the year 2016, the patient underwent a neurological examination, which did not reveal any significant neurological findings and demonstrated physiological results on the EMG examination. In August 2016, the workup was completed with an MRI exam of the lower limbs, where discrete metatarsal edema was found, as well as an additional finding of an abnormal calcaneotalar angle, which is the reason why the patient was sent to an orthopedic specialist for an additional examination. The orthopedic specialist requested a CT examination of both lower limbs, which the patient underwent in September 2016. The diagnosis was set as bilateral congenital deformity of the talus and steep positioning of the talus bilaterally. The clinical examination pointed to a pain condition, which did not enable the patient to stand on her right leg, and the orthopedic specialist set the diagnosis to a calcaneal spur.

In September 2016, a Steindler surgery was performed, extracting the calcaneal «fragments» of the right foot, followed by physio-rehabilitation. Despite complex treatment, the patient could not put weight on her right lower limb, walking was unstable, markedly limited, painful, and possible only with the aid of two crutches. Pre-operative pain did not improve, moreover, it increased in intensity. The condition was made worse by the new pain, which appeared after the surgery. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and tramadol were added to her treatment, with minimal improvement of the pain.

In November 2016, the patient returned for a post-surgery follow-up, being bound to a wheelchair, unable

В сентябре 2016 года пациентке была проведена операция Штейндлера (Steindler), в ходе которой были извлечены «фрагменты» правой пяточной кости, за которой последовал период физиотерапии и реабилитации. Несмотря на комплексное лечение, пациентка не могла полностью наступать на правую ногу, походка оставалась неровной, продолжались затруднения и болезненные ощущения при ходьбе, которая была возможна лишь при опоре на костыли. Интенсивность боли после операции не уменьшилась, а даже увеличилась, поскольку появились болезненные ощущения другого характера, что еще больше усугубило состояние пациентки. К лечению были добавлены НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) и трамадол без особого эффекта.

В ноябре 2016 года пациентка посетила хирургов для планового осмотра, будучи прикованной к инвалидному креслу и неспособной ходить вследствие боли. При физикальном обследовании выявлена гипотрофия задней группы мышц голени справа. На МРТ — признаки небольшого отека костного мозга всех костей предплюсны, ростовых пластинок мало- и большеберцовых костей, а также второй плюсневой кости и умеренное увеличение объема внутрисуставной жидкости. Рентгенолог интерпретировал эти данные как подозрение на остеомиелит.

Пациентка была вновь проконсультирована невропатологом и психиатром, выраженной патологии обнаружено не было. Назначено комплексное лечение болевого синдрома с повышением дозы опиоидных анальгетиков, дополнительным применением противосудорожных препаратов и физических упражнений. Несмотря на комплексную терапию, состояние пациентки не улучшалось. Ортопед, проконсультировавший больную в апреле 2017 года, констатировал, что все возможности консервативной терапии исчерпаны, болевой синдром не контролируется при помощи анальгетиков на фоне значительного снижения качества жизни, и в качестве варианта лечения предложил ампутировать правую нижнюю конечность на уровне коленного сустава. В июне 2017 года пациентка посетила клинику интервенционного лечения боли по поводу возможной имплантации устройства для стимуляции спинного мозга с целью уменьшения выраженности болевого синдрома ввиду неэффективности фармакологических, хирургических и реабилитационных методов лечения. Больная характеризовала боль как жгучую и иррадирующую к латеральной и задней поверхности правой ноги. Также было обнаружено нарушение чувствительности на дорзолатеральной стороне правой нижней конечности с ощущением давления в области латеральной лодыжки. Спонтанное усиление боли происходило в течение всех суток и было особенно невыносимым ночью. Боли также усиливались под влиянием нагрузок, в том числе кратковременного стояния и ходьбы с костылями, в связи с чем больная была прикована к инвалидному креслу. При исследовании болевой чувствительности выявлена аллодиния дорзальной поверхности нижней конечности с небольшим сенсорным дефицитом. При ультразвуковом исследовании выявлен отек тканей области иннервации ПМН в области фасциального следования малоберцового нерва на правой икре, а также уве-

to walk because of the pain. The physical examination revealed right calf muscle hypotrophy. Control MRI exam showed signs of mild edema of the bone marrow in all tarsal bones, tibial and fibular growth plates, and the 2nd metatarsal, as well as a moderate increase in the intra-articular fluid. The radiologist described these findings as suspected osteomyelitis.

The patient underwent another neurological examination, as well as a psychiatric exam, with all findings described as normal. Further therapy was focused on the complex treatment of pain with increased opiate analgesics, additional anti-convulsive medications and rehabilitation exercises. Despite this complex treatment approach, the patient's clinical condition did not improve. An orthopedic consultation in April 2017 determined the options for maintenance treatment as exhausted and due to badly controlled pain non-reactive to analgesic treatment, which significantly affected the quality of life of the patient, even considered the radical option of amputation of the right leg below the knee. In June 2017, the patient visited the clinic of interventional pain management for a consultation regarding the implantation of a spinal cord stimulator, in hopes of more effective pain relief due to the exhaustion of pharmacological, surgical, and physio-rehabilitation treatment. She described the pain as burning, radiating to her lateral and posterior side of her right leg. Sensory damage on the dorsolateral side of her right leg with a feeling of pressure near her lateral ankle was also found. Spontaneous pain increased throughout the day, being the worst at night time. The negative factor during the day was loading, even short-term standing, and walking with crutches, which is why the patient was mostly wheelchair-bound. A general pain examination showed allodynia of her dorsal side of the leg with a light sensory deficit. Ultrasound examination revealed edema of the nearby tissues of the SPN in the location of the fascial pathway of the peroneal nerve of the right calf, as well as a significantly bigger diameter of the peroneal nerve in the fascial area. Superficial pressure on the tissue caused by the light touch of the calf increased the pain and discomfort of the leg. The examination directly pointed to the diagnosis of superficial peroneal nerve entrapment of the right leg. Based on the clinical findings, immediate decompression of the superficial peroneal nerve was recommended. This was performed under local anesthesia. Ultrasound guidance was used for exact incision localization. A short incision on the skin was followed by a careful dissection to locate the nerve and the nerve entrance from the fascia to the superficial tissue. Local thickening of the nerve was observed and hemostasis was provided. After nerve decompression, the wounds were closed with skin sutures. The leg was bandaged with local compression and rest with leg elevation overnight was recommended.

Results and Discussion

Directly after the procedure, the patient reported 80% pain relief and was capable of walking without the aid of crutches. The control EMG exam showed damage of the superficial peroneal nerve on the right leg. The patient started to gradually increase her walking distance from the first post-procedure day, she even started to bike. Sutures were removed after 2 weeks. The patient was allowed to

личение диаметра нерва в этой области. Поверхностное сдавление нерва с помощью легкой пальпации икры привело к усилению боли и дискомфорта. При физикальном осмотре был сразу поставлен диагноз защемления ПМН правой нижней конечности. На основании клинических данных была рекомендована декомпрессия ПМН, которую провели под местной анестезией и ультразвуковым контролем. Произведен короткий надрез на коже, локализован нерв и место его прохождения из фасции в поверхностные ткани. Отмечено локальное утолщение нерва, проведен гемостаз. После декомпрессии нерва проведено ушивание послеоперационной раны. Наложена компрессионная повязка, рекомендован покой с приподнятым положением ноги в ночной период.

Результаты и обсуждение

Сразу после вмешательства пациентка отметила снижение выраженности боли на 80% и смогла передвигаться самостоятельно без помощи костылей. На контрольной электромиографии выявлены признаки поражения ПМН правой нижней конечности. Начиная с первых суток после операции, пациентка начала постепенно увеличивать расстояние самостоятельной ходьбы и даже начала кататься на велосипеде. Снятие швов было произведено через 2 недели. Больной разрешили заниматься любыми видами деятельности в сочетании с физиотерапевтическими реабилитационными мероприятиями. На электромиографии в динамике через 2 месяца признаков повреждения нерва выявлено не было. Через 4 месяца (рис.), 1 и 2 года после операции у пациентки отсутствуют рецидивы заболевания, она не принимает ни анальгетики, ни противосудорожные препараты.

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о трудностях при диагностике изолированного защемления ПМН, несмотря на то что данное состояние является нередкой причиной развития болевого синдрома нижних конечностей.

Затруднения в диагностике также обусловлены топографическими вариантами прохождения нерва, описанными в литературе [3, 5]. Часто встречаются разнообразные неврологические проявления, связанные с различным распределением сенсорных волокон нерва. По данным 11 исследований на трупном материале и с применением ультразвуковых методик, выделяют следующие анатомические варианты прохождения нерва: латеральный, передний, передне-латеральный, а также вариант расположения на межмышечной перегородке. Наиболее частый вариант — латеральный (69,8%), следующий по частоте — передний (14,7%) [8]. Основная причина защемления ПМН — оперативное вмешательство в области общего малоберцового нерва (примерно у 78% пациентов), что



Через 4 месяца после хирургического вмешательства.
4 months post-procedure.

perform any type of activity in combination with physio-rehabilitation. Control EMG after 2 months post-procedure did not show any signs of nerve damage. 4 months (Fig.), 1 year, and 2 years post-procedure, the patient is still without any clinical findings of relapse, she does not use any analgesics or anti-convulsants.

According to this clinical scenario, it is clear that the diagnosis of isolated SPN entrapment is sometimes difficult and omitted, despite the fact that in the group of pain syndromes of the lower limb, it is quite a common diagnosis.

Topographic variability of the anatomical location of the nerve also contributes to the difficult diagnostic process, as is noted in various case studies [3, 5]. Variable neurological manifestations are common, linked with variable sensory distribution. Based on literary sources from 11 cadaveric and sonographic studies, they distinguish the incidence of the nerve in the lateral, anterior, lateral and anterior compartment and the intermuscular septum space with the highest average incidence in the lateral compartment — 69.8%, followed by the second highest incidence in the anterior compartment — 14.7% [8]. The most common causes of SPN entrapment include previous surgery near the CPN in up to 78% of patients [9], for example as a complication following total knee replacement. Other causes described in case reports are trauma, compression by mass lesions, e.g. varicose veins, entrapment due to muscle herniation, ganglion cysts and also possible idiopathic entrapment [9–12]. During differential diagnostics of peripheral neuropathies, it is important to distinguish clinical damage of CPN, DPN, and SPN. DPN lesions manifest as weakening

бывает, например, после операции по полной замене коленного сустава. Среди других причин, описанных в литературе, — травмы, сдавление различными образованиями (например, варикозно расширенными венами), мышечные кисты, гигромы [9–12]. Иногда встречаются идиопатические случаи. При дифференциальной диагностике периферических нейропатий необходимо проводить различие между поражением общего, поверхностного и глубокого малоберцовых нервов. Поражение глубокого нерва проявляется нарушением дорзального сгибания стопы без изменения ее пронации [13].

В отличие от поражения глубокой ветви малоберцового нерва, при поверхностной нейропатии наблюдаются чувствительные нарушения, боль и парестезии в области латеральной лодыжки, тыла стопы и пальцев. Все указанные проявления были обнаружены у нашей пациентки. На следующем этапе проводят дифференциальный диагноз между защемлением и радикулопатией 5-го поясничного позвонка, при которой обычно наблюдаются боли в позвоночнике (впрочем, не всегда корешковые боли имеются одновременно с поясничными). Главный симптом — ослабление разгибания большого пальца в сравнении с разгибанием всей стопы вследствие того, что длинная мышца-разгибатель большого пальца стопы иннервируется в основном корешками L5. Трудно переоценить роль визуализационных методик (КТ, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника) в выявлении межпозвонковых грыж. Электромиографическое исследование также с высокой вероятностью помогает отличить защемление ПМН от радикулопатии L5, при которой выявляют повреждение мышц в области миотома L5. К данному миотому относятся мышцы, иннервируемые корешками L5: мышца, напрягающая широкую фасцию бедра, средняя ягодичная, задняя большеберцовая и околопозвоночные мышцы. Поверхностный малоберцовый нерв их не иннервирует. С помощью электромиографии можно найти признаки повреждения ПМН и заподозрить развитие его защемления [14].

Помимо периферических причин, необходимо исключить так называемый центральный парез стопы, вызываемый небольшим очагом повреждения коры головного мозга. При поражении коры обычно имеется слабость дорзального сгибания и пронации стопы в сочетании с ослаблением подошвенного сгибания и супинации стопы [1]. Здесь в постановке диагноза огромную роль также играет электромиография. Основная задача — получить моторные и сенсорные нейрограммы малоберцового нерва, а также данные активности мышц, иннервируемых им. Исследование других нервов и мышц позволяет исключить другие забо-

of dorsal flexion of the foot, however, there is no restriction with eversion of the foot [13].

In comparison with the deep branch of the same nerve, an SPN lesion manifests as sensory damage, pain, and paresthesia in the area of the lateral ankle, the dorsum of the foot, and the toes. These are all very exact signs, which we reported during the clinical examinations of our patient. The next step in the differential diagnosis is distinguishing entrapment from L5 radiculopathy, which is usually combined with pain of the lumbar spine (radicular pain does not always have to exist together with back pain). The main symptom is weakening of great toe extension compared to foot extension, due to the fact that the extensor hallucis longus muscle is mostly innervated from the roots of L5. Neuroimaging methods such as CT, MRI of the lumbosacral spine have an irreplaceable position in diagnostics, detecting disc herniations as the main cause of pain. EMG examination has a high percentage rate of differentiation between confirming L5 radiculopathy or SPN entrapment, which would demonstrate damage to the muscle groups in the L5 myotome. It involves the muscles innervated by the L5 nerve root: the tensor fasciae latae muscles, gluteus medius muscle, tibialis posterior muscle, and the paraspinal muscles - multifidi muscles L5. These muscles are not innervated by the SPN. The EMG exam can confirm SPN damage, thus diagnosing a suspected entrapment [14]. Except for peripheral causes, we have to exclude the so-called central paresis of the foot, caused by a small cortical lesion of the brain. Usually, in a cortical lesion, there is the weakness of dorsal flexion and eversion of the foot, as well as a weakened plantar flexion and foot inversion [1]. From the group of imaging methods, the EMG examination is irreplaceable. Its main role is to test the motor and sensory neurograms of the peroneal nerve, as well as to perform a needle EMG of the muscles innervated by the peroneal nerve. Examining other muscles and nerves excludes other possible diseases imitating or accompanying peroneal neuropathies (L5 radiculopathy, plexopathy, polyneuropathy). It will determine the location and degree of damage, as well as the anticipated time for recovering the damaged nerve function [1, 5, 15].

In the case of SPN entrapment neuropathy in a typical location, the needle EMG from muscles innervated by SPN may demonstrate physiological findings, due to the fact that a lesion of a nerve caused by a narrowing in a typical location occurs after the separation of the motor branches [16].

It is always important to consider that, as well as clinical findings, the EMG exam results may be modified by the presence of possible anatomic variations of the nerve pathway [8]. Motor conduction studies of the peroneal nerve usually test the extensor digitorum brevis muscles. The stimulation points should be in the area of the ankle, the fibular neck, and the popliteal fossa. However, it is also

левания, имитирующие или сопровождающие перонеальные нейропатии (радикулопатию L5, поражение сплетения или полинейропатию). Данное исследование позволяет локализовать повреждение и определить его выраженность, а также предсказать время восстановления функции пораженного нерва [1, 5, 15].

При нейропатии защемления ПМН в типичном месте игольная электромиография мышц, иннервируемых ПМН, обычно не показывает патологии, поскольку повреждение нерва вследствие сужения в типичном месте происходит после места отхождения двигательных ветвей [16].

Всегда важно иметь в виду, что результаты ЭМГ (также как и клинического исследования) могут быть искажены вследствие наличия анатомических вариантов прохождения нерва [8]. При исследованиях проведения нервного импульса по двигательным нервам обычно изучают активность мышц-коротких разгибателей пальцев стопы. Точки стимуляции находятся в области лодыжки, головки малоберцовой кости и подколенной ямки. Можно провести и дополнительные исследования передней большеберцовой (точки стимуляции за головкой малоберцовой кости и в подколенной ямке) и других мышц, иннервируемых малоберцовым нервом. Безусловно, следует проводить исследование мышц с обеих сторон. Один из вариантов ЭМГ — так называемая методика пошагового исследования, при которой стимуляции подвергаются последовательные участки на расстоянии 1,5–2 см [1, 15]. Ее используют для выявления локального замедления и блока импульсов в области поврежденного нерва. Исследование с целью более точного выявления дополнительного малоберцового нерва уже упоминалось ранее. Исследования проведения чувствительных импульсов обычно подразумевают получение сенсорной нейрограммы ПМН, но при этом можно изучить и две его терминальные ветви, промежуточный и медиальный дорзальный кожный нервы, а также глубокий малоберцовый нерв. При поражении общего малоберцового нерва сенсорные нейрограммы ПМН могут быть в норме в отличие от нейрограмм глубокого малоберцового нерва, на которых обычно имеются выраженные изменения. Все это служит доказательством того, что волокна глубокого малоберцового нерва обладают селективной уязвимостью в отношении сдавления и растяжения [17].

Игольная ЭМГ позволяет выявить нарушения работы мышц, иннервируемых общим малоберцовым нервом, и его ветвями. Короткая головка двуглавой мышцы бедра — единственная мышца верхней части нижней конечности, иннервируемая малоберцовой ветвью

possible to examine the tibialis anterior muscle (stimulation points behind the fibular neck and in the popliteal fossa), alternatively, also other muscles innervated by the peroneal nerve. It goes without saying that the comparison of neurograms from both lower limbs should be performed. Another option is the inching technique, during which stimulation is performed in short intervals of 1,5–2 cm [1, 15]. It is used for detecting focal slowing and blockage of current in the area of the damaged nerve. The examination, or more precisely identification of the accessory peroneal nerve was already mentioned above. Sensory conduction studies include the examination of the sensory neurogram of SPN, but it is also possible to examine its two terminal branches — the intermediate dorsal cutaneous nerve and the medial dorsal cutaneous nerve. It is also possible to examine the sensory neurogram of the DPN. Sensory neurograms of the SPN could show physiological parameters even with a CPN lesion (during which DPN neurograms are significantly pathological). This proves the selective vulnerability of the fibers of the deep peroneal nerve to compression and stretch [17].

Needle EMG documents abnormal findings in the muscles innervated by the CPN, or more precisely its individual branches. The short head of the biceps femoris muscle is the only muscle of the lower limb above the knee that is innervated by the peroneal branch of the sciatic nerve. Therefore, an abnormal EMG result of this muscle indicates a proximally located neuropathy — a lesion of the peroneal branch of the sciatic nerve (a sciatic nerve lesion is also supported by abnormal results during the examination of the tibial nerve and the muscles it innervates) [18]. In our patient, repeated EMG examination results in the initial stages of the disease were negative. They were positive at the follow-up visit after surgery. This finding is often present during sensory peripheral nerves and non-myelinated nerve fibers. Ultrasonography of the peroneal nerve is an option for its direct visualization and its course, as well as demonstrating the location of conflict and the pathological diameter of the peripheral nerve [13].

Another imaging method is MRI examination of the peripheral nerves. USG and MRI neurography demonstrate the course and morphology of the peripheral nerve as well as the surrounding tissues and bone structures, which could be the cause of entrapment syndrome [18]. The main advantage of MRI neurography is its excellent anatomical demonstration of nerves, however, it is a financially demanding investigation that is quite time-consuming, which is problematic for patients with claustrophobia. Moreover, it is contraindicated in some patients. USG neurography is non-invasive and relatively inexpensive. It demonstrates the whole nerve in a relatively short amount of time

седалищного нерва. Электромиографические нарушения при исследовании этой мышцы, а также мышц, иннервируемых большеберцовым нервом, в сочетании с клиническими признаками повреждения этого нерва свидетельствуют о патологии седалищного нерва [18]. У нашей пациентки неоднократные ЭМГ исследования не выявили патологии в начале заболевания и отличались от нормы лишь после хирургического вмешательства. Такое бывает при поражении чувствительных волокон периферических и немиелинизированных нервов. Ультразвуковое исследование малоберцового нерва позволяет непосредственно его визуализировать на пути прохождения и обнаружить как место повреждения, так и изменение диаметра периферической части [13].

Магнитно-резонансная томография — дополнительная методика исследования периферических нервов. Магнитно-резонансная и ультразвуковая нейрография позволяют визуализировать ход и морфологию периферических нервов наряду с состоянием окружающих тканей и костных структур, которые могут вызывать синдром защемления [18]. Главное преимущество МРТ-нейрографии — впечатляющее качество изображения нервов, однако высокие стоимость и длительность (что причиняет страдания пациентам с клаустрофобией) исследования ограничивают его широкое применение. Более того, к этому исследованию имеются и противопоказания. Нейрография под ультразвуковым контролем — неинвазивная и сравнительно недорогая методика, позволяющая визуализировать нерв на всем протяжении в динамике в течение довольно

and enables the dynamic demonstration of the nerve, which is important while diagnosing such conditions as myofascial herniation, a tissue scar or orthopedic hardware [17, 19].

Conclusion

The basis of treating SPN entrapment is the correct diagnosis and exclusion of other causes of pain and neurological pathological findings in the given anatomical area. The treatment options depend on the causes of nerve damage. Pain is often resistant to complex analgesic treatment. Surgical treatment, except for the removal of the cause, consists of decompression, neurolysis, nerve and tendon transfer and targeted physio-rehabilitation.

короткого промежутка времени, что важно при выявлении миофасциальных грыж, тканевых рубцов или частей ортопедических устройств [17, 19].

Заклучение

В основе эффективного лечения синдрома защемления ПМН лежит правильная диагностика и исключение других причин боли и неврологической симптоматики в данной анатомической области. Терапевтические возможности зависят от причины повреждения нерва. Боль нередко не купируется даже при применении комбинированной схемы обезболивающей терапии. Цель хирургического лечения, помимо устранения причины, заключается в декомпрессии, невролизе, освобождении нервов и сухожилий и создании условий для успешной физиотерапевтической реабилитации пациента.

References

1. Ambler Z. Poruchy periferních nervů. Praha, Triton 2013.
2. van Zantvoort A.P.M., Setz M.J.M., Hoogveen A.R., Scheltinga M.R.M. Common peroneal nerve entrapment in the differential diagnosis of chronic exertional compartment syndrome of the lateral lower leg: A report of 5 cases. *Orthop J Sports Med.* 2018; 6 (8): 2325967/118787761. DOI: 10.1177/2325967118787761.
3. Kernohan J., Levack B., Wilson J.N. Entrapment of the superficial peroneal nerve: three case reports. *J Bone Joint Surg Br.* 1985; 67: 60–61.
4. Jeong J.H., Chang M.C., Lee S.A. Deep peroneal nerve palsy after opening wedge high tibial osteotomy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (27): e16253. DOI: 10.1097/md.00000000000016253.
5. Matsumoto J., Isu T., Kim K., Iwamoto N., Yamazaki K., Isobe M. Clinical features and surgical treatment of superficial peroneal nerve entrapment neuropathy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2018; 58 (7): 320–325. DOI: 10.2176/nmc.0a.2018-0039.
6. Costales J.R., Socolovsky M., Sánchez Lázaro J.A., David Robla Costales D.R. Peripheral nerve injuries in the pediatric population: a review of the literature. Part II: entrapment neuropathies. *Childs Nerv Syst.* 2019; 35 (1): 37–45. DOI: 10.1007/s00381-018-3975-7.
7. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig.* 2017; 8 (5): 646–655. DOI: 10.1111/jdi.12650.
8. Tzika M., Paraskevas G., Natis K. Entrapment of the superficial peroneal nerve: an anatomical insight. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015; 105 (2): 150–159. DOI: 10.7547/0003-0538-105.2.150.
9. Franco M.J., Phillips B.Z., Lalchandani G.R., Mackinnon S.E. Decompression of the superficial peroneal nerve: clinical outcomes and anatomical study. *J Neurosurg.* 2017; 126 (1): 330–335. DOI: 10.3171/2016.1.JNS152454.
10. Kaushal S.P., Galante J.O., McKenna R., Bachmann F. Complications following total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 1976; 121: 181–187.
11. Rose H.A., Hood R.W., Otis J.C., Ranawat C.S., Insall J.N. Peroneal nerve palsy following total knee arthroplasty. A review of the Hospital

- for Special Surgery experience. *J Bone Joint Surg Am.* 1982; 64 (3): 347–351. PMID: 7061551
12. Stack R.E., Bianco A.J., MacCarty C.S. Compression of the common peroneal nerve by ganglion cyst: report of nine cases. *J Bone Joint Surg. [Am].* 1965; 8: 773–778.
13. Grant H.T., Omar I.M., Dumanian G.A., Pomeranz C., Lewis V.A. Sonographic evaluation of common peroneal neuropathy in patients with foot drop. *J Ultrasound Med.* 2015; 34 (4): 705–711. DOI: 10.7863/ultra.34.4.705.
14. Chhabra A., Andreisek G., Soldatos T., Wang K.C., Flammang A.J., Belzberg A.J., Carrino J.A. MR neurography: past, present, and future. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197 (3): 583–591. DOI: 10.2214/AJR.10.6012.
15. Bawdek R., Zdošek A., Strojnik V., Dolenc A. Peroneal muscle activity during different types of walking. *J Foot Ankle Res.* 2018; 11: 50. DOI: 10.1186/s13047-018-0291-0
16. Yang L.J., Gala V.C., McGillicuddy J.E. Superficial peroneal nerve syndrome: an unusual nerve entrapment: Case report. *J Neurosurg.* 2006; 104 (5): 820–823. DOI: 10.3171/jns.2006.104.5.820.
17. Petchprapa C.N., Rosenberg Z.S., Sconfienza L.M., Cavalcanti C.F.A., La Rocca Vieira R., Zember J.S. MR imaging of entrapment neuropathies of the lower extremity. Part 1. The pelvis and hip. *Radiographics.* 2010; 30 (4): 983–1000. DOI: 10.1148/rg.304095135.
18. Chhabra A., Faridian-Aragh N., Chalian M., Soldatos T., Thawait S.K., Williams E.H., Andreisek G. High-resolution 3-T MR neurography of peroneal neuropathy. *Skeletal Radiol.* 2012; 41 (3): 257–271. DOI: 10.1007/s00256-011-1146-y.
19. Donovan A., Rosenberg Z.S., Cavalcanti C.F. MR imaging of entrapment neuropathies of the lower extremity. Part 2. The knee, leg, ankle and foot. *Radiographics.* 2010; 30 (4): 1001–1019. DOI: 10.1148/rg.304095188.

Поступила Received 30.11.20
Онлайн online first 26.04.2021

Оценка качества компрессий грудной клетки, проводимых медицинскими работниками в симулированных условиях

Е. А. Боева^{1*}, Д. О. Старостин¹, М. А. Милованова¹,
В. В. Антонова¹, Д. Ч. Каргин¹, С. Н. Абдусаламов²

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

² ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Assessment of the Quality of Chest Compressions Performed by Health-Care Workers Under Simulated Conditions

Ekaterina A. Boeva^{1*}, Daniil O. Starostin¹, Marina A. Milovanova¹,
Victoria V. Antonova¹, Diego Ch. Kargin¹, Sergei N. Abdusalamov²

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 Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technology,
Federal Medical-Biological Agency of Russia,
28 Orekhovyy bul'var, 115682 Moscow, Russia

Для цитирования: Е.А. Боева, Д.О. Старостин, М.А. Милованова, В.В. Антонова, Д.Ч. Каргин, С.Н. Абдусаламов. Оценка качества компрессий грудной клетки, проводимых медицинскими работниками в симулированных условиях. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 37–47. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-37-47> [На русск. и англ.]

For citation: Ekaterina A. Boeva, Daniil O. Starostin, Marina A. Milovanova, Victoria V. Antonova, Diego Ch. Kargin, Sergei N. Abdusalamov. Assessment of the Quality of Chest Compressions Performed by Health-Care Workers Under Simulated Conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (4): 37–47. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-37-47> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: изучить параметры компрессий грудной клетки медицинскими работниками городских стационаров в симулированных условиях без применения и с применением датчика контроля качества компрессий.

Материалы и методы. Исследование провели в многопрофильных стационарах г. Москвы. В исследование включили 359 медицинских сотрудников. Сотрудников разделили на 4 группы: врачи ($n=97$) и медицинские сестры ($n=82$) отделений реанимации (ОРИТ), врачи ($n=92$) и медицинские сестры ($n=88$) профильных отделений. Участники выполняли 2 минуты компрессий грудной клетки без применения датчика контроля качества компрессий грудной клетки (КГК), затем 2 минуты компрессий грудной клетки с применением датчика от дефибриллятора при включенных аудиовизуальных подсказках прибора. Анализировали процент целевых компрессий, частоту и глубину компрессий.

Результаты. Параметры компрессий в группе врачей ОРИТ выходили за пределы референсных значений (% целевых компрессий — 0,5 (0,0; 14,5)%, частота $124,1 \pm 17,8$ в минуту, глубина $5,6 \pm 1,1$ см), в группе медицинских сестер ОРИТ — % целевых компрессий — 0,0 (0,0; 3,5) %, частота $123,6 \pm 23,7$ в минуту, глубина $5,3 \pm 1,2$ см, в группе врачей профильных отделений — % целевых компрессий — 0,0 (0,0; 1,2)%, частота $123,8 \pm 23,2$ в минуту, глубина $5,8 \pm 1,2$ см, в группе медицинских сестер профильных отделений — % целевых компрессий 0,0 (0,0; 6,1)%, частота $119,7 \pm 29,5$ в минуту, глубина $5,6 \pm 1,2$ см. При применении датчика параметры компрессий статистически значимо улучшились во всех группах: врачи ОРИТ — % целевых компрессий 81,6 (64,80; 87,90)%, частота $124,1 \pm 17,8$ в минуту, глубина $5,5 \pm 0,2$ см; медицинские сестры ОРИТ — % целевых компрессий 69,1 (47,4; 80,6), частота $123,6 \pm 23,7$ в минуту, глубина $5,3 \pm 0,3$ см, врачи профильных отделений — % целевых компрессий 69,30 (50,50; 78,70), частота $123,8 \pm 23,2$ в минуту, глубина $5,4 \pm 0,3$ см, медицинские сестры профильных отделений — % целевых компрессий 63,70 (42,90; 75,80), частота $119,7 \pm 29,5$ в минуту, глубина $5,4 \pm 0,3$ см. Отличий анализируемых параметров компрессий между сотрудниками различных отделений и должностей не выявили.

Заключение. Параметры компрессий (% целевых компрессий, частота, глубина) не зависели от отделения, в котором работает сотрудник, и занимаемой должности (врач, медицинская сестра). Применение датчика контроля качества компрессий позволило улучшить параметры компрессий за счет снижения их частоты и нормализации глубины. Применение датчика не позволяет увеличить % це-

Адрес для корреспонденции:

Екатерина Александровна Боева*
E-mail: eboeva@fnkcr.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Boeva*
E-mail: eboeva@fnkcr.ru

левых компрессий до максимальных значений, что свидетельствует о необходимости проведения обучения преподавателем.

Ключевые слова: компрессии грудной клетки; частота компрессий; глубина компрессий

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Aim of the study: to investigate chest compression parameters by city hospital staff under simulated conditions with and without the use of a sensor device for quality control of chest compressions.

Materials and Methods. The study was conducted in Moscow's multidisciplinary hospitals. The study included 359 medical staff members. The participants were divided into 4 groups: physicians ($n=97$) and nurses ($n=82$) from intensive care units (ICU) and physicians ($n=92$) and nurses ($n=88$) from specialized departments. Participants performed 2 minutes of chest compressions without a chest compressions quality control (CCQC) sensor, followed by 2 minutes of chest compressions using a defibrillator sensor with audiovisual prompts from the device turned on. The percentage of target compressions, rate and depth of compressions were analyzed.

Results. Compression parameters in the group of ICU doctors were outside the reference range (% target compression — 0.5 (0.0; 14.5)%, rate 124.1±17.8 per minute, depth 5.6±1.1 cm), in the group of ICU nurses, the percentage of target compressions was 0.0 (0.0; 3.5)%, rate — 123.6±23.7 per minute, depth — 5.3±1.2 cm, in the group of specialist doctors the percentage of target compressions was 0.0 (0.0; 1.2) %, rate — 123.8±23.2 per minute, depth — 5.8±1.2 cm, in specialized nurses group the percentage of target compressions was 0.0 (0.0; 6.1)%, rate — 119.7±29.5 per minute, depth — 5.6±1.2 cm. There was a significant improvement in compression performance in all groups when the sensor device was used: in ICU physicians the percentage of target compressions was 81.6 (64.80; 87.90)%, rate — 124.1±17.8 per minute, depth — 5.5±0.2 cm; in ICU nurses the percentage of target compressions was 69.1 (47.4; 80.6), rate — 123.6±23.7 per minute, depth — 5.3±0.3 cm, in specialist doctors the percentage of target compressions was 69.30 (50.50; 78.70), rate — 123.8±23.2 per minute, depth — 5.4±0.3 cm, in specialized nurses the percentage of target compressions reached 63.70 (42.90; 75.80), rate — 119.7±29.5 per minute, depth — 5.4±0.3 cm. There were no differences in analysed compression parameters between staff in different departments or positions.

Conclusion. Compression parameters (percentage of target compressions, rate, depth) were not influenced by the department where the staff member worked and the position held (doctor or nurse). The use of a compression quality sensor device has improved compression parameters by reducing rate and normalizing depth. The use of the sensor does not increase the percentage of target compressions to the maximum values, indicating the need for training by an instructor.

Keywords: chest compressions; rate of compressions; depth of compressions

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-4-37-47

Введение

Вне- и внутригоспитальная остановка кровообращения остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире в связи с высокой частотой и низким уровнем выживаемости [1–3]. При этом, несмотря на существенные различия в финансировании и состоянии здравоохранения в каждой стране, уровень выживаемости остается низким и колеблется от 5 до 10% [4, 5]. Основными предикторами выживания являются: остановка кровообращения при свидетелях (врач, медицинская сестра), вид остановки кровообращения, место, где произошла остановка кровообращения (в отделении реанимации или в палате) [6]. Самые высокие показатели восстановления спонтанного кровообращения были достигнуты при частоте компрессий грудной клетки от 100 до 120 в минуту. Уровень выживаемости находится в линейной зависимости от глубины компрессий. При этом недостаточная глубина

Introduction

Out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest remains a serious public health issue worldwide due to its high incidence and low survival rate [1–3]. At the same time, despite significant differences in funding and the condition of health care in different countries, the survival rate remains low and varies from 5 to 10% [4, 5]. The main predictors of survival include witnessed cardiac arrest (by doctor or nurse), type of cardiac arrest, the place where the cardiac arrest occurred (in the intensive care unit or in the ward) [6]. The highest rates of recovery of spontaneous circulation were achieved when the rate of chest compressions was 100 to 120 per minute. The survival rate was directly related to the depth of compression. An inadequate compression depth of 2.5 cm results in a 50% reduction in survival. However, compression depths greater than 6 cm should be avoided because the risk of rib injury increases [7]. Another important element is sufficient recoil, when the thorax returns to a neutral po-

компрессий на 2,5 см приводит к снижению выживаемости на 50%. Однако, следует избегать глубины компрессий более 6 см, так как увеличивается риск травмы ребер [7]. Другим важным элементом является достаточная декомпрессия, когда грудная клетка возвращается в нейтральное положение после каждой компрессии. Недостаточная декомпрессия приводит к увеличению внутригрудного давления, которое, в свою очередь, увеличивает внутричерепное давление и уменьшает венозный возврат к сердцу с последующим более низким сердечным выбросом, что уменьшает мозговой кровоток [8]. Для повышения качества сердечно-легочной реанимации требуется проведение обучения [9–11].

Таким образом, актуальной проблемой остается качество выполнения компрессий грудной клетки медицинскими сотрудниками.

Цель исследования — изучить параметры компрессий грудной клетки медицинскими работниками городских стационаров в симулированных условиях с применением датчика качества компрессий грудной клетки.

Материал и методы

Данное многоцентровое исследование провели в многопрофильных стационарах г. Москвы в период с 2017–2019 гг. Все участники были заранее проинформированы о дизайне исследования и подписали информированное добровольное согласие на участие в нем. Исследование проводили по следующему алгоритму:

- две минуты компрессий грудной клетки без применения датчика контроля качества компрессий грудной клетки (КГК), аудиовизуальные подсказки прибора выключены.
- две минуты компрессий грудной клетки с применением датчика контроля качества КГК от дефибрилятора ZOLL R Series (аудиовизуальные подсказки прибора включены).
- сохранение и анализ данных с выделением случаев попадания участником в рекомендованные параметры компрессий грудной клетки (с помощью программного обеспечения ZOLL RescueNet Code Review®, рис. 1).

В качестве референсных критериев использовали рекомендации ECP 2015 г. [12]. Параметры компрессий грудной клетки оценивали по следующим критериям:

- частота компрессий грудной клетки — 100–120 в минуту;
- глубина компрессий грудной клетки — не менее 5 см, но не более 6 см;
- процент целевых компрессий грудной клетки (% целевых компрессий) — это процент компрессий, при которых частота, глубина, а также выполнение декомпрессии входит в референсные значения при каждой выполненной компрессии. Процент целевых компрессий рассчитывали автоматически, и анализировали впоследствии как количественный параметр.

sition after each compression. Incomplete recoil leads to an increase in intrathoracic pressure, which in turn raises intracranial pressure and decreases venous return to the heart with a subsequent lower cardiac output, which decreases cerebral blood flow [8]. Training is required to improve the quality of cardiopulmonary resuscitation [9–11].

Thus, the quality of chest compressions performed by medical staff remains a crucial problem.

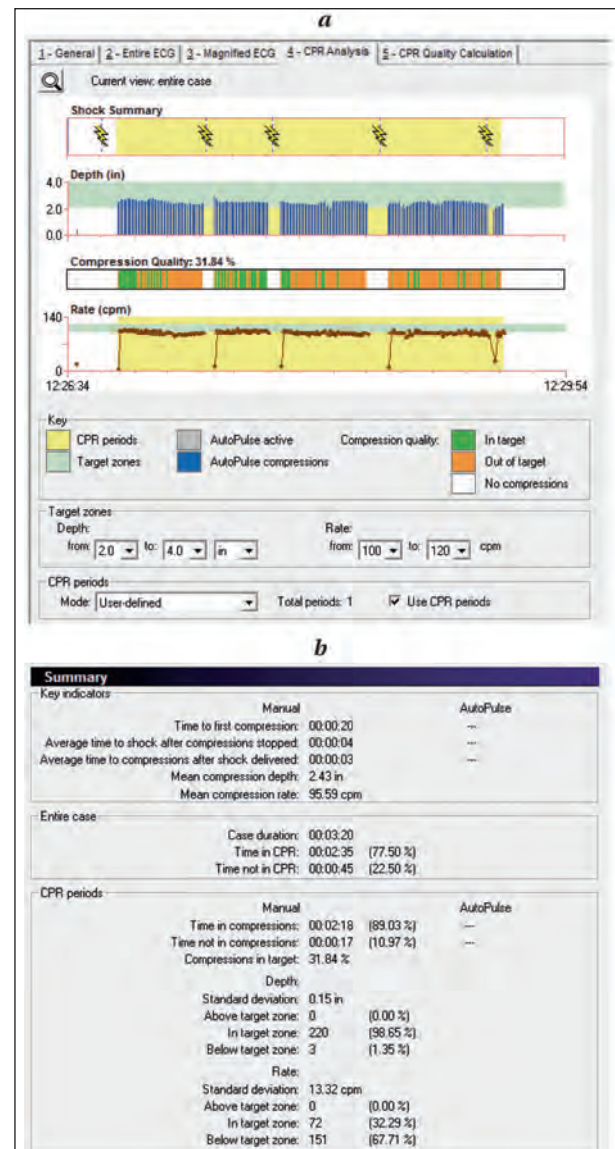


Рис. 1. Образец графического отображения качества компрессий грудной клетки.

Fig. 1. Sample graphical representation of the quality of chest compressions.

Note. a — within the required rate and depth limits; b — parameters measured (compressions in target, mean compression depth, in [subsequently converted to cm], mean compression rate). Cpm — compressions per minute, in — inches.

Примечание. a — в требуемых границах частоты и глубины; b — параметры: compressions in target — целевых компрессий; mean compression depth, in — среднее значение глубины компрессий, дюймы с переводом данных в см; mean compression rate, cpm — среднее значение частоты компрессий в минуту.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc.). Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова. Сравнения средних значений параметров в двух группах из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, а также его модификации для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы (критерий Уилкоксона). Сравнение показателей компрессий врачей и медсестер двух различных отделений проводили с помощью критерия Краскала-Уоллиса. Описательную статистику представили в виде средней арифметической величины и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также в виде медианы, 25-й 75-й процентилей. При соответствии данных закону нормального распределения использовали представление данных в виде $M \pm SD$, в противном случае — Me ($Q1$; $Q3$).

Характеристика групп. В исследовании принимало участие 359 медицинских сотрудников различных городских клинических больниц города Москвы. Данное рандомное исследование проходило в параллельных группах. Всех сотрудников (общая группа) разделили на следующие группы: врачи отделений реанимации и анестезиологии, медицинские сестры отделений реанимации и анестезиологии, врачи профильных отделений (терапевтические, эндокринологические, кардиологические, отделения лучевой диагностики, отделения функциональной диагностики), и медицинские сестры тех же профильных отделений.

Кроме того, оценку параметров компрессий проводили в зависимости от отделений, где работают сотрудники. Выделили 4 группы сотрудников, работающих в отделении кардиологии, приемном отделении, бригадах скорой медицинской помощи, а также в других отделениях, где частота остановок кровообращения низкая (терапии, эндокринологии, неврологии, травматологии, хирургии, отделении лучевой диагностики, отделении функциональной диагностики). Сотрудников реанимационно-анестезиологической службы также разделили на 4 группы в зависимости от места работы: ОРИТ по приему больных любого профиля, ОРИТ по приему кардиологических больных, анестезиологическая служба, ОРИТ других профилей (урологический, терапевтический профиль больных, ОРИТ для пациентов после оперативных вмешательств). Число сотрудников в каждой группе, а также данные по параметрам компрессий грудной клетки представили в табл. 1–3.

Результаты и обсуждение

Характеристика общей группы. В общую группу вошли все медицинские работники различных отделений стационаров. На рис. 2 показано распределение медицинских работников в зависимости от % целевых компрессий без и с применением датчика контроля качества компрессий. При выполнении КГК без

The aim of this study was to examine the parameters of chest compressions by medical workers in city hospitals under simulated conditions using a chest compressions quality sensor device.

Materials and Methods

This multicenter study was conducted in multidisciplinary hospitals in Moscow between 2017 and 2019. All participants were informed in advance about the study design and signed informed consent to participate. The study was conducted according to the following algorithm:

- two minutes of chest compressions without using the chest compressions quality control (CCQC) sensor device with audio-visual prompts of the simulator switched off.
- two minutes of chest compressions using the CCQC sensor from the ZOLL R Series defibrillator (with the audio-visual prompts from the device switched on).
- - data storage and analysis, highlighting cases where the participant fell within the recommended thoracic compression parameters (using ZOLL RescueNet Code Review® software, Fig. 1).

The 2015 ECR guidelines were used as reference criteria [12]. Thoracic compression parameters were assessed according to the following criteria:

- the rate of chest compressions is 100–120 per minute;
- depth of chest compressions — at least 5 cm, but no more than 6 cm;
- The percentage of target chest compressions is the percentage of compressions where the rate, depth, and decompression performance were within the reference values for each compression performed. The percentage of target compressions was calculated automatically and analyzed later as a quantitative parameter.

The data were statistically processed using Statistica 7.0 software (StatSoft, Inc.). Lilliefors and Kolmogorov-Smirnov tests were used to assess the distribution normality in the population according to sample data. Comparisons of mean values of parameters in two groups from populations with normal distribution were performed using Student's *t* test and its modification for two dependent or two independent samples. Nonparametric methods (Wilcoxon criterion) were used to analyze sample data from populations with distribution other than normal. Compression rates of doctors and nurses from two different departments were compared using the Kruskal–Wallis criterion. Descriptive statistics were presented as arithmetic mean and its standard deviation ($M \pm SD$) and median with 25th and 75th percentile. Data were presented as $M \pm SD$ if they were normally distributed, otherwise, they were presented as Me ($Q1$; $Q3$).

Group characteristics. The study involved 359 medical staff members from various city clinical hospitals in Moscow. This randomized study was conducted in parallel groups. All participants were divided into the following groups: physicians from intensive care and anesthesiology departments, nurses from intensive care and anesthesiology departments, physicians from specialized departments (therapeutic, endocrinology, cardiology, radiology, and functional diagnostics departments), and nurses from the same specialized departments.

In addition, compression parameters were assessed according to the departments where the employees work.

Таблица 1. Параметры компрессий грудной клетки (без применения/ с применением датчика контроля качества компрессий грудной клетки) у врачей и медицинских сестер реанимационных и профильных отделений.

Table 1. Parameters of chest compressions (without/with the use of the chest compressions quality control sensor) in physicians and nurses of intensive care and specialized departments.

Group	Percentage of target compressions. %			Depth of compressions. cm			Rate of compressions		
	CCQC sensor		P-value	CCQC sensor		P-value	CCQC sensor		P-value
	without	with		without	with		without	with	
ICU physicians (n=97)	0.5 (0.0; 14.5)	81.6 (64.8; 87.9)	P<0.001	5.6±1.1	5.5±0.2	P=0.277	124.1±17.8	111.6±4.5	P<0.001
ICU nurses (n=82)	0.0 (0.0; 3.5)	69.1 (47.4; 80.6)	P<0.001	5.3±1.2	5.3±0.3	P=0.987	123.6±23.7	112.2±5.7	P<0.001
Doctors of specialized departments (n=92)	0.0 (0.0; 1.2)	69.3 (50.5; 78.7)	P<0.001	5.8±1.2	5.4±0.3	P=0.342	123.8±23.2	112.6±6.1	P<0.001
Nurses of specialized departments (n=88)	0.0 (0.0; 6.1)	63.7 (42.9; 75.8)	P<0.001	5.6±1.2	5.4±0.3	P=1.999	119.7±29.5	109.4±15.6	P=0.783

Note. For tables 1–3: data presented as medians (lower quartile 25%, upper quartile 75%) and as $M \pm SD$.

Примечание. Для табл. 1–3: данные представили как медиану (нижний квартиль 25%, верхний квартиль 75%), а также как $M \pm SD$; percentage of target compressions — процент целевых компрессий; depth of compressions — глубина компрессий; rate of compressions — частота компрессий; without/with CCQC sensor — без применения/с применением датчика контроля качества КГК; physicians/nurses — врачи/медсестры; ICU/ specialized departments — ОРИТ/профильных отделений.

Таблица 2. Параметры компрессий грудной клетки (без применения/с применением датчика контроля качества компрессий грудной клетки) у врачей и медицинских сестер различных не реанимационных отделений.

Table 2. Chest compression parameters (without/with the use of a chest compression quality control sensor) in physicians and nurses of various non-intensive care units.

Group	Percentage of target compressions. %			Depth of compressions. cm			Rate of compressions		
	CCQC sensor		P-value	CCQC sensor		P-value	CCQC sensor		P-value
	without	with		without	with		without	with	
Cardiology department (n=85)	0.0 (0.0; 3.57)	61.5 (45.8; 71.8)	P<0.001	5.6±1.2	5.3±0.4	P=0.333	124.0±28.3	110.7±6.1	P=0.004
Emergency department (n=47)	3.9 (0.0; 17.3)	43.5 (34.9; 61.0)	P<0.001	5.8±1.1	5.3±0.5	P=0.049	115.2±23.6	105.7±24.9	P=0.722
Accident and emergency team members (n=44)	28.7 (0.5; 53.5)	77.9 (68.6; 83.8)	P=0.001	5.7±0.6	5.6±0.2	P=0.330	114.1±8.6	111.1±5.5	P=0.025
Other specialized departments (n=112)	0 (0; 0.48)	68.4 (49.6; 78.6)	P<0.001	5.8±1.3	5.4±0.3	P=0.002	124.2±24.4	112.9±5.8	P<0.001

Примечание. Cardiology department — отделение кардиологии; emergency department — приемное отделение; accident and emergency team members — сотрудники СМП; other specialized departments — другие профильные отделения.

Таблица 3. Параметры компрессий грудной клетки (без применения/с применением датчика контроля качества компрессий грудной клетки) у врачей и медицинских сестер различных реанимационных отделений.

Table 3. Chest compression parameters (without/with thoracic compression quality control sensor) in physicians and nurses of various intensive care units.

Group	Percentage of target compressions. %			Depth of compressions. cm			Rate of compressions		
	CCQC sensor		P-value	CCQC sensor		P-value	CCQC sensor		P-value
	without	with		without	with		without	with	
Admission ICU (n=9)	0.1 (0.0; 0.3)	77.4 (75.0; 81.8)	P=0.040	5.0±0.5	5.4±0.3	P=0.138	141.8±15.0	110.4±6.2	P=0.040
Specialized departments ICU (n=35)	0.0 (0.0; 15.2)	78.8 (63.7; 87.2)	P<0.001	5.1±1.2	5.4±0.3	P=0.111	128.7±15.3	110.0±5.2	P<0.001
Cardiological ICU (n=15)	1.63 (0.0; 7.03)	76.4 (71.1; 79.1)	P=0.003	5.4±1.3	5.5±0.2	P=0.722	132.5±22.7	111.9±5.8	P=0.020
Anesthesiology service (n=10)	0.0 (0.0; 20.0)	82.6 (64.1; 87.0)	P=0.011	4.2±0.9	5.4±0.2	P=0.011	142.3±19.6	111.4±5.3	P=0.011

Примечание. ICU — ОРИТ; admission — приемное; specialized departments — профильных отделений; cardiological — кардиологического профиля; anesthesiology service — анестезиологическая служба.

датчика контроля качества компрессий у 269 (75%) работников процент целевых компрессий грудной клетки был менее 10. Только у 4 (1%) сотрудников процент целевых компрессий составил более 90. При применении датчика качества компрессии ситуация изменилась, у 149 (41,5%) сотрудников процент целевых компрессий составил 70–90.

We identified 4 groups of employees working in the cardiology department, emergency department, accident and emergency teams, and other departments where the frequency of cardiac arrest is low (therapy, endocrinology, neurology, traumatology, surgery, radiology department, and functional diagnostics department). The intensive care and anesthesia service staff were also divided into 4 groups according to their place of work: ICU for admission of any profile patients, ICU for admission of cardiological

При оценке параметров компрессий грудной клетки в общей группе без применения и с применением датчика контроля выявили статистически значимые отличия по % целевых компрессий [0,0 (0,0; 10,8) против 71,5 (53,4; 84,1), $p<0,001$, по глубине ($5,6\pm1,2$ против $5,4\pm0,3$, $p=0,031$) и частоте компрессий ($123,0\pm22,4$ против $110,7\pm10,8$, $p<0,001$) (рис. 3).

При анализе глубины компрессий без применения и с применением датчика качества КГК установили, что без датчика референсная глубина компрессий была достигнута 117 (33%) сотрудниками, после применения датчика — 321 (89,4%) сотрудником. При анализе частоты компрессий грудной клетки без применения датчика референсные значения были достигнуты 108 (30%) сотрудниками, с применением датчика — 333 (93%) сотрудниками.

С применением датчика контроля качества компрессий % целевых компрессий значительно увеличился за счет снижения частоты компрессий и нормализации глубины компрессий. При этом для всех медицинских работников характерно выполнение компрессий с большей частотой по сравнению с референсными значениями.

Характеристика группы врачей и медсестер ОРИТ. При сравнении качества компрессий грудной клетки группой врачей ОРИТ до и после применения датчика качества компрессий получили статистически значимые различия по % целевых компрессий [0,45 (0,0; 14,5) против 81,6 (64,8; 87,9), $p=0,001$] и частоте компрессий [$124,1\pm17,8$ против $111,6\pm4,5$, $p=0,001$], по глубине компрессий разница была не значимой (табл. 1, рис. 4).

При применении датчика компрессий % целевых компрессий существенно увеличивался. В группе врачей ОРИТ у 72% сотрудников (48 человек) % целевых компрессий был ниже 10%. После применения датчика у 52,2% сотрудников (35 человек) % целевых компрессий составил 70–90%.

При анализе работы медицинских сестер ОРИТ получены схожие данные. Выявили статистически значимые отличия по % целевых компрессий [0,0 (0,0; 3,5) против 69,1 (47,4; 80,6),

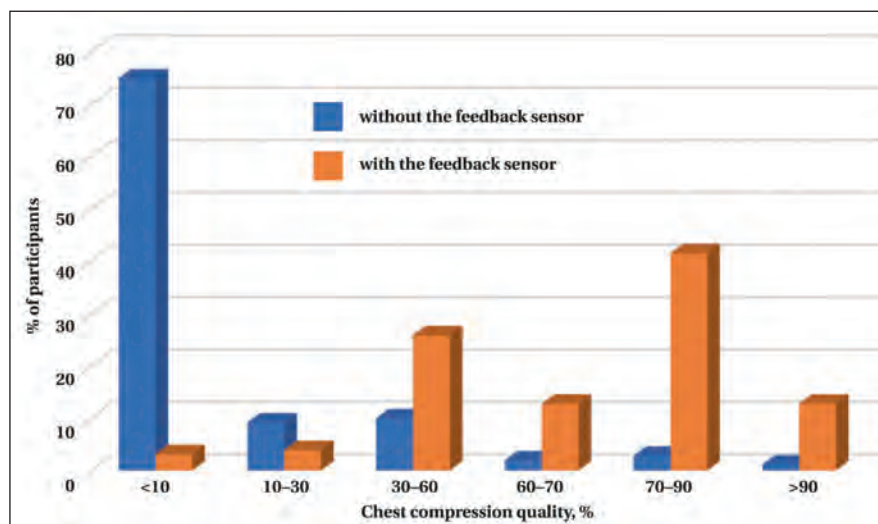


Рис. 2. Распределение медицинских работников в зависимости от % целевых компрессий с применением и без применения датчика контроля качества компрессий. Fig. 2. Distribution of health care professionals according to percentage of target compressions with and without the use of a CCQC sensor device.

Примечание. % of participants — % сотрудников; chest compression quality, % — качество компрессий грудной клетки; для рис. 2–4: without/with the feedback sensor — без/с датчиком обратной связи.

patients, anesthesiology service, ICU for other specializations (urology, therapy, postoperative ICU). The number of staff members in each group, as well as data on chest compression parameters are presented in Tables 1–3.

Results and Discussion

General group characteristics. The general group consisted of all healthcare workers from various hospital departments. Figure 2 shows the distribution of healthcare workers according to the percentage of target compressions without and with the use of the CCQC sensor device. When performing CC without a quality control sensor, 269 (75%) employees had a percentage of target chest compressions less than 10. Only 4 (1%) employees had a percentage of target compressions greater than 90. The situation changed when the compression quality sensor was used, with 149 (41.5%) workers having the percentage of target compressions of 70–90.

Assessment of chest compressions parameters in the general group without and with the control sensor revealed significant differences in percentage of target compressions [0.0 (0.0; 10.8) vs 71.5 (53.4; 84.1), $P<0.001$, in depth [5.6 ± 1.2 vs 5.4 ± 0.3 , $P=0.031$] and rate of compressions [123.0 ± 22.4 vs 110.7 ± 10.8 , $P<0.001$] (Fig. 3).

When analyzing the depth of compression without and with the use of the CCQC sensor, we found that 117 (33%) workers achieved the reference depth of compressions without the sensor and 321 (89.4%) workers achieved it after the use of the sensor. When analyzing the rate of chest compressions without the use of the sensor, we revealed that

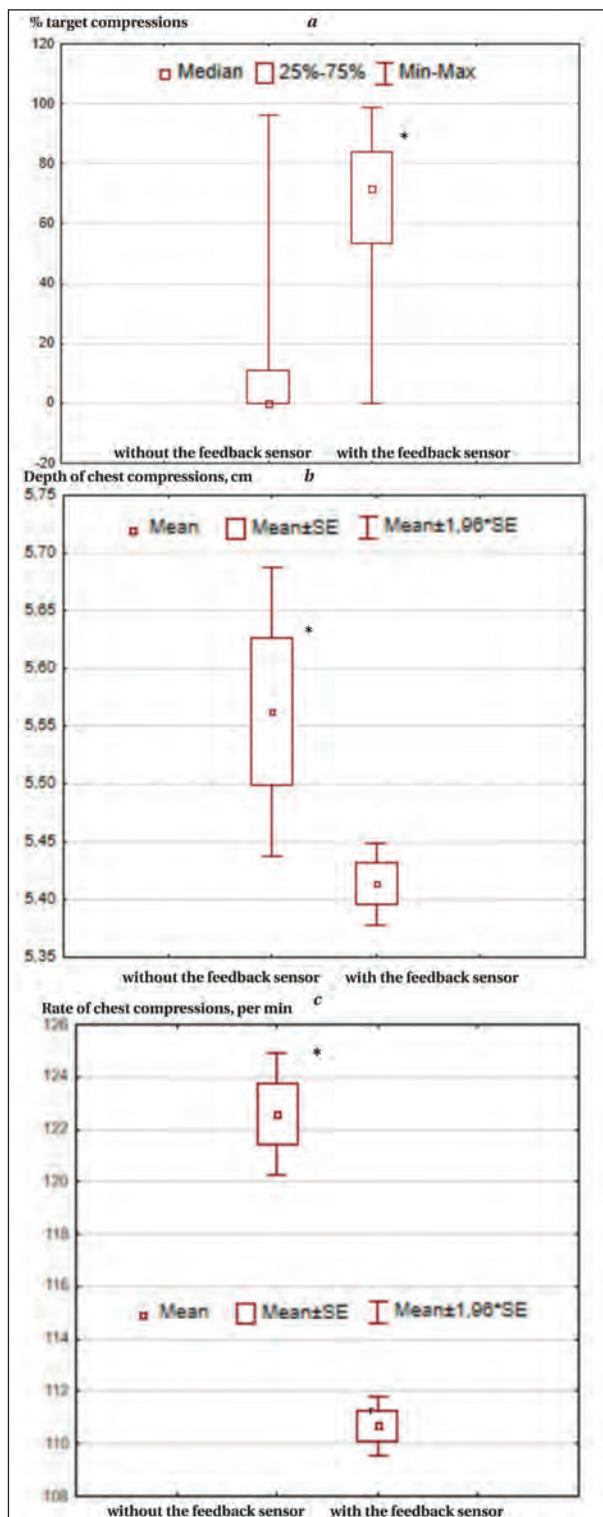


Рис. 3. Исследуемые параметры компрессий грудной клетки в общей группе.

Fig. 3. The studied parameters of chest compressions in the general group.

Note. *a* — % of target compressions, * — $P=0.000$ when comparing groups using Wilcoxon criterion. *b*, *c* — depth and rate of compressions, * — $P=0.031$ and * — $P=0.000$, respectively, when comparing groups using Student's *t*-test for related samples.

Примечание. *a* — % целевых компрессий, * — $p=0,000$ при сравнении групп по критерию Уилкоксона. *b*, *c* — глубина и частота компрессий, * — $p=0,031$ и * — $p=0,000$, соответственно, при сравнении групп по *t*-критерию Стьюдента для связанных выборок.

108 (30%) employees achieved the reference values and 333 (93%) employees achieved the reference values with the use of the sensor.

With the use of the CCQC sensor, the percentage of target compressions increased significantly due to a decrease in the rate of compressions and normalized compression depth. At the same time, all healthcare workers were characterized by a higher rate of compressions compared to the reference values.

Characteristics of the ICU doctors and nurses group. When comparing the quality of chest compressions by a group of ICU physicians before and after the use of the chest compressions sensor, we obtained significant differences for the percentage of target compressions [0.45 (0.0; 14.5) vs 81.6 (64.8; 87.9), $P=0.001$] and rate of compressions [124.1±17.8 vs 111.6±4.5, $P=0.001$], no significant differences for depth of compressions were revealed (Table 1, Fig. 4).

When the compression sensor was used, the percentage of target compressions increased significantly. In the ICU group 72% of the staff (48 persons) had target compression percentage below 10%. After the use of sensor, 52.2% of professionals (35 persons) had 70%-90% of target compressions.

When analyzing the performance of the ICU nurses, similar data were obtained. There were significant differences in percentage of target compressions [0.0 (0.0; 3.5) vs 69.1 (47.4; 80.6), $P<0.001$] and rate of compressions [123.6±23.7 vs 112.2±5.7, $P<0.001$] when using the sensor. The percentage of target compressions increased, and the rate of compressions decreased with the use of the sensor.

When comparing percentages of target compressions, depth and rate of compressions between groups of nurses and intensive care unit physicians before and after the use of the CCQC sensor, no significant differences were found.

Characteristics of the group of specialized hospital departments professionals. An analysis of the specialized department physician group revealed significant differences in percentage of target chest compressions [0.0 (0.0; 1.2) versus 69.3 (50.5; 78.7), $P<0.001$], rate [123.8±23.2 versus 112.6±6.1, $P<0.001$] and depth [5.8±1.2 versus 5.4±0.3, $P=0.048$] before and after using the CCQC sensor (Table 1).

Analysis of the specialized nurses' parameters demonstrated significant differences in percentage of target compressions [0.0 (0.0; 6.1) vs. 63.7 (42.9; 75.8), $P<0.001$] without CCQC sensor and after using it.

When comparing the percentages of target compressions, depth and rate of compressions between the groups of nurses and physicians of the specialized departments before and after the use of the feedback sensor, no significant differences were found. The majority of the staff in these groups had less than 10 target compressions.

$p < 0,001$] и частоте компрессий $[123,6 \pm 23,7$ против $112,2 \pm 5,7$, $p < 0,001$] при применении датчика качества компрессий. При использовании датчика % целевых компрессий увеличился, частота компрессий уменьшилась.

При сравнении % целевых компрессий, глубины и частоты компрессий между группами медицинских сестер и врачей отделений реанимации до и после применения датчика контроля качества компрессий грудной клетки статистически значимых отличий не выявили.

Характеристика группы врачей и медсестер профильных отделений стационаров. При анализе группы врачей профильных отделений выявили статистически значимые отличия в % целевых компрессий грудной клетки $[0,0 (0,0; 1,2)$ против $69,3 (50,5; 78,7)$, $p < 0,001$], частоте $[123,8 \pm 23,2$ против $112,6 \pm 6,1$, $p < 0,001$] и глубине $[5,8 \pm 1,2$ против $5,4 \pm 0,3$, $p = 0,048$] до и после применения датчика контроля качества КГК (табл. 1).

При анализе показателей медицинских сестер профильных отделений выявили статистически значимые различия в % целевых компрессий $[0,0 (0,0; 6,1)$ против $63,7 (42,9; 75,8)$, $p < 0,001$] без и после применения датчика контроля качества компрессий грудной клетки.

При сравнении % целевых компрессий, глубины и частоты компрессий между группами медицинских сестер и врачей профильных отделений до и после применения датчика обратной связи статистически значимых отличий не обнаружили. У большинства сотрудников данных групп процент целевых компрессий был менее 10.

При сравнении группы врачей и медицинских сестер отделений реанимации с группой врачей и медицинских сестер профильных отделений до применения датчика контроля качества КГК статистически значимых различий не получили. Однако, при сравнении тех же групп после применения датчика контроля качества получили статистически значимые различия между врачами реанимационных отделений и врачами профильных отделений по % целевых компрессий грудной клетки $[81,6 (64,8; 87,9)$ против $69,3 (50,5; 78,7)$, $p = 0,001$].

Также выявили статистически значимые различия между группой врачей профильных отделений и медицинских сестер реанимационных отделений по глубине компрессий грудной клетки $[5,8 \pm 1,2$ против $5,3 \pm 1,2$, $p = 0,048$] до применения датчика контроля качества. У врачей профильных отделений глубина компрессий была сильно завышена.

Кроме того, получили статистически значимые различия между группой врачей реанимационного отделения и медицинскими сестрами профильных отделений по % целевых компрес-

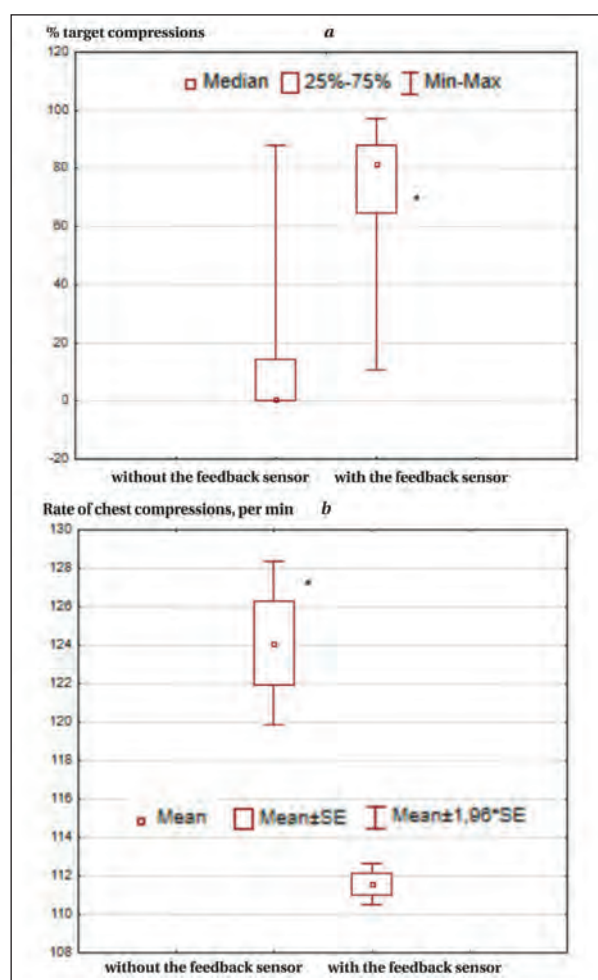


Рис. 4. Исследуемые параметры компрессий грудной клетки в группе врачей ОРИТ.

Fig. 4. The studied parameters of chest compressions in the group of ICU physicians.

Note. *a* — percentage of target compressions, * — $P < 0,001$ using Wilcoxon criterion. *b* — frequency of compressions, * — $P < 0,001$ when comparing groups using Student's *t*-test for related samples.

Примечание. *a* — % целевых компрессий, * — $p < 0,001$ при сравнении групп по критерию Уилкоксона. *b* — частота компрессий, * — $p < 0,001$ при сравнении групп по *t*-критерию Стьюдента для связанных выборок.

When comparing the group of intensive care unit physicians and nurses with the group of physicians and nurses from the specialized departments before the use of CCQC sensor, no significant differences were obtained. However, when comparing the same groups after the use of the CCQC sensor, we found significant differences between the ICU physicians and the physicians of the specialized departments in the percentage of target chest compressions $[81.6 (64.8; 87.9)$ vs. $69.3 (50.5; 78.7)$, $P = 0.001$].

Also, we found significant differences between the group of specialized department physicians and intensive care unit nurses in depth of chest compressions $[5.8 \pm 1.2$ vs. 5.3 ± 1.2 , $P = 0.048$] before the quality control sensor was used. The depth of

сий с применением датчика контроля качества [81,6 (64,8; 87,9) против 63,7 (42,9; 75,8), $p=0,048$].

Характеристика групп специалистов в зависимости от профиля отделения

При анализе групп сотрудников профильных отделений выявили следующие статистически значимые различия (табл. 2). До применения датчика контроля качества % целевых компрессий в группе специалистов отделения скорой медицинской помощи значимо отличался от % целевых компрессий в группе специалистов отделения кардиологии [28,7 (0,5; 53,5) против 0,0 (0,0; 3,6), $p=0,027$] и остальных профильных отделений [28,7 (0,5; 53,5) против 0,0 (0,0; 0,5), $p=0,019$]. Кроме того, получили статистически значимые отличия после применения датчика контроля качества КГК между группой специалистов отделения скорой медицинской помощи и группами специалистов отделения кардиологии по % целевых компрессий [77,9 (68,6; 83,8) против 61,5 (45,8; 71,8), $p=0,013$] и глубине компрессий [5,6±0,2 см против 5,3±0,4 см, $p=0,030$], а также группой специалистов приемного отделения по % целевых компрессий [77,9 (68,6; 83,8) против 43,5 (34,9; 61,0), $p=0,001$]. Полученные различия, по-видимому, обусловлены большим практическим опытом специалистов скорой медицинской помощи в проведении компрессий грудной клетки.

При анализе результатов сотрудников отделений реанимации выявили следующие статистически значимые различия (табл. 3). До применения датчика контроля качества КГК получили различия по частоте компрессий грудной клетки между сотрудниками кардиореанимации и приемного реанимационного отделения [132,5±22,7 против 141,8±15,0, $p=0,043$]. Также отметили статистически значимые отличия до применения датчика контроля качества КГК между группой специалистов анестезиологической службы и специалистами ОРИТ профильных отделений по глубине компрессий [4,2±0,9 см против 5,1±1,2 см, $p=0,017$] и кардиореанимации по частоте компрессий [142,3±19,6 против 132,5±22,7, $p=0,043$].

У многих медицинских работников показатели компрессий грудной клетки (% целевых компрессий, частота, глубина) выходили за пределы референсных значений, что соответствует данным зарубежной литературы [13].

Предполагалось, что у тех сотрудников, которые сталкиваются с остановкой кровообращения чаще других параметры компрессий будут иметь тенденцию к нормализации, за счет имеющегося клинического опыта проведения сердечно-легочной реанимации [14]. К такой категории сотрудников относятся врачи реаниматологи, медицинские сестры, работаю-

compressions was severely overestimated in the physicians of the specialized departments.

In addition, we obtained significant differences between the group of intensive care unit physicians and the nurses of specialized departments in the percentage of target compressions when using the quality control sensor [81.6 (64.8; 87.9) versus 63.7 (42.9; 75.8), $P=0.048$].

Characteristics of groups of medical professionals in the specialized departments. The following significant differences were found when analyzing the groups of staff in the specialized departments (Table 2). Prior to the use of the quality control sensor, the percentage of target compressions in the accident and emergency department staff was significantly different from the percentage of target compressions in the cardiology group [28.7 (0.5; 53.5) vs 0.0 (0.0; 3.6), $P=0.027$] and in all other departments [28.7 (0.5; 53.5) vs 0.0 (0.0; 0.5), $P=0.019$]. In addition, we found significant differences after using the CCQC sensor between the accident and emergency department specialist group and the cardiology department specialist groups in the percentage of target compressions [77.9 (68.6; 83.8) vs 61.5 (45.8; 71.8), $P=0.013$] and depth of compressions [5.6±0.2 cm vs 5.3±0.4 cm, $P=0.030$], and the emergency department specialist group in the percentage of target compressions [77.9 (68.6; 83.8) vs 43.5 (34.9; 61.0), $P=0.001$]. The differences seem to be due to the greater practical experience of the accident and emergency department specialists in chest compressions.

The following significant differences (Table 3) were found when analyzing the results of the intensive care unit staff. Before the use of the CCQC sensor, we found significant differences in the rate of chest compressions between cardiac intensive care unit and emergency room staff [132.5±22.7 versus 141.8±15.0, $P=0.043$]. We also noted statistically differences without the use of CCQC sensor between the anesthesiology service group and the specialized intensive care unit staff in the depth of chest compressions [4.2±0.9 cm vs 5.1±1.2 cm, $P=0.017$] and with cardiac ICU in the rate of compressions [142.3±19.6 vs 132.5±22.7, $P=0.043$].

The performance of many healthcare professionals in chest compressions (percentage of target compressions, rate, depth) was outside the reference values, which is consistent with the international data [13].

Those medical professionals who encounter cardiac arrest more frequently were expected to have a trend to better compression performance due to their clinical expertise in cardiopulmonary resuscitation [14]. This category of staff includes intensive care physicians, nurses working in the intensive care unit and cardiac care unit staff, as well as the accident and emergency staff. Before and with the use of the feedback tools, the percentage

щие в отделении реанимации и сотрудники кардиологических отделений, сотрудники скорой медицинской помощи. До применения и при использовании средств обратной связи % целевых компрессий в данной категории сотрудников был значимо выше, что может свидетельствовать о частичном сохранении навыка вследствие опыта работы. Однако, данное заключение требует проведения дополнительных исследований.

После применения датчика контроля качества компрессий % целевых компрессий значимо увеличивался. Скорее всего, это объясняется тем, что была правильная организация обратной связи (аудиовизуальные подсказки прибора включены) — одно из условий эффективности выполняемых упражнений [15–18]. При выполнении компрессий грудной клетки с использованием датчика контроля качества компрессий участники исследования могли видеть значения (частота, глубина компрессий) и корректировать свои действия. Однако применение только датчика контроля качества компрессий не привело к максимально возможному увеличению % целевых компрессий, так как % целевых компрессий зависит не только от глубины и частоты компрессий, но также от декомпрессии и правильного положения тела и рук при выполнении компрессий грудной клетки. Таким образом, помимо применения датчика контроля качества компрессий грудной клетки, для дальнейшего совершенствования навыка требуется проведение обучения с контролем правильности выполнения компрессий от преподавателя.

В ходе исследования также обнаружили, что % целевых компрессий не зависел от отделения, в котором работает сотрудник, и занимаемой должности (врач, медицинская сестра).

Заключение

Применение датчика контроля качества КГК позволило значимо увеличить % целевых компрессий. Однако, % целевых компрессий не достигал максимальных значений, что может

of target compressions in this category was significantly higher, which may indicate a partial retention of the skill due to work experience. However, this conclusion requires additional research.

After using the CCQC sensor, the percentage of the target compressions increased significantly. This is most likely due to the fact that feedback was properly organized (audiovisual prompts of the device were switched on) which is one of the prerequisites for the efficacious performance [15–18]. When performing chest compressions with the use of the CCQC sensor, the study participants could see the key parameters such as rate and depth of compressions and adjust their actions. However, the use of the QC sensor alone did not result in the highest possible percentage of target compressions because it depends not only on depth and rate but also on recoil and the correct body and hand position when performing chest compressions. Thus, in addition to the use of a CCQC sensor, further improvement of the skills requires training with control of correct compression by an instructor.

The study also found that the percentage of target compressions was independent of the department where the staff member worked and the position held (doctor or nurse).

Conclusion

The use of the quality control sensor for chest compressions resulted in a significant increase in percentage of target compressions. However, the percentage of target compressions did not reach the maximum values, which may indicate the need for a training course. The compression performance was independent of the department where the staff member worked and the position held (physician or nurse).

свидетельствовать о необходимости проведения курса обучения. При этом показатели компрессий не зависели от отделения, в котором работает сотрудник, и занимаемой должности (врач, медицинская сестра).

Литература

1. Andersen L.W., Holmberg M.J., Berg K.M., Donnino M.W., Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA*. 2019; 321 (12): 1200–1210. DOI: 10.1001/jama.2019.1696
2. Nassar B.S., Kerber R. Improving CPR Performance. *Chest*. 2017; 152 (5): 1061–1069. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.178
3. Rohlin O., Taeri T., Netzereab S., Ullemark E., Djärv T. Duration of CPR and impact on 30-day survival after ROSC for in-hospital cardiac arrest-A Swedish cohort study. *Resuscitation*. 2018; 132: 1–5. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.08.017
4. Pessach I.M., Paret G. Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest-Can We Do Better? *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20 (3): 293–294. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001856
5. Panchal A.R., Berg K.M., Hirsch K.G., Kudenchuk P.J., Del Rios M., Cabañas J.G., Link M.S., Kurz M.C., Chan P.S., Morley P.T., Hazinski M.F., Donnino M.W. 2019 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation During Cardiac Arrest: An Update to the American Heart

References

1. Andersen L.W., Holmberg M.J., Berg K.M., Donnino M.W., Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA*. 2019; 321 (12): 1200–1210. DOI: 10.1001/jama.2019.1696
2. Nassar B.S., Kerber R. Improving CPR Performance. *Chest*. 2017; 152 (5): 1061–1069. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.178
3. Rohlin O., Taeri T., Netzereab S., Ullemark E., Djärv T. Duration of CPR and impact on 30-day survival after ROSC for in-hospital cardiac arrest-A Swedish cohort study. *Resuscitation*. 2018; 132: 1–5. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.08.017
4. Pessach I.M., Paret G. Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest-Can We Do Better? *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20 (3): 293–294. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001856
5. Panchal A.R., Berg K.M., Hirsch K.G., Kudenchuk P.J., Del Rios M., Cabañas J.G., Link M.S., Kurz M.C., Chan P.S., Morley P.T., Hazinski M.F., Donnino M.W. 2019 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation During Cardiac Arrest: An Update to the American Heart

- Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2019; 140 (24): 881–894. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000732
6. Myat A., Song K.J., Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *Lancet*. 2018; 391 (10124): 970–979. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30472-0
 7. Duval S, Pepe P.E., Aufderheide T.P., Goodloe J.M., Debaty G., Labarère J., Sugiyama A., Yannopoulos D. Optimal Combination of Compression Rate and Depth During Cardiopulmonary Resuscitation for Functionally Favorable Survival. *JAMA Cardiol*. 2019; 4 (9): 900–908. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2717
 8. Yannopoulos D., McKnite S., Aufderheide T.P., Sigurdsson G., Pirrallo R.G., Benditt D., Lurie K.G. Effects of incomplete chest wall decompression during cardiopulmonary resuscitation on coronary and cerebral perfusion pressures in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2005; 64 (3): 363–372. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2004.10.009
 9. Oermann M.H., Krusmark M.A., Kardong-Edgren S., Jastrzemski T.S., Gluck K.A. Training interval in cardiopulmonary resuscitation. *PLoS One*. 2020; 15 (1): e0226786. DOI: 10.1371/journal.pone.0226786
 10. Riggs M., Franklin R., Saylany L. Associations between cardiopulmonary resuscitation (CPR) knowledge, self-efficacy, training history and willingness to perform CPR and CPR psychomotor skills: A systematic review. *Resuscitation*. 2019; 138: 259–272. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.03.019
 11. Brown L.L., Lin Y., Tofil N.M., Overly F., Duff J.P., Bhanji F., Nadkarni V.M., Hunt E.A., Bragg A., Kessler D., Bank I., Cheng A. International Network for Simulation-based Pediatric Innovation, Research, Education CPR Investigators (INSPIRE). Impact of a CPR feedback device on healthcare provider workload during simulated cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018; 130: 111–117. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.06.035
 12. Monsieurs K.G., Nolan J.P., Bossaert L.L., Greif R., Maconochie I.K., Nikolaou N.I., Perkins G.D., Soar J., Truhlar A., Wyllie J., Zideman D.A. ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015; 95: 1–80. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.038
 13. Кузовлев А.Н., Абдусаламов С.Н., Линчак Р.М. Реанимационные мероприятия в стационаре — проблема качества. *Медицинский алфавит*. 2017; 2, 17 (314): 35–39.
 14. Castillo J., Gallart A., Rodríguez E., Castillo J., Gomar C. Basic life support and external defibrillation competences after instruction and at 6 months comparing face-to-face and blended training. Randomised trial. *Nurse Educ Today*. 2018; 65: 232–238. DOI: 10.1016/j.nedt.2018.03.008
 15. Lin Y., Cheng A., Grant V.J., Currie G.R., Hecker K.G. Improving CPR quality with distributed practice and real-time feedback in pediatric healthcare providers — A randomized controlled trial. *Resuscitation*. 2018; 130: 6–12. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.06.025
 16. Liu Y., Huang Z., Li H., Zheng G., Ling Q., Tang W., Yang Z. CPR feedback/prompt device improves the quality of hands-only CPR performed in manikin by laypersons following the 2015 AHA guidelines. *Am J Emerg Med*. 2018; 36 (11): 1980–1985. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.02.034
 17. Wagner M., Bibl K., Hrdliczka E., Steinbauer P., Stiller M., Gröpel P., Goeral K., Salzer-Muhar U., Berger A., Schmölzer G.M., Olischar M. Effects of Feedback on Chest Compression Quality: A Randomized Simulation Study. *Pediatrics*. 2019; 143 (2): e20182441. DOI: 10.1542/peds.2018-2441
 18. Pritchard J., Roberge J., Bacani J., Welsford M., Mondoux S. Implementation of Chest Compression Feedback Technology to Improve the Quality of Cardiopulmonary Resuscitation in the Emergency Department: A Quality Initiative Test-of-change Study. *Cureus*. 2019 29; 11 (8): e5523. DOI: 10.7759/cureus.5523

Поступила 10.09.20

Received 10.09.20

Влияние гемодилюции *in vitro* и *in vivo* на систему гемостаза

А. А. Кинзерский^{1*}, В. Т. Долгих², М. С. Коржук¹, Д. А. Кинзерская¹, С. В. Романенко¹

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Effect of Hemodilution *in vitro* and *in vivo* on the Hemostatic System

Alexandr A. Kinzersky^{1*}, Vladimir T. Dolgikh², Mikhail S. Korzhuk¹,
Daria A. Kinzerskaya¹, Semyon V. Romanenko¹

¹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

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

Для цитирования: А. А. Кинзерский, В. Т. Долгих, М. С. Коржук, Д. А. Кинзерская, С. В. Романенко. Влияние гемодилюции *in vitro* и *in vivo* на систему гемостаза. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 48–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-1-0> [На русск. и англ.]

For citation: Alexandr A. Kinzersky, Vladimir T. Dolgikh, Mikhail S. Korzhuk, Daria A. Kinzerskaya, Semyon V. Romanenko. Effect of Hemodilution *in vitro* and *in vivo* on the Hemostatic System. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (4): 48–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-1-0> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования — определить в эксперименте, как гемодилюция раствором стерофундин/гелофузин (С/Г) в соотношении 2:1 влияет *in vitro* и *in vivo* на параметры системы гемостаза.

Материал и методы. Эксперименты провели на 75 крысах-самцах линии Wistar массой 270–380 г, наркотизированных тилетамин/золазепамом (40 мг/кг внутримышечно) + ксилазином (10 мг/кг внутримышечно). Животных разделили случайным образом на 4 группы: группа I — разведение образцов крови из сонной артерии С/Г *in vitro* на 25% ($n=12$), группа II — разведение крови *in vitro* на 37,5% ($n=11$), группа III — разведение *in vivo* на 25% ($n=10$), группа IV — контрольная ($n=42$) — без разведения. На первом этапе исследования сравнивали группы разведения *in vitro* с контрольной группой и между собой, на втором этапе — группу разведения *in vivo* сравнивали с контрольной группой. Для оценки влияния гемодилюции исследовали параметры низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ), тестов по оценке свертывания крови и общего анализа крови.

Результаты. При гемодилюции на 25% *in vitro* и *in vivo* С/Г в соотношении 2:1 изучаемые параметры системы гемостаза не выходили за рамки референсных границ, но *in vitro* отмечали тенденцию к усилению интенсивности ферментативного этапа свертывания и значимое усиление полимеризации сгустка по причине относительной недостаточности антикоагулянтов. Разведение крови *in vitro* на 37,5% значимо сокращало в крови количество фибриногена и тромбоцитов, ингибировало интенсивность протеолитического этапа свертывания, уменьшало плотность тромба в точке желирования ТЗ, на 5-й минуте после ее достижения и максимальную амплитуду (МА) кривой НПТЭГ, а также значимо уменьшало антикоагулянтную активность крови. Выявленные изменения параметров системы гемостаза значительно выходили за границы референсных значений. Показано, что при разведении *in vivo* на 25% значения показателя плотности тромба отрицательно коррелировали с интенсивностью контактной коагуляции (величина отрицательная), а при разведении *in vitro* на 37,5% эти значения положительно коррелировали также и с количеством тромбоцитов и содержанием фибриногена.

Заключение. Гемодилюция раствором С/Г в соотношении 2:1 на 25% по объему минимально изменяет параметры гемостаза *in vitro* и является относительно безопасной для системы гемостаза.

Ключевые слова: крысы линии Wistar; дилуционная коагулопатия; низкочастотная пьезотромбоэластография; свертывание крови

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Александр Анатольевич Кинзерский*
E-mail: kinzerskij@mail.ru

Correspondence to:

Alexandr A. Kinzersky*
E-mail: kinzerskij@mail.ru

Summary

The aim of the study was to determine experimentally the effect of hemodilution by the 2:1 sterofundin/gelofusine (SG) solution on hemostatic parameters *in vitro* and *in vivo*.

Material and methods. Experiments were carried out on 75 male Wistar rats weighing 270–380 g and anesthetized with intramuscular tiletamine-zolazepam (40 mg/kg) + xylazine (10 mg/kg). Animals were divided randomly into 4 groups: Group 1 — *in vitro* 25-percent dilution of carotid blood samples by the SG solution ($n=12$), Group 2 — *in vitro* 37.5-percent dilution of similar samples ($n=11$), Group 3 — *in vivo* 25-percent dilution ($n=10$), Group 4 — the controls ($n=42$) with no dilution. The first stage of the study compared the *in vitro* dilution groups with the control group and with each other; the second stage compared the *in vivo* dilution group with the control group. The parameters of low-frequency piezoelectric thromboelastography (LF-PTEG), clotting tests and complete blood count were studied to evaluate the effect of hemodilution.

Results. At a 25-percent hemodilution with 2:1 CG solution *in vitro* and *in vivo*, the hemostatic parameters retained within the reference limits, but a trend to increased intensity of the enzymatic reactions of the coagulation cascade and a significant increase in clot polymerization *in vitro* due to relative anticoagulant deficiency became evident. *In vitro* 37.5-percent blood dilution significantly reduced the blood level of fibrinogen and platelet count, inhibited the intensity of the proteolytic stage of coagulation, reduced the clot density at the T3 gelation point, at 5 minutes after reaching it and the maximum amplitude (MA) of the LFPTEG curve, as well as significantly reduced anticoagulant activity of the blood. The observed changes in hemostatic parameters were significantly outside the reference limits, which may affect the interpretation of the experimental results and be clinically important. We found negative correlation between clot density and platelet activity at 25-percent dilution *in vivo*, whereas at 37.5-percent dilution *in vitro* an additional positive correlations between platelet count and fibrinogen levels were determined.

Conclusion. A 25-percent hemodilution with 2:1 CG solution should be considered «safe» for the *in vivo* hemostatic system providing minimal effect on the *in vitro* parameters in the experiment.

Keywords: Wistar rats; dilutional coagulopathy; low-frequency piezoelectric thromboelastography; blood coagulation

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-4-1-0

Введение

На догоспитальном этапе пациентам с тяжелой травмой в состоянии травматического шока [1, 2] необходима малообъемная инфузионная поддержка до момента доставки в стационар и окончательной остановки кровотечения [3]. Цель малообъемной инфузии — попытка избежать избыточного подъема артериального давления и усиления кровотечения, а также развития дилуционной коагулопатии [4, 5]. Объем инфузии на догоспитальном этапе не должен превышать 1000–1500 мл или 20% объема циркулирующей крови [3]. Введение большего объема инфузионных сред у пациентов с артериальной гипотензией после травмы может увеличивать потребность в гемотрансфузии по прибытии в стационар [4, 6], а отсутствие инфузии способствует росту летальности [7]. Оптимальным уровнем систолического артериального давления (САД) на догоспитальном этапе рекомендовано считать 80–90 мм рт. ст., а у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой — более 90 мм рт. ст. [3].

Выбор инфузионной среды также является ключевым вопросом. Известно, что коллоидные кровезаменители, в частности, производные гидроксипропилоккрахмала (ГЭК), способны влиять на структуру формирующего тромба,

Introduction

In prehospital patients with severe trauma and traumatic shock [1, 2], low-volume fluid therapy is necessary until hospitalization and ultimate control of bleeding [3]. The purpose of low-volume fluid therapy is to avoid excessive blood pressure rise and increased bleeding, as well as to prevent dilutional coagulopathy [4, 5]. Prehospital fluid volume should not exceed 1,000–1,500 ml or 20% of circulating blood volume [3]. Administration of a larger volume of fluids in hypotensive post-trauma patients may increase the need for blood transfusion on arrival to the hospital [4, 6], while lack of fluid therapy associates with increased mortality [7]. The optimal pre-hospital systolic blood pressure (SBP) is suggested to be kept at 80–90 mm Hg level, whereas in patients with traumatic brain injury it should exceed 90 mm Hg [3].

The choice of fluid is also a key issue. The colloidal blood substitutes, such as hydroxyethyl starch (HES) products, can affect the structure of the developing clot, cause platelet dysfunction and renal damage [8]. For this reason, the role of colloids in the current fluid therapy guidelines has been greatly reduced in favor of balanced salt solutions combined with a minor volume of colloids, such as gelatine preparations. The 2:1 or 1.5:1 salt/gelatine ratio is considered to be the safest and

вызывать дисфункцию тромбоцитов и повреждение почек [8]. По этой причине в современных рекомендациях по инфузионной терапии доля коллоидов значительно уменьшена, и выбор сделан в пользу солевых сбалансированных растворов, сочетающихся с небольшим количеством коллоидов, в частности, препаратами желатина. Соотношение солевой раствор/препарат желатина 2:1 или 1,5:1 признано наиболее безопасным и оптимальным по влиянию на систему гемостаза [3, 9]. Безопасность применения производных желатина обусловлена тем, что гемодилюционная коагулопатия, вызванная 20–40% разведением крови препаратами желатина, обратима при трансфузии сред, содержащих фибриноген, что недостижимо при использовании ГЭК [9, 10].

Если в клинической практике существуют разработанные алгоритмы и схемы лечения, то в экспериментальной хирургии таких стандартов нет, объем инфузионной поддержки определяется эмпирически и зависит от вида экспериментального животного, выбранной инфузионной среды или соотношения сред и моделируемой патологической ситуации [11, 12]. В литературе имеются противоречивые данные: описано нарушение свертывания крови у животных уже при 7–50% гемодилюции кристаллоидами и 5–10% — коллоидами [13, 14]. Результаты подобных исследований зависят как от уровня технического оснащения, так и чувствительности метода исследования. Таким образом, остается открытым вопрос «безопасного» для системы гемостаза инфузируемого объема сбалансированного кристаллоидного и коллоидного раствора (препарата желатина) в соотношении 2:1 в эксперименте.

Одним из перспективных методов оценки системы гемостаза, который применяется в различных областях хирургии, является низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ) [15, 16]. Данный метод позволяет количественно оценить параметры свертывающей и противосвертывающей системы крови от момента активации тромбоцитов до фибринолитического разрушения сгустка. Эта методика не использовалась для изучения дилюционной коагулопатии у травмированных пациентов, но может быть полезна ввиду своей высокой чувствительности для раннего выявления дилюционных нарушений свертывания крови.

Учитывая, что способ выполнения НПТЭГ был адаптирован для экспериментальных животных (крыс) [17, 18], нами поставлена цель — определить в эксперименте как гемодилюция раствором стерофундин/гелофузин (С/Г) в соотношении 2:1 влияет *in vitro* и *in vivo* на параметры системы гемостаза [19]. Полученные данные позволят выбрать оптималь-

optimal in terms of the effect on the hemostasis system [3, 9]. Safety of gelatine preparations is explained by the fact that hemodilution coagulopathy caused by 20–40% dilution of blood with gelatine preparations is reversible upon infusion of fluids containing fibrinogen, which is not feasible when using HES [9, 10].

While in clinical practice well-developed algorithms and treatment regimens exist, there are no such standards in experimental surgery; the volume of fluid therapy is determined empirically and depends on the type of experimental animal, the selected fluid or simulated condition [11, 12]. The literature data are conflicting: blood coagulation disorders have been described in animals at 7–50% hemodilution with crystalloids, and 5–10% dilution with colloids [13, 14]. The results of such studies depend on both the level of technical equipment and sensitivity of the research method. Thus, the search for an optimal volume of a balanced 2:1 crystalloid-colloid (gelatine preparation) intravenous solution which could be «safe» for the hemostatic system in an experiment remains relevant.

The low-frequency piezoelectric thromboelastography (LFPTEG) is one of the promising methods of hemostasis assessment, which is used in various surgical areas [15, 16]. This method allows quantitative assessment of blood coagulation and anti-coagulation systems from the moment of platelet activation until fibrinolytic clot destruction. This technique has not been used to study dilutional coagulopathy in trauma patients but might be useful due to its high sensitivity for early detection of dilutional clotting disorders.

This method has already been modified for use in experimental animals (rats) [17, 18]; our aim was to determine experimentally the effect of hemodilution with 2:1 sterofundin/gelofusine (SG) solution on hemostatic parameters *in vitro* and *in vivo* [19]. The obtained data will enable to choose the optimal volume of fluid therapy when modeling a particular pathological condition in experimental animals without any significant risk of affecting the hemostatic parameters.

Materials and Methods

The experiments were performed on 75 male Wistar rats weighing 270–380 g, anesthetized with tiletamine/zolazepam (40 mg/kg intramuscularly) + xylazine (10 mg/kg intramuscularly) at the Department of Pathological Physiology, Omsk State Medical University. The study was performed according to the requirements of the European Convention for the Protection of Experimental Animals (86/609/EEC, 1986) and the World Society for the Protection of Animals (WSPA), as well as the current legislation of the Russian Federation [20]. During the experiment, the animals were kept normothermic (37°C) by warming with an infrared lamp and fixed to the operating table. The animals were randomly divided into 4 groups: in group 1, blood samples from the carotid artery were diluted by

ный объем инфузионной терапии при моделировании того или иного патологического процесса у экспериментальных животных без риска значимо повлиять на параметры системы гемостаза.

Материал и методы

Эксперименты провели на 75 крысах-самцах линии Wistar массой 270–380 г, наркотизированных тилетамин/золазепамом (40 мг/кг внутримышечно) + ксилазином (10 мг/кг внутримышечно) на базе кафедры патологической физиологии Омского государственного медицинского университета. Исследование выполнили в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (86/609/ЕЕС; 1986) и Всемирного общества защиты животных (WSPA), а также действующим законодательством РФ [20]. Во время эксперимента у животных поддерживали нормотермию (37°C) согреванием инфракрасной лампой, а также выполняли фиксацию к операционному столу. Животных случайным образом разделили на 4 группы: в I группе образцы крови из сонной артерии *in vitro* развели С/Г на 25% ($n=12$), во II группе — на 37,5% ($n=11$), в III группе — развели *in vivo* на 25% ($n=10$), в IV группе разведение не выполняли ($n=42$). На первом этапе исследования сравнивали параметры системы гемостаза между I, II и IV группой, а на втором этапе — между III и IV группой.

Для оценки влияния гемодилюции *in vitro* и *in vivo* С/Г на систему гемостаза исследовали параметры НПТЭГ, клоттинговых тестов и общего анализа крови (ОАК). НПТЭГ выполняли на отечественном приборе АРП-01М «Меднорд» (ООО «Меднорд-Техника», Россия) с информационной компьютерной системой (ИКС) «Гемо-3». Параметры ОАК: показатель гематокрита и количество тромбоцитов оценивали на автоматическом гематологическом анализаторе ABX Micros ES 60 (Horiba Medical, Япония). Параметры коагулограммы: уровень фибриногена и значение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ), активность антитромбина III (АТ III) определяли на полуавтоматическом коагулометре Thrombotimer 4 (Behnk Elektronik, Германия) и на автоматическом анализаторе коагуляции крови Sysmex CA 600 (Sysmex Europe GmbH, Германия) соответственно. В I и II группе оценивали только концентрацию фибриногена и активность АТ III. В исследовании использовали реактивы фирмы ООО «Технология-Стандарт» (Россия).

Запись кривых НПТЭГ осуществляли по авторской методике [17, 18]. В настройках ИКС использовали дельту для принятия точки максимальной, равную 1, и время ожидания подъема кривой — 20 минут. Начало графиков не приводили к одному уровню, а расчет плотности сгустка (ПС) выполняли по формуле: $ПС = A_n - A_0$, где n — необходимая точка времени. Оценивали следующие стандартные величины НПТЭГ: время контактной коагуляции (T_1 , мин.), интенсивность контактной коагуляции (ИКК, величина в норме отрицательная, измеряемая в относительных единицах, о. е.), время достижения константы тромбиновой активности (T_2 , мин), кон-

25% with SG *in vitro* ($n=12$), in group 2 — by 37.5% ($n=11$), in group 3 the blood was diluted by 25% *in vivo* ($n=10$), while in group 4 no dilution was performed ($n=42$). The first stage of the study compared the parameters of the hemostasis system between groups 1, 2 and 4, and the second stage — between groups 3 and 4.

To assess the effect of *in vitro* and *in vivo* hemodilution by SG solution on the hemostasis system, the parameters of LFPTEG, clotting tests and complete blood count (CBC) were studied. LFPTEG was performed on ARP-01M apparatus «Mednord» («Mednord-Tekhnika», Russia) device with the Hemo-3 computer-based information system. Blood count parameters such as hematocrit and platelet count were measured using the automatic hematology analyzer ABX Micros ES 60 (Horiba Medical, Japan). Coagulation parameters including fibrinogen level and activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), antithrombin III (AT III) activity were determined using a semi-automatic coagulometer Thrombotimer 4 (Behnk Elektronik, Germany) and automatic blood coagulation analyzer Sysmex CA 600 (Sysmex Europe GmbH, Germany), respectively. In groups 1 and 2, only fibrinogen level and AT III activity were evaluated. The reagents manufactured by Technologia-Standart Company (Russia) were used in the study.

The LFPTEG curves were recorded according to an original technique [17, 18]. In the software settings, we used a delta for taking the maximum point equal to 1 and the time to curve rise equal to 20 minutes. The starting areas of the plots were not adjusted to the same point, and clot density (CD) was calculated using the formula: $CD = A_n - A_0$, where n is the required time point. The following standard values of LFPTEG were assessed: contact coagulation time (T_1 , min), contact coagulation intensity (CCI) in relative units (r. u.) (normally negative value), time to reach thrombin activity constant (T_2 , min), thrombin activity constant (TAC, r. u.), blood clotting time (T_3 , min), coagulation drive intensity (CDI, r. u.), clot polymerization intensity (CPI, r. u.), fibrin-platelet structure formation time (T_5 , min), maximum clot density (MA, r. u.), total blood clotting intensity (TBCI, r. u.), retraction and lysis of clot intensity (RLCI, %), total anticoagulation activity coefficient (TAAC, r. u.). Besides the standard LFPTEG values, the temporal and structural changes in clot formation using the clot density at minutes 0, 5, 10, and 15 (CDT_3 , CDT_3+5 , CDT_3+10 , CDT_3+15) from the moment of reaching the gelation point by the curve (T_3) which corresponds to the clotting time [21].

Blood sampling was performed 20 minutes after surgical access and placement of a 24G fluorinated ethylene propylene (FEP) catheter in the left carotid artery, when the effect of surgical exposure of the neurovascular bundle on systemic hemodynamics was neutralized. Blood exsufflation was performed within 1 minute after preliminary flushing the catheter with 300 L of 0.9% sodium chloride solution. Blood dilution *in vitro* and *in vivo* was performed with 2:1 SG solution. The dilution solution was added to the test tube immediately before the study. *In vivo* 25% dilution was performed according to the following procedure. Through a 24G FEP catheter placed in the right femoral vein, 16 ml of dilution solution was injected at a rate of 1 ml/min, while blood was simultaneously drawn from the left carotid artery at a rate of 0.3 ml/min for 16 min. Systolic blood pressure (SBP) was

станту тромбиновой активности (КТА, о. е.), время свертывания крови (T_3 , мин), интенсивность коагуляционного драйва (ИКД, о. е.), интенсивность полимеризации сгустка (ИПС, о. е.), время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры (T_5 , мин), максимальную плотность сгустка (МА, о. е.), интенсивность тотального свертывания крови (ИТС, о. е.), интенсивность ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС, %), коэффициент суммарной противосвертывающей активности (КСПА, о. е.). Кроме стандартных показателей НПТЭГ, определили временно-структурную динамику тромбообразования по плотности сгустка на 0-й, 5-й, 10-й и 15-й минуте ($ПСТ_3$, $ПСТ_3+5$, $ПСТ_3+10$, $ПСТ_3+15$) от момента достижения кривой НПТЭГ точки желирования T_3 , соответствующей времени свертывания [21].

Забор крови осуществляли через 20 минут после хирургического доступа и установки катетера из фторэтиленпропилена диаметром 24 G в левую сонную артерию, когда нивелировалось влияние хирургического выделения сосудисто-нервного пучка на системную гемодинамику. Эксфузию крови выполняли в течение 1 минуты после предварительного промывания катетера 300 мкл 0,9% раствора натрия хлорида. Разведение крови *in vitro* и *in vivo* осуществляли раствором С/Г в соотношении 2:1. Добавление разводящего раствора в пробирку осуществляли непосредственно перед исследованием. Разведение *in vivo* на 25% выполняли по следующей методике. Через катетер из фторэтиленпропилена диаметром 24 G, установленный в правую бедренную вену, вводили 16 мл разводящего раствора со скоростью 1 мл/мин с одновременным забором из левой сонной артерии со скоростью 0,3 мл/мин крови в течение 16 мин. Каждые 5 минут контролировали систолическое артериальное давление (САД) и после разведения определяли содержание лактата крови.

Для оценки параметров НПТЭГ кровь без консерванта забирали в течение 8 секунд шприцем в следующем объеме: I группа — 0,3 мл, II группа — 0,25 мл, III и IV группа — 0,4 мл. Разведение *in vitro* перед исследованием осуществляли добавлением в кювету раствора С/Г в соотношении 2:1 у I группы 0,1 мл и у II группы — 0,15 мл.

Для ОАК кровь забирали в микрокювету с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) у I группы 0,15 мл, II группы — 0,125 мл, III и IV группы в объеме 0,2 мл. Разведение *in vitro* перед исследованием осуществляли добавлением раствора С/Г у I группы 0,05 мл и 0,075 мл — у II группы.

Для исследования параметров коагулограммы кровь забирали в объеме 0,9 мл с 0,1 мл 3,8% раствора цитрата натрия. После перемешивания крови с консервантом у I группы к 0,75 мл крови, у II группы — к 0,625 мл добавляли 0,25 мл и 0,375 мл раствора С/Г. У III и IV группы забор крови осуществляли в объеме 4,5 мл шприцем с 0,5 мл 3,8% цитратом натрия. Перед исследованием параметров коагулограммы все образцы крови центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин.

Так как количество наблюдений в каждой группе было небольшим, то для анализа результатов исследования применили непараметрические методы статистики. Для сравнения нескольких групп по множеству зависимых переменных применили непа-

monitored every 5 minutes and blood lactate levels were determined after dilution.

To evaluate the LFPTEG parameters, the following volumes of blood were drawn for 8 seconds using a syringe without anticoagulant: group 1 — 0.3 ml, group 2 — 0.25 ml, group 3 and group 4 — 0.4 ml. The pre-test *in vitro* dilution was performed by adding the following volumes of 2:1 SG solution to the cuvette: in group 1 — 0.1 ml, in group 2 — 0.15 ml.

Blood for CBC was collected in a microcuvette with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) in the following volumes: group 1 — 0.15 ml, group 2 — 0.125 ml, and groups 3 and 4 — 0.2 ml. The pre-test *in vitro* dilution was performed by adding 0.05 ml (group 1) and 0.075 ml (group 2) of SG solution.

To study coagulation parameters, 0.9 ml of blood were drawn in a syringe containing 0.1 ml of 3.8% sodium citrate solution. After adding the preservative to blood, 0.25 and 0.375 mL of SG solution were added to 0.75 ml of blood in group 1 and to 0.625 ml of blood in group 2. In groups 3 and 4, 4.5 ml blood was collected in a syringe containing 0.5 ml of 3.8% sodium citrate. All blood samples were centrifuged for 15 min at 3000 rpm before the measurement of coagulation parameters.

Since the number of observations in each group was small, we applied nonparametric statistical methods to analyze the study results. Nonparametric multivariate M. J. Anderson permutational analysis (perMANOVA) was used to compare several groups on multiple dependent variables. The p-level correction for multiple pairwise comparisons of the groups was performed using the Benjamini-Yekutieli method. To clearly demonstrate the differences between the groups for all compared parameters, we used the principal coordinate method with the construction of an ordinal diagram and the principal component method with a graph. The nonparametric Kruskal-Wallis analysis of variance was performed to elaborate the differences between independent groups on the compared variables. Mann-Whitney test with the Bonferroni correction for multiple comparisons was used for pairwise comparisons for each variable between the independent groups. Spearman's rho test was used for correlation analysis. Statistical analysis of the results was performed using R programming language designed for statistical data processing and graphical representation [22]. Baseline data were entered into Microsoft Excel 2010 tables, and then tables in txt format were imported into RStudio, a free and open-source software development environment for the R programming language. In addition to the basic statistical packages, the packages «ggplot2», «ggpubr», «rstatix», «gridExtra», «cowplot», «ade4», «vegan», «ellipse» were installed and used. The packages «ade4» and «vegan» were used to perform perMANOVA, as well as principal component analysis and its visualization. The packages «ggplot2», «ggpubr», «rstatix», «gridExtra», «cowplot» were used to construct graphs. The «Hmisc» and «ellipse» packages were used for correlation analysis.

Results and Discussion

Nonparametric multivariate analysis of variance revealed a significant effect of blood dilution with SG solution *in vitro*, indicating that groups 1, 2, and 4 were not identical in the compared param-

параметрический многомерный анализ М. Д. Андерсен с пермутацией (perMANOVA). Коррекция уровня p на множественные попарные сравнения групп выполняли методом Беньямини–Йекутили. Для наглядной демонстрации различий между группами по всем сравниваемым параметрам использовали метод главных координат с построением ординационной диаграммы и метод главных компонент с графиком. С целью конкретизации различий между независимыми группами по сравниваемым показателям выполняли непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений по каждому показателю между независимыми группами применили тест Манна–Уитни с коррекцией уровня значимости с учетом множественности сравнений по методу Бонферрони. Для корреляционного анализа применили критерий Спирмена (ρ). Статистическую обработку полученных результатов выполнили с применением языка программирования R, который предназначен для статистической обработки данных и графического представления результатов статистических тестов [22]. Исходные данные вносили в таблицы Microsoft Excel 2010, после чего таблицы в txt формате загружались в RStudio — свободную среду разработки программного обеспечения с открытым исходным кодом для языка программирования R. Дополнительно к базисным статистическим пакетам загружали и использовали пакеты «ggplot2», «ggpubr», «rstatix», «gridExtra», «cowplot», «ade4», «vegan», «ellipse». Пакеты «ade4» и «vegan» применили для выполнения perMANOVA, а также для анализа главных компонент и его визуализация. Пакеты «ggplot2», «ggpubr», «rstatix», «gridExtra», «cowplot» применили для построения графиков. Для корреляционного анализа использовали пакет «Hmisc» и «ellipse».

Результаты и обсуждение

Непараметрический многомерный дисперсионный анализ выявил статистически значимое влияние разведения крови раствором C/Г *in vitro* как фактора, указывая на то, что группы I, II и IV не идентичны по совокупности сравниваемых показателей ($p=0,00009$). Групповое попарное сравнение выявило статистически значимые различия по совокупности анализируемых параметров между группами разведения *in vitro* (I и II) и контрольной группой (IV) (таблица). Метод главных координат и

eters ($P=0.00009$). Group pairwise comparison revealed significant differences between the *in vitro* dilution groups (1 and 2) and the control group (4) based on the totality of analyzed parameters seen in Table. The method of principal coordinates and construction of the ordination diagram illustrate the results obtained above (Fig. 1, 2). Centroids of the dilution groups are plotted close to each other, but at a considerable unequal distance from the centroid of the control group. These differences between the dilution groups can be clearly seen on the principal component plot, where the groups are visualized as three ellipses oriented in space. Despite the significant distance of the dilution groups from the control, group 1 stands closer and deviates from the control group plane by a smaller angle than group 2. This indicates an increase in the differences in some of the studied hemostasis parameters when the percentage of blood dilution increases, which may significantly affect the hemostasis system when simulating a particular pathological condition and using fluid therapy with the specified combined crystalloid/colloid solution.

The results of nonparametric Kruskal–Wallis analysis of variance and pairwise comparison by Mann–Whitney test with the Bonferroni correction for multiple comparisons revealed significant differences between the groups in specific parameters (Fig. 3, 4).

A paradoxical increase of intensity of enzymatic and polymerization stages of clotting manifested as reduced clotting time T_3 ($P=0.042$) and increased intensity of clot polymerization ($P=0.049$) along with the decrease of AT III activity ($P=0.0017$) despite significant decrease of clot density at CDT3 gelation point ($P=0.0074$) and platelet count ($P=0.0022$) were observed in the 25% *in vitro* hemodilution.

No significant correlation between clot density at CDT₃, CDT₃+5, CDT₃+10, CDT₃+15, MA, and LFPTEG parameters (CCI and T_1) characterizing the initial platelet activation was found at 25% *in vitro* dilution. Also, there was no significant correlation between the clot density at the above time points and platelet count. The paradoxical en-

Значения вероятностей для непараметрического дисперсионного анализа М. Д. Андерсон (perMANOVA) и при попарном сравнении групп, отличающихся по разведению крови *in vitro*.

Probability values for the M. J. Anderson nonparametric analysis of variance (perMANOVA) and *in vitro* pairwise comparison of groups differed in blood dilution.

The null hypothesis	P_1	P_2	P_3
Dilution does not affect the parameters	0.00009	—	—
No differences between Groups 0 and 25%	—	0.0003	0.0008
No differences between Groups 0 and 37.5%	—	0.0001	0.0006
No differences between Groups 25 and 37.5%	—	0.03	0.06

Note. P_1 — probability of null hypothesis rejection error by perMANOVA; P_2 , P_3 — probability of null hypothesis rejection error in pairwise comparison of groups without correction and with correction for multiple comparisons by Benjamini–Yekutieli method.

Примечание. The null hypothesis — нулевая гипотеза; dilution does not affect the parameters — разведение не влияет на параметры; no differences — не отличаются. P_1 — вероятность ошибки отклонения нулевой гипотезы при проведении perMANOVA; P_2 , P_3 — вероятность ошибки отклонения нулевой гипотезы при проведении попарного сравнения групп без коррекции и с коррекцией на множественные сравнения по методу Беньямини–Йекутили.

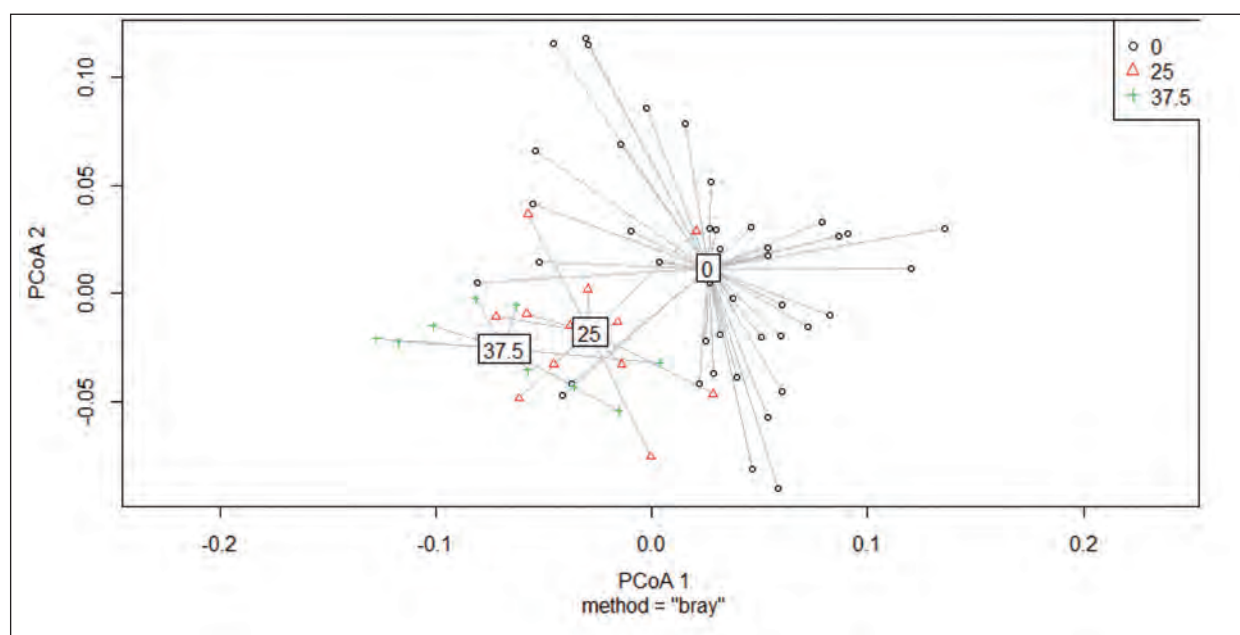


Рис. 1. Ординационная диаграмма: центроиды групп в пространстве двух главных координат (PCoA).

Fig. 1. Ordination diagram: centroids of groups in the space of two principal coordinates (PCoA).

Note. 0 — Group 4 without dilution at studied parameters (°), 25 — Group 1 with the *in vitro* 25-percent dilution at studied parameters (Δ), 37.5% — Group 2 with the *in vitro* 37.5-percent dilution at studied parameters (+).

Примечание. 0 — IV группа без разведения 0 % с изучаемыми параметрами (°), 25 — I группа с разведением *in vitro* на 25% с изучаемыми параметрами (Δ), 37,5% — II группа с разведением *in vitro* на 37,5% с изучаемыми параметрами (+).

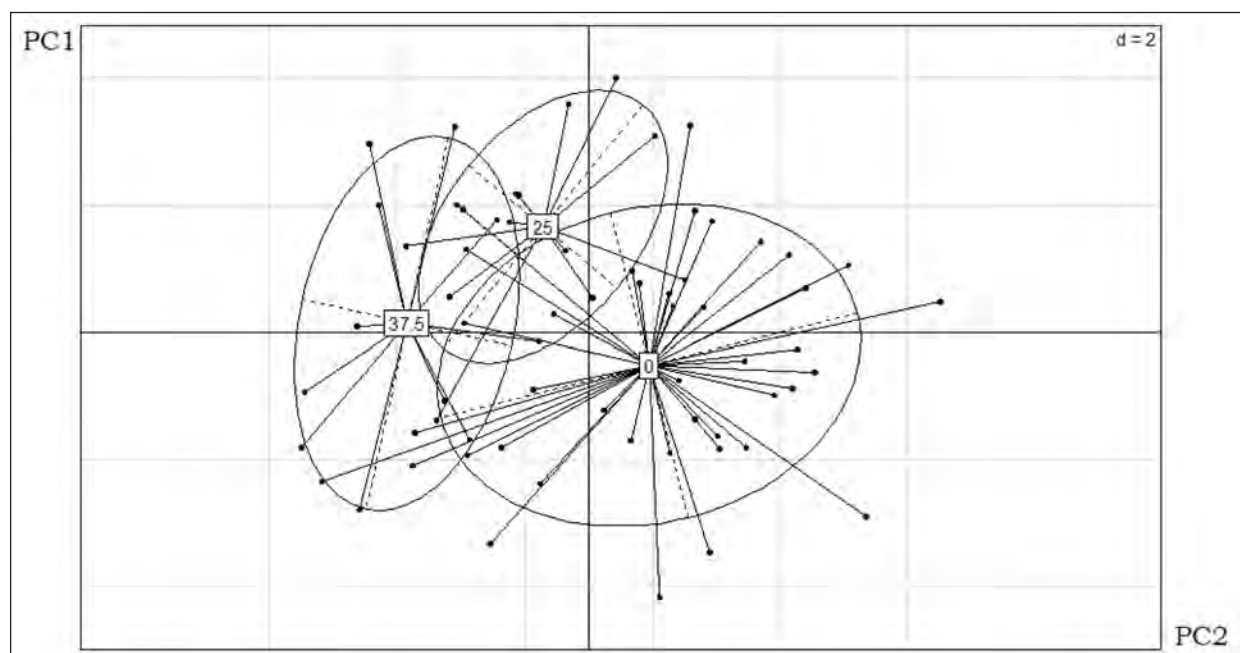


Рис. 2. Визуальная оценка различий в пространстве первых двух главных компонент для групп по исследуемым параметрам.

Fig. 2. Visual assessment of spatial differences of the two major components for the groups in the studied parameters.

Note. 0 — Group 4 without dilution, 25 — Group 1 at 25-percent dilution, 37.5 — Group 2 at 37.5-percent dilution; vertical axis — first principal component (PC1); horizontal axis — second principal component (PC2).

Примечание. 0 — IV группа без разведения 0%. 25 — I группа с разведением 25%, 37,5 — II группа с разведением 37,5%; ось ординат — первая главная компонента (PC1); ось абсцисс — вторая главная компонента (PC2).

построение ординационной диаграммы иллюстрируют полученные выше результаты (рис. 1, 2). Центроиды групп разведения расположены близко друг к другу, но на значительном нерав-

hancement of the enzymatic and polymerization phases can be explained in this study by the relative lack of anticoagulants. We revealed an inverse strong significant correlation ($\rho = -0.76$, $P = 0.004$)

ном удалении от центроида контрольной группы. Эти различия между группами разведения хорошо заметны на графике главных компонент, где группы визуализированы в виде трех ориентированных в пространстве эллипсов. Несмотря на значительное удаление групп разведения от контрольной, группа I стоит ближе и на меньший угол отклоняется от плоскости контрольной группы, чем группа II. Это указывает на рост различий по некоторым изучаемым показателям системы гемостаза при увеличении процента разведения крови, что может значительно влиять на состояние системы гемостаза при моделировании того или иного патологического процесса, когда проводится инфузионная терапия представленным сочетанием кристаллоидного и коллоидного раствора.

По результатам непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса и попарного сравнения тестом Манна–Уитни с коррекцией на множественные сравнения по методу Бонферрони определили значимые различия между группами по конкретным параметрам (рис. 3, 4).

При гемодилюции *in vitro* на 25% произошло парадоксальное усиление интенсивности ферментативного и полимеризационного этапа свертывания: уменьшилось время свертывания T_3 ($p=0,042$) и выросла интенсивность полимеризации сгустка ($p=0,049$) на фоне уменьшения активности АТ III ($p=0,0017$), несмотря на то, что значимо снизилась плотность тромба в точке желирования ПСТЗ ($p=0,0074$) и количество тромбоцитов ($p=0,0022$).

При 25% разведении *in vitro* значимой корреляции между плотностью сгустка в точках времени ПСТ₃, ПСТ₃+5, ПСТ₃+10, ПСТ₃+15, МА и параметрами НПТЭГ ИКК и T_1 , характеризующих начальную активацию тромбоцитов, не выявили. Значимая корреляция плотности сгустка в перечисленных точках времени с количеством тромбоцитов отсутствовала. Парадоксальное усиление ферментативного и полимеризационного этапа можно объяснить в данном исследовании относительной недостаточностью антикоагулянтов. Выявили обратную сильную значимую корреляционную связь ($\rho=-0,76$, $p=0,004$) между ИПС и КСПА, отражающего суммарную антикоагулянтную активность крови.

При гемодилюции *in vitro* на 37,5% значимо снизилась концентрация фибриногена ($p=4,2e-05$) и количество тромбоцитов в заданном объеме ($p=3,3e-05$). Значимо уменьшилась интенсивность протеолитического этапа свертывания — ИКД ($p=0,01$) и плотность тромба в точке желирования ПСТ₃ ($p=0,00053$), через 5 минут после ее достижения ПСТ₃+5 ($p=0,0051$)

between CPI and TAAC, reflecting total blood anti-coagulant activity.

The *in vitro* 37.5% hemodilution significantly reduced the fibrinogen level ($P=4.2e-05$) and the platelet count in a specified volume ($P=3.3e-05$). Significant decrease of the proteolytic clotting stage intensity (CDI) ($P=0.01$) and clot density at the gelation point CDT₃ ($P=0.00053$), CDT₃+5 ($P=0.0051$) and MA ($P=0.0022$) was found. The AT III activity ($P=2e-06$) and TAAC ($P=0.00014$) also significantly decreased indicating changes in total anticoagulant activity of serine protease inhibitors, non-specific serine protease inhibitors (α_2 -macroglobulin), protein C system, active complex inhibitors (tissue factor pathway inhibitor), fibrin degradation products (FDP) and antiaggregants (cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), prostaglandin I₂, nitric oxide). Although there was no significant change in T_2 , T_3 and TAC, a significant very strong negative ($\rho=-0.91$ and $\rho=-0.87$; $P=0.0001$ and $P=0.0005$) and moderate positive correlation ($\rho=0.65$; $P=0.032$) with CDI, respectively, was found. Inhibition of the proteolytic phase occurred along with a trend to reduced thrombin activity due to dilution. We also found that, at this dilution, clot density at CDT₃ ($\rho=-0.64$; $P=0.036$), CDT₃+5 ($\rho=-0.73$; $P=0.011$), CDT₃+10 ($\rho=-0.72$; $P=0.013$), CDT₃+15 ($\rho=-0.65$; $P=0.031$) and MA ($\rho=-0.66$; $P=0.029$) had negative correlation with contact coagulation time T_1 . Contact coagulation intensity, which is normally negative -3.57 ; -10.0 (Q1, Q3), significantly correlated only with the clot density at CDT₃+15 ($\rho=-0.65$, $P=0.032$). A strong significant positive correlation between the platelet count and clot density at CDT₃+5 ($\rho=0.7$; $P=0.016$) and CDT₃+10 ($\rho=0.64$; $P=0.033$) was revealed. Similar correlations were found between the fibrinogen level and clot density at CDT₃+15 ($\rho=0.65$; $P=0.029$) and MA ($\rho=0.64$; $P=0.033$). Thus, the clot density at 37.5% dilution *in vitro* is affected by platelet activity and count as well as the fibrinogen level. The 37.5% dilution begins to significantly affect the density of the forming clot by decreasing the platelet count and activity, as well as by reducing the fibrinogen level.

When comparing group 1 with group 2, a progressive decrease in the coagulation drive intensity ($P=0.0084$) was observed, which represents a decrease in the level and/or activity of coagulation factors and reduced thrombin activity. Correspondingly, coagulation time was prolonged ($P=0.024$), approaching that of the control group ($P=0.88$). At the same time, the clot density did not change significantly at all control points (Fig. 3), similarly to the platelet count ($P=0.15$) and fibrinogen level ($P=0.44$).

Although the 25% dilution group (group 1) *in vitro* was significantly different from the control group (group 4) in platelet count, AT III activity,

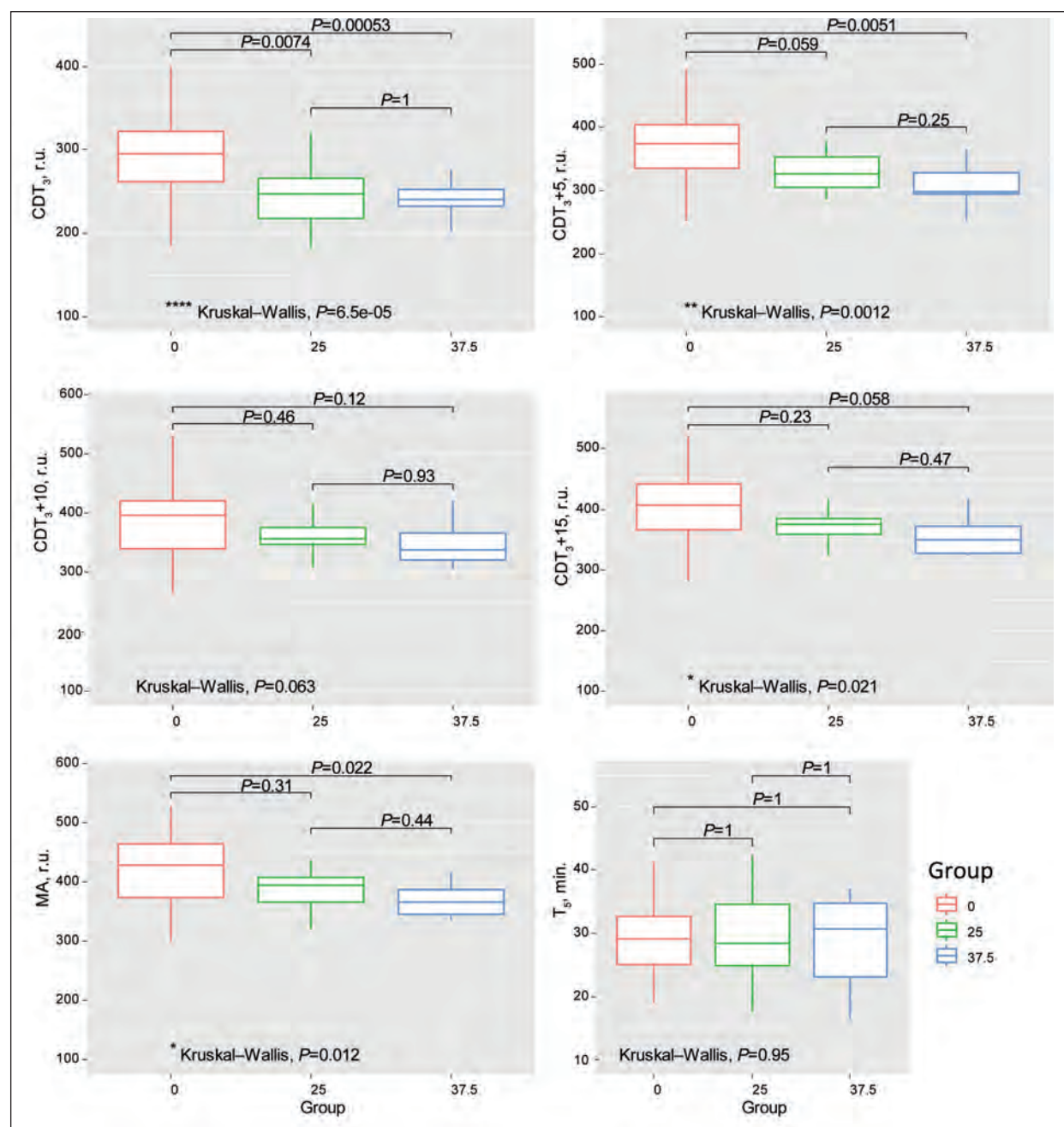


Рис. 3. Динамическое изменение плотности тромба от точки желирования — T₃ до полной ретракции сгустка (MA) при разведении *in vitro* до 25% (I) и 37,5% (II) в сравнении с контрольной группой 0% (IV).

Fig. 3. Changes in clot density from T₃ gelation point to complete clot retraction (MA) at the *in vitro* 25-percent dilution (I) and 37.5-percent dilution (II) compared with «no dilution» control group (IV).

Note. For fig. 3, 4, 7: r. u. — relative units. For fig. 3, 7: CDT_{pt} — the clot density LFTEG achieving the point T_{pt} to characterize the clotting time; CDT_{pt}+5/+10/+15 — the clot density 5/10/15 min after LFTEG achieving the point T₃ to characterize the clotting time; MA — the maximum clot density. The significance level determined by the Mann-Whitney pairwise test was corrected for multiple comparisons using the Bonferroni method.

Примечание. Для рис. 3, 4, 7: г.у. — относительные единицы. Для рис. 3, 7: CDT_{pt}, г.у. — плотность сгустка (тромба) при достижении кривой НПТЭГ точки T_{pt}, характеризующей время свертывания; CDT_{pt}+5/+10/+15 — плотность сгустка (тромба) через 5, 10, 15 минут после достижения кривой НПТЭГ точки T₃, характеризующей время свертывания; MA — максимальная плотность сгустка. Уровень значимости при проведении попарного теста Манна-Уитни скорректирован на множественные сравнения методом Бонферрони.

и MA ($p=0,0022$). Также значимо снизилась активность АТ III ($p=2e-06$) и КСПА ($p=0,00014$), характеризующего общую антикоагулянтную активность ингибиторов сериновых протеаз, неспецифических ингибиторов сериновых

clotting time, clot density at the gelation point and polymerization intensity, these parameters remain within the reference limits [17, 18], except for CPI, which is ultimately negligible, since no differences were seen between groups in the time of the fibrin-

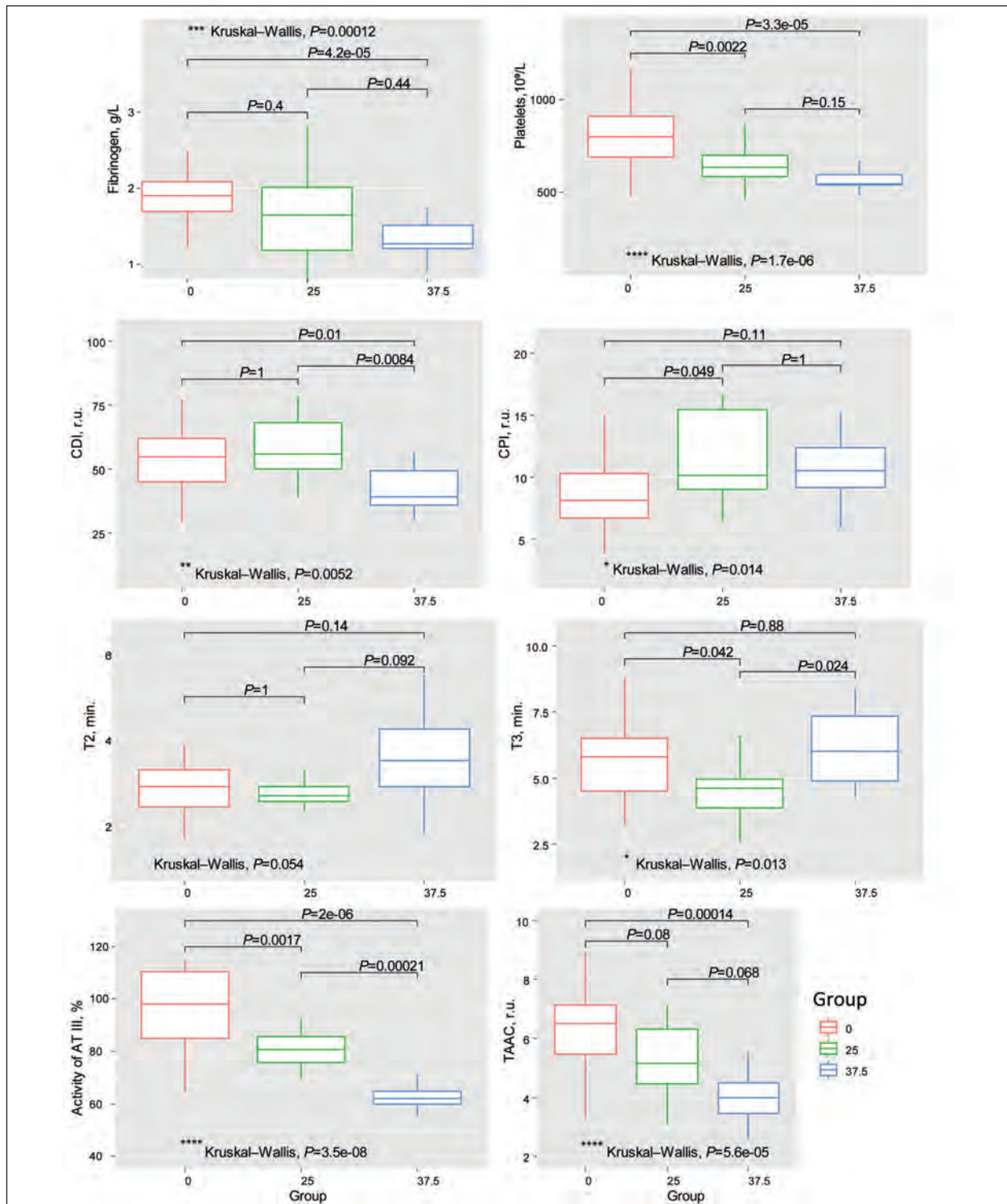


Рис. 4. Значимые изменения параметров системы гемостаза при разведении *in vitro* на 25% (I) и 37% (II) в сравнении с контрольной группой 0% (IV).

Fig. 4. Significant changes in hemostatic parameters at the 25-percent *in vitro* dilution (1) and 37-percent *in vitro* dilution (2) compared with «no dilution» control group (4).

Note. For fig. 4, 7: CDI — the coagulation drive intensity; CPI — the clot polymerization intensity; T_2 , min — the time of reaching the thrombin activity constant; T_3 , min — the clotting time; AT III, % — activity of antithrombin III; TAAC — the total anticoagulant activity coefficient. The significance level determined by the Mann-Whitney pairwise test was corrected for multiple comparisons using the Bonferroni method.

Примечание. Для рис. 4, 7: Platelets — тромбоциты; CDI, г. у. — интенсивность коагуляционного драйва; CPI — интенсивность полимеризации сгустка; T_2 , min — время достижения константы тромбиновой активности; T_3 , min — время свертывания крови; AT III, % — активность антитромбина III; TAAC, г. у. — коэффициент суммарной противосвертывающей активности. Уровень значимости при проведении попарного теста Манна-Уитни скорректирован на множественные сравнения методом Бонферрони.

протеаз (α_2 -макроглобулина), системы протеина C, ингибиторов активных комплексов (ингибитор пути тканевого фактора — TFPI), продуктов деградации фибрина (ПДФ) и дезагрегантов (циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), простагландин I_2 , оксид азота). Несмотря на отсутствие значимого изменения T_2 , T_3 и КТА обнаружили соответственно значимую очень сильную отрицательную ($\rho=-0,91$ и $\rho=-0,87$; $p=0,0001$ и $p=0,0005$) и среднюю положительную корреляционную связи ($\rho=0,65$; $p=0,032$) с ИКД. Ингибирование протеолитического этапа протекало на фоне тенденции к снижению активности тромбина вследствие разведения. При данном уровне разведения крови, плотность сгустка в точках ПСТ₃ ($\rho=-0,64$; $p=0,036$), ПСТ₃+5 ($\rho=-0,73$; $p=0,011$), ПСТ₃+10 ($\rho=-0,72$; $p=0,013$), ПСТ₃+15 ($\rho=-0,65$; $p=0,031$) и МА ($\rho=-0,66$; $p=0,029$) отрицательно коррелировала с временем контактной коагуляции T_1 . Интенсивность контактной коагуляции (параметр в норме имеет отрицательные значения: -3,57; -10,0 (Q1; Q3)) значимо коррелировала только с плотностью сгустка в точке времени ПСТ₃+15 ($\rho=-0,65$, $p=0,032$). При этом выявили выраженную положительную, значимую корреляционную связь между количеством тромбоцитов и плотностью сгустка в точках ПСТ₃+5 ($\rho=0,7$; $p=0,016$) и ПСТ₃+10 ($\rho=0,64$; $p=0,033$). Аналогичной силы корреляционные связи обнаружили между концентрацией фибриногена и плотностью сгустка в точках ПСТ₃+15 ($\rho=0,65$; $p=0,029$) и МА ($\rho=0,64$; $p=0,033$). Таким образом, на плотность сгустка *in vitro* при разведении на 37,5% влияет активность тромбоцитов, их количество и содержание фибриногена. Данные показывают, что разведение на 37,5% начинает существенно влиять на плотность формирующегося тромба вследствие уменьшения количества тромбоцитов, их активности и снижения концентрации фибриногена.

При сравнении I и II групп между собой отмечали прогрессивное уменьшение интенсивности коагуляционного драйва ($p=0,0084$), что отражает уменьшение концентрации и/или активности факторов свертывания и активности тромбина. Соответственно с этим удлиняется время свертывания ($p=0,024$), приближаясь по значению к контрольной группе ($p=0,88$). При этом плотность тромба во всех контрольных точках значимо не меняется (рис. 3), также, как и количество тромбоцитов ($p=0,15$) и концентрация фибриногена ($p=0,44$).

Несмотря на то, что группа с разведением на 25% (I) *in vitro* статически значимо отличалась от контрольной группы (IV) по количеству тромбоцитов, активности АТ III, времени свер-

platelet structure formation (T_5) (Fig. 3). Fibrinogen, platelets, CDI, CDT₃, CDT₃+5, MA, AT III, and TAAC continue to decrease significantly with increasing dilution to 37.5%, going beyond the reference ranges [17, 18], which may affect the interpretation of the experimental results and be clinically relevant. Thus, 25% hemodilution can be considered to have the least impact on the hemostatic system *in vitro*.

Given that *in vitro* no compensation for coagulation abnormalities occurring in dilution is possible, an *in vivo* evaluation of the impact of 25% hemodilution on the hemostatic system was warranted. According to the results of the experiment, the reference values of hematocrit ($M \pm 1.96 \cdot SD$) in the 25% dilution *in vivo* group (group 3) were $31.16 \pm 3.64\%$, while in the control group (group 4) they were $41.98 \pm 5.04\%$. The reference values of lactate level in group 3 were 1.19 ± 0.96 mmol/l and 1.24 ± 1.04 mmol/l in group 4. The Mann–Whitney test ($P=0.98$) and the permutational test with 10,000 iterations found no significant differences in lactate level between the two groups ($P=0.76$). The systolic BP did not fall below 100 mm Hg. Thus, simulation of 25% hemodilution *in vivo* in experimental animals was accomplished without signs of shock.

As in the case of the *in vitro* dilution, the *in vivo* dilution had a significant impact on the studied parameters characterizing the hemostatic system ($P=0.015$), which is clearly illustrated in the ordinal diagram (Fig. 5).

This can be seen by analyzing the principal component graph, where the ellipses reflecting the groups with 25% (group 3) and 0% (group 4) dilution overlap with a slight deviation in angle though (Fig. 6).

In vivo blood dilution did not result in significant changes in LFPTEG parameters and did not affect the clot density at all time points (Fig. 7). APTT and PT tended to decrease, which contradicts the concept of dilutional coagulopathy. A 25% *in vivo* dilution caused a significant decrease in fibrinogen level, AT III activity, reduced platelet count, and prolonged TT (Fig. 7). All parameters remained within the reference ranges even though their significant (albeit clinically non relevant) changes were recorded [17, 18]. Thus, the use of low-volume fluid therapy when modeling a particular pathological condition in experimental animals (rats) with a volume of up to 16 ml 2:1 SG solution and achieving hematocrit of approximately 30% can be considered feasible, safe and not affecting the critical coagulation and anticoagulation parameters.

As in the *in vitro* study, a strong to medium significant negative correlation between CD at CDT₃ ($\rho=-0.74$; $P=0.015$), CDT₃+5 ($\rho=-0.8$; $P=0.006$), CDT₃+10 ($\rho=-0.74$; $P=0.015$), CDT₃+15 ($\rho=-0.63$; $P=0.049$), MA ($\rho=-0.63$; $P=0.049$) and

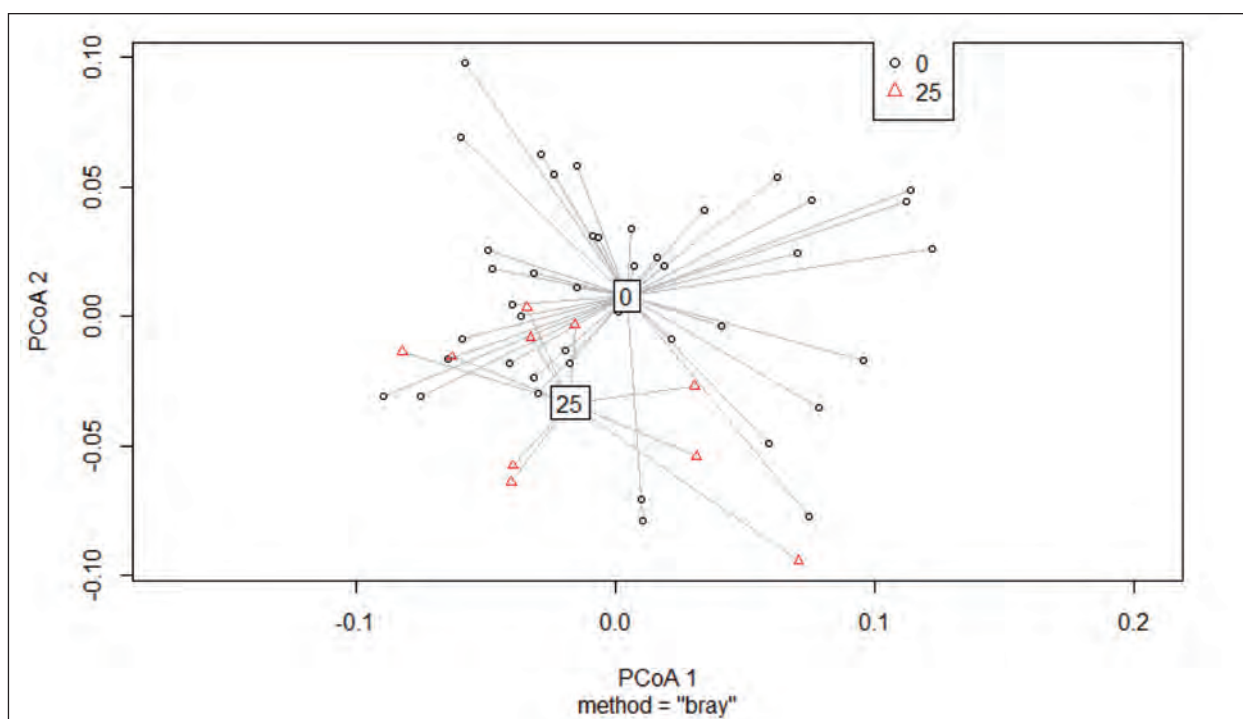


Рис. 5. Ординационная диаграмма: центры групп в пространстве двух главных координат (PCoA).

Fig. 5. Ordination diagram: centroids of groups in the space of two principal coordinates (PCoA).

Note. 0 — Group 4 with no dilution at studied parameters (°); 25 — Group 3 with *in vivo* 25-percent dilution at studied parameters (△).

Примечание. 0 — IV группа без разведения 0% с изучаемыми параметрами (°); 25 — III группа с разведением *in vivo* на 25% с изучаемыми параметрами (△).

тивания, плотности сгустка в точке желирования и интенсивности полимеризации, указанные параметры не выходят за рамки референсных границ [17, 18], кроме ИПС, что, в конечном итоге, незначимо, так как различий между группами по времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры (T_3) не получено (рис. 3). С увеличением разведения до 37,5% существенно продолжает уменьшаться количество фибриногена, тромбоцитов, ИКД, ПСТ₃, ПСТ₃+5, МА, АТ III, КСПА, значительно выходя за референсные границы [17, 18], что может повлиять на интерпретацию результатов экспериментов и быть клинически значимым. Таким образом, гемодилюцию на 25% можно считать наименее влияющей на систему гемостаза *in vitro*.

Учитывая, что вне организма отсутствует возможная компенсация тех или иных отклонений в системе гемостаза при разведении в пробирке, требуется оценка влияния 25% гемодилюции на систему гемостаза *in vivo*. По результатам эксперимента референсные значения гематокрита ($M \pm 1,96 \cdot SD$) в группе с 25% разведением *in vivo* (III) составила $31,16 \pm 3,64\%$, а в контрольной группе (IV) — $41,98 \pm 5,04\%$. Референсные значения содержания лактата в III группе составили $1,19 \pm 0,96$ ммоль/л, в IV — $1,24 \pm 1,04$ ммоль/л. При проведении теста Манна-Уитни ($p=0,98$) и теста пермутации с

contact coagulation time (T_1), as well as a negative correlation between CCI and CD at CDT₃ ($\rho=-0.59$; $P=0.012$), CDT₃+5 ($\rho=-0.66$; $P=0.012$), CDT₃+10 ($\rho=-0.57$; $P=0.012$) were revealed *in vivo*. No significant correlation between fibrinogen level, platelet count and CD at CDT₃, CDT₃+5, CDT₃+10, CDT₃+15, and MA was found. Thus, *in vivo* clot density at 25% dilution is primarily affected by platelet activity rather than their count and fibrinogen level.

As a diagnostic criterion of dilutional coagulopathy, 1.5-fold PT and APTT prolongation [23] is used. In our study, PT and APTT tended to decrease, and TT was significantly shorter in 25% dilution *in vivo*. The decrease of TT is associated with accelerated fibrin monomer formation from fibrinogen under the action of thrombin and reduced anticoagulant system activity [24] with a significant decrease of its key component (AT III). According to LFPTEG, at 25% dilution there was a trend to increased fibrin monomer polymerization (CPI) and enhanced proteolytic phase of blood coagulation (CDI) *in vivo*, as well as a significant enhancement of these phases (CPI, T_3) *in vitro*. Imbalance between pro- and anticoagulants at a minor 25% blood dilution, which results in prevailing procoagulation, may be useful for early control of bleeding in low-volume fluid infusions, that is consistent with the previous findings [25].

Reduced clot density at minutes 5, 10, 15 after reaching the gelation point and maximum clot den-

10000 итерациями статистически значимых различий по концентрации лактата между двумя группами не обнаружили ($p=0,76$). САД не снижалось ниже 100 мм рт. ст. Таким образом, моделирование гемодилюции *in vivo* на 25% у экспериментальных животных достигнуто без признаков шока.

Как и в случае разведения *in vitro*, разведение *in vivo* статистически значимо влияло на изучаемые параметры, важные для оценки системы гемостаза ($p=0,015$), что наглядно иллюстрировано на ординационной диаграмме (рис. 5).

Визуально в этом можно убедиться, проанализировав график главных компонент, где эллипсы, отражающие группы с 25% (III) и 0% (IV) разведением, накладываются друг на друга, но с небольшим отклонением по углу (рис. 6).

Разведение крови *in vivo* не привело к статистически значимым изменениям параметров НПТЭГ и не отразилось на плотности сгустка во всех временных точках (рис. 7). АЧТВ и ПВ имели тенденцию к уменьшению, что противоречит понятию «дилюционная коагулопатия». Разведение *in vivo* на 25% вызвало значимое снижение концентрации фибриногена, активности АТ III, уменьшило количество тромбоцитов и удлинило ТВ (рис. 7). Несмотря на статистическую значимость этих перемен, все показатели остались в рамках референсных

значений (МА or MCF) according to rotational thromboelastometry (ROTEM) and thromboelastography (TEG) is used as a diagnostic marker of coagulopathy [26]. Hemodilution coagulopathy can be accurately diagnosed using ROTEM and TEG by reduced clot density at the CDT_3+10 and MA time points in 33–40% dilution with isotonic crystalloid solutions [9, 27–29] and in 20–35% dilution with gelatine preparations [30]. At these points, a strong correlation between clot density and fibrinogen level was noted. No significant changes in other TEG parameters such as R-time, K-time, α angle or similar ROTEM parameters representing the proteolytic and partly polymerization phases of clotting were found [27, 29]. Significant changes in these parameters were recorded only at 40% dilution with gelatine preparations [30]. Our study using LFPTEG has found that as early as at 25–37.5% dilution with 2:1 mixed crystalloid/colloid solution *in vitro*, a reduced density at the gelation point of CDT_3 and CDT_3+5 , increased clot polymerization (CPI), reduced intensity of proteolytic phase of clotting (CDI) and decreased activity of anticoagulant system (TAAC) occur. In addition, LFPTEG was used to discover the key contribution of platelet activity to clot compaction and a less significant role of platelet count at a 25% dilution. The subsequent decrease of clot density is associated with both low platelet activity and reduced platelet count and fibrinogen level.

We can conclude that LFPTEG method is highly sensitive and informative when compared

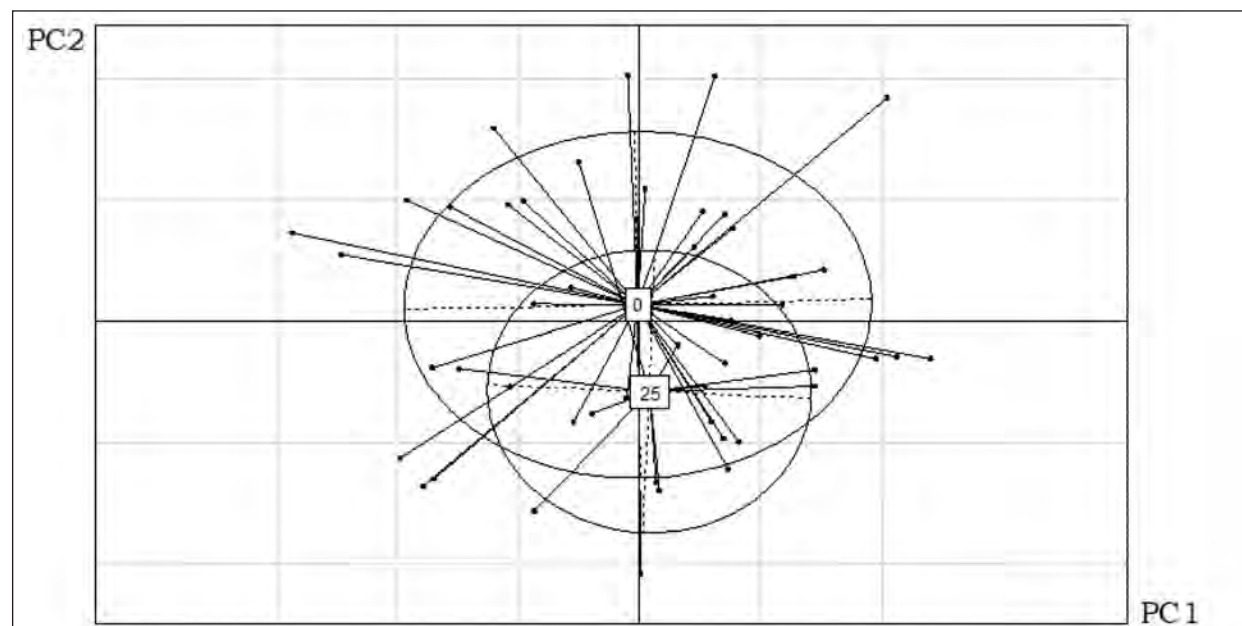


Рис. 6. Визуальная оценка различий в пространстве первых двух главных компонент при сравнении групп по изучаемым параметрам.

Fig. 6. Visual assessment of spatial differences in the first two major components when comparing groups by the studied parameters.

Note. 0 — Group 4 with no dilution; 25 — Group 3 with the 25-percent dilution *in vivo*; horizontal axis — first principal component (PC1); vertical axis — second principal component (PC2).

Примечание. 0 — IV группа без разведения 0%; 25 — III группа с разведением *in vivo* на 25%; по оси абсцисс — первая главная компонента (PC1); по оси ординат — вторая главная компонента (PC2).

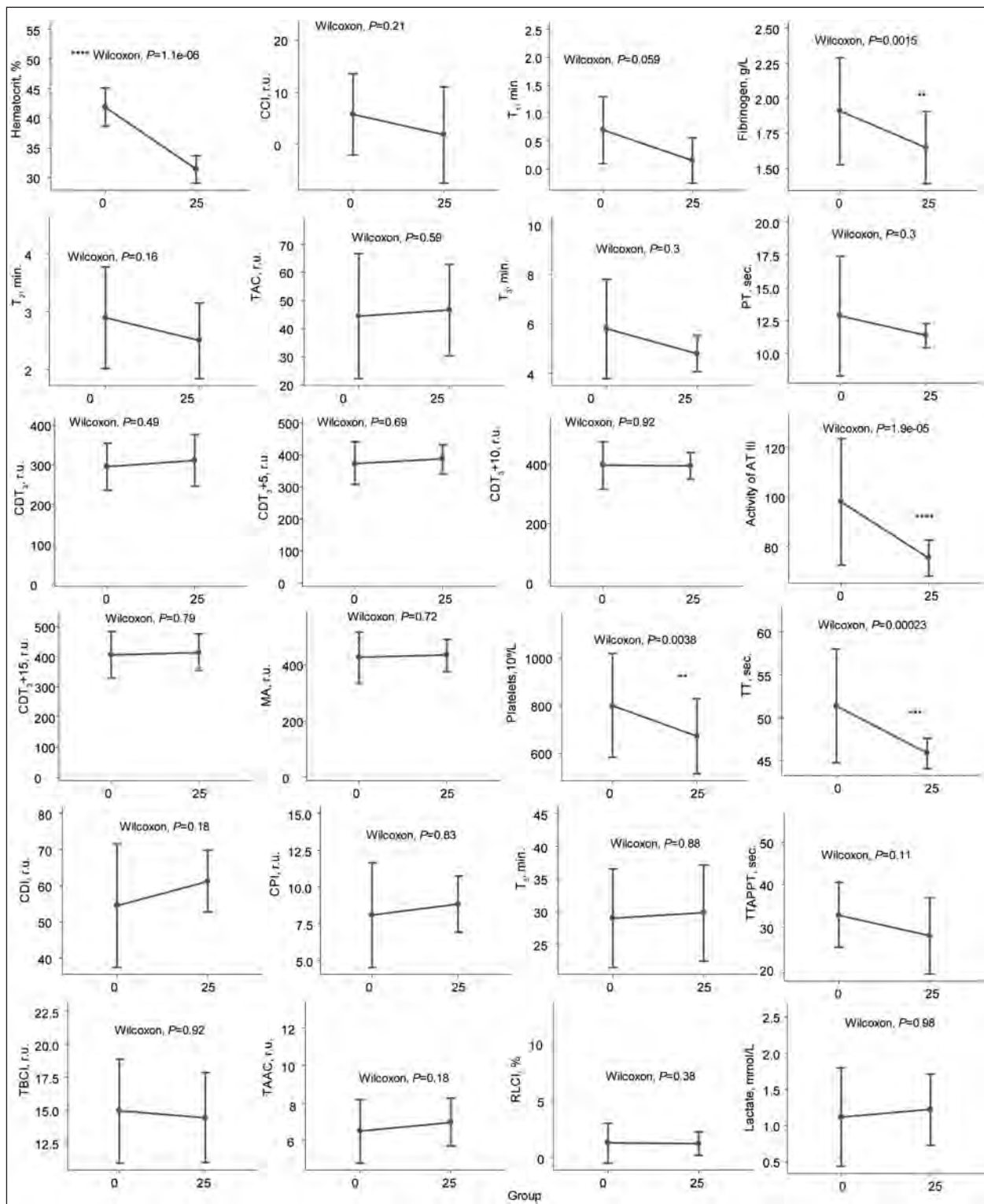


Рис. 7. Сравнение группы разведения 25% (III) *in vivo* с контрольной группой (IV).

Fig. 7. Comparison of the 25-percent dilution group (3) *in vivo* with the control group (4).

Note. CCI, r. u. — the contact coagulation intensity; T_1 , min — the contact coagulation time; TAC, r. u. — the thrombin activity constant; T_5 , min — the time of forming the fibrin-platelet structure; TBCI, r. u. — the total blood clotting intensity; RLCI, % — the retraction and lysis of clot intensity; TAAC, r. u. — the total anticoagulant activity coefficient; APTT — activated partial thromboplastin time; PT — prothrombin time; TT — thrombin time.

Примечание. T_1 , min — время контактной коагуляции; CCI — интенсивность контактной коагуляции; TAC — константа тромбиновой активности; T_5 , min — время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры; TBCI — интенсивность тотального свертывания крови; RLCI — интенсивность ретракции и лизиса сгустка; TAAC — коэффициент суммарной противосвертывающей активности; APTT — активированное частичное тромбопластиновое время; PT — протромбиновое время; TT — тромбиновое время.

границ [17, 18] и клинически незначимы. Таким образом, использование малообъемной инфузии при моделировании того или иного патологического состояния у экспериментальных животных (крыс) до 16 мл раствора С/Г в соотношении 2:1 и достижения показателя гематокрита в пределах 30% можно считать возможным, безопасным и не влияющим критически на параметры свертывания и противосвертывания способом.

Как и в исследовании *in vitro*, *in vivo* при разведении на 25% выявили сильную и среднюю по силе значимые отрицательные корреляции между ПСТ₃ ($\rho = -0,74$; $p = 0,015$), ПСТ₃+5 ($\rho = -0,8$; $p = 0,006$), ПСТ₃+10 ($\rho = -0,74$; $p = 0,015$), ПСТ₃+15 ($\rho = -0,63$; $p = 0,049$), МА ($\rho = -0,63$; $p = 0,049$) и временем контактной коагуляции (T_1), а также отрицательную корреляцию интенсивности контактной коагуляции и ПСТ₃ ($\rho = -0,59$; $p = 0,012$), ПСТ₃+5 ($\rho = -0,66$; $p = 0,012$), ПСТ₃+10 ($\rho = -0,57$; $p = 0,012$). Значимой корреляции между концентрацией фибриногена, количеством тромбоцитов с плотностью тромба в точках ПСТ₃, ПСТ₃+5, ПСТ₃+10, ПСТ₃+15 и МА не выявили. Таким образом, на плотность сгустка *in vivo* при разведении на 25%, в первую очередь, влияет активность тромбоцитов, а не их количество и концентрация фибриногена.

В качестве диагностического критерия дилуционной коагулопатии используют удлинение ПВ и АЧТВ в 1,5 раза от нормы [23]. В нашем исследовании ПВ и АЧТВ имели тенденцию к уменьшению, а ТВ статистически значимо укорачивалось при разведении *in vivo* на 25%. Уменьшение ТВ связывают с ускорением образования фибрин-мономера из фибриногена под действием тромбина и уменьшением активности антикоагулянтной системы [24], один из важнейших компонентов которой (АТ III) значимо снижался. По данным НПТЭГ, при разведении на 25% отмечалась тенденция к усилению полимеризации фибрин-мономеров (ИПС) и протеолитического этапа свертывания (ИКД) *in vivo*, а также значимое усиление этих этапов *in vitro* (ИПС, T_3). Диспропорция про- и антикоагулянтов при незначительном разведении крови на 25%, приводящая к превалированию первых, может быть полезной для ранней остановки кровотечения при малообъемной инфузии, что согласуется с результатами более ранних работ [25].

Уменьшение плотности тромба на 5-й, 10-й, 15-й минуте после достижения точки желирования и максимальной плотности тромба (МА или MCF) по данным ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) и тромбоэластографии (ТЭГ), используется как диагностический маркер коагулопатии [26]. Гемодилуционная коагулопатия выявляется достоверно РОТЭМ

with ROTEM and TEG, with the advantage of using native blood for sampling, while in ROTEM and TEG the blood samples require additional activation.

Conclusion

Thus, the 25-percent blood dilution with 2:1 SG solution should be considered as a relatively safe for the hemostatic system *in vivo* dilution that minimally affects the *in vitro* parameters in the experiment.

и ТЭГ по снижению плотности тромба в точке на 10-й минуте и МА при разведении на 33–40% изотоничными кристаллоидными растворами [9, 27–29] и при 20–35% разведении препаратами желатина [30]. В этих точках отмечена сильная корреляция между плотностью тромба и концентрацией фибриногена. При этом значимого изменения других параметров ТЭГ: R-времени, K-времени, α -угла или аналогичных параметров РОТЭМ, отражающих протеолитический и отчасти полимеризационный этап свертывания, не регистрируют [27, 29]. Значимые изменения этих параметров фиксируют только при 40% разведении препаратами желатина [30]. В нашем исследовании с помощью НПТЭГ уже при разведении на 25–37,5% смешанным кристаллоид/коллоидным раствором (2:1) *in vitro* выявили снижение плотности в точке желирования ПСТ₃ и ПСТ₃+5, усиление полимеризации сгустка (ИПС), снижение интенсивности протеолитического этапа свертывания (ИКД) и снижение активности антикоагулянтной системы (КСПА). Кроме того, с помощью НПТЭГ определили перовостепенный вклад активности тромбоцитов в уплотнение тромба и менее значимый вклад количества тромбоцитов при разведении на 25%. Последующее снижение плотности тромба связано не только со снижением активности тромбоцитов, но и с уменьшением их количества и снижением концентрации фибриногена. Таким образом, можно констатировать, что метод НПТЭГ отличается высокой чувствительностью и информативностью при сравнении с РОТЭМ и ТЭГ, учитывая тот факт, что при выполнении НПТЭГ используется нативная кровь, а для РОТЭМ и ТЭГ — кровь, активированная тем или иным агентом.

Заклучение

Суммируя, можно прийти к заключению, что наиболее «безопасным» для системы гемостаза *in vivo* и минимально влияющим на параметры *in vitro* в эксперименте следует признать гемодилуцию раствором С/Г в соотношении 2:1 на 25%.

Литература

1. Martini W.Z. Coagulation complications following trauma. *Mil. Med. Res.* 2016; 3: 35. DOI: 10.1186/s40779-016-0105-2
2. Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Полунин А.А., Оширов А.В., Потапов А.А. Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 85-95. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-85-95
3. Spahn D. R., Bouillon B., Cerny V., Duranteau J., Filipescu D., Hunt B. J., Komadina R., Maegele M., Nardi G., Riddez L., Samama C-M., Vincent J-L., Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*. 2019; 23: 98. DOI: org/10.1186/s13054-019-2347-3.
4. Mullier F., Lessire S., De Schoutheete J-C., Chatelain B., Deneys V., Mathieux V., Hachimi Idrissi S., Dogne J-M., Watelet J-B., Gourdin M., Dincq A-S. Facing coagulation disorders after acute trauma. *B-ENT*. 2016; 26 (1): 67-85.
5. Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Полунин А.А., Оширов А.В., Потапов А.А. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (1): 27-34. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-27-34
6. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 61-79. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
7. Hampton D. A., Fabricant L. J., Differding J., Diggs B., Underwood S., De La Cruz D., Holcomb J. B., Brasel K. J., Cohen M. J., Fox E. E., Alarcon L. H., Rahbar M. H., Phelan H. A., Bulger E. M., Muskat P., Myers J. G., del Junco D. J., Wade C. E., Cotton B.A., Schreiber M. A. Prehospital intravenous fluid is associated with increased survival in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75 (1): 9-15. DOI: 10.1097/TA.0b013e318290cd52
8. Boyd C.J., Claus M.A., Raisis A.L., Hosgood G., Sharp C.R., Smart L. Hypocoagulability and platelet dysfunction are exacerbated by synthetic colloids in a canine hemorrhagic shock model. *Front Vet Sci.* 2018; 5: 279-290. DOI: 10.3389/fvets.2018.0027
9. Sevcikova S., Vymazal T., Durila M. Effect of balanced crystalloid, gelatin and hydroxyethyl starch on coagulation detected by rotational thromboelastometry in vitro. *Clin Lab.* 2017; 63 (10): 1691-1700. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170505
10. Kozek-Langenecker S.A. Fluids and coagulation. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21 (4): 285-291. DOI: 10.1097/mcc.0000000000000219
11. Wu R., Peng L-G., Zhao H-M. Diverse coagulopathies in a rabbit model with different abdominal injuries. *World J. Emerg. Med.* 2017; 8 (2): 141-147. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.02.011
12. Dyer M., Haldeman S., Gutierrez A., Kohut L., Gupta A.S., Neal M.D. Uncontrolled hemorrhagic shock modeled via liver laceration in mice with real time hemodynamic monitoring. *J Vis Exp.* 2017; 123: 55554. DOI: 10.3791/55554
13. Wang H., Cao H., Zhang X., Ge L., Bie L. The effect of hypertonic saline and mannitol on coagulation in moderate traumatic brain injury patients. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (10): 1404-1407. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.04.020
14. Ponschab M., Schöchl H., Keibl C., Fischer H., Redl H., Schlimp C.J. Preferential effects of low volume versus high volume replacement with crystalloid fluid in a hemorrhagic shock model in pigs. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 133. DOI: 10.1186/s12871-015-0114-9
15. Соловьев М.А., Тютрин И.И., Удут В.В., Клименкова В.Ф. Опыт диагностики и мониторинга критических нарушений гемостаза. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2013; (4): 55-60. DOI: 10.25016/2541-7487-2013-0-4-55-60
16. Удут В.В., Тютрин И.И., Котловская Л.Ю., Соловьев М.А., Жуков Е.Л., Ластоветский А.Г., Бородулина Е.Г., Котловский М.Ю. Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии в оценке гемостатического потенциала. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016; 4 DOI: 10.12737/22220
17. Кинзерский А.А., Долгих В.Т., Кожук М.С. Методика получения референтных значений низкочастотной пьезотромбоэластографии у крыс-самцов линии Wistar. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016; 142 (3): 25-28.
18. Кинзерский А.А., Долгих В.В., Коржук М.С. Нормальные значения низкочастотной пьезотромбоэластографии крыс-самцов Wistar, полученные под ксилазин+тилетамин-золазепам анестезией при заборе крови из сонной артерии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2016620346 // Бюл. № 4. Опубликовано 20.04.2016.
19. Кинзерский А.А., Петрова Ю.А., Коржук М.С., Долгих В.Т. Нормальные значения общего, биохимического анализа крови и коагулограммы крыс-самцов линии Wistar. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620486/02.05.17. Бюл. №5.
20. Липатов В.А., Северинов В.А., Крюков В.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo часть II. *Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова*. 2019; 27 (2): 245-257. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927245-257
21. Кинзерский А.А., Долгих В.В., Коржук М.С. Временные и структурные показатели динамики тромбообразования низкочастотной пьезотромбоэластографии крыс-самцов Wistar, полученные под ксилазин+тилетамин-золазепам анестезией при заборе крови из сонной артерии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2016620346 // Бюл. № 4. Опубликовано 20.04.2016.

References

1. Martini W.Z. Coagulation complications following trauma. *Mil. Med. Res.* 2016; 3: 35. DOI: 10.1186/s40779-016-0105-2
2. Baraich A.I., Sychev A.A., Savin I.A., Polunin A.A., Oshirov A.V., Potapov A.A. Hemostasis disturbances in patients in the acute period of isolated traumatic brain injury (review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 85-95. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-85-95
3. Spahn D. R., Bouillon B., Cerny V., Duranteau J., Filipescu D., Hunt B. J., Komadina R., Maegele M., Nardi G., Riddez L., Samama C-M., Vincent J-L., Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*. 2019; 23: 98. DOI: org/10.1186/s13054-019-2347-3.
4. Mullier F., Lessire S., De Schoutheete J-C., Chatelain B., Deneys V., Mathieux V., Hachimi Idrissi S., Dogne J-M., Watelet J-B., Gourdin M., Dincq A-S. Facing coagulation disorders after acute trauma. *B-ENT*. 2016; 26 (1): 67-85.
5. Baraich A.I., Sychev A.A., Savin I.A., Polunin A.A., Oshirov A.V., Potapov A.A. Coagulopathy in the acute phase of traumatic brain injury. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2020; 16 (1): 27-34. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-27-34
6. Kugaevskaya E.V., Gureeva T.A., Timoshenko O.S., Solovyeva N.I. Urukina-type plasminogen activator system in norm and life-threatening processes (review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 61-79 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
7. Hampton D. A., Fabricant L. J., Differding J., Diggs B., Underwood S., De La Cruz D., Holcomb J. B., Brasel K. J., Cohen M. J., Fox E. E., Alarcon L. H., Rahbar M. H., Phelan H. A., Bulger E. M., Muskat P., Myers J. G., del Junco D. J., Wade C. E., Cotton B.A., Schreiber M. A. Prehospital intravenous fluid is associated with increased survival in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75 (1): 9-15. DOI: 10.1097/TA.0b013e318290cd52
8. Boyd C.J., Claus M.A., Raisis A.L., Hosgood G., Sharp C.R., Smart L. Hypocoagulability and platelet dysfunction are exacerbated by synthetic colloids in a canine hemorrhagic shock model. *Front Vet Sci.* 2018; 5: 279-290. DOI: 10.3389/fvets.2018.0027
9. Sevcikova S., Vymazal T., Durila M. Effect of balanced crystalloid, gelatin and hydroxyethyl starch on coagulation detected by rotational thromboelastometry in vitro. *Clin Lab.* 2017; 63 (10): 1691-1700. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170505
10. Kozek-Langenecker S.A. Fluids and coagulation. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21 (4): 285-291. DOI: 10.1097/mcc.0000000000000219
11. Wu R., Peng L-G., Zhao H-M. Diverse coagulopathies in a rabbit model with different abdominal injuries. *World J. Emerg. Med.* 2017; 8 (2): 141-147. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.02.011
12. Dyer M., Haldeman S., Gutierrez A., Kohut L., Gupta A.S., Neal M.D. Uncontrolled hemorrhagic shock modeled via liver laceration in mice with real time hemodynamic monitoring. *J Vis Exp.* 2017; 123: 55554. DOI: 10.3791/55554
13. Wang H., Cao H., Zhang X., Ge L., Bie L. The effect of hypertonic saline and mannitol on coagulation in moderate traumatic brain injury patients. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (10): 1404-1407. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.04.020
14. Ponschab M., Schöchl H., Keibl C., Fischer H., Redl H., Schlimp C.J. Preferential effects of low volume versus high volume replacement with crystalloid fluid in a hemorrhagic shock model in pigs. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15: 133. DOI: 10.1186/s12871-015-0114-9
15. Solovyev M.A., Tyutrin I.I., Udu V.V., Klimenkova V.F. Experience in the diagnosis and monitoring of critical hemostasis disorders. *Med. i sots. psikh. probl. bezopasnosti v chrezv. situatsiyakh*. 2013; (4): 55-60. [In Russ.] DOI: 10.25016/2541-7487-2013-0-4-55-60
16. Udu V.V., Tyutrin I.I., Kotlovskaya L.Yu., Solovyev M.A., Zhukov E.L., Lastovetskiy A.G., Borodulina E.V., Kotlovskiy M.Yu. Technology of low-frequency piezothromboelastography in the assessment of hemostatic potential. *Vestnik novikh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016; 4 [In Russ.] DOI: 10.12737/22220
17. Kinzersky A.A., Dolgikh V.T., Korzhuk M.S. Method for obtaining reference values of low-frequency piezothromboelastography in male rats of the Wistar line. *Sibirsky meditsinsky zhurnal (Irkutsk)*. 2016; 142 (3): 25-28 [In Russ.].
18. Kinzersky A.A., Dolgikh V.T., Korzhuk M.S. Normal values of low-frequency piezothromboelastography of male Wistar rats obtained under xylazine + tiletamine-zolazepam anesthesia during blood sampling from the carotid artery. Certificate of state registration of the database No.2016620346. Bull. 2016. 4 [In Russ.].
19. Kinzersky A.A., Petrova Yu.A., Korzhuk M.S., Dolgikh V.T. Normal values of the general, biochemical analysis of blood and coagulogram of male rats of the Wistar line. Certificate of state registration of the database No. 2017620486. Bull. 2017; 5 [In Russ.].
20. Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of experimental biomedical research in vivo. Part II. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. I.P. Pavlova*. 2019; 27 (2): 245-257. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927245-257 [In Russ.].
21. Kinzersky A.A., Dolgikh V.T., Korzhuk M.S. Temporal and structural indicators of thrombogenesis dynamics of low-frequency piezothromboelastography of male Wistar rats obtained under xylazine + tiletamine-zolazepam anesthesia during blood sampling from the carotid

- стотной пьезотромбоэластографии крыс-самцов wistar, полученные под ксилазин+тилетамин/золазепам анестезией при заборе крови из сонной артерии № 201662071 // Бюл. № 6. Опубликовано 01.06.2016.
22. Мاستицкий С.Э., Шитиков В.К. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. Хайдельберг — Лондон — Тольятти. 2014: 401
 23. Haas T., Mauch J., Weiss M., Schmugge M. Management of dilutional coagulopathy during pediatric major surgery. *Transfus Med Hemother*. 2012; 39 (2): 114–119. DOI: 10.1159/000337245
 24. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М. — Тверь: ООО издательство «Триада»; 2005: 227. ISBN 5-94789-114-X
 25. Ruttmann T.G., Lemmens H.J.M., Malott K.A., Brock-Utne J.G. The haemodilution enhanced onset of coagulation as measured by the thrombelastogram is transient. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23 (7): 574–579. DOI: 10.1017/S0265021506000238
 26. Veigas P.V., Callum J., Rizoli S., Nascimento B., Luz L.T. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med*. 2016; 24 (1): 114. DOI: 10.1186/s13049-016-0308-2
 27. Morris B.R., Laforcade A, Lee J., Palmisano J., Meola D., Rozanski E. Effects of in vitro hemodilution with crystalloids, colloids, and plasma on canine whole blood coagulation as determined by kaolin-activated thromboelastography. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2016; 26 (1): 58–63. DOI: 10.1111/vec.12345
 28. Schäfer N., Driessen A., Bauerfeind U., Fröhlich M., Ofir J., Stürmer E. K., Maegele M. In vitro effects of different sources of fibrinogen supplementation on clot initiation and stability in a model of dilutional coagulopathy. *Transfus Med*. 2016; 26 (5): 373–380. DOI.org/10.1111/tme.12333
 29. Sevcikova S., Durila M., Vymazal T. Rotational thromboelastometry assessment of ballanced crystalloid, hydroxyethyl starch and gelatin effects on coagulation: a randomized trial. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019; 69 (4): 383–389. DOI: 10.1016/j.bjan.2019.03.009
 30. Kam P., Varanasi S., Yang K.X. The effects of haemodilution with succinylated gelatin solution on coagulation in vitro as assessed by thromboelastometry and impedance (multiple electrode) aggregometry. *Anaesth Intensive Care*. 2018; 46 (3): 272–277. DOI: 10.1177/0310057X1804600304
 - artery. Certificate of state registration of the database No. 201662071. *Bull*. 2016; 6 [In Russ.]
 22. Mastitsky S.E., Shitikov V.K. Statistical analysis and visualization of data using R. Khaydelberg-London-Toliyatti. 2014: 401 [In Russ.]
 23. Haas T., Mauch J., Weiss M., Schmugge M. Management of dilutional coagulopathy during pediatric major surgery. *Transfus Med Hemother*. 2012; 39 (2): 114–119. DOI: 10.1159/000337245
 24. Dolgov V.V., Swirin P.V. Laboratory diagnostics of hemostatic disorders. M.- Tver: Triad Publishing Company LLC; 2005: 227 [In Russ.]. ISBN 5-94789-114-X
 25. Ruttmann T.G., Lemmens H.J.M., Malott K.A., Brock-Utne J.G. The haemodilution enhanced onset of coagulation as measured by the thrombelastogram is transient. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23 (7): 574–579. DOI: 10.1017/S0265021506000238
 26. Veigas P.V., Callum J., Rizoli S., Nascimento B., Luz L.T. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med*. 2016; 24 (1): 114. DOI: 10.1186/s13049-016-0308-2
 27. Morris B.R., Laforcade A, Lee J., Palmisano J., Meola D., Rozanski E. Effects of in vitro hemodilution with crystalloids, colloids, and plasma on canine whole blood coagulation as determined by kaolin-activated thromboelastography. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2016; 26 (1): 58–63. DOI: 10.1111/vec.12345
 28. Schäfer N., Driessen A., Bauerfeind U., Fröhlich M., Ofir J., Stürmer E. K., Maegele M. In vitro effects of different sources of fibrinogen supplementation on clot initiation and stability in a model of dilutional coagulopathy. *Transfus Med*. 2016; 26 (5): 373–380. DOI.org/10.1111/tme.12333
 29. Sevcikova S., Durila M., Vymazal T. Rotational thromboelastometry assessment of ballanced crystalloid, hydroxyethyl starch and gelatin effects on coagulation: a randomized trial. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019; 69 (4): 383–389. DOI: 10.1016/j.bjan.2019.03.009
 30. Kam P., Varanasi S., Yang K.X. The effects of haemodilution with succinylated gelatin solution on coagulation in vitro as assessed by thromboelastometry and impedance (multiple electrode) aggregometry. *Anaesth Intensive Care*. 2018; 46 (3): 272–277. DOI: 10.1177/0310057X1804600304

Поступила 17.06.20
Онлайн 20.07.2021

Received 17.06.20
Online first 20.07.2021

Современные подходы к терапии травматического шока (обзор)

Д. А. Остапченко^{1,2*}, А. И. Гутников², Л. А. Давыдова³

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

² Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ, Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8

³ Городская клиническая больница №52 ДЗМ, Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д.3

Current Approaches to the Treatment of Traumatic Shock (Review)

Dmitry A. Ostapchenko^{1,2*}, Alexey I. Gutnikov², Lyubov A. Davydova³

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

² N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow City Health Department 8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital № 52, Moscow City Health Department 3 Pekhotnaya Str., 123182 Moscow, Russia

Для цитирования: Д.А. Остапченко, А.И. Гутников, Л.А. Давыдова. Современные подходы к терапии травматического шока (обзор). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 65–76. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-65-76> [На русск. и англ.]

For citation: Dmitry A. Ostapchenko, Alexey I. Gutnikov, Lyubov A. Davydova. Current Approaches to the Treatment of Traumatic Shock (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (4): 65–76. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-4-65-76> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Клиническая картина шока характеризуется развитием системных гемодинамических, гемореологических, гипоксических и метаболических нарушений. В патогенезе развития травматического шока, как варианта гиповолемического шока, ведущие роли отводятся выраженности повреждающего воздействия, временному интервалу, достаточному для развития патологических реакций, несоответствию тканевой перфузии метаболическим потребностям организма, нарушению аэробного окисления в тканях. Комплексная применение многокомпонентной интенсивной терапии, временное соответствие патофизиологическим изменениям — достаточно сложная задача в аспекте практического применения анестезиологом-реаниматологом.

Цель обзора. Показать особенности и последовательность изменений, возникающих в организме при развитии травматического шока, закономерность проявления клинических признаков, возможности методов применения интенсивной терапии с учетом патологических реакций при травматическом шоке.

Материал. Поиск информации проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, из которых окончательно отобрано 80 источников, отражающих современные лечебные подходы, результаты научных исследований по теме данного обзора, а также клинические рекомендации.

Результаты. Рассмотрели основные этапы патогенеза травматического шока. Проанализировали основные закономерности развития сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, оценили критерии степени их выраженности, показали сложность выбора способов и методов интенсивной терапии.

Заключение. Респираторная поддержка, нормализация кардиогемодинамики и оптимизация кислородного статуса являются важнейшими составляющими лечения пациентов с травматическим шоком. Современные способы контроля дыхательной недостаточности позволяют оперативно оценить степень расстройств функции дыхания, выявить причину и индивидуализировано подойти к коррекции имеющихся нарушений с учетом возросших возможностей искусственной вентиляции легких. Замещение объема циркулирующей крови направлено как на достижение гемодинамического эффекта, так и на восстановление содержания источников переносчиков кислорода и плазменных про- и антикоагулянтных факторов. Максимально ранняя и полноценная интенсивная терапия позволяет улучшить прогноз и исход у пациентов с травматическим шоком.

Ключевые слова: травматический шок; дыхательная недостаточность; интенсивная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Дмитрий Анатольевич Остапченко*
E-mail: daostapchenko@yandex.ru

Correspondence to:

Dmitry A. Ostapchenko*
E-mail: daostapchenko@yandex.ru

Summary

The clinical manifestation of shock is characterized by systemic circulatory disturbances and blood flow, hypoxic and metabolic disorders. The leading role in the pathogenesis of traumatic shock (the subtype of a hypovolemic shock), is assigned to the severity of the damaging effect, the time interval sufficient for the development of a pathophysiological response, mismatch between body tissue perfusion and the metabolic requirements, and impaired aerobic oxidation in tissues. The use of a comprehensive multicomponent intensive care strategy matching the pathophysiological changes is a difficult challenge for a critical care physician.

The aim of the review is to demonstrate the specific features and sequence of events occurring in the body during the development of traumatic shock, the pattern of manifestations of clinical signs, and potential use of intensive therapy methods tailored to the pathophysiological responses in traumatic shock.

Material. The information search was carried out in the PubMed and RSCI databases, among which 80 sources were finally selected, representing current therapeutic approaches, the results of scientific research and clinical guidelines related to the scope of this review.

Results. The main stages of traumatic shock pathogenesis were reviewed. The basic patterns of cardiovascular and respiratory failure development were analyzed, the criteria of their severity were evaluated, and the complexity of the selection of intensive therapy was shown.

Conclusion. Respiratory support, stabilization of cardiac and circulatory parameters and optimization of oxygen status are the most important components of treatment of patients with traumatic shock. Current methods of respiratory failure control allow to estimate promptly the severity of respiratory dysfunction, reveal the cause and correct existing disorders in an individualized way taking into account the better availability of mechanical ventilation. Replacement of circulating blood volume is aimed both at achieving hemodynamic effect and restoring the concentration of sources of oxygen carriers and plasma pro- and anticoagulant factors. The earliest and most comprehensive intensive therapy can improve the prognosis and outcome in patients with traumatic shock.

Keywords: *traumatic shock; respiratory failure; intensive care*

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

DOI:10.15360/1813-9779-2021-4-65-76

Введение

Шок — это процесс, характеризующийся системными гемодинамическими, гемореологическими, гипоксическими и метаболическими расстройствами, остро возникающий в результате истощения компенсаторных реакций организма на воздействие шокогенных факторов при ряде нозологических форм [1–3]. Терминологически шок нельзя рассматривать как диагноз, синдром или симптом, он развивается как осложнение основного заболевания, поэтому не может быть причиной смерти [1].

Для развития состояния шока необходимо сочетание ряда независимых факторов:

1. Выраженность повреждающего воздействия (потенциально смертельный характер).
2. Существования промежутка времени, достаточного для развития патологической реакции организма.
3. Несоответствие гемоциркуляции и тканевой перфузии метаболическим потребностям организма.
4. Нарушение аэробного окисления в тканях. Кратко шок можно охарактеризовать как «кризис микроциркуляции» [2, 4, 5].

Все виды шока с принято условно делить на кардиогенные — первично связанные несостоятельностью насосной функции сердца, и гиповолемические — обусловленные сниже-

Introduction

Shock is a process characterized by systemic circulatory abnormalities, blood flow, hypoxic and metabolic disorders. Shock is developing acutely as a result of altered body compensatory responses to the shockogenic factors in various pathologies [1–3]. Terminologically, shock cannot be considered as a diagnosis, a syndrome or a sign; it develops as a complication of the underlying disease, and therefore it cannot be considered as a direct cause of death [1].

A combination of several independent factors necessary for the development of shock includes:

1. Severity of the damaging effect (potentially lethal nature).
 2. Time interval sufficient for the development of the body's pathophysiological response.
 3. Mismatch between blood tissue perfusion and metabolic needs of the body.
 4. Abnormal aerobic oxidation in the tissues.
- Briefly, shock can be described as «microcirculatory crisis» [2, 4, 5].

All types of shock are conventionally divided into cardiogenic (primarily associated with failure of cardiac pump function) and hypovolemic (caused by reduced circulating blood volume, followed by a decrease in venous return, cardiac output, systemic blood pressure and perfusion of organs and tissues) [4, 6].

нием объема циркулирующей крови (ОЦК), с последующим уменьшением венозного возврата, сердечного выброса, системного артериального давления и гипоперфузией органов и тканей [4, 6].

Патофизиологические процессы при травматическом шоке

Травматический шок является разновидностью гиповолемического шока, однако имеет ряд важных особенностей патогенеза и клинического течения [3, 4, 7]. Его важнейшим пусковым звеном служит острая кровопотеря. Под термином кровопотеря понимается индивидуальная реакция организма на потерю крови, а не объем крови, «выключенный» из кровообращения. Вначале эта реакция носит компенсаторно-приспособительный характер, путем перераспределения крови, обеспечивая сохранность структуры и функцию жизненно-важных органов. Редукция объемного кровотока происходит в определенной последовательности: кожа и скелетные мышцы, почки, легкие, печень, сердце и головной мозг [4, 8].

Однако, продолжающееся в процессе шока кровотечение, несостоятельность компенсаторных реакций организма и лечебных мероприятий приводят к развитию «порочных кругов» патогенеза, прогрессированию гипоксии смешанного типа, активации перекисного окисления липидов, стазу эритроцитов [9]. Степень сужения прекапиллярных артериол определяет число функционирующих капилляров, а гематокрит — вязкостные и микрореологические характеристики крови (способность эритроцитов «протискиваться» через функционирующие капилляры, обеспечивая пассаж кислорода в ткани) [10]. Нарушения кровообращения на микроциркуляторном уровне, возникающие при острой кровопотере и всегда тяжелые при травматическом шоке, являются ключевым патогенетическим фактором развития гипоксии и дисфункции органов, тяжелых метаболических нарушений и гибели клеток по механизму некроза или апоптоза [11].

Важным патогенетическим факторам развития травматического шока также является боль, потенцирующая нейроэндокринные изменения в виде активации, а затем истощения функции гипоталамико-надпочечниковой системы, что сопровождается выбросом эндогенных катехоламинов, глюкагона, угнетением секреции инсулина, «стрессовой» гипергликемией, нарушениями минерального и водно-электролитного обмена. В отсроченном периоде шока развиваются изменения секреции тироксина, гормона роста, спектра и периферической конверсии половых гормонов [12].

Pathophysiology of traumatic shock

Traumatic shock is a type of hypovolemic shock with several important pathogenetic and clinical features [3, 4, 7]. Most commonly it is triggered by acute blood loss. The term blood loss refers to the individual response of a body to blood loss, not the volume of blood removed from circulation. Initially, these responses represent compensatory and adaptive reaction ensuring maintenance of structure and function of vital organs by blood redistribution. Volume blood flow reduction occurs in a certain succession: first skin and skeletal muscles, then kidneys, lungs, liver, heart and brain [4, 8].

However, continuing bleeding during shock, failure of compensatory reactions of the body and unsuccessful therapeutic measures cause abnormal «vicious circles», the progression of mixed-type hypoxia, activation of lipid peroxidation, red blood cell stasis [9]. The degree of pre-capillary arterioles constriction is responsible for the amount of functioning capillaries, and hematocrit is responsible for viscosity and microcirculatory blood properties (the ability of red blood cells to «squeeze through» functioning capillaries, providing oxygen passage to tissues) [10]. Microcirculatory disorders occurring in acute blood loss and always being severe in traumatic shock, are a key pathogenetic factor of hypoxia and organ dysfunction, severe metabolic disorders and necrotic or apoptotic cell death [11].

Pain is another important pathogenetic factor of traumatic shock, potentiating neuroendocrine activation followed by depletion of pituitary-adrenal system function, accompanied by the release of endogenous catecholamines, glucagon, inhibition of insulin secretion, stress-induced hyperglycemia, disorders of mineral and water-electrolyte metabolism. Later in shock altered secretion of thyroxine, growth hormone, range and peripheral conversion of sex hormones appears [12].

Massive injuries of soft tissues and bones cause release of cytolysis products into the bloodstream, which contributes to toxemia, renal epithelium damage and acute fat embolism syndrome, which occurs in 30% of multiple fractures of long bones and pelvis [13].

Classically, traumatic shock has several phases. The pioneering Russian surgeon Nikolay Pirogov gave an accurate description of its erectile and torpid phases. In numerous attempts to develop classifications of traumatic shock, four groups of parameters were used to describe the following aspects: reduced hemodynamic efficiency; extent and character of injuries; severity of blood loss and degree of loss of consciousness. Based on the combination of these characteristics, traumatic shock is traditionally classified according to its severity into mild, moderate, severe, and terminal (Stages I, II, III, and IV, respectively).

Обширные повреждения мягких тканей и костей обуславливают поступление в кровоток продуктов цитолиза, которые способствуют развитию токсемии, повреждению почечного эпителия и острой формы синдрома жировой эмболии, частота развития которого при травмах с множественными переломами трубчатых костей и таза достигает 30% [13].

В классическом представлении травматический шок имеет фазовое течение. Н. И. Пирогов дал актуальное до настоящего времени описание его эректильной и торпидной фазы. При многочисленных попытках разработки классификаций травматического шока использовали, как правило, четыре группы показателей, описывающих снижение эффективности гемодинамики; обширность и характер повреждений; выраженность кровопотери и степень утраты сознания. Из совокупности этих характеристик принято делить травматический шок по степени тяжести на легкий, средней тяжести, тяжелый и терминальный (I, II, III и IV ст. соответственно).

Однако, подобные классификации наиболее пригодны лишь для приблизительной оценки тяжести шока, развившегося в основном у здоровых молодых людей с сохраненной резистентностью организма.

Важной особенностью развития поли-травмы является «взаимноеотягощение» совокупности механических повреждений и патологических воздействий. Основными факторами, определяющими течение травматического шока, являются: структура и тяжесть полученной травмы, имеющиеся компенсаторные резервы организма, индивидуальные особенности патофизиологических реакций, сроки и качество лечения [14–16]. Поэтому для определения риска травмы, тяжести шока, фазы его развития, эффективности лечебных воздействий и построения прогноза разрабатываются и используются многофакторные шкалы, которые делятся на две основные категории:

1. Шкалы оценки тяжести повреждений.
2. Шкалы оценки тяжести состояния и построения прогноза. Обработка ряда удельно-взвешенных параметров позволяет системно, с высокой чувствительностью и предсказательностью динамически оценивать состояние больного в баллах как индивидуально, так и в исследуемой группе [16, 17].

Структура травмы, в свою очередь, обуславливает как выраженность различных патофизиологических реакций, так и особенности клинических проявлений травматического шока. Скелетная травма часто сочетается с черепно-мозговой травмой, травмой лицевого скелета, повреждениями органов грудной и брюшной полости, крупных сосудов [18, 19].

However, such classifications are most suitable for approximate estimation of shock severity, which develops mainly in healthy young people with intact body reactivity.

Multiple trauma is characterized by mutually dependent mechanical injuries and abnormal effects. The main factors determining the course of traumatic shock include the structure and severity of the trauma, available compensatory capabilities of the body, features of pathophysiological reactions, and timing and quality of treatment [14–16]. Therefore, multifactorial scales have been developed and used to determine the risk of injury, the severity and phase of shock, the effectiveness of treatment, and to predict the outcome, which fall into two major categories: scales assessing the severity of injuries and scales assessing the illness severity and predicting prognosis. Using several key parameters allows a systematic, highly sensitive and predictive, score-based assessment of the patient's condition both individually and in the group [16, 17].

The structure of trauma affects both the severity of various pathophysiological responses and clinical manifestations of traumatic shock. Skeletal trauma is often combined with traumatic brain injury, facial skeletal trauma, injury of thoracic and abdominal organs, as well as major blood vessels [18, 19]. The contusion and compression of the brain by intracranial hematoma usually associates with a loss of consciousness, impaired central regulation of respiratory function and vascular tone, suppression of productive cough followed by oropharyngeal aspiration occurring in up to 60% of coma patients [19]. Facial skeletal trauma impairs pulmonary ventilation due to upper airway obstruction [20]. Disrupted integrity of the thoracic skeleton and damage to the respiratory muscles in severe chest trauma can be accompanied by pneumo- and hemothorax, lung and heart contusion/rupture [21, 22]. In addition to blood loss, splanchnic organ injuries result in increased intra-abdominal pressure, decreased mesenteric blood flow, and restricted diaphragmatic excursion [23]. Nevertheless, pathophysiological disorders occurring in patients with traumatic shock have some common features in different patients. They are characterized by impaired gas exchange in lungs, which causes pulmonary hypertension, and, if compensation mechanisms are preserved, by increased cardiac performance [24, 25]. In patients with massive blood loss systemic hypotension can associate with altered function of both the right and the left ventricles. Reduced coronary perfusion in severe acute anemia leads to exhaustion of compensatory myocardial capacities and circulatory hypoxia [26]. Simultaneously, oxygen capacity of blood decreases, peripheral blood flow and oxygen utilization change. Loss of platelets and plasma co-

Ушиб и сдавление головного мозга внутричерепной гематомой обычно сопровождается утратой сознания, нарушением центральной регуляции функции внешнего дыхания и сосудистого тонуса, подавлением продуктивного кашля с последующей аспирацией содержимого ротоглотки, частота которой достигает 60% у больных в коме [19]. Травма лицевого скелета нарушает легочную вентиляцию за счет обструкции верхних дыхательных путей [20]. Нарушение целостности грудного каркаса и повреждения дыхательных мышц при тяжелой травме груди могут сопровождаться развитием пневмо- и гемоторакса, ушиба/разрыва легких и сердца [21, 22]. Повреждения спланхических органов, помимо потери крови, приводят к повышению внутрибрюшного давления, снижению мезентериального кровотока и ограничению экскурсии диафрагмы [23]. Тем не менее, патофизиологические расстройства, возникающие у больных с травматическим шоком, имеют у различных больных ряд общих черт. Они характеризуются нарушением газообмена в легких, что обуславливает развитие легочной гипертензии, и, при сохранении механизмов компенсации, увеличением производительности сердца [24, 25]. У больных с большой по объему кровопотерей развитие системной гипотензии может сопровождаться изменением функциональной активности, как правых, так и левых отделов сердца. Снижение коронарной перфузии при выраженной острой анемии приводит к истощению компенсаторных возможностей миокарда и развитию циркуляторной гипоксии [26]. Одновременно уменьшается кислородная емкость крови, изменяется периферический кровоток и утилизация кислорода. Потеря тромбоцитов и плазменных факторов свертываемости, нарушения микроциркуляции крови с последующей агрегацией ее форменных элементов формируют коагулопатию, способствующую продолжению кровотечения [27, 28].

В этих условиях шок, сопровождающий травму, развивается стремительно и тяжело, а течение травматической болезни в большинстве наблюдений отягощается развитием многих осложнений со стороны внутренних органов, в том числе системной воспалительной реакции в остром периоде травмы [29].

Интенсивная терапия травматического шока

Клинические признаки травматического шока при всем многообразии их проявлений и различных сроках регистрации имеют ряд общностей, что особенно важно в условиях принятия решений у больных с неочевидными

agulation factors, abnormal microcirculation with resulting cell aggregation cause coagulopathy, which prevents hemorrhage from stopping [27, 28].

Thus, trauma-associated shock develops rapidly and critically, and traumatic disease in most cases is aggravated by many complications of internal organs, including acute phase systemic inflammatory response [29].

Intensive care of traumatic shock

Clinical signs of traumatic shock, with all the variety of their manifestations and different timing of registration, have several specific patterns that are crucial for decision-making in patients with non-obvious decompensation. The early period is manifested by compensatory response aimed at carbon dioxide elimination and pH normalization through the increase of respiration rate and depth, pulse rate, systolic (rarely mean) blood pressure [30]. At the same time the initial signs of skin hypoperfusion (pallor, sweating) are manifested. The signs of tissue hypoperfusion is accompanied by changes in pulse oximetry waveform and SpO₂ reduction down to 93% and below, the latter depending on both red cell oxygen saturation in capillary blood, and peripheral blood volume flow rate [31]. The glomerular filtration rate and urine production decrease simultaneously, and the gradient between external and internal body temperature increases [32, 33]. Venous blood acidosis appears in laboratory tests (compensated at first), lactate level increases [34]. Changes in hemoglobin and hematocrit values, especially in capillary blood, tend to be delayed and do not always appear in the initial period of shock [35].

In decompensated pathophysiological responses, clinical manifestations of traumatic shock become «classical»: marbling and palpable decrease in skin temperature, acrocyanosis, disordered consciousness, changes in respiration rate (up to bradypnea), severe tachycardia or bradycardia, hypotension, oligo- or anuria, marked changes in the above and some other laboratory parameters develop [36].

Control of hemodynamic parameters and oxygen status optimization are the most important treatment issues of the acute phase of trauma. Complications and mortality in the post-trauma period depend on the severity and duration of hypoxia, including increased sensitivity of cells to inflammatory mediators [37, 38]. Therefore, targeted correction of hypoxia can prevent complications and reduce mortality in severe traumatic injuries [39].

Intensive care of trauma complicated by shock is a multidimensional challenge that requires a multidisciplinary approach involving a trauma surgeon, intensive care physician, neurosurgeon, and

признаками декомпенсации. В раннем периоде они проявляются компенсаторным, направленным на элиминацию углекислоты и нормализацию pH-крови увеличением частоты и глубины дыхания, учащением пульса, подъемом систолического, реже — среднего артериального давления [30]. Одновременно проявляются начальные признаки гипоперфузии кожи (бледность, появление пота). Симптомом комплекс тканевой гипоперфузии сопровождается изменениями формы пульсоксиметрической волны и снижением показателя пульсоксиметрии — SpO_2 , до 93% и ниже, величина которого зависит как от насыщения кислородом эритроцитов в капиллярной крови, так и от объемной скорости периферического кровотока [31]. Одновременно уменьшается скорость клубочковой фильтрации и продукции мочи, увеличивается градиент наружной и внутренней температуры тела [32, 33]. В лабораторных анализах появляется ацидоз в венозной крови (вначале — компенсированный), повышается концентрация лактата [34]. Показатели гемоглобина и гематокрита крови, особенно капиллярной, имеют определенную латентность и не всегда изменяются в начальном периоде шока [35].

В процессе развития декомпенсации патофизиологических реакций клинические проявления травматического шока принимают «классический» характер, появляются: мраморность и осязаемое снижение температуры кожи, акроцианоз, нарушения сознания, изменения ритма дыхания (вплоть до брадипноэ), выраженная тахикардия, либо брадикардия, гипотензия, олигоанурия, выраженные изменения вышеперечисленных и ряда других лабораторных показателей [36].

Важнейшим направлением терапии в острый период травмы является применение методов нормализации кардиогемодинамики и оптимизации кислородного статуса организма. Установлено, что развитие осложнений и летальность в посттравматическом периоде зависит от выраженности и длительности гипоксии, в том числе за счет повышения чувствительности клеток к медиаторам воспаления [37, 38]. Поэтому целенаправленная коррекция гипоксии может предупредить развитие осложнений и снизить уровень летальности при тяжелых травматических повреждениях [39].

Интенсивная терапия травмы, осложнившейся развитием шока, это многокомпонентная задача, требующая мультидисциплинарного подхода с привлечением травматолога, анестезиолога-реаниматолога, нейрохирурга и хирурга (регламентировано приказами), при необходимости — других специалистов [39, 40].

surgeon (as regulated by directives), and other specialists, if necessary [39, 40]. It should be, firstly, individualized, i.e., based on the specific individual clinical presentations, and, secondly, consistent with the general principles.

These include measures aimed at eliminating (if possible) the factors causing and maintaining shock such as stopping bleeding (by using tourniquets, initial surgical debridement, laparotomy, clamping and stapling vessels, etc.) [41].

Simultaneously (not sequentially!), the severity of respiratory and circulatory disturbances should be assessed and corrected. If there are physical signs of a massive pneumo- or hemothorax, urgent pleural drainage is necessary (before radiological diagnosis which is mandatory in patients with thoracic trauma) [42, 43]. Upper airway obstruction, reduced consciousness and massive aspiration cause ventilation-type acute respiratory failure (ARF) [44]. The signs of parenchymal ARF include tachypnea, dyspnea in conscious people, development of hypocapnia (ARF Grade 2), hypoxemia (ARF Grade 3), reduced oxygenation index (paO_2/FiO_2 , i. e., the ratio of arterial oxygen pressure to its fraction in the inspired gas mixture) [44]. ARF requires intubation and mechanical ventilation [45]. Besides obvious therapeutic effects, mechanical lung ventilation directly affects hemodynamics [46]. The increase of mean pressure in thoracic cavity reduces venous return to right heart and cardiac output which is especially important in blood circulatory volume deficit [47].

Restoration of the circulating blood volume is a pathogenetic line of shock treatment [47]. Catheterization of several veins, including major ones, is often necessary for rapid administration of high volume of fluids [47]. The characteristics of the fluid therapy regimen include time of initiation, rate of infusion, composition, ratio of crystalloids and colloids [47, 48]. These characteristics are always individual, which is due to unique manifestations of blood loss in a specific patient, but also to the time of bleeding control and side effects of fluids [49]. Hemodilution prior to surgical bleeding control results in decreased platelet count and level of plasma coagulation factors, which stimulates coagulopathic cascade causing hypocoagulation [27, 50]. Administration of high volumes of crystalloids, especially sodium chloride 0.9%, having lower pH in relation to blood, leads to dilutional acidosis, which potentiates disorders of oxyhemoglobin dissociation, capillary failure, damage of renal tubular epithelium, etc. [51, 52]. In addition, transfusion of high volumes of dissociating solutions can lead to their translocation through damaged capillary endothelium according to Starling's law, which is referred to as «capillary leak syndrome» [53]. Colloidal solutions (dextrans, hydroxyethyl starch preparations, modified gelatine solutions) have

Она должна быть, во-первых, индивидуализированной, т. е. основываться на особенностях течения у конкретного больного, во-вторых, соответствовать общим принципам.

К ним относятся мероприятия, направленные на устранение (по возможности) причин, вызвавших и поддерживающих состояние шока: остановка кровотечения (наложение жгутов, первичная хирургическая обработка ран, лапаротомия, пережатие и сшивание сосудов, пр.) [41].

Одновременно (не последовательно!), необходима оценка степени расстройств функции дыхания и кровообращения, их коррекция. При физикальных признаках развития массивного пневмо/гемоторакса необходимо срочное (до осуществления лучевой диагностики, обязательной для больных с торакальной травмой), дренирование плевральной полости [42, 43]. Нарушение проходимости верхних дыхательных путей, угнетение сознания, массивная аспирация являются причиной острой дыхательной недостаточности (ОДН) вентиляционного типа [44]. Признаками ОДН паренхиматозного типа служат тахипное, одышка у людей в сознании, появление гипоксии (ОДН 2 ст.), гипоксемии (ОДН 3 ст.), снижение индекса оксигенации (соотношение напряжения кислорода в артериальной крови к его фракции во вдыхаемой газовой смеси) [44]. Наличие ОДН требует протезирования дыхательных путей и начала проведения ИВЛ [45]. Искусственная вентиляция легких обладает, помимо очевидных лечебных эффектов, непосредственным влиянием на гемодинамику [46]. Повышения среднего давления в грудной полости уменьшает венозный возврат крови к правому сердцу и сердечный выброс, что особенно важно в условиях дефицита ОЦК [47].

Восстановление ОЦК — патогенетическое направление лечения шока [47]. Для быстрого введения большого количества растворов зачастую необходима катеризация нескольких вен, в т. ч. — магистральных [47]. Программа инфузионной терапии имеет ряд характеристик: время ее начала, темп (скорость введения), состав, соотношение кристаллоидов и коллоидов [47, 48]. Эти характеристики всегда индивидуальны, что связано не только с особенностями кровопотери у больного, но и со временем остановки кровотечения, рядом побочных эффектов инфузионных сред [49]. Проведение гемодилюции до хирургической остановки кровотечения приводит к снижению концентрации тромбоцитов и плазменных факторов свертываемости, что стимулирует гипокоагуляционный коагулопатический каскад [27, 50]. Введение большого количества кристаллоидов, особенно 0,9% р-ра хлорида

rapid and strong hemodynamic effect [51, 54]. However, all of them can have various adverse effects such as nephrotoxicity, impairment of blood coagulation and red blood cell plasticity, secondary immunosuppression, which is especially important in patients with ARF and coagulopathy [55]. Therefore, dextrans and hydroxyethyl starch preparations are not currently recommended for routine use in patients with traumatic shock [51, 52].

Transfusion therapy is the most important element in the correction of vital functions in trauma and blood loss. In addition to blood volume restoration, it helps transfer oxygen carriers and plasma pro- and anticoagulation factors [56–58]. Transfusion regimens involve blood replacement with both own blood (obtained from externally and/or internally drained blood using Cell-Saver apparatus) and donor red blood cells or fresh frozen plasma [59, 60]. Transfusions are strictly regulated by the federal legislation, they should be initiated under time restrictions related to the need to identify the recipient's blood group [61, 62]. For vital indications and lack of time, it is possible to transfuse two units of group I, Rh-packed RBCs prior to the determination of recipient's blood group [61]. To improve the quality of transfusion media and bring them to a temperature of 37°C the use of special devices (plasma defrosters) is advisable. Among other complications of blood and especially plasma transfusions particular emphasis should be given to transfusion-associated acute lung injury (TRALI) associated with immune-induced damage of pulmonary capillaries [62–65]. Reduced platelet count below $60 \times 10^9/l$ is a relative (and below $40 \times 10^9/l$ is an absolute) indication for platelet transfusion in patients with trauma [66]. In the USA, it is a common practice to perform platelet transfusion after transfusion of 10 units of packed red blood cells regardless of their count [63, 66]. Indications for correction of the coagulation system can be specified using «extended» coagulation study, and, especially, thromboelastography [67, 68]. Blood synthetic factors available as ready-made preparations can serve as a resource for correction of coagulation disorders, especially in initial vitamin K deficiency [69].

The efferent pain impulses are eliminated based on the principles of multimodal analgesia, where narcotic analgesics have the most powerful analgesic effect [70, 71]. In depleted blood volume their vasoplegic and suppressive effects on central respiratory regulation and consciousness should be considered [71, 72]. Due to the difficulties in rapid performance, impact on systemic pressure parameters, and delayed development of analgesic effect, local and conduction anesthesia in traumatic shock are virtually not used [70, 72].

Bone fragment stabilization is an important aspect of shock therapy, which significantly reduces

натрия, обладающих сниженным по отношению к крови показателем рН, приводит к дилуционному ацидозу, который потенцирует нарушения диссоциации оксигемоглобина, капилляротрофическую недостаточность, повреждения канальцевого эпителия почек и др. [51, 52]. Кроме того, переливание большого количества диссоциирующих растворов может приводить к их транслокации через поврежденный эндотелий капилляров по закону Старлинга — развитию «синдрома капиллярной утечки» [53]. Коллоидные растворы (декстраны, препараты гидроксиэтилкрахмала, модифицированной желатины) обладают быстрым и мощным гемодинамическим эффектом [51, 54]. Однако все они в различной степени имеют ряд побочных влияний. Это нефротоксичность, нарушение коагуляционных свойств крови и пластичности эритроцитов, вторичная иммуносупрессия, что особенно важно у больных с ОПН и коагулопатией [55]. Поэтому декстраны и препараты гидроксиэтилкрахмала в настоящее время не рекомендованы к рутинному применению у больных с травматическим шоком [51, 52].

Важнейшим элементом коррекции жизненно-важных функций при травме и кровопотере является трансфузионная терапия, которая помимо, гемодинамического эффекта замещения ОЦК, служит способом трансплантации переносчиков кислорода и плазменных про- и антикоагуляционных факторов [56–58]. Трансфузионные программы подразумевают замещение крови как собственными (полученными из наружно и/или внутренне излившейся крови с помощью аппарата Cell-Saver), так и донорскими эритроцитами, свежесамороженной плазмой [59, 60]. Проведение трансфузий строго регламентировано федеральным законодательством, начало их осуществления имеет временные ограничения, связанные с необходимостью идентификации крови реципиента по ряду факторов [61, 62]. По жизненным показаниям и дефиците времени возможна трансфузия двух доз I, Rh — эритроцитарной массы до определения группы крови реципиента [61]. Для улучшения качества трансфузионных сред и доведения их до температуры 37°C желательно использовать специальные устройства (плазмаразмораживатели). Среди прочих осложнений гемо- и, особенно, плазматрансфузий особое место занимает трансфузионное острое повреждение легких (TRALI — в англоязычной аббревиатуре), связанное с иммуноиндуцированным повреждением легочных капилляров [62–65]. Снижение концентрации тромбоцитов ниже $60 \times 10^9/\text{л}$ является относительным, а ниже $40 \times 10^9/\text{л}$ — абсолютным показанием к трансфузии тромбоцитов у

the risk of fat embolism [73, 74]. Along with other surgical interventions, it is performed according to the «damage control» principle, which implies performing operations based on their urgency and the patient's body reaction to surgical and anesthetic intervention [74–78].

Conclusion

Due to the high risk of progression, patients with severe trauma complicated by shock need continuous monitoring of pulmonary function, blood gas composition, cardiac hemodynamic parameters (including direct ones), laboratory parameters, transport and oxygen consumption values [79]. The use of comprehensive monitoring makes it possible to outline the main directions of therapy and assess its effectiveness.

The earliest and most comprehensive treatment can reduce the time of systemic tissue hypoperfusion, significantly decrease the risk of systemic inflammatory response in the late phase of trauma and improve its prognosis [14, 28, 38, 76–78, 80].

больных с травмой [66]. В США принято осуществлять трансфузию тромбоцитов после трансфузии 10 доз эритроцитарной массы вне зависимости от их концентрации [63, 66]. Показания к коррекции свертывающей системы можно уточнить, используя «развернутую» коагулограмму, и, особенно, тромбоэластограмму [67, 68]. Резервом коррекции свертываемости крови, особенно при исходном дефиците витамина-К, являются ее синтетические факторы, содержащиеся в ряде официальных препаратов [69].

Устранение эфферентной болевой импульсации осуществляется, исходя из принципов мультимодальной аналгезии, в составе которой особое место занимают обладающие наиболее мощным аналгетическим эффектом наркотические аналгетики [70, 71]. В условиях невозможного ОЦК необходимо учитывать вазоплегический эффект их применения, супрессивное влияние на центральную регуляцию дыхания и сознание [71, 72]. Ввиду сложности быстрого выполнения, влияния на показатели системного давления и замедленной реализации аналгетического эффекта методы местной и проводниковой анестезии при травматическом шоке практически не используются [70, 72].

Стабилизация костных фрагментов — важный фрагмент противошоковой терапии, значимо снижающий риск развития жировой эмболии [73, 74]. Она, наряду с другими хирургическими вмешательствами, производится по принципу «damage control» — контроля повреждений, который подразумевает выполнение операций исходя из их срочности и реак-

ции организма больного на оперативную и анестезиологическую агрессию [74–78].

Заключение

В связи с высоким риском прогрессирования дисфункций больные с тяжелой травмой, осложнившейся шоком, нуждаются в продолженном мониторинге показателей биофункциональных свойств легких, газового состава крови, кардиогемодинамики (в том числе, с использованием прямых методов измерения),

лабораторных показателей, транспорта и потребления кислорода [79]. Использование комплексного мониторинга позволяет определить основные направления терапии и оценить ее эффективность.

Наиболее ранняя и полноценная терапия позволяет сократить время системной гипоперфузии тканей, достоверно уменьшить риск развития системной воспалительной реакции в отсроченном периоде травмы и улучшить ее прогноз [14, 28, 38, 76–78, 80].

Литература

1. Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю., Спиридонова Е.А., Тишков Е.А., Голубев А.М. Шок. Учебно-методическое пособие. Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского. Москва, 2014.
2. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 66–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-66-89.
3. Standl T., Annecke T., Cascorbi I., Heller A.R., Sabashnikov A., Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115 (45): 757–768. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0757. PMID: 30573009; PMCID: PMC6323133.
4. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Мещеряков Г.Н., Радаев С.М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 6: 4–9. PMID: 12611147
5. Houston M.C. Pathophysiology of shock. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 1990; 2 (2): 143–149. PMID: 2192723.
6. Moranville M.P., Mieux K.D., Santayana E.M. Evaluation and management of shock States: hypovolemic, distributive, and cardiogenic shock. *J Pharm Pract*. 2011; 24 (1): 44–60. DOI: 10.1177/0897190010388150. Epub 2010 Nov 30. PMID: 21507874.
7. Lier H., Bernhard M., Hossfeld B. Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock [Hypovolemic and hemorrhagic shock]. *Anaesthesist*. 2018; 67 (3): 225–244. German. DOI: 10.1007/s00101-018-0411-z. PMID: 29404656.
8. Hooper N., Armstrong T.J. Hemorrhagic Shock. 2020 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 29262047.
9. Del Bosco C.G. Bases fisiológicas de la clínica y del tratamiento del shock [Physiological basis of the clinical course and treatment of shock]. *Medicina (B Aires)*. 1998; 58 (4): 374–6. Spanish. PMID: 9816699.
10. Guven G., Hilty M.P., Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020; 49 (1–2): 143–150. DOI: 10.1159/000503775. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851980; PMCID: PMC7114900.
11. Ince C., Mik E.G. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol ((1985))*. 2016; 120 (2): 226–35. DOI: 10.1152/jappphysiol.00298.2015. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26066826.
12. Caldwell N.W., Suresh M., Garcia-Choudary T., VanFosson C.A. CE: Trauma-Related Hemorrhagic Shock: A Clinical Review. *Am J Nurs*. 2020; 120 (9): 36–43. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000697640.04470.21. PMID: 32858696.
13. Harrois A., Libert N., Duranteau J. Acute kidney injury in trauma patients. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23 (6): 447–456. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000463. PMID: 29035925.
14. von Rüden C., Bühren V., Perl M. Polytraumamanagement — Behandlung des Schwerverletzten in Schockraum und OP [Polytrauma Management — Treatment of Severely Injured Patients in ER and OR]. *Z Orthop Unfall*. 2017; 155 (5): 603–622. German. DOI: 10.1055/s-0042-124275. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29050055.
15. Suresh M.R., Chung K.K., Schiller A.M., Holley A.B., Howard J.T., Convertino V.A. Unmasking the Hypovolemic Shock Continuum: The Compensatory Reserve. *J Intensive Care Med*. 2019; 34 (9): 696–706. DOI: 10.1177/0885066618790537. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068251.
16. Wong T.H., Krishnaswamy G., Nadkarni N.V., Nguyen H.V., Lim G.H., Bautista D.C., Chiu M.T., Chow K.Y., Ong M.E. Combining the new injury severity score with an anatomical polytrauma injury variable predicts mortality better than the new injury severity score and the injury severity score: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24: 25. DOI: 10.1186/s13049-016-0215-6. PMID: 26955863; PMCID: PMC4784376.
17. Osler T., Baker S.P., Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. *J Trauma*. 1997; 43 (6): 922–925; discussion 925–926. DOI: 10.1097/00005373-199712000-00009. PMID: 9420106.
18. Vella M.A., Crandall M.L., Patel M.B. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am*. 2017; 97 (5): 1015–1030. DOI: 10.1016/j.suc.2017.06.003. PMID: 28958355; PMCID: PMC5747306.

References

1. Moroz V. V., Bobrinskaya I. G., Vasiliev V. Yu., Spiridonova E. A., Tishkov E. A., Golubev A. M. Shock. Educational and methodological manual. Research Institute of General Reanimatology named after V. A. Negovsky. Moscow, 2014 [In Russ.].
2. Moroz V. V., Ryzhkov I. A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation ((Review, Part I). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (2): 66–89 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-66-89
3. Standl T., Annecke T., Cascorbi I., Heller A.R., Sabashnikov A., Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115 (45): 757–768. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0757. PMID: 30573009; PMCID: PMC6323133.
4. Moroz V. V., Ostapchenko D. A., Meshcheryakov G. N., Radaev S. M. Acute blood loss. A look at the problem. *Anesthesiol. i reanimatol*. 2002; 6: 4–9 [In Russ.]. PMID: 12611147
5. Houston M. C. Pathophysiology of shock. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 1990; 2 (2): 143–149. PMID: 2192723.
6. Moranville M. P., Mieux K. D., Santayana E. M. Evaluation and management of shock States: hypovolemic, distributive, and cardiogenic shock. *J Pharm Pract*. 2011; 24 (1): 44–60. DOI: 10.1177/0897190010388150. Epub 2010 Nov 30. PMID: 21507874.
7. Lier H., Bernhard M., Hossfeld B. Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock [Hypovolemic and hemorrhagic shock]. *Anaesthesist*. 2018; 67 (3): 225–244. German. DOI: 10.1007/s00101-018-0411-z. PMID: 29404656.
8. Hooper N., Armstrong T. J. Hemorrhagic Shock. 2020 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 29262047.
9. Del Bosco C. G. Bases fisiológicas de la clínica y del tratamiento del shock [Physiological basis of the clinical course and treatment of shock]. *Medicina (B Aires)*. 1998; 58 (4): 374–6. Spanish. PMID: 9816699.
10. Guven G., Hilty M. P., Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020; 49 (1–2): 143–150. DOI: 10.1159/000503775. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851980; PMCID: PMC7114900.
11. Ince C., Mik E. G. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol ((1985))*. 2016; 120 (2): 226–35. DOI: 10.1152/jappphysiol.00298.2015. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26066826.
12. Caldwell N. W., Suresh M., Garcia-Choudary T., VanFosson C. A. CE: Trauma-Related Hemorrhagic Shock: A Clinical Review. *Am J Nurs*. 2020; 120 (9): 36–43. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000697640.04470.21. PMID: 32858696.
13. Harrois A., Libert N., Duranteau J. Acute kidney injury in trauma patients. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23 (6): 447–456. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000463. PMID: 29035925.
14. von Rüden C., Bühren V., Perl M. Polytraumamanagement — Behandlung des Schwerverletzten in Schockraum und OP [Polytrauma Management — Treatment of Severely Injured Patients in ER and OR]. *Z Orthop Unfall*. 2017; 155 (5): 603–622. German. DOI: 10.1055/s-0042-124275. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29050055.
15. Suresh M. R., Chung K. K., Schiller A. M., Holley A. B., Howard J. T., Convertino V. A. Unmasking the Hypovolemic Shock Continuum: The Compensatory Reserve. *J Intensive Care Med*. 2019; 34 (9): 696–706. DOI: 10.1177/0885066618790537. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068251.
16. Wong T. H., Krishnaswamy G., Nadkarni N. V., Nguyen H. V., Lim G. H., Bautista D. C., Chiu M. T., Chow K. Y., Ong M. E. Combining the new injury severity score with an anatomical polytrauma injury variable predicts mortality better than the new injury severity score and the injury severity score: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24: 25. DOI: 10.1186/s13049-016-0215-6. PMID: 26955863; PMCID: PMC4784376.
17. Osler T., Baker S. P., Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. *J Trauma*. 1997; 43 (6): 922–925; discussion 925–926. DOI: 10.1097/00005373-199712000-00009. PMID: 9420106.
18. Vella M. A., Crandall M. L., Patel M. B. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am*. 2017; 97 (5): 1015–1030. DOI: 10.1016/j.suc.2017.06.003. PMID: 28958355; PMCID: PMC5747306.

19. Staib L., Aschoff A.J., Henne-Bruns D. Abdominaltrauma. Verletzung-sorientiertes Management [Abdominal trauma. Injury oriented management]. *Chirurg*. 2004; 75 (4): 447-466; quiz 467. German. DOI: 10.1007/s00104-004-0855-3. PMID: 15164731.
20. Neskromna-Jędrzejczak A., Boguskiak K., Przygoński A., Antoszewski B. Penetrating trauma of the face and facial skeleton — a case series of six patients. *Pol Przegl Chir*. 2017; 89 (1): 50-60. DOI: 10.5604/01.3001.0009.6004. PMID: 28522784.
21. Majercik S., Pieracci F.M. Chest Wall Trauma. *Thorac Surg Clin*. 2017; 27 (2): 113-121. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2017.01.004. PMID: 28363365.
22. Marro A., Chan V., Haas B., Ditkowsky N. Blunt chest trauma: classification and management. *Emerg Radiol*. 2019; 26 (5): 557-566. DOI: 10.1007/s10140-019-01705-z. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31280427.
23. Girard E., Abba J., Cristiano N., Siebert M., Barbois S., Létoublon C., Arvieux C. Management of splenic and pancreatic trauma. *J Visc Surg*. 2016; 153 (4 Suppl): 45-60. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2016.04.005. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27402320.
24. Vallabhajosyula S., Geske J.B., Kumar M., Kashyap R., Kashani K., Jentzer J.C. Doppler-defined pulmonary hypertension in sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2019; 50: 201-206. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.12.008. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30553991.
25. Vallabhajosyula S., Kumar M., Pandompatam G., Sakhuja A., Kashyap R., Kashani K., Gajic O., Geske J.B., Jentzer J.C. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care*. 2017; 7 (1): 94. DOI: 10.1186/s13613-017-0319-9. PMID: 28884343; PMCID: PMC5589718.
26. Torres Filho I. Hemorrhagic Shock and the Microvasculature. *Compr Physiol*. 2017; 8 (1): 61-101. DOI: 10.1002/cphy.c170006. PMID: 29357125.
27. Simmons J.W., Powell M.F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth*. 2016; 117 (suppl 3): iii31-iii43. DOI: 10.1093/bja/aew328. Erratum in: *Br J Anaesth*. 2017 Dec 1; 119 (6): 1245. PMID: 27940454.
28. Kornblith L.Z., Moore H.B., Cohen M.J. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost*. 2019; 17 (6): 852-862. DOI: 10.1111/jth.14450. Epub 2019 May 13. PMID: 30985957; PMCID: PMC6545123.
29. Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2017; 33 (1): 167-191. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.006. PMID: 27894496; PMCID: PMC5129870.
30. Nguyen H.B., Jaehne A.K., Jayaprakash N., Semler M.W., Hegab S., Yataco A.C., Tatem G., Salem D., Moore S., Boka K., Gill J.K., Gardner-Gray J., Pflaum J., Domecq J.P., Hurst G., Belsky J.B., Fowkes R., Elkin R.B., Simpson S.Q., Falk J.L., Singer D.J., Rivers E.P. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISE, and ARISE. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 160. DOI: 10.1186/s13054-016-1288-3. PMID: 27364620; PMCID: PMC4929762.
31. Qi J., Ding L., Bao L., Chen D. The ratio of shock index to pulse oxygen saturation predicting mortality of emergency trauma patients. *PLoS One*. 2020; 15 (7): e0236094. DOI: 10.1371/journal.pone.0236094. PMID: 32701972; PMCID: PMC7377412.
32. Panwar R., Tarvade S., Lanyon N., Saxena M., Bush D., Hardie M., Attia J., Bellomo R., Van Haren F.; REACT Shock Study Investigators and Research Coordinators. Relative Hypotension and Adverse Kidney-related Outcomes among Critically Ill Patients with Shock. A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (10): 1407-1418. DOI: 10.1164/rccm.201912-2316OC. PMID: 32614244.
33. Patel A., Nguyen P. Acute Kidney Injury in Cardiogenic Shock. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2020; 16 (1): 68. DOI: 10.14797/mdcj-16-1-68. PMID: 32280422; PMCID: PMC7137619.
34. Fuernau G. Lactate and other biomarkers as treatment target in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2019; 25 (4): 403-409. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000628. PMID: 31116111.
35. Cannon J.W. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018; 378 (4): 370-379. DOI: 10.1056/NEJMr1705649. PMID: 29365303.
36. Kisilitsina O.N., Rich J.D., Wilcox J.E., Pham D.T., Churyla A., Vorovich E.B., Ghafourian K., Yancy C.W. Shock — Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Curr Cardiol Rev*. 2019; 15 (2): 102-113. DOI: 10.2174/1573403X15666181212125024. PMID: 30543176; PMCID: PMC6520577.
37. Bogdanovski D.A., DiFazio L.T., Bogdanovski A.K., Csóka B., Jordan G.B., Paul E.R., Antonioli L., Pilip S.A., Nemeth Z.H. Hypoxia-inducible-factor-1 in trauma and critical care. *J Crit Care*. 2017; 42: 207-212. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.07.029. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28779702.
38. Schlömm C., Meier J. Inflammatory response in trauma patients: are there ways to decrease the inflammatory reaction? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020; 33 (2): 253-258. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000842. PMID: 32049884.
39. Hussmann B., Lendemans S. Pre-hospital and early in-hospital management of severe injuries: changes and trends. *Injury*. 2014; 45 Suppl 3: S39-42. DOI: 10.1016/j.injury.2014.08.016. PMID: 25284232.
40. Donaubauer B., Fakler J., Gries A., Kaisers U.X., Josten C., Bernhard M. Interdisziplinäres Traumamanagement : Update 3 Jahre nach Implementierung der S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung [Interdisciplinary management of trauma patients : Update 3 years after implementation of the S3 guidelines on treatment of patients with severe and multiple injuries]. *Anaesthesist*. 2014; 63 (11): 19.
19. Staib L., Aschoff A.J., Henne-Bruns D. Abdominaltrauma. Verletzung-sorientiertes Management [Abdominal trauma. Injury oriented management]. *Chirurg*. 2004; 75 (4): 447-466; quiz 467. German. DOI: 10.1007/s00104-004-0855-3. PMID: 15164731.
20. Neskromna-Jędrzejczak A., Boguskiak K., Przygoński A., Antoszewski B. Penetrating trauma of the face and facial skeleton — a case series of six patients. *Pol Przegl Chir*. 2017; 89 (1): 50-60. DOI: 10.5604/01.3001.0009.6004. PMID: 28522784.
21. Majercik S., Pieracci F.M. Chest Wall Trauma. *Thorac Surg Clin*. 2017; 27 (2): 113-121. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2017.01.004. PMID: 28363365.
22. Marro A., Chan V., Haas B., Ditkowsky N. Blunt chest trauma: classification and management. *Emerg Radiol*. 2019; 26 (5): 557-566. DOI: 10.1007/s10140-019-01705-z. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31280427.
23. Girard E., Abba J., Cristiano N., Siebert M., Barbois S., Létoublon C., Arvieux C. Management of splenic and pancreatic trauma. *J Visc Surg*. 2016; 153 (4 Suppl): 45-60. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2016.04.005. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27402320.
24. Vallabhajosyula S., Geske J.B., Kumar M., Kashyap R., Kashani K., Jentzer J.C. Doppler-defined pulmonary hypertension in sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2019; 50: 201-206. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.12.008. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30553991.
25. Vallabhajosyula S., Kumar M., Pandompatam G., Sakhuja A., Kashyap R., Kashani K., Gajic O., Geske J.B., Jentzer J.C. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care*. 2017; 7 (1): 94. DOI: 10.1186/s13613-017-0319-9. PMID: 28884343; PMCID: PMC5589718.
26. Torres Filho I. Hemorrhagic Shock and the Microvasculature. *Compr Physiol*. 2017; 8 (1): 61-101. DOI: 10.1002/cphy.c170006. PMID: 29357125.
27. Simmons J.W., Powell M.F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth*. 2016; 117 (suppl 3): iii31-iii43. DOI: 10.1093/bja/aew328. Erratum in: *Br J Anaesth*. 2017 Dec 1; 119 (6): 1245. PMID: 27940454.
28. Kornblith L.Z., Moore H.B., Cohen M.J. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost*. 2019; 17 (6): 852-862. DOI: 10.1111/jth.14450. Epub 2019 May 13. PMID: 30985957; PMCID: PMC6545123.
29. Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2017; 33 (1): 167-191. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.006. PMID: 27894496; PMCID: PMC5129870.
30. Nguyen H.B., Jaehne A.K., Jayaprakash N., Semler M.W., Hegab S., Yataco A.C., Tatem G., Salem D., Moore S., Boka K., Gill J.K., Gardner-Gray J., Pflaum J., Domecq J.P., Hurst G., Belsky J.B., Fowkes R., Elkin R.B., Simpson S.Q., Falk J.L., Singer D.J., Rivers E.P. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISE, and ARISE. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 160. DOI: 10.1186/s13054-016-1288-3. PMID: 27364620; PMCID: PMC4929762.
31. Qi J., Ding L., Bao L., Chen D. The ratio of shock index to pulse oxygen saturation predicting mortality of emergency trauma patients. *PLoS One*. 2020; 15 (7): e0236094. DOI: 10.1371/journal.pone.0236094. PMID: 32701972; PMCID: PMC7377412.
32. Panwar R., Tarvade S., Lanyon N., Saxena M., Bush D., Hardie M., Attia J., Bellomo R., Van Haren F.; REACT Shock Study Investigators and Research Coordinators. Relative Hypotension and Adverse Kidney-related Outcomes among Critically Ill Patients with Shock. A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (10): 1407-1418. DOI: 10.1164/rccm.201912-2316OC. PMID: 32614244.
33. Patel A., Nguyen P. Acute Kidney Injury in Cardiogenic Shock. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2020; 16 (1): 68. DOI: 10.14797/mdcj-16-1-68. PMID: 32280422; PMCID: PMC7137619.
34. Fuernau G. Lactate and other biomarkers as treatment target in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2019; 25 (4): 403-409. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000628. PMID: 31116111.
35. Cannon J.W. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018; 378 (4): 370-379. DOI: 10.1056/NEJMr1705649. PMID: 29365303.
36. Kisilitsina O.N., Rich J.D., Wilcox J.E., Pham D.T., Churyla A., Vorovich E.B., Ghafourian K., Yancy C.W. Shock — Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Curr Cardiol Rev*. 2019; 15 (2): 102-113. DOI: 10.2174/1573403X15666181212125024. PMID: 30543176; PMCID: PMC6520577.
37. Bogdanovski D.A., DiFazio L.T., Bogdanovski A.K., Csóka B., Jordan G.B., Paul E.R., Antonioli L., Pilip S.A., Nemeth Z.H. Hypoxia-inducible-factor-1 in trauma and critical care. *J Crit Care*. 2017; 42: 207-212. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.07.029. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28779702.
38. Schlömm C., Meier J. Inflammatory response in trauma patients: are there ways to decrease the inflammatory reaction? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020; 33 (2): 253-258. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000842. PMID: 32049884.
39. Hussmann B., Lendemans S. Pre-hospital and early in-hospital management of severe injuries: changes and trends. *Injury*. 2014; 45 Suppl 3: S39-42. DOI: 10.1016/j.injury.2014.08.016. PMID: 25284232.
40. Donaubauer B., Fakler J., Gries A., Kaisers U.X., Josten C., Bernhard M. Interdisziplinäres Traumamanagement : Update 3 Jahre nach Implementierung der S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung [Interdisciplinary management of trauma patients : Update 3 years after implementation of the S3 guidelines on treatment of patients with severe and multiple injuries]. *Anaesthesist*. 2014; 63 (11): 19.

- 852-864. German. DOI: 10.1007/s00101-014-2375-y. Erratum in: *Anaesthesist*. 2015 Jan; 64 (1): 64. PMID: 25227879.
41. Hilbert-Carius P., Wurmb T., Lier H., Fischer M., Helm M., Lott C., Böttiger B.W., Bernhard M. Versorgung von Schwerverletzten: Update der S3-Leitlinie Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung 2016 [Care for severely injured persons : Update of the 2016 S3 guideline for the treatment of polytrauma and the severely injured]. *Anaesthesist*. 2017; 66 (3): 195-206. German. DOI: 10.1007/s00101-017-0265-9. PMID: 28138737.
 42. Molnar T.F. Thoracic Trauma: Which Chest Tube When and Where? *Thorac Surg Clin*. 2017; 27 (1): 13-23. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2016.08.003. PMID: 27865322.
 43. Roberts D.J., Leigh-Smith S., Faris P.D., Blackmore C., Ball C.G., Robertson H.L., Dixon E., James M.T., Kirkpatrick A.W., Kortbeek J.B., Stelfox H.T. Clinical Presentation of Patients With Tension Pneumothorax: A Systematic Review. *Ann Surg*. 2015; 261 (6): 1068-1078. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001073. PMID: 25563887.
 44. Lamba T.S., Sharara R.S., Singh A.C., Balaan M. Pathophysiology and Classification of Respiratory Failure. *Crit Care Nurs Q*. 2016; 39 (2): 85-93. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000102. PMID: 26919670.
 45. Kovacs G., Sowers N. Airway Management in Trauma. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36 (1): 61-84. DOI: 10.1016/j.emc.2017.08.006. PMID: 29132582.
 46. Grübler M.R., Wigger O., Berger D., Blöchliger S. Basic concepts of heart-lung interactions during mechanical ventilation. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14491. DOI: 10.4414/smw.2017.14491. PMID: 28944931.
 47. Richards J.B., Wilcox S.R. Diagnosis and management of shock in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2014; 16 (3): 1-22; quiz 22-3. PMID: 24883457.
 48. Kalkwarf K.J., Cotton B.A. Resuscitation for Hypovolemic Shock. *Surg Clin North Am*. 2017; 97 (6): 1307-1321. DOI: 10.1016/j.suc.2017.07.011. PMID: 29132511.
 49. Annane D., Siami S., Jaber S., Martin C., Elatrous S., Declère A.D., Preiser J.C., Outin H., Troché G., Charpentier C., Trouillet J.L., Kimmoun A., Forceville X., Darmon M., Lesur O., Reignier J., Abroug F., Berger P., Clec'h C., Cousson J., Thibault L., Chevret S.; CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013; 310 (17): 1809-17. DOI: 10.1001/jama.2013.280502. Erratum in: *JAMA*. 2013 Mar 12; 311 (10): 1071. Régnier, Jean [corrected to Reignier, Jean]; Cle'h, Christophe [corrected to Clec'h, Christophe]. PMID: 24108515.
 50. Samuels J.M., Moore H.B., Moore E.E. Damage Control Resuscitation. *Chirurgia (Bucur)*. 2017; 112 (5): 514-523. DOI: 10.21614/chirurgia.112.5.514. PMID: 29088551; PMCID: PMC6231718.
 51. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; ((2): CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub6. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 03; 8: CD000567. PMID: 23450531.
 52. Martin G.S., Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2019; 50: 144-154. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.11.031. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30540968.
 53. Greven J., Pfeifer R., Zhi Q., Pape H.C. Update on the role of endothelial cells in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018; 44 (5): 667-677. DOI: 10.1007/s00068-017-0812-8. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28674817.
 54. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013; 369 (13): 1243-1251. DOI: 10.1056/NEJMra1208627. PMID: 24066745.
 55. Commereuc M., Schortgen F. Néphrotoxicité des produits de remplissage [Nephrotoxicity of plasma volume expanders]. *Nephrol Ther*. 2018; 14 (7): 555-563. French. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.10.001. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30442539.
 56. Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S., Fox E.E., Wade C.E., Podbielski J.M., del Junco D.J., Brasel K.J., Bulger E.M., Callcut R.A., Cohen M.J., Cotton B.A., Fabian T.C., Inaba K., Kerby J.D., Muskat P., O'Keeffe T., Rizoli S., Robinson B.R., Scalea T.M., Schreiber M.A., Stein D.M., Weinberg J.A., Callum J.L., Hess J.R., Matijevic N., Miller C.N., Pittet J.F., Hoyt D.B., Pearson G.D., Leroux B., van Belle G.; PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313 (5): 471-482. DOI: 10.1001/jama.2015.12. PMID: 25647203; PMCID: PMC4374744.
 57. Шолин И.Ю., Корячкин В.А., Барышев А.Г., Сафин Р.Р., Паишкова И.А., Жихарев В.А., Филиппова Е.Г., Аветисян В.А., Эзугбая Б.С., Порханов В.А. Клиническая эффективность массивной трансфузионной терапии у пациентов с политравмой. *Политравма*. 2019; 1: 23-30.
 58. 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., Горюховский В.С., Еременко А.А., Жибурт В.Б., Журавель С.В., Кохно А.В., Кузьмина Л.А., Кулабухов В.В., Купряшов А.А., Лубнин А.Ю., Мазурок В.А., Меньшигин 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., Троичкая 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.
 - 852-864. German. DOI: 10.1007/s00101-014-2375-y. Erratum in: *Anaesthesist*. 2015 Jan; 64 (1): 64. PMID: 25227879.
 41. Hilbert-Carius P., Wurmb T., Lier H., Fischer M., Helm M., Lott C., Böttiger B.W., Bernhard M. Versorgung von Schwerverletzten: Update der S3-Leitlinie Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung 2016 [Care for severely injured persons : Update of the 2016 S3 guideline for the treatment of polytrauma and the severely injured]. *Anaesthesist*. 2017; 66 (3): 195-206. German. DOI: 10.1007/s00101-017-0265-9. PMID: 28138737.
 42. Molnar T.F. Thoracic Trauma: Which Chest Tube When and Where? *Thorac Surg Clin*. 2017; 27 (1): 13-23. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2016.08.003. PMID: 27865322.
 43. Roberts D.J., Leigh-Smith S., Faris P.D., Blackmore C., Ball C.G., Robertson H.L., Dixon E., James M.T., Kirkpatrick A.W., Kortbeek J.B., Stelfox H.T. Clinical Presentation of Patients With Tension Pneumothorax: A Systematic Review. *Ann Surg*. 2015; 261 (6): 1068-1078. doi: 10.1097/SLA.0000000000001073. PMID: 25563887.
 44. Lamba T.S., Sharara R.S., Singh A.C., Balaan M. Pathophysiology and Classification of Respiratory Failure. *Crit Care Nurs Q*. 2016; 39 (2): 85-93. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000102. PMID: 26919670.
 45. Kovacs G., Sowers N. Airway Management in Trauma. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36 (1): 61-84. DOI: 10.1016/j.emc.2017.08.006. PMID: 29132582.
 46. Grübler M.R., Wigger O., Berger D., Blöchliger S. Basic concepts of heart-lung interactions during mechanical ventilation. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14491. DOI: 10.4414/smw.2017.14491. PMID: 28944931.
 47. Richards J.B., Wilcox S.R. Diagnosis and management of shock in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2014; 16 (3): 1-22; quiz 22-3. PMID: 24883457.
 48. Kalkwarf K.J., Cotton B.A. Resuscitation for Hypovolemic Shock. *Surg Clin North Am*. 2017; 97 (6): 1307-1321. DOI: 10.1016/j.suc.2017.07.011. PMID: 29132511.
 49. Annane D., Siami S., Jaber S., Martin C., Elatrous S., Declère A.D., Preiser J.C., Outin H., Troché G., Charpentier C., Trouillet J.L., Kimmoun A., Forceville X., Darmon M., Lesur O., Reignier J., Abroug F., Berger P., Clec'h C., Cousson J., Thibault L., Chevret S.; CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013; 310 (17): 1809-17. DOI: 10.1001/jama.2013.280502. Erratum in: *JAMA*. 2013; 311 (10): 1071. Régnier, Jean [corrected to Reignier, Jean]; Cle'h, Christophe [corrected to Clec'h, Christophe]. PMID: 24108515.
 50. Samuels J.M., Moore H.B., Moore E.E. Damage Control Resuscitation. *Chirurgia (Bucur)*. 2017; 112 (5): 514-523. DOI: 10.21614/chirurgia.112.5.514. PMID: 29088551; PMCID: PMC6231718.
 51. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; ((2): CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub6. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 03; 8: CD000567. PMID: 23450531.
 52. Martin G.S., Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2019; 50: 144-154. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.11.031. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30540968.
 53. Greven J., Pfeifer R., Zhi Q., Pape H.C. Update on the role of endothelial cells in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018; 44 (5): 667-677. DOI: 10.1007/s00068-017-0812-8. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28674817.
 54. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013; 369 (13): 1243-1251. DOI: 10.1056/NEJMra1208627. PMID: 24066745.
 55. Commereuc M., Schortgen F. Néphrotoxicité des produits de remplissage [Nephrotoxicity of plasma volume expanders]. *Nephrol Ther*. 2018; 14 (7): 555-563. French. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.10.001. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30442539.
 56. Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S., Fox E.E., Wade C.E., Podbielski J.M., del Junco D.J., Brasel K.J., Bulger E.M., Callcut R.A., Cohen M.J., Cotton B.A., Fabian T.C., Inaba K., Kerby J.D., Muskat P., O'Keeffe T., Rizoli S., Robinson B.R., Scalea T.M., Schreiber M.A., Stein D.M., Weinberg J.A., Callum J.L., Hess J.R., Matijevic N., Miller C.N., Pittet J.F., Hoyt D.B., Pearson G.D., Leroux B., van Belle G.; PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313 (5): 471-482. DOI: 10.1001/jama.2015.12. PMID: 25647203; PMCID: PMC4374744.
 57. Sholin I.Yu., Koryachkin V.A., Baryshev A.G., Safin R.R., Pashkova I.A., Zhikharev V.A., Filippova E.G., Avetisyan V.A., Ezugbaya B.S., Porkhanov V.A. Clinical efficacy of massive transfusion therapy in patients with polytrauma. *Politrauma*. 2019; 1: 23-30 [In Russ.].
 58. Akselrod B.A., Balashova E.N., Bautin A.E., Bakhovadinov B.B., Biryukova L.S., Bulanov A.Yu., Bystykh 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., Kohno A.V., Kuzmina L.A., Kulabukhov V.V., Kupryashov A.A., Lubnin A.Yu., Mazurok V.A., Menshugin I.N., Mineeva N.V., Mikhailova E.A., Nikitin E.A., Olovnikova N.I., Oshorov A.V., Pevtsov D.E., Poptsov V.N., Rogachevsky O.V., Salimov E.L., Titkov K.V., Trakhtman P.E., Troitskaya V.V., Fedorova T.A., Fidarova Z.T., Tsvetaeva N.V., Zhao A.V., Shestakov E. F. Clinical use of erythrocyte-containing components of donor blood. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018; 63 (4): 372-435 [In Russ.]. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
 59. Cantle P.M., Cotton B.A. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care Clin*. 2017; 33 (1): 71-84. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.002. PMID: 27894500.

59. Cantle P.M., Cotton B.A. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care Clin*. 2017; 33 (1): 71-84. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.002. PMID: 27894500.
60. Roberts I., Shakur H., Coats T., Hunt B., Balogun E., Barnettson L., Cook L., Kawahara T., Perel P., Prieto-Merino D., Ramos M., Cairns J., Guerriero C. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess*. 2013; 17 (10): 1-79. DOI: 10.3310/hta17100. PMID: 23477634; PMCID: PMC4780956.
61. Gueraldo E., Medina A., Mata M.I., Galvan J.M., Bertrand M.L. Protocols for massive blood transfusion: when and why, and potential complications. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016; 42 (3): 283-95. DOI: 10.1007/s00068-015-0612-y. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26650716.
62. Meneses E., Boneva D., McKenney M., Elkbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (12): 2661-2666. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07.041. Epub 2020 Jul 22. PMID: 33071074
63. Nguyen M., Pirracchio R., Kornblith L.Z., Callcut R., Fox E.E., Wade C.E., Schreiber M., Holcomb J.B., Coyle J., Cohen M., Hubbard A. Dynamic impact of transfusion ratios on outcomes in severely injured patients: Targeted machine learning analysis of the Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios randomized clinical trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020; 89 (3): 505-513. DOI: 10.1097/TA.0000000000002819. PMID: 32520897
64. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018 (1): 585-594. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.585. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30570487; PMCID: PMC6324877.
65. Semple J.W., Rebetz J., Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019; 133 (17): 1840-1853. DOI: 10.1182/blood-2018-10-860809. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30808638.
66. Humbrech C., Kientz D., Gachet C. Platelet transfusion: Current challenges. *Transfus Clin Biol*. 2018; 25 (3): 151-164. DOI: 10.1016/j.tracbi.2018.06.004. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30037501.
67. Subramanian M., Kaplan L.J., Cannon J.W. Thromboelastography-Guided Resuscitation of the Trauma Patient. *JAMA Surg*. 2019; 154 (12): 1152-1153. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.3136. PMID: 31596452.
68. Schmidt A.E., Israel A.K., Refaai M.A. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *Am J Clin Pathol*. 2019; 152 (4): 407-422. DOI: 10.1093/ajcp/aqz074. PMID: 31263903.
69. Marchili M.R., Santoro E., Marchesi A., Bianchi S., Rotondi Aufiero L., Villani A. Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines. *Ital J Pediatr*. 2018; 44 (1): 36. DOI: 10.1186/s13052-018-0474-0. PMID: 29540231; PMCID: PMC5853086.
70. Slade I.R., Samet R.E. Regional Anesthesia and Analgesia for Acute Trauma Patients. *Anesthesiol Clin*. 2018; 36 (3): 431-454. DOI: 10.1016/j.anclin.2018.04.004. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30092939.
71. Hamrick K.L., Beyer C.A., Lee J.A., Cocanour C.S., Duby J.J. Multimodal Analgesia and Opioid Use in Critically Ill Trauma Patients. *J Am Coll Surg*. 2019; 228 (5): 769-775.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.01.020. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797081.
72. Häske D., Böttiger B.W., Bouillon B., Fischer M., Gaier G., Gliwitsky B., Helm M., Hilbert-Carius P., Hossfeld B., Schempff B., Wafaisade A., Bernhard M. Analgesie bei Traumapatienten in der Notfallmedizin [Analgesia for trauma patients in emergency medicine]. *Anaesthesist*. 2020; 69 (2): 137-148. German. DOI: 10.1007/s00101-020-00735-4. PMID: 32002561.
73. Maschmann C., Jeppesen E., Rubin M.A., Barfod C. New clinical guidelines on the spinal stabilisation of adult trauma patients — consensus and evidence based. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019; 27 (1): 77. DOI: 10.1186/s13049-019-0655-x. PMID: 31426850; PMCID: PMC6700785.
74. Rothberg D.L., Makarewicz C.A. Fat Embolism and Fat Embolism Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019; 27 (8): e346-e355. DOI: 10.5435/JAAOS-D-17-00571. PMID: 30958807.
75. Mattu A. Damage Control: Advances in Trauma Resuscitation. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36 (1): xv-xvi. DOI: 10.1016/j.emc.2017.10.002. PMID: 29132584.
76. Benz D., Balogh Z.J. Damage control surgery: current state and future directions. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23 (6): 491-497. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000465. PMID: 29035926.
77. Jung K., Kim I., Park S.K., Cho H., Park C.Y., Yun J.H., Kim O.H., Park J.O., Lee K.J., Hong K.J., Yoon H.D., Park J.M., Kim S., Sung H.K., Choi J., Kim Y. Preventable Trauma Death Rate after Establishing a National Trauma System in Korea. *J Korean Med Sci*. 2019; 34 (8): e65. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e65. PMID: 30833882; PMCID: PMC6393760
78. Kim M., Cho H. Damage control strategy in bleeding trauma patients. *Acute Crit Care*. 2020; 35 (4): 237-241. DOI: 10.4266/acc.2020.00941. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33423438; PMCID: PMC7808849.
79. Tisherman S.A., Stein D.M. ICU Management of Trauma Patients. *Crit Care Med*. 2018; 46 (12): 1991-1997. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003407. PMID: 30199391.
80. Eastridge B.J., Holcomb J.B., Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion*. 2019; 59 (S2): 1423-1428. DOI: 10.1111/trf.15161. PMID: 30980749.
60. Roberts I., Shakur H., Coats T., Hunt B., Balogun E., Barnettson L., Cook L., Kawahara T., Perel P., Prieto-Merino D., Ramos M., Cairns J., Guerriero C. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess*. 2013; 17 (10): 1-79. DOI: 10.3310/hta17100. PMID: 23477634; PMCID: PMC4780956.
61. Gueraldo E., Medina A., Mata M.I., Galvan J.M., Bertrand M.L. Protocols for massive blood transfusion: when and why, and potential complications. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016; 42 (3): 283-95. DOI: 10.1007/s00068-015-0612-y. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26650716.
62. Meneses E., Boneva D., McKenney M., Elkbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (12): 2661-2666. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07.041. Epub 2020 Jul 22. PMID: 33071074
63. Nguyen M., Pirracchio R., Kornblith L.Z., Callcut R., Fox E.E., Wade C.E., Schreiber M., Holcomb J.B., Coyle J., Cohen M., Hubbard A. Dynamic impact of transfusion ratios on outcomes in severely injured patients: Targeted machine learning analysis of the Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios randomized clinical trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020; 89 (3): 505-513. DOI: 10.1097/TA.0000000000002819. PMID: 32520897
64. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018 (1): 585-594. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.585. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30570487; PMCID: PMC6324877.
65. Semple J.W., Rebetz J., Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019; 133 (17): 1840-1853. DOI: 10.1182/blood-2018-10-860809. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30808638.
66. Humbrech C., Kientz D., Gachet C. Platelet transfusion: Current challenges. *Transfus Clin Biol*. 2018; 25 (3): 151-164. DOI: 10.1016/j.tracbi.2018.06.004. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30037501.
67. Subramanian M., Kaplan L.J., Cannon J.W. Thromboelastography-Guided Resuscitation of the Trauma Patient. *JAMA Surg*. 2019; 154 (12): 1152-1153. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.3136. PMID: 31596452.
68. Schmidt A.E., Israel A.K., Refaai M.A. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *Am J Clin Pathol*. 2019; 152 (4): 407-422. DOI: 10.1093/ajcp/aqz074. PMID: 31263903.
69. Marchili M.R., Santoro E., Marchesi A., Bianchi S., Rotondi Aufiero L., Villani A. Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines. *Ital J Pediatr*. 2018; 44 (1): 36. DOI: 10.1186/s13052-018-0474-0. PMID: 29540231; PMCID: PMC5853086.
70. Slade I.R., Samet R.E. Regional Anesthesia and Analgesia for Acute Trauma Patients. *Anesthesiol Clin*. 2018; 36 (3): 431-454. DOI: 10.1016/j.anclin.2018.04.004. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30092939.
71. Hamrick K.L., Beyer C.A., Lee J.A., Cocanour C.S., Duby J.J. Multimodal Analgesia and Opioid Use in Critically Ill Trauma Patients. *J Am Coll Surg*. 2019; 228 (5): 769-775.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.01.020. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797081.
72. Häske D., Böttiger B.W., Bouillon B., Fischer M., Gaier G., Gliwitsky B., Helm M., Hilbert-Carius P., Hossfeld B., Schempff B., Wafaisade A., Bernhard M. Analgesie bei Traumapatienten in der Notfallmedizin [Analgesia for trauma patients in emergency medicine]. *Anaesthesist*. 2020; 69 (2): 137-148. German. DOI: 10.1007/s00101-020-00735-4. PMID: 32002561.
73. Maschmann C., Jeppesen E., Rubin M.A., Barfod C. New clinical guidelines on the spinal stabilisation of adult trauma patients — consensus and evidence based. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019; 27 (1): 77. DOI: 10.1186/s13049-019-0655-x. PMID: 31426850; PMCID: PMC6700785.
74. Rothberg D.L., Makarewicz C.A. Fat Embolism and Fat Embolism Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019; 27 (8): e346-e355. DOI: 10.5435/JAAOS-D-17-00571. PMID: 30958807.
75. Mattu A. Damage Control: Advances in Trauma Resuscitation. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36 (1): xv-xvi. DOI: 10.1016/j.emc.2017.10.002. PMID: 29132584.
76. Benz D., Balogh Z.J. Damage control surgery: current state and future directions. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23 (6): 491-497. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000465. PMID: 29035926.
77. Jung K., Kim I., Park S.K., Cho H., Park C.Y., Yun J.H., Kim O.H., Park J.O., Lee K.J., Hong K.J., Yoon H.D., Park J.M., Kim S., Sung H.K., Choi J., Kim Y. Preventable Trauma Death Rate after Establishing a National Trauma System in Korea. *J Korean Med Sci*. 2019; 34 (8): e65. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e65. PMID: 30833882; PMCID: PMC6393760
78. Kim M., Cho H. Damage control strategy in bleeding trauma patients. *Acute Crit Care*. 2020; 35 (4): 237-241. DOI: 10.4266/acc.2020.00941. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33423438; PMCID: PMC7808849.
79. Tisherman S.A., Stein D.M. ICU Management of Trauma Patients. *Crit Care Med*. 2018; 46 (12): 1991-1997. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003407. PMID: 30199391.
80. Eastridge B.J., Holcomb J.B., Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion*. 2019; 59 (S2): 1423-1428. DOI: 10.1111/trf.15161. PMID: 30980749.

Received 02.03.21

Поступила 02.03.21



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

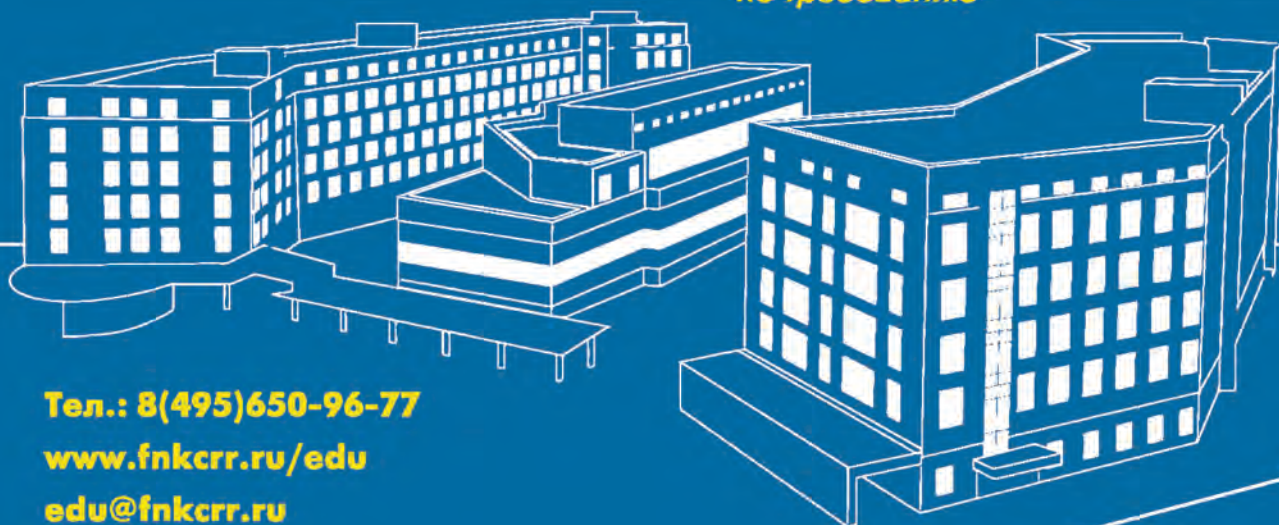
Симуляционный центр ФНКЦ РР

Лаборатория перспективных симуляционных технологий

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

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

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



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



XXIII Всероссийская конференция
с международным участием

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

12-13 ноября 2021 | Москва |  ONLINE



Федеральный
научно-клинический центр
реаниматологии
и реабилитологии

Организаторы

- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)
- Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР
- Федерация анестезиологов и реаниматологов
- Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Российского университета дружбы народов
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова
- Общество по изучению шока (Россия)
- Национальный совет по реанимации
- Ассоциация анестезиологов и реаниматологов Узбекистана

Тематики конференции

- острая дыхательная недостаточность. ИВЛ, внелегочная оксигенация;
- острые расстройства гемодинамики, вспомогательное кровообращение;
- структурно-функциональные изменения ЦНС при критических состояниях;
- инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис;
- экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии;
- проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии;
- механизмы развития критических состояний;
- травма, кровопотеря, шок;
- анестезиология-реаниматология в специализированных областях (педиатрия, акушерство-гинекология, сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия и др.);
- экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии;
- генетические и молекулярные механизмы критических состояний;
- образовательные технологии в анестезиологии-реаниматологии;
- ранняя реабилитация в реаниматологии.

criticalconf.ru