



ВОЕННАЯ И ТАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, МЕДИЦИНА НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



2021
№1 (1)

<https://mtmem.ru/index.php/journal>



Министерство здравоохранения
и социального развития
Республики Южная Осетия
и
Министерство обороны
Республики Южная Осетия



Министерство здравоохранения и социального развития
Республики Южная Осетия
Министерство обороны Республики Южная Осетия

Научно-практический журнал

**«Военная и тактическая медицина,
медицина неотложных состояний»**

Scientific practical journal

**«Military and tactical medicine,
emergency medicine»**

№1 (1), 2021
Основан в 2021

«Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний»

ISSN -на этапе регистрации

Ответственный секретарь

Чочиева М. В. - (Цхинвал, РЮО)

Колесникова Н. А. - (Донецк, ДНР)

Редактирование и корректура - Колесникова Н.А.

Основатель - Министерство здравоохранения и социальной политики РЮО и Министерство обороны РЮО.

Свидетельство о регистрации СМИ РЮО №38 (20 августа 2021 г.)

Основание издательства: 06 августа 2021

Периодичность издания; 4 раза в год

Ответственность за содержание и орфографию статей несут авторы. редакция не несёт ответственности за достоверность фактов, имен и другой информации, использованных в публикациях. перепечатка или иное воспроизведение в любой форме полностью или частично статей, иллюстраций, или других материалов разрешено только с предварительного письменного согласия редакции с обязательной ссылкой на источник. материалы публикуются на языке оригинала.

Подписано в печать 13.10.2021

Формат 60x84/8

Гарнитура Roboto

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Заказ № 1 Издательский номер 1

Полиграфическое производственное объединение Республики Южная Осетия, РЮО, г.Цхинвал, ул.Путина 5.
телефон:(+995344)454225

Свидетельство о регистрации серия 98 №000123 Издательский номер 1.

Издатель: Колесников Андрей Николаевич

Адрес издателя: Республика Южная Осетия, г. Цхинвал, ул. Сталина, 27

Главный редактор:

Колесников Андрей Николаевич

Заместители главного редактора

Лобанов Г.В. (Донецк, ДНР)

Наниев С.О. (Цхинвал, РЮО)

Гассеев И.А. (Цхинвал, РЮО)

Редакционная коллегия:

Чочиева А.Р. (Цхинвал, РЮО)

Плиев А.М. (Цхинвал, РЮО)

Алборов А.Н. (Цхинвал, РЮО)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ, РФ)

Тотиков В.З. (Владикавказ, РФ)

Редакционный совет:

Абазова И.С. (Нальчик, РФ)

Беслекоев У.С. (Владикавказ, РФ)

Городник Г.А. (Донецк, ДНР)

Ивченко А.В. (Луганск, ЛНР)

Кирпичев И.В. (Иваново, РФ)

Коктышев И.В. (Донецк, ДНР)

Кувшинов Д.Ю. (Кемерово, РФ)

Лебедева Е.А. (Ростов- на-дону, РФ)

Лубнин А.Ю. (Москва, РФ)

Луцкий И.С. (Донецк, ДНР)

Обедин А.Н. (Ставрополь, РФ)

Осканова М.Ю. (Магас, РФ)

Тарасов А.Н. (Астрахань, РФ)

Тотчиев Г.Ф. (Москва, РФ)



Дорогие друзья,

приветствую редакторскую коллегию, авторов и читателей научно-практического журнала «Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний», адресованного широкому кругу учёных специалистов сферы военного и гражданского здравоохранения. Уверен, журнал внесёт вклад в развитие научной мысли в области медицины Республики Южная Осетия, став конкурентным ресурсом, где будут публиковаться работы югоосетинских и иностранных учёных, став эффективной площадкой для обмена научными изысканиями.

В целом издание станет дополнительным источником знаний, повысит профессиональный уровень медицинских работников Республики Южная Осетия.

Желаю коллективу журнала больших успехов.

Президент РЮО А.И. Бибилов



Министерством обороны РЮО совместно с коллегами из Министерства здравоохранения и социального развития РЮО реализовали совместный проект - научно-практический журнал «Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний».

Югоосетинские военнослужащие впервые получили возможность обмена достижениями в военной науке на своей собственной площадке.

Хочу пожелать успехов коллективу редакторов и выражаю надежду, что сотрудничество будет интересным и результативным, укрепит обороноспособность Республики.

Генерал-лейтенант Гассеев И.А.



Министерство здравоохранения и социального развития РЮО представляет совместный проект с Министерством обороны РЮО - научно-практическое специализированное издание для ученых в области военной и гражданской медицины - «Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний». Высоквалифицированные учёные внесут свой вклад в развитие отечественной медицины.

Выражаю надежду на эффективное сотрудничество ведомств, редакторской коллгии и авторов.

Министр здравоохранения и социального развития РЮО. С.О.Наниев

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Дорогие друзья! Коллеги!

Рождение нового журнала, его презентация – это всегда большой праздник для всего медицинского сообщества!

«Оценивай прожитый день не по собранному урожаю, а по посеянному семенам» (Роберт Льюис Стивенсон). Сегодня мы «засаеваем» новое поле знаний, знаний много не бывает.

Более того, в нашем случае – это огромное достижение для всех медиков Южной Осетии и всего Северного Кавказа, коллег с юга России, Донецка и Луганска!

Почему такое название? Какая будет направленность? Будет, безусловно, зависеть от Вас, от авторов, от конъюнктуры момента.

Но основная идея, заложенная организаторами журнала и редакционным советом, направлена на углубление знаний по тактической и военной медицине, с выделением особенностей для каждого региона, для каждой специальности, с обсуждением и внедрением полученного бесценного опыта.

Друзья! За работу или «к бою», как говорят наши коллеги!

С уважением!

Ваш Андрей Колесников.

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ, В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНЫХ КОНФЛИКТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОМОЩЬ В БОЛЬНИЦАХ, ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ В ЗОНЕ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ..... 2 Колесников А.Н., Плиев А.М., Слепушкин В.Д.	СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛЫМИ ВНУТРИСУСТАВНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ДИСТАЛЬНОГО МЕТАЭПИФИЗА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... 63 Якимов Л.А., Слиянков Л.Ю., Кащеев А. А., Симонян А. Г, Наниев С.О.
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИТРАВМЫ. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ТАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ..... 21 Лобанов Г.В.	НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).. 79 Скоробогатый Р.В.
COVID-19: КАК СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС КОМПЕНСИРУЕТ ИНДЕКС ОКСИГЕНАЦИИ И ДРУГИЕ ВОПРОСЫ БЕЗ ОТВЕТОВ (ЧАСТЬ 1)..... 28 Кучеренко Е.А., Чернышова Е.А., Кварацхелия Л.Г.	ТРАВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ..... 90 Гридасова Е.И.
ВЛИЯНИЕ НЕБУЛИЗИРОВАННОГО ЛИДОКАИНА НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ АЛЬВЕОЛОКАПИЛЛЯРНОЙ МЕМБРАНЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВЕНТИЛЯТОР-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ У КРЫС..... 45 Решетняк Н. А.	ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... 106 Кузнецов О.Г., Кучеренко Е.А., Непомнящий Н.В.
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАБОТЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ И ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМУ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ..... 55 Кварацхелия Л.Г., Колесникова В.В., Матиева Л.М.	ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ЛИСТЕРИОЗНОГО МЕНИНГИТА НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У РЕБЕНКА..... 121 Поляхова Ю.Н.
	ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА Хасуева А.У., Слепушкин В.Д..... 129

УДК 616-001.3

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ, В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНЫХ КОНФЛИКТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОМОЩЬ В БОЛЬНИЦАХ, ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ В ЗОНЕ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

Колесников А.Н., Плиев А.М., Слепушкин В.Д.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г.Донецк, ДНР

Республиканский многопрофильный медицинский центр, г.Цхинвал, РЮО
Северо-Осетинская государственная медицинская академия (г.Владикавказ, РФ)

Резюме. В проведенном открытом, рандомизированном, многоцентровом, ретроспективном исследовании, достигнута цель в виде снижения рисков и шансов летальности у пострадавших, в условиях локальных конфликтов, получающих помощь в больницах, функционирующих в зоне боевых действий, за счет усовершенствования методов диагностики шока при различных видах травматического повреждения и тактики анестезиолого-реанимационной помощи на этапах сортировки и оказания помощи.

Ключевые слова: триаж, анестезиология, интенсивная терапия, транспортировка

DEVELOPMENT OF ALGORITHMS TO HELP VICTIMS IN CONDITIONS OF LOCAL CONFLICTS RECEIVING HELP IN HOSPITALS OPERATING IN THE COMBAT ZONE

Kolesnikov A.N., Pliev A.M., Slepushkin V.D.

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky», Donetsk, DPR
Republican Multidisciplinary Medical Center, Tskhinvali, Republic of South Ossetia
North Ossetian State Medical Academy (Vladikavkaz, RF)

Abstract. In an open, randomized, multicenter, retrospective study, the goal was achieved in the form of reducing the risks and chances of mortality in victims, in local conflicts, receiving assistance in hospitals operating in the war zone, by improving methods for diagnosing shock in various types of traumatic injury and tactics of anesthetic and resuscitation care at the stages of triage and care.

Key words: triage, anesthesiology, intensive care, transportation.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Понятие (определение) – «ограниченные силы и средства» не подразумевает в себе не оказание помощи или отсутствие возможности, а применимо для военного времени, зоны локального террористического акта, военного конфликта или массового чрезвычайного происшествия, когда важно определить группу, которой не повредит отсутствие ИТ и доставка неспециализированным транспортом, и группу, которую нельзя транспортировать из-за риска смерти и необходимо оказать помощь немедленно, с учетом дальности (времени) транспортировки – что и являлось целью исследования [1]. Дополнительную сложность исследования представляло то, что возможности

больницы, функционирующей в зоне боевых действий, отличались от возможностей многопрофильной больницы. Оптимально использовать ограниченные возможности больницы с достижением максимального снижения шансов и рисков летального исхода у пострадавших являлось основным условием при разработке тактики интенсивной терапии [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая часть исследования проведена на основании изучения и ретроспективного анализа 1143 историй болезни пострадавших во время локальных военных конфликтов в г. Беслане 2002-2004 гг., в г. Цхинвале 1991-2008 г. и тактике оказания помощи в ДНР 2014-2018 гг. [3, 4].

В проводимом исследовании оценивались показатели пострадавших, полученные при первичном осмотре на месте сортировки (точка 1 – исходные витальные данные) и при поступлении в ЛПУ (точка 2 – летальность) (I этап): – больницу, функционирующую в зоне боевых действий (г. Цхинвал, Республика Южная Осетия) [5]; – полноценно функционирующую больницу (г. Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания). Основным отличием пострадавших в группах, взятых для анализа было то, что у пострадавших из Беслана, доставленных в клинику СОГМА г. Владикавказа достоверно меньше было пациентов, которым не проводилась ИТ (6,4% против 72,6%), что отразилось на летальности в группах (1,2% – Беслан и 13,7% – Цхинвал) (решение 1 задачи исследования). Показатели основных индексов показали различие между группами в которых проводилась ИТ и не проводилась. Однако эти данные не давали ответы на вопросы исследования по поиску предикторов летальности и разработки критериев транспортабельности и адекватности проведения ИТ в больницах, функционирующих в зоне боевых действий. Более того, сравнение конфликтов в Беслане, Цхинвале, ДНР по оказанию помощи и маршрутам транспортировки, на наш взгляд, было не корректным (неэтичным), тем более качество оказания помощи в ЛПУ, функционирующих в зоне боевых действий.

По данным обзора литературы, на современном этапе быстрота, неинвазивность и простота расчета являются главным требованием для применения в условиях локальных военных конфликтов и чрезвычайных происшествий [6]. Таким требованием удовлетворяют: систолическое АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), показатель шкалы ком Глазго, вводимая поправка на возраст, и различные шкалы, использующие эти показатели (шоковый индекс (ШИ) – ЧСС/сАД, реверсивный (обратный) шоковый индекс (рШИ) – сАД/ЧСС, ШИхВ – это шоковый индекс умноженный на возраст;

обратный шоковый индекс деленный на возраст пациента – рШИ/В, ШИ/ШКГ – это шоковый индекс деленный на значение шкалы ком Глазго; шоковый индекс с учетом возрастного компонента и ШКГ – ШИхВ/ШКГ; рШИхШКГ–рШИ умноженный на ШКГ; рШИхШКГ деленный на возраст – рШИхШКГ/В) [7, 8].

Кроме того, на основе существующей идеи, мы усовершенствовали шкалу оценки тяжести состояния и транспортабельности: MGAP, которая включает в себя умножение следующих параметров: Mechanism – механизм травмы; Glasgow coma scale – шкала ком Глазго; Age – возраст; Pressure – систолическое АД, и представлена произведением четырех множителей: $MGAP = \text{мех-м травмы} (0,01) * \text{ШКГ (баллы от 3 до 15)} * \text{возраст (годы)} * \text{систАД (мм рт.ст.)}$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном диссертационном исследовании представлены пути решения актуальной задачи современной анестезиологии и реаниматологии – улучшении результатов лечения пациентов в больницах, функционирующих в непосредственной зоне боевых действий, связанной с выявленной проблемой «недосортировки». Разработана и внедрена тактика интенсивной терапии пострадавшим, включающая в себя необходимый объем оказания помощи, очередность транспортировки, направление транспортировки, условия транспортировки. Выявлены основные предикторы развития шока у пострадавших с различной локализацией поражения, с разработкой показаний к трансфузионной и инфузионной терапии на основании выявленных целевых показателей, характеризующих благоприятный исход и транспортабельность пациентов.

С учетом важности «золотого часа» при проведении ИТ, для анализа были выбраны данные именно при поступлении в больницы, функционирующие в зоне боевых действий (имеющие ограниченные ресурсы оказания помощи) до доставки

в многопрофильное ЛПУ, с целью выделения особенностей критериев транспортировки, маршрутизации (длительности/дальности возможной транспортировки) и основных принципов сортировки и ИТ, что характеризовало в целом тактику интенсивной терапии у пострадавших. Уже имеющиеся ретроспективные данные из г. Владикавказ, позволили менять тактику ИТ при оказании помощи пострадавшим в г. Цхинвале и ДНР, поэтому исследование было частично проспективным. Однако глубокий статистический анализ сделан только сейчас.

Для получения статистически достоверных показателей, данные из клиник г. Цхинвал и г. Владикавказ были объединены (II этап).

Основную массу пациентов в данном исследовании составляли мужчины (68,3%), в возрасте 18-38 лет (73,8%), гражданские (мирные) жители (75,7%), со временем доставки в клиники до 3 часов (85,2%) с превалированием пулевых ранений (63,3%) с общей летальностью 10,8%. В общей выборке обращало на себя внимание то, что процент пострадавших, которым проводили терапию и не проводили ИТ разделился примерно поровну (42,7 против 57,3%), равно как и доставка специализированным или попутным транспортом (40,3 против 59,7%). При обработке общего массива данных не было выявлено достоверных отличий в летальности, связанных с возрастом: 18-38 лет – 12,9%, 39-48 лет – 9,84% и 49-58 лет – 11,02%. Характер современного поражающего оружия, применяемого террористами (как показала практика контртеррористических операций, войны в Южной Осетии, ДНР и ЛНР) подразумевает большее использование мин и снарядов, с максимальным нанесением осколочных и взрывных травм. Так, в общем массиве данных, травмы связанные с минно-взрывным характером имели наибольшую летальность, которая составляла 22,9%, осколочные и пулевые травмы – 10,9% и сочетанные, множественные (комбинированные) – 9,8%. При этом, также не

было выявлено достоверных различий в показателях между группами по характеру травмы. Впечатляющие данные продемонстрировали показатели, указывающие на время транспортировки. Так, при транспортировке длительностью (дальностью) более 5 часов от момента получения травмы летальность составила 57%, от 3 до 5 часов – 42,7% и до 3 часов – 6,9%. Именно в этой группе данных наглядно видна и роль ИТ, которая снижает летальность, даже в группе более 5 часов на 52,2%, от 3 до 5 часов на 52% и до 3 часов на 16,9%. Вид транспортного средства оказывал незначительное влияние на показатели летальности, увеличивая ее при доставке несанитарным транспортом (попутный, «на броне» и др.) на 5,4%. Принципиальным отличием являлось то, что при доставке санитарным транспортом ИТ не проводилась только в 1,7% случаев, тогда как несанитарным транспортом – в 94,8% случаев. То есть, либо ИТ не проводилась совсем, либо проводилась до отправки, обуславливая задержку транспортировки. Оценка пострадавших по полу и контингенту, носило описательный характер, и не дало достоверных отличий, как в показателях летальности между группами (мужчины 11,5%, женщины 7,02% и военнослужащие – 13,3%), так и по основным показателям, взятым в исследование (решение 2 задачи исследования). Учитывая, что в нашем исследовании участвовали пациенты, объединенные термином «политравма», то обязательная оценка по этим шкалам была необходима. К сожалению, на момент проведения исследования, модифицированная военная шкала ISS (MAIS), еще не была внедрена. Мы проводили оценку по шкалам, вначале разделив пострадавших по характеру ранения. При пулевом ранении, в группе выживших, оценка по шкале AIS составляла $4,1 \pm 0,1$, ISS $14,2 \pm 0,5$, в группе умерших AIS $4,5 \pm 0,3$, ISS $16,8 \pm 1,1$ – без статистической разницы. При минно-взрывной травме в группе выживших оценка по шкале AIS составляла $5,2 \pm 0,3$, ISS $17,9 \pm 1,1$, в группе умерших AIS $6,5 \pm 0,7$, ISS $23,2 \pm 2,3$ – со статистической разницей как между

собой, так и с предыдущей группой. В группе «других ранений» в группе выживших оценка по шкале AIS составляла $3,7 \pm 0,2$, ISS $12,4 \pm 1,1$, в группе умерших AIS $2,3 \pm 0,3$, ISS $7,8 \pm 1,2$ – со статистической разницей. Обращало на себя внимание несоответствие в оценке по шкалам с их трактовкой. Так в группе с пулевыми и прочими ранениями умерли пациенты, которые оценивались как легкие, а в группе с минно-взрывной травмой – как пограничные (стабильные). При общей оценке летальности во всех группах мы получили также несоответствие, когда в группе умерших пациентов оценка по шкалам AIS составляла $4,9 \pm 0,3$, ISS $18,0 \pm 1,1$, а в группе выживших – AIS $4,3 \pm 0,1$, ISS $14,7 \pm 0,4$, что соответствовало легким травмам. Таким образом, было сделано два предварительных вывода: во-первых, оценка по шкалам AIS и ISS не обладает прогностической ценностью, а во-вторых, причиной летальности в группах пациентов были другие причины, которые предстояло выяснить. Оценка же по шкалам AIS и ISS, имеет описательный характер и может быть использована для иллюстрации количества повреждений у пациентов с различной локализацией. Так, у пациентов с травмой (ранением) конечностей оценка по шкалам AIS и ISS составляет AIS $3,2 \pm 0,1$, ISS $9,3 \pm 0,5$; у пациентов с травмой (ранением) брюшной полости [9, 10, 11]: AIS $4,8 \pm 0,2$, ISS $18,7 \pm 0,9$; у пациентов с травмой (ранением) грудной клетки: AIS $4,6 \pm 0,3$, ISS $16,5 \pm 1,2$; у пациентов с травмой (ранением) головы: AIS $3,9 \pm 0,1$, ISS $14,9 \pm 0,6$; у пациентов с сочетанными травмами: AIS $5,5 \pm 0,2$, ISS $19,2 \pm 0,9$.

Были выявлены различия в летальности у групп пострадавших, анализируемых по принципу: все травмы (ранения) – 10,8%, травмы (ранения) брюшной полости – 5,8%; травмы (ранения) грудной клетки (полости) – 14,8%; травмы (ранения) головы – 18,4%; травмы (ранения) конечностей – 2,9% и сочетанные (комбинированные) травмы (ранения) – 18,3%. Полученные данные позволили присвоить данным группам цвета, принятые при медицинской сортировке,

для оценки очередности оказания помощи и транспортировке – первичная сортировка на пункте оказания помощи.

Одной из проблем оказания помощи во время военных конфликтов, как было выявлено из обзора литературы и первичного анализа материала, является проблема недосортировки, что затрудняет оказание помощи пациентам.

Так, в нашем исследовании, первичная сортировка на месте происшествия (поле боя) осуществлялась по стандартным системам сортировки ВПХ – Сорт и S.T.A.R.T, SIEVE, SORT, SALT, принятым как в России, так и во всем мире – доврачебный этап [12]. Во время которых, пациентам присваивается приоритет или цвет оказания помощи на месте событий, что сводится к оценке массивности кровопотери, стандартной схеме сердечно-легочной реанимации, согреванию, оценке симптома «белого пятна» (MARCH) и транспортировке на пункт оказания помощи.

Наш этап исследования касался, уже именно врачебной, специализированной помощи в больнице, функционирующей в зоне боевых действий с определением приоритетов. В отличие от существующих протоколов (например, CRAMS и др.), с целью решения проблемы «недосортировки» разработана система двойного цветового обозначения [3, 4]. Общепринятые цвета обозначают: группа приоритета I или «Красная группа» – пострадавшие в критическом состоянии, с тяжелыми повреждениями, требующими безотлагательной медицинской помощи в течение минут (60 минут – «золотой час» для доставки таких пострадавших в ближайшее медицинское учреждение); группа приоритета II или «Желтая группа» – пострадавшие с серьезными повреждениями, которые не подвергают риску жизнь, конечности или зрение и состояние которых не ухудшится в течение нескольких часов; группа приоритета III или «Зеленая группа» – пострадавшие с незначительными повреждениями и нарушениями, ухудшение состояния которых

маловероятно и группа приоритета IV или «Чёрная группа» – погибшие, или умирающие, получившие несовместимые с жизнью повреждения. Помощь таким пострадавшим не оказывается вообще либо имеет обезболивающий и смягчающий характер и оказывается в последнюю очередь.

Категорирование слишком большого количества жертв в «Красную группу» (чрезмерная сортировка) может привести к «распылению» медицинских ресурсов людям, которые не так сильно нуждаются в этом, пропуская (или задерживая оказание помощи) тяжело раненым [13, 14]. В проводимом исследовании примером такой группы являлись пациенты, анализируемые как «все ранения/травмы» – когда большинство из них вошли в «красную группу», что привело к необоснованной задержке транспортировки и оказанию помощи. Более того, имеет значение и направление транспортировки, которое может изменяться для пациентов с травмой грудной клетки и головы, когда требуется специализированная помощь.

Проведение аналитического статистического исследования позволило выделить и рекомендовать для использования этап первичной сортировки, с присвоением «цветов сортировки» пациентам по данным ретроспективной оценки летальности (табл. 1-3):

- травмы (ранения) головы – «Красный код» (табл.1);
- сочетанные (комбинированные) травмы (ранения) – «Красный код» (табл.1);
- травмы (ранения) грудной клетки (полости) – «Красный код» (табл.1);
- травмы (ранения) брюшной полости – «Желтый код» (табл.2);
- травмы (ранения) конечностей – «Зеленый код» (табл.3)
- и все травмы (ранения) – без цвета, проведение стандартной сортировки.

Правильная сортировка, быстрая диагностика кровотечения (развития шока) и транспортировка являются главным

трендом в терапии неотложных состояний. Поэтому на следующем этапе исследования мы статистически выявляли ценность используемых показателей для прогнозирования степени тяжести, летальности, в различных условиях: в зависимости от времени транспортировки, наличия специального транспорта, проведения или отсутствия ИТ в выделенных 6-ти группах пациентов.

Следует отметить, что при анализе, такой показатель, как частота дыхания, который имеет значение при первичной сортировке на поле боя [13], не выявил статистической значимости при прогнозировании.

При проведении многофакторного анализа показателей, оценивающих степень тяжести пациентов и степень шока (расчетные показатели) были выявлены показатели, которые являются предикторами летальности, целевые показатели при проведении ИТ, позволяющие предсказать положительный исход при транспортировке, а также дополнительные условия, влияющие на летальность пациентов в различных группах пострадавших.

Проведение статистического анализа, устанавливающего 99% доверительный интервал, позволило выделить показатели для вторичной сортировки пациентов, с присвоением «цветового кода», соответствующего степени тяжести и являющегося показанием / противопоказанием для транспортировки, что в совокупности решало общую выявленную проблему «недосортировки».

Кроме того, в результате проведенного исследования были выявлены и систематизированы дополнительные показатели (табл.4), влияющие на летальность у пациентов в больницах, функционирующих в непосредственной зоне боевых действий, что дополнительно решало проблему «недосортировки».

Невзирая на выявленные особенности и границы показателей для каждого вида травмы, была предпринята

попытка унифицировано оценить ранговость показателей, отсортированных по клиническим проявлениям и расчетным показателям шока (табл.5). Были выявлены клинически значимые пограничные величины, при которых существует необходимость (согласно, протоколов оказания помощи) проводить гемотрансфузию или массивную гемотрансфузию. Выявлены условия, при которых (при каких видах травмы и при каком значении индекса) отсутствует необходимость в проведении гемотрансфузии и/или агрессивной инфузионной терапии [15, 16].

С помощью полученных в исследовании данных методом бинарной логистической регрессии, изучались причинно-следственные связи, и устанавливалась роль прогностических факторов риска на исходы травм у пострадавших во время локальных боевых конфликтов: травма (ранение) (брюшной полости, грудной клетки, головы, конечности и сочетанная травма) [3, 4]. Построение прогностической модели проводили в два этапа. Первый этап – формирование базы данных анамнестических и клинических признаков пострадавших в условиях локальных конфликтов и создание статистической матрицы для последующего расчета регрессионного уравнения. Второй этап – непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей, с целью выбора одной оптимальной. Основной задачей моделирования являлся прогноз исходов травм у пациентов, пострадавших в условиях локальных конфликтов и оценка адекватности проводимой интенсивной терапии с достижением «условий транспортабельности». По сути, такая модель является экспресс-прогнозом, так как строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда исследуемых симптомов и синдромов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и применения специальных дополнительных инструментальных методов исследования. Поэтому, в качестве прогнозируемо-

го показателя-отклика определены исходы у пациентов, пострадавших в зоне локальных конфликтов, с различными видами поражений (голова, брюшной полости, груди, конечностей и при сочетанной травме), в том числе и на фоне проводимой интенсивной терапии («благоприятный исход» – выживаемость пациентов и «неблагоприятный исход» – смерть пациентов). А в качестве признаков, предшествующих исходу травмы, и включаемых в модель как независимые факторы риска (причины), определена совокупность клинических признаков, достоверно связанных с исходами и определяемых у больных на ранних этапах оказания медицинской помощи. Решение задачи логистического регрессионного анализа нами было реализовано с помощью процедуры Logistic Regression Statistica 6.0. По итогам расчетов из нескольких вариантов моделей в окончательную прогностическую модель бинарной логистической регрессии включено 4 признака – фактора риска для развития ранних неблагоприятных исходов при поражении различных органов и систем у пострадавших в зоне военного конфликта, а именно – ШИ*возраст (X1), ШИ (X2), ШИ*Возраст/ШКГ (X3), ШИ/ШКГ (X4).

Анализируя полученные модели, мы можем отметить, что для развития неблагоприятного исхода при травме (ранении) головы наибольшее клиническое значение имеют 4 клинических признака: ШИ*возраст, ШИ, ШИ*Возраст/ШКГ, ШИ/ШКГ; для травмы (ранения) грудной клетки 1 признак: ШИ*Возраст/ШКГ; для травмы (ранения) брюшной полости 1 признак: ШИ/ШКГ; для травмы (ранения) конечностей 1 признак: ШИ/ШКГ и для сочетанной травмы (ранения) 1 признак: ШИ*Возраст/ШКГ. Полученные спецификационные таблицы позволили рассчитать диагностические характеристики для этих моделей, которые представлены в табл. 6. Как видно, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому этими математическими моделями можно

пользоваться как диагностическим тестом для прогнозирования исхода при ранении. Таким образом, решение основной цели исследования резюмировалось созданием

шести алгоритмов тактики оказания медицинской помощи в больницах, функционирующих в зоне боевых действий [3, 4, 15] (рис. 1-6).

Таблица 1

Показатели, являющиеся противопоказанием для транспортировки без ИТ (требуется ИТ не позднее 60 мин) и стабилизации состояния (99% ДИ) – КРАСНАЯ ГРУППА

Показатель	Травма (ранения) брюшной полости	Травма (ранения) головы	Травма (ранения) грудной клетки	Травма (ранения) конечностей	Комбинированная травма	Все ранения /травмы
Сист АД, мм рт. ст.	<67,4	<66,9	<76	<86,6	<66	<62,3
ШКГ, баллы	<9,7	<7,3	<8,7	<12,4	<7,5	<7,2
ШП, ед.	≥ 1,8	≥ 1,96	≥ 1,6	≥ 1,03	≥ 2,1	≥ 2,3
рШП*ШКГ, ед.	<6,8	<6,3	<0	<0	<4,9	<5,2
ШП*возр/ШКГ, ед.	≥ 8,7	≥ 14,3	≥ 9,6	≥ 0	≥ 14,6	≥ 17,06
ШП/ШКГ, ед.	≥ 0,2	≥ 0,4	≥ 0,3	≥ 0	≥ 0,4	≥ 0,45
MGAP, ед.	<208,6	<175,8	<213,2	<0	<175,2	< 159,8

Таблица 2

Целевые показатели (в т.ч. при проведении ИТ), характеризующие безопасность транспортировки (длительностью до 3 – 5 часов) (ДИ 99%) – ЖЕЛТАЯ ГРУППА

Показатель	Травма (ранения) брюшной полости	Травма (ранения) головы	Травма (ранения) грудной клетки	Травма (ранения) конечностей	Комбинированная травма	Все ранения /травмы
ЧСС, уд в мин	<105,2	<99,7	<110,6	<99,2	<111,7	<106,2
ШКГ, в баллах	≥ 12,5	≥ 11,2	≥ 11,7	≥ 12,8	≥ 10,9	≥ 11,9
сАД, мм рт. ст.	≥ 99,5	≥ 101,5	≥ 93,4	≥ 105,7	≥ 92	≥ 97,9
ШП, ед.	<1,09	<1,02	<1,2	<1,07	<1,3	<1,13
рШП, ед.	≥ 0,96	≥ 1,04	≥ 0,8	≥ 1,1	≥ 0,8	≥ 0,95
рШП*ШКГ, ед.	≥ 12	≥ 11,5	≥ 10	≥ 14,9	≥ 9,2	≥ 11,7
рШП*ШКГ/возр, ед.	≥ 0,3	≥ 0,3	≥ 0,3	≥ 0,4	≥ 0,3	≥ 0,3
ШП*возр, ед.	<42	<39,6	<44,7	<37,9	<47,3	<43,8
ШП*возр/ШКГ, ед.	<3,6	<3,9	<4,2	<2,9	<4,7	<3,9
ШП/ШКГ, ед.	<0,09	<0,09	<0,1	<0,08	<0,13	<0,1
MGAP, ед.	≥ 503,1	≥ 450,3	≥ 425,5	≥ 585	≥ 387,6	≥ 470,9

Таблица 3

Границы показателей (в т.ч. при проведении ИТ), характеризующие пациентов, получивших несовместимые с жизнью повреждения (ДИ 99%) ЧЕРНАЯ ГРУППА

Показатель	Травма (ранения) брюшной полости	Травма (ранения) головы	Травма (ранения) грудной клетки	Травма (ранения) конечностей	Комбинированная травма	Все ранения /травмы
ЧСС, уд в мин	≥ 157,7	≥ 143,6	≥ 155,7	≥ 158,5	≥ 139,4	≥ 134,3
ШКГ, в баллах	<4,1	<3,9	<3,5	<4,2	<5,3	<5,6
САД, мм рт. ст.	<37,2	<42,6	<38,9	<37,4	<50,8	<51,2
ППИ, ед.	≥3,7	≥3,2	≥3,4	≥3,7	≥2,9	≥2,8
рППИ, ед.	<0,2	<0,32	<0,2	<0,2	<0,4	<0,4
рППИ*ШКГ, ед.	<0,5	<0,8	<0	<0	<2,6	<2,9
рППИ*ШКГ/ возр, ед.	≥0,001	≥0,07	≥0	≥0	≥0,08	≥0,09
ППИ*возр, ед.	≥145,3	≥125,5	≥149,5	≥138,7	≥117,4	≥109,9
ППИ*возр/ ШКГ, ед.	≥27,4	≥30,9	≥35,05	≥0	≥28,6	≥25,4
ППИ/ШКГ, ед.	≥0,8	≥0,8	≥0,8	≥0	≥0,7	≥0,63
MGAP, ед.	<56,1	<69,3	<50,6	<0	<103,6	<113,4

Таблица 4

Дополнительные показатели, влияющие на летальность у пострадавших

Показатель	Травма (ранения) брюшной полости	Травма (ранения) головы	Травма (ранения) грудной клетки	Травма (ранения) конечностей	Комбинированная травма	Все ранения /травмы
Возраст пациентов	49-58 лет и выше	нет	нет	нет	49-58 лет и выше	нет
Характер травмы	Минно-взрывной увеличивает на 9%	Пулевое увеличивает на 13,7%	Минно-взрывной увеличивает на 11,6%	Минно-взрывной увеличивает на 10,6%	Минно-взрывной увеличивает на 7,1%	Минно-взрывной увеличивает на 13,1%
Транспортировка	несанитарным транспортом повышает на 8,2%	несанитарным транспортом повышает на 12,5%	нет	нет	несанитарным транспортом повышает на 15,4%	несанитарным транспортом повышает на 5,4%
Длительностью	более 5-и часов повышение летальности на 51,4%	Более 3 часов повышение летальности на 21,2%	Более 3 часов повышение летальности на 30-90%	более 5-и часов повышение летальности на 28,2%	Более 3 часов повышение летальности на 68,2%	Более 3 часов повышение летальности на 35 – 130%
ИТ (отсутствует возможность)	повышение летальности на 9%	повышение летальности на 15%	нет	нет	повышение летальности на 15%	Повышение летальности на 27-50%

Таблица 5

Ранговость показателей шока в прогнозировании летальности, вероятности кровотечения, тактики ИТ (протокол массивной гемотрансфузии) (по данным оценки ОШ и клинически значимых пограничных величин)

Вид ранения	Индексы шока и ранговость показателя (ОШ)								
	ШП	ШП* Возр	ШП* возр/ ШКГ	рШП	рШП/ возр	ШП/ ШКГ	рШП/ ШКГ	рШП* ШКГ/ Возр	рШП* ШКГ
Клинически значимые границы	>1,0 ≤ 1,0	>39,46 ≤39,46	>2,63 ≤2,63	≤0,96 >0,96	≤0,025 >0,025	>0,069 ≤0,069	≤0,065 >0,065	≤0,38 > 0,38	≤14,44 >14,44
Травма брюшной полости	1	3	4	1	3	-	2	4	-
ОШ	10,7	4,7	4,4	10,7	4,7	-	7,8	4,4	-
Травма (ранения) головы	1	3	2	1	4	5	7	2	6
ОШ	9,1	7,5	8,3	9,1	7,2	4,9	3,8	8,3	4,6
Травма груди	-	1	2	-	2	-	3	2	-
ОШ	-	4,3	2,3	-	4,3	-	2,2	2,3	-
Травма конечностей	4	5	7	3	6	1	6	8	2
ОШ	6,8	4,6	3,0	6,9	4,5	7,9	3,7	2,9	7,6
Сочетанная травма	2	3	1	2	3	-	4	1	-
ОШ	2,4	2,3	2,6	2,4	2,3	-	1,7	2,6	-
Для всех видов травм	3	5	4	3	5	1	6	4	2
ОШ	5,9	4,7	5,5	5,9	4,7	13,6	2,8	5,5	13,3

Таблица 6

Диагностические характеристики моделей прогнозирования летального исхода при ранениях различной локализации. %

Диагностическая характеристика модели	Локализация ранения				
	голова	грудной полости	брюшной полости	конечности	сочетанное
Диагностическая чувствительность	95,5	92,9	98,6	98,2	88,9
Диагностическая специфичность	95,2	90,0	100,0	80,0	83,3
Диагностическая эффективность	95,3	91,4	99,3	89,1	86,1
Прогностическая ценность отрицательного результата (умереть)	77,8	98,9	100,0	99,7	98,1
Прогностическая ценность положительного результата (выжить)	99,2	56,3	76,9	40,0	43,9

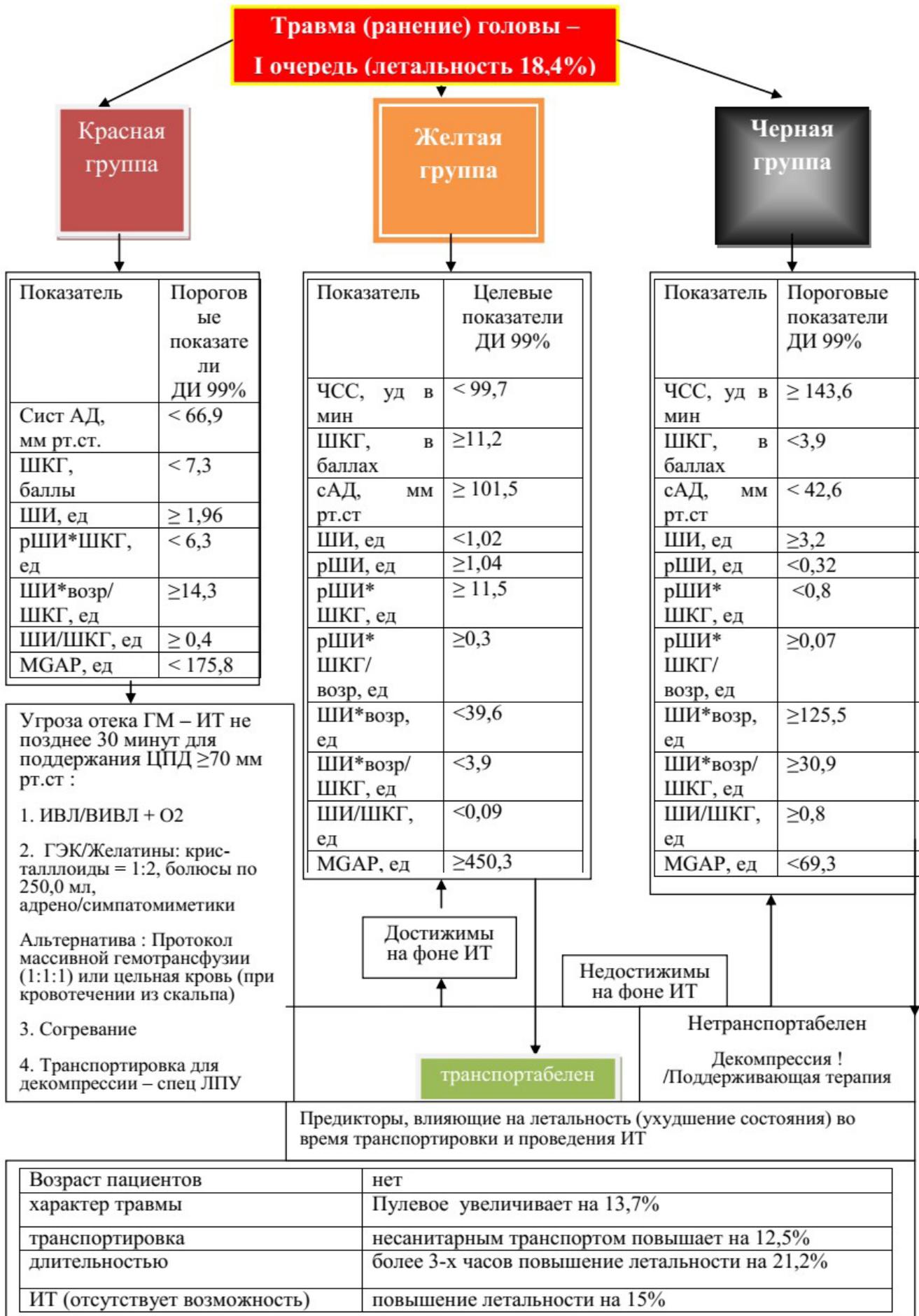


Рис. 1. Алгоритм 1. Тактика оказания медицинской помощи в больницах, функционирующих в зоне боевых действий пострадавшим с травмой (ранением) головы

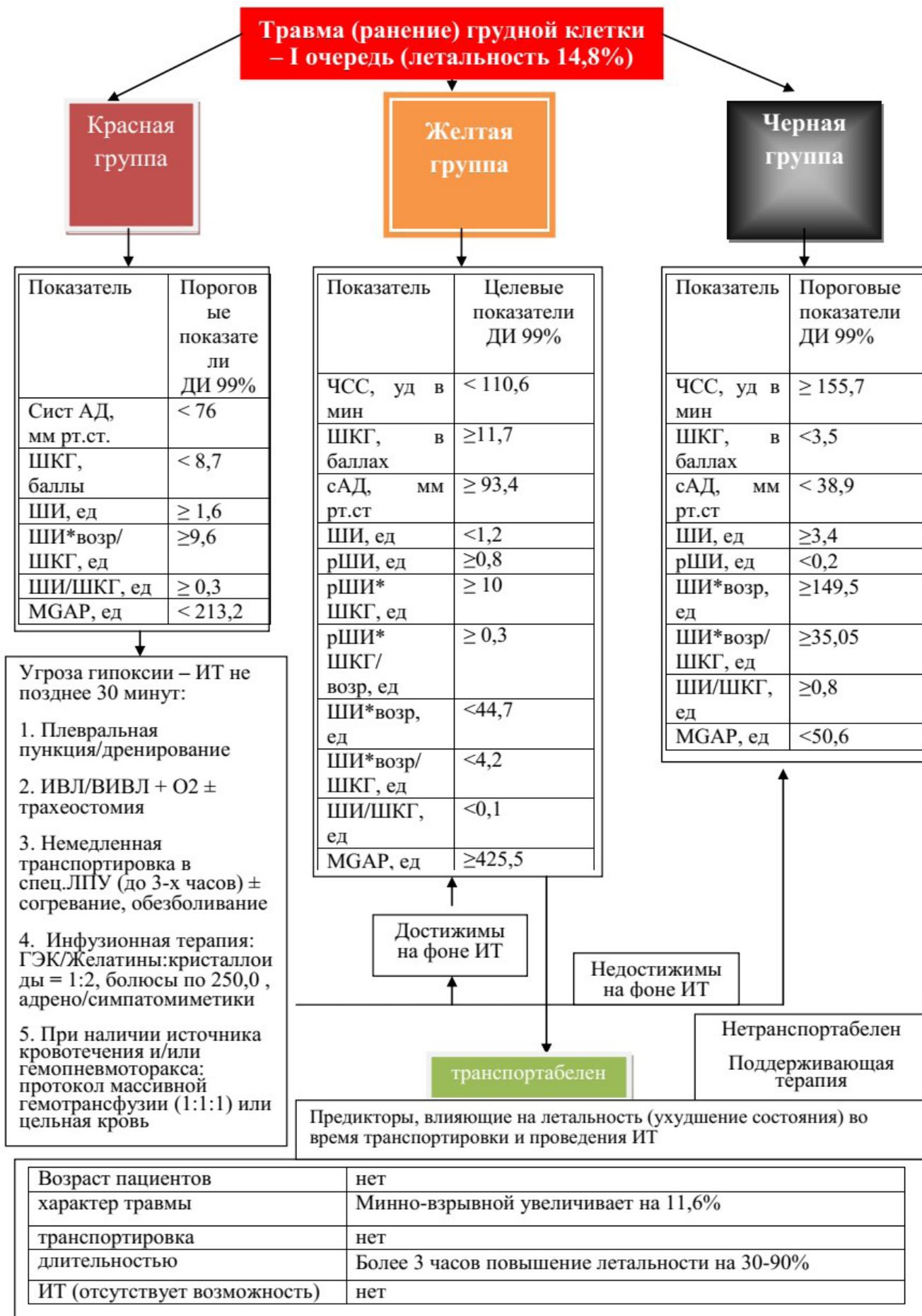


Рис. 2. Алгоритм 2. Тактика оказания медицинской помощи в больницах, функционирующих в зоне боевых действий пострадавшим с травмой (ранением) грудной

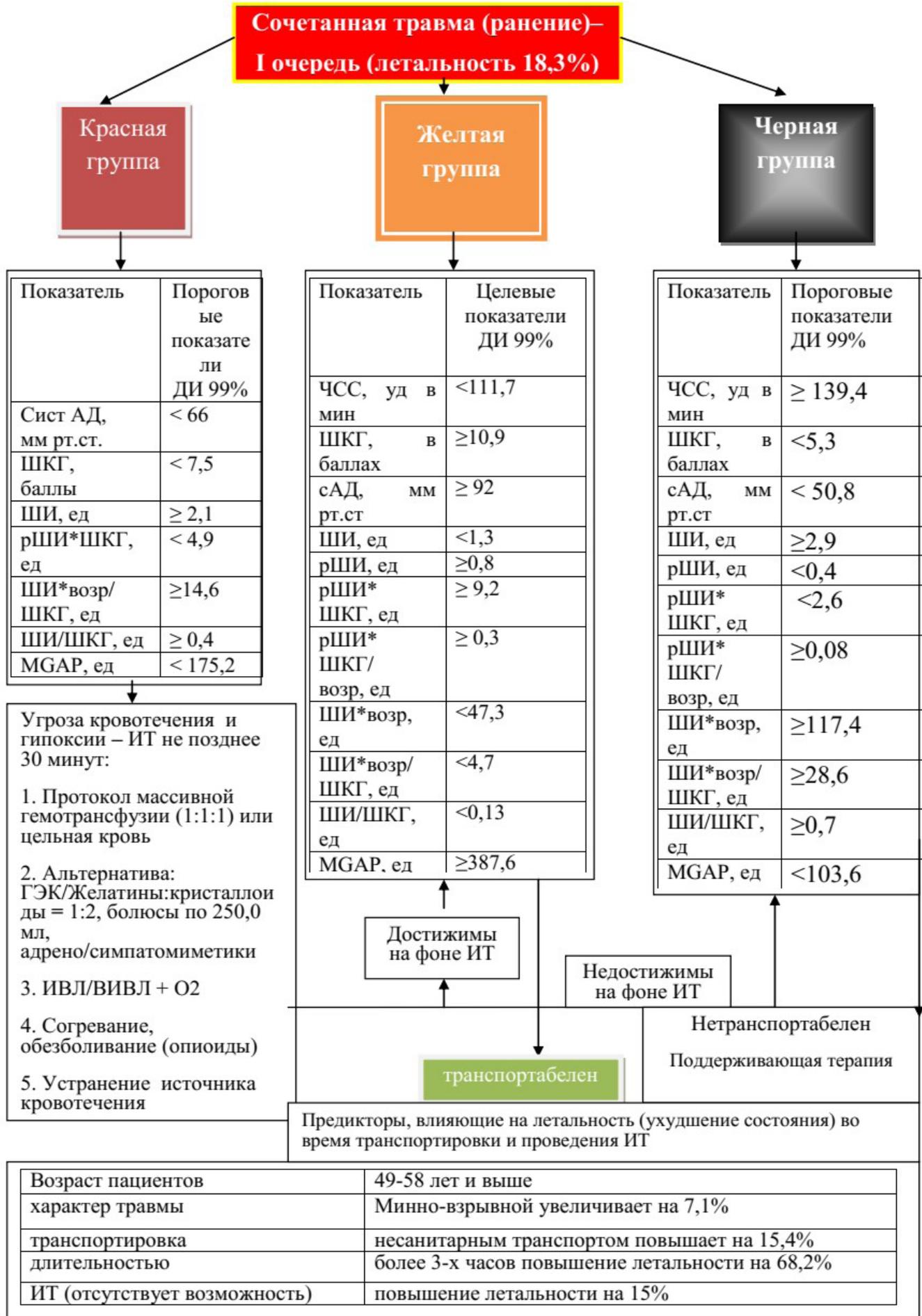


Рис. 3. Алгоритм 3. Тактика оказания медицинской помощи в больницах, функционирующих в зоне боевых действий пострадавшим с комбинированной (сочетанной)

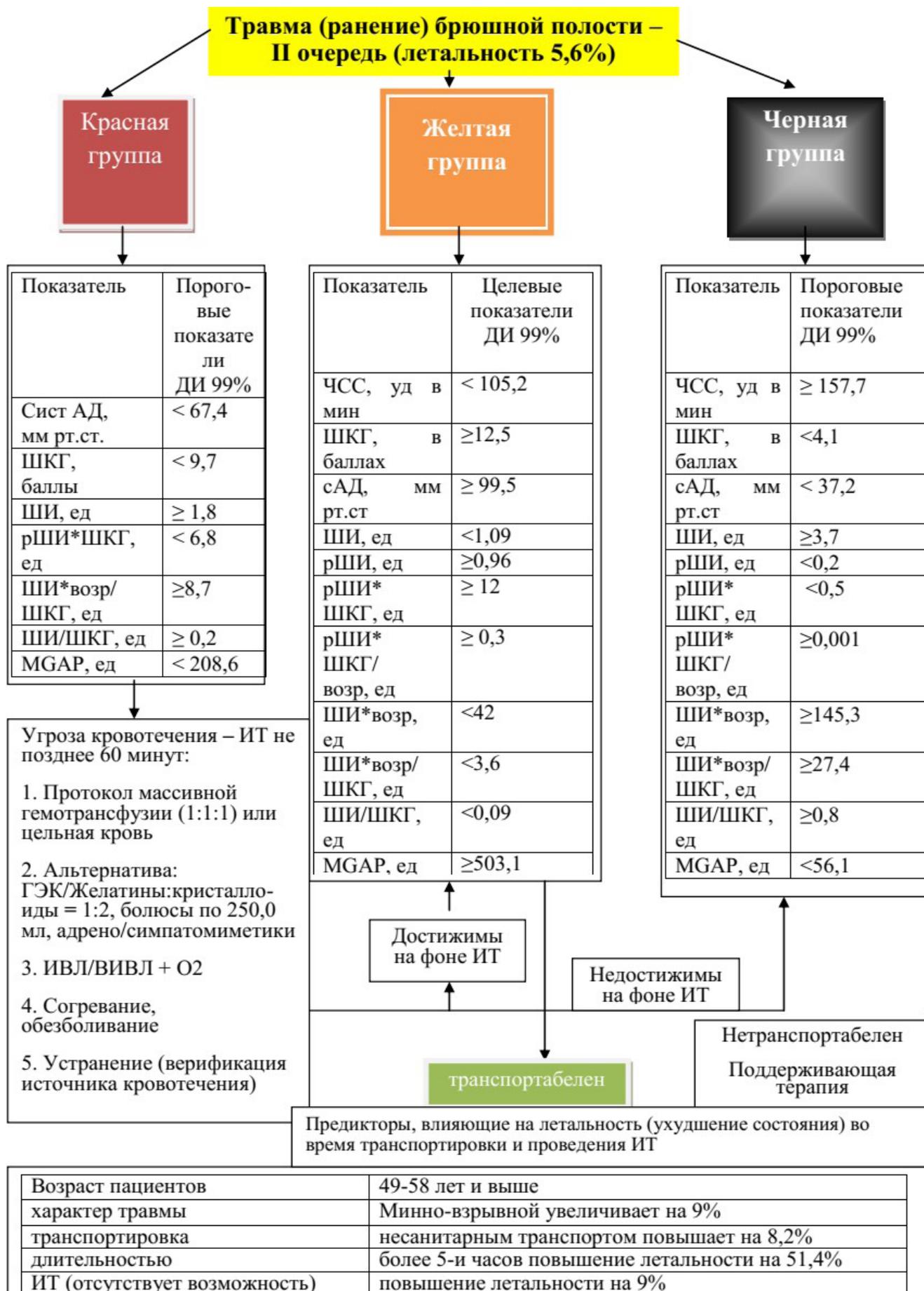


Рис. 4. Алгоритм 4. Тактика оказания медицинской помощи в больницах, функционирующих в зоне боевых действий пострадавшим с травмой (ранением) брюшной поло-

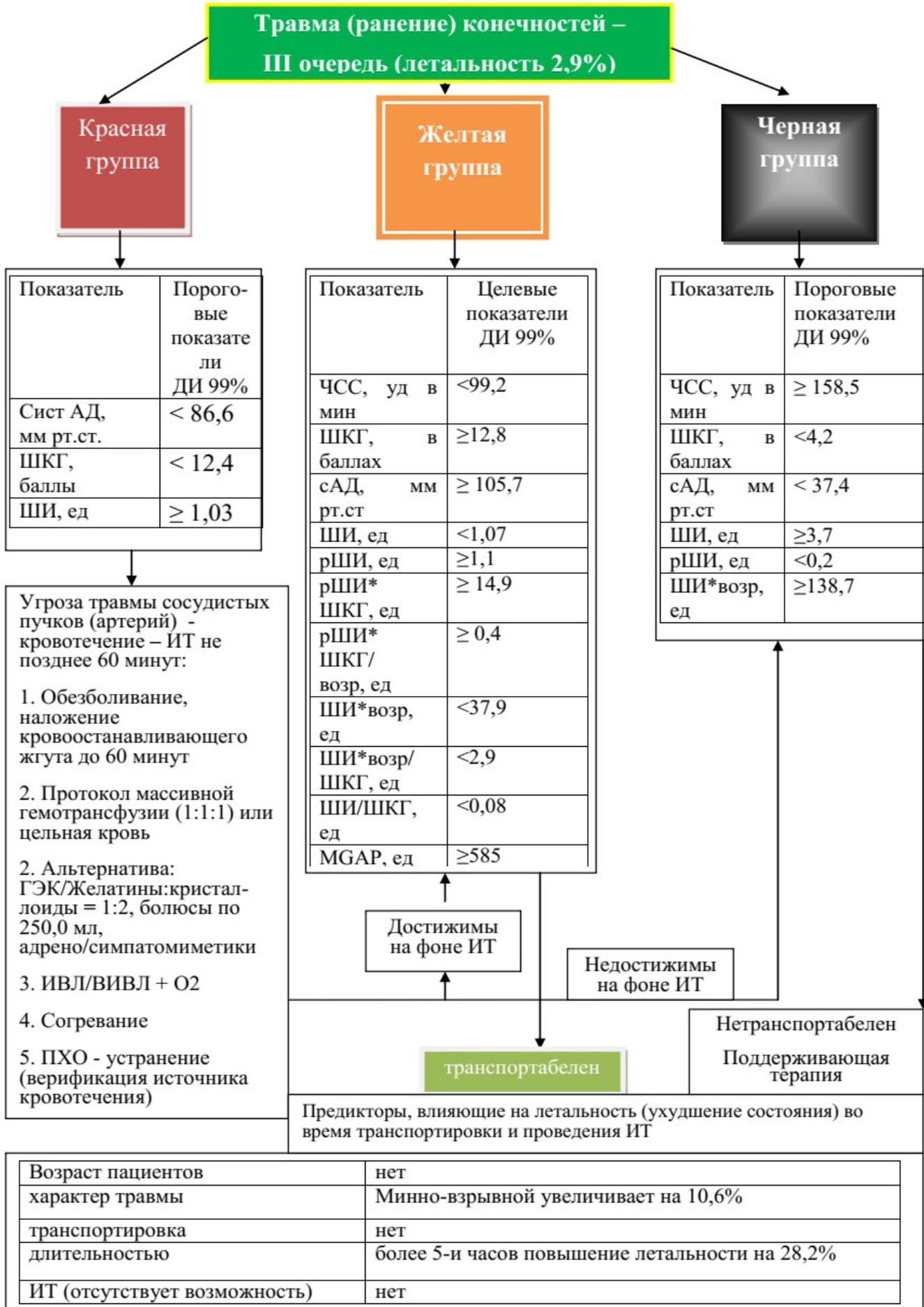


Рис. 5. Алгоритм 5. Тактика оказания медицинской помощи в больницах, функционирующих в зоне боевых действий пострадавшим с травмой (ранением) конечностей

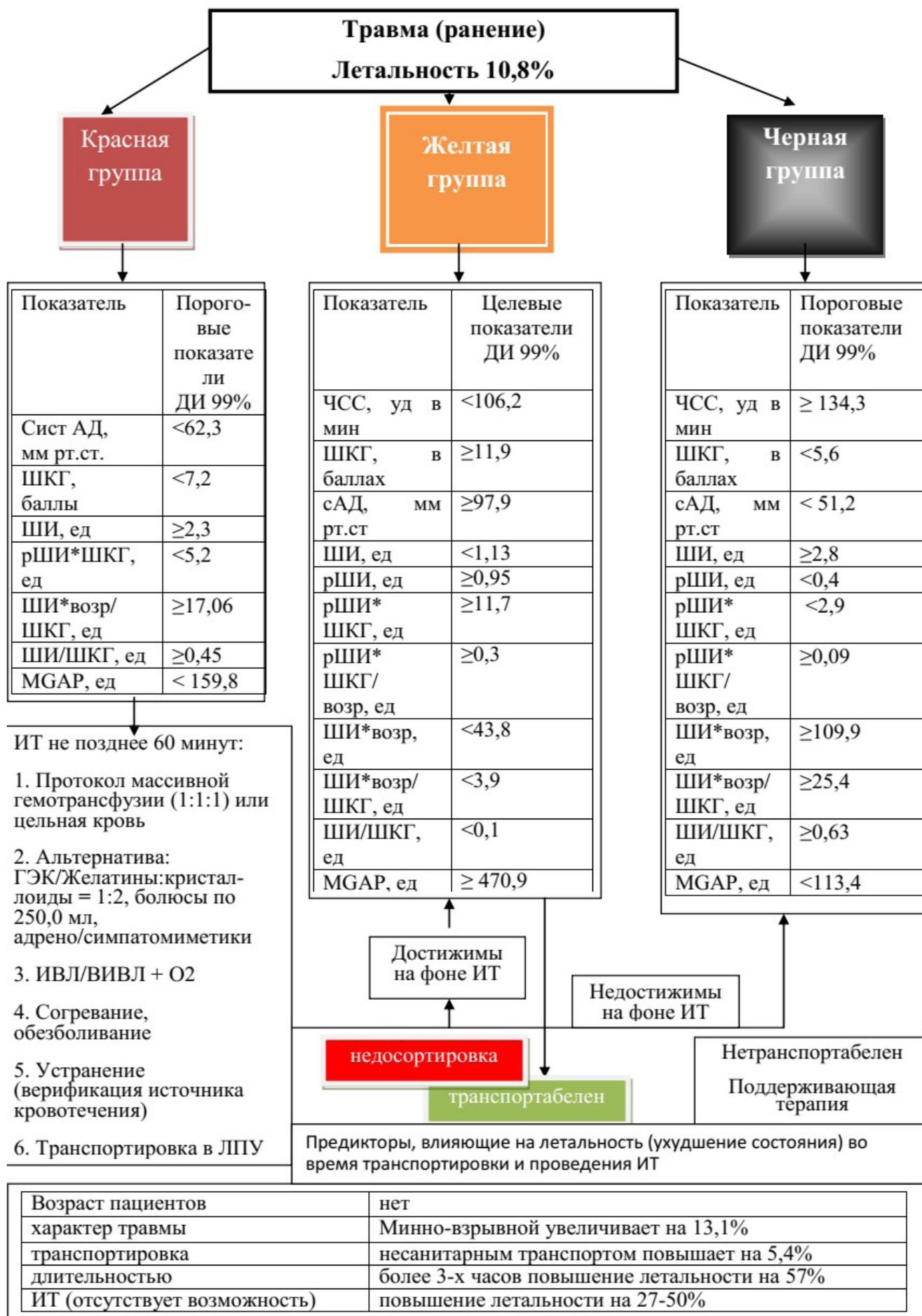


Рис. 6. Алгоритм 6. Тактика оказания медицинской помощи в больницах, функционирующих в зоне боевых действий пострадавшим с травмой (ранением) всех групп

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.Н. Колесников, А.М. Плиев, О.С. Антропова. Алгоритмы оценки степени тяжести и терапии шока у пациентов с политравмой мирного и военного времени (обзор литературы). Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию Чеченского государственного университета. 2018. Грозный; 2018: 347-366.
2. Плиев А.М. Особенности анестезиолого-реанимационного обеспечения раненных и больных в условиях ограниченных ресурсов Республики Южная Осетия. Материалы научно-практической конференции хирургов и анестезиологов-реаниматологов Северо-Кавказского Федерального Округа с международным участием. 2013. Беслан; 2013: 56.
3. Плиев А.М. Тактика интенсивной терапии у пострадавших при локальных конфликтах в условиях ограниченных сил и средств: дис. канд. мед. наук. Донецк, 2019.
4. Плиев А.М.. Тактика интенсивной терапии у пострадавших при локальных конфликтах в условиях ограниченных сил и средств: автореф. дис. канд. мед. наук. Донецк, 2019.
5. Плиев А.М. Опыт анестезиолого-реанимационной помощи во время грузино-осетинского конфликта. Материалы научно-практической конференции. 2015. Ставрополь; 2015.
6. А.Н. Колесников, А.М. Плиев, О.С. Антропова, Т.А. Мустафин. Политравма: все так знакомо и так неоднозначно, от дефиниции оценки степени тяжести до интенсивно терапии шока. Университетская Клиника. 2018; 2 (27): 60-68.
7. А.Н.Колесников., А.М.Плиев, Е.А.Кучеренко, О.С.Антропова, Т.А.Мустафин, Д.В.Горелов, Н.А.Колесникова. Оценка степени тяжести пациентов с политравмой по индексам шока. Архив клинической и экспериментальной медицины.2019; 1: 60-67.
8. А.Н. Колесников, А.М. Плиев, Е.А. Кучеренко. Оценка степени тяжести пациентов по индексам оценки шока. Материалы III Конгресса военных анестезиологов-реаниматологов 2018. Санкт-Петербург; 2018: 41-44.
9. О.А.Шебзухов, В.Д.Слепушкин, А.М.Плиев. Диагностика повреждений органов брюшной полости на догоспитальном этапе. Известия Кабардино-Балкарского Университета. 2015; Т5, 3: 53-56.
10. А.М. Плиев, А.Н. Колесников, В.Д. Слепушкин. Определения повреждений внутренних органов при тупой травме живота в условиях ограниченных медицинских сил и средств при локальных военных конфликтах. Новые технологии в неотложной хирургии и анестезиологии-реаниматологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 2018. Владикавказ; 2018 : 47-49.
11. А.М.Плиев, О.А.Шебзухов, В.Д.Слепушкин, С.С.Айсханов, Т.Г.Габараев. Методики, повышающие возможности диагностики закрытой травмы живота в условиях ограниченных сил и средств. Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии, детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии: материалы научно-практической конференции с международным участием. 2013. Ставрополь; 2013: 310-312.
12. В.Д.Слепушкин, А.М.Плиев, О.А. Шебзухов. Технологии лечения раненых на догоспитальном этапе, обеспечивающие раннюю реабилитацию. Аллергология и иммунология. 2014; Т.15, 2: 143.
13. В.Д.Слепушкин, А.М.Плиев, О.А. Шебзухов. Анализ уровня владения медицинским персоналом бригад скорой медицинской помощи и службы медицины катастроф навыками лечения острой дыхательной недостаточности. Медицина катастроф.2014; 2: 23-25.
14. В.Д.Слепушкин, В.З.Тотиков, А.М. Плиев. Опыт оказания хирургической и анестезиолого-реанимационной помощи примассовых поступлениях больных в клинику. Медицина катастроф. 2016; 3: 22-24.
15. Колесников А.Н., Плиев А.М., Слепушкин В.Д. и др. Тактика интенсивной терапии у пострадавших при локальных вооруженных конфликтах и террористических актах в условиях ограниченных сил и средств:

Монография. Донецк-Цхинвал-Владикавказ: Типография ЮОГУ; 2019: 268 с.

16. Плиев А.М. Слепушкин В.Д. Карданов А.Х. Коррекция гиповолемического шока у раненных во время боевых действий в Республике Южная Осетия. Малоинвазивная и бескровная хирургия - реальность 21 века: материалы научно-практической конференции с международным участием. 2014. Владикавказ; 2014: 47-48.

terapii u postradavshih pri lokal'nyh konfliktah v uslovijah ogranichennyh sil i sredstv: avtoref. dis.kand.med.nauk [Intensive therapy tactics for victims of local conflicts in conditions of limited forces and resources: Cand.med. sci.diss.abs.]. Doneck, 2019 (in Russian). 5. Pliev A.M. Opyt anesteziologo-reanimacionnoj pomoshhi vo vremja gruzino-osetinskogo konflikta [Experience of anesthetic and resuscitation care during the Georgian-Ossetian conflict]. Materialy

REFERENCES

1. A.N. Kolesnikov, A.M. Pliev, O.S. Antropova. Algoritmy ocenki stepeni tjazhesti i terapii shoka u pacientov s politravmoj mirnogo i voennogo vremeni (obzor literatury) [Algorithms for assessing the severity and therapy of shock in patients with peacetime and wartime polytrauma (literature review)]. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 80-letiju Chechenskogo gosudarstvennogo universiteta [Materials of the International Scientific and Practical Conference dedicated to the 80th anniversary of the Chechen State University]. 2018. Groznyj; 2018: 347-366 (in Russian). 2. Pliev A.M. Osobennosti Anesteziologo-reanimacionnogo obespechenija ranennyh i bol'nyh v uslovijah ogranichennyh resursov Respubliki Juzhnaja Osetija [Features of anesthetic and resuscitation support of the wounded and sick in the conditions of limited resources of the Republic of South Ossetia]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii hirurogov i anesteziologov-reanimatologov Severo-Kavkazskogo Federal'nogo Okruga s mezhdunarodnym uchastiem [Materials of the scientific-practical conference of surgeons and anesthesiologists-resuscitators of the North Caucasus Federal District with international participation]. 2013. Beslan; 2013: 56 (in Russian). 3. Pliev A.M. Taktika intensivnoj terapii u postradavshih pri lokal'nyh konfliktah v uslovijah ogranichennyh sil i sredstv: dis... kand. med. nauk [Intensive therapy tactics for victims of local conflicts in conditions of limited forces and resources: Cand.med. sci.diss.abs.]. Doneck, 2019 (in Russian). 4. Pliev A.M. Taktika intensivnoj

nauchno-prakticheskoy konferencii [Materials of the scientific and practical conference]. 2015. Stavropol'; 2015 (in Russian). 6. A.N. Kolesnikov, A.M. Pliev, O.S. Antropova, T.A. Mustafin. Politravma: vse tak znakomo i tak neodnoznachno, ot definicii ocenki stepeni tjazhesti do intensivno terapii shoka [Polytrauma: everything is so familiar and so ambiguous, from the definition of the severity assessment to the intensive therapy of shock]. Universitetskaja Klinika. 2018; 2 (27): 60-68 (in Russian). 7. A.N.Kolesnikov., A.M.Pliev, E.A.Kucherenko, O.S.Antropova, T.A.Mustafin, D.V.Gorelov, N.A.Kolesnikova. Ocenka stepeni tjazhesti pacientov s politravmoj po indeksam shoka [Assessment of the severity of patients with polytrauma by shock indices]. Arhiv klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny. 2019; 1: 60-67 (in Russian). 8. A.N. Kolesnikov, A.M. Pliev, E.A. Kucherenko. Ocenka stepeni tjazhesti pacientov po indeksam ocenki shoka [Assessment of the severity of patients by shock assessment indices]. Materialy III Kongressa voennyh anesteziologov-reanimatologov. [Materials of OR Congress of military anesthesiologists and resuscitators]. 2018. Sankt-Peterburg; 2018: 41-44 (in Russian). 9. O.A.Shebzuhev, V.D.Slepushkin, A.M.Pliev. Diagnostika povrezhdenij organov brjushnoj polosti na dogospital'nom jetape [Diagnosis of injuries of the abdominal organs at the prehospital stage]. Izvestija Kabardino-Balkarskogo Universiteta. 2015; T5, 3: 53-56 (in Russian). 10. A.M. Pliev, A.N. Kolesnikov, V.D. Slepushkin. Opreddenija povrezhdenij

vnutrennih organov pri tupoj travme zhivota v uslovijah ogranichesnyh medicinskih sil i sredstv pri lokal'nyh voennyh konfliktah [Determination of injuries of internal organs in blunt trauma of the abdomen in conditions of limited medical forces and means in local military conflicts]. Novye tehnologii v neotlozhnoj hirurgii i anesteziologii-reanimatologii: materialy mezhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [New technologies in emergency surgery and anesthesiology-resuscitation: materials of an interregional scientific-practical conference with international participation]. 2018. Vladikavkaz; 2018: 47-49 (in Russian).

11. A.M.Pliev, O.A.Shebzuhev, V.D.Slepushman, S.S.Ajshanov, T.G.Gabaraev. Metodiki, povyshajushhie vozmozhnosti diagnostiki zakrytoj travmy zhivota v uslovijah ogranichennyh sil i sredstv [Techniques that increase the possibility of diagnosing a closed abdominal trauma in conditions of limited forces and resources]. Aktual'nye voprosy pediatrii, neonatologii, detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii: materialy nauchno-prakticheskoj korferencii s mezhdunarodnym uchastiem [Topical issues of pediatrics, neonatology, pediatric surgery, anesthesiology and resuscitation: materials of scientific and practical conference with international participation]. 2013. Stavropol'; 2013: 310-312 (in Russian).

12. V.D.Slepushman, A.M.Pliev, O.A.Shebzuhev. Tehnologii lechenija ranenyyh nadogospital'nomjetape, obespechivajushhie rannjuju rehabilitaciju [Technologies for treating the wounded at the prehospital stage, providing early rehabilitation]. Allergologija i immunologija. 2014; T.15, 2: 143 (in Russian).

13. V.D.Slepushman, A.M.Pliev, O.A.Shebzuhev. Analiz urovnja vladenija

medicinskim personalom brigad skoroj medicinskoj pomoshhi i sluzhby mediciny katastrof navykami lechenija ostroj dyhatel'noj nedostatochnosti [Analysis of the level of proficiency of medical personnel in emergency medical teams and emergency medicine services in the treatment of acute respiratory failure]. Medicina katastrof. 2014; 2: 23-25 (in Russian).

14. V.D.Slepushman, V.Z.Totikov, A.M.Pliev. Opyt okazaniya hirurgicheskoj anesteziologo-reanimacionnoj pomoshhi pri massovyh postuplenijah bol'nyh v kliniku [Experience in the provision of surgical and anesthetic and resuscitation care in case of mass admissions of patients to the clinic]. Medicina katastrof. 2016; 3: 22-24 (in Russian).

15. Kolesnikov A.N., Pliev A.M., Slepushman V.D. i dr. Taktika intensivnoj terapii u postradavshih pri lokal'nyh vooruzhennyh konfliktah i terroristicheskikh aktah v uslovijah ogranichennyh sil i sredstv [Intensive therapy tactics for victims of local armed conflicts and terrorist acts in conditions of limited forces and means]: Monografija. Doneck-Chinval-Vladikavkaz: Tipografija JuOGU; 2019: 268 (in Russian).

16. Pliev A.M. Slepushman V.D. Kardanov A.H. Korrekcija gipovolemicheskogo shoka u ranennyh vo vremja boevykh dejstvij v Respublike Juzhnaja Osetija [Correction of hypovolemic shock in the wounded during the hostilities in the Republic of South Ossetia]. Maloinvazivnaja i beskrovnaja hirurgija - real'nost' 21 veka: materialy nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [Minimally invasive and bloodless surgery is a reality of the 21st century: materials of a scientific-practical conference with international participation]. 2014. Vladikavkaz; 2014: 47-48.

Сведения об авторах

Колесников Андрей Николаевич;

Заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;

Доктор медицинских наук;

Профессор;

Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003

Электронный адрес: akolesnikov1972@gmail.com

Плиев Александр Михайлович

Заместитель Председателя Парламента РЮО, председатель Комитета по социальной политике и здравоохранению;

Кандидат медицинских наук

Слепушкин Виталий Дмитриевич

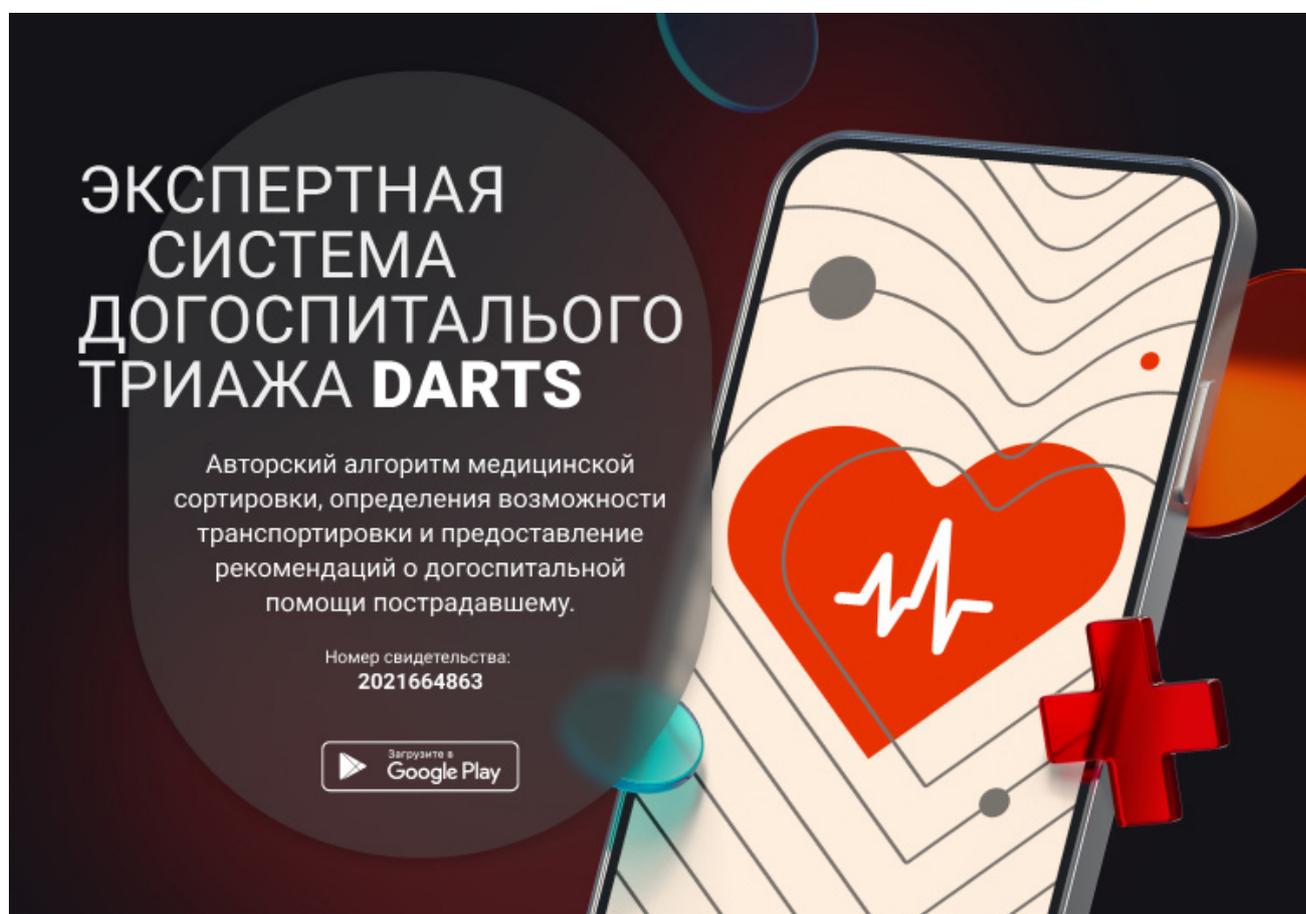
Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ;

Доктор медицинских наук;

Заслуженный деятель науки РФ, профессор;

Адрес: 362019 Республика Северная Осетия-Алания, г.Владикавказ, ул.Пушкинская, 40

Электронный адрес: sogma@minzdrav.alania.gov.ru



УДК616-001.3/.7-031.14-07-08+614.2

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИТРАВМЫ. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ТАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Лобанов Г.В.

Кафедра травматологии, ортопедии и ХЭС ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, г.Донецк

Резюме. Высокая летальность и организационные проблемы в оказании помощи пострадавшим с политравмой обращают внимание различных авторов во многих странах и регионах на выполнение протоколов и концепций, которые бы позволили бы улучшить раннее соответствующее лечение (Early Appropriate Care (EAC)), стратегию безопасной окончательной операции (Safe Definitive Surgery (SDS) и быстрое индивидуальное безопасное лечение ('Prompt-Individualised Safe Management' (P.R.I.S.M.)). Новые концепции оказания помощи при политравме - еще требуют клинических доказательств. Мы доказываем концепцию «метаболической реабилитации», использование которой позволяет значительно снизить показатели смертности и инвалидности, улучшить функциональные исходы. Жизнь пострадавшего с политравмой зависит от правильного организационного подхода вначале лечим «митохондриальную бурю», которая обостряет формирование «цитокинового шторма» и приводит к полиорганной недостаточности (травматическая болезнь). Это прежде всего мероприятия направленные на спасение жизни, восстановление метаболизма и адекватной оксигенации, как это доказывает развитие COVID-19. Несмотря на появившиеся успехи по-прежнему проблема точной диагностики и малоинвазивного лечения остается актуальной для клиник политравмы.

Ключевые слова: политравма, реабилитация, цитокиновый шторм, полиорганная недостаточность, COVID-19.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF POLYTRAUMA. ORGANIZATIONAL AND TACTICAL ASPECTS

Lobanov G.V.

Department of Traumatology, Orthopedics and HES, GOO VPO DONNMU NAMED AFTER M. M. GORKY, Donetsk

Abstract. Providing assistance to victims with polytrauma requires the development of modern approaches to diagnosis and treatment, both organizationally and tactically. Modern principles of care lead to the understanding that a thorough study of the victim's immune status, his metabolic response to trauma, is crucial for the possibility of preserving his life for a patient with polytrauma. The concept of «metabolic rehabilitation» has been developed, which is based on the following patterns: 1) in acute and early periods with polytrauma, cardiac activity and tissue oxygenation do not suffer from a decrease in erythrocyte counts to: erythrocytes 2.8, Hb 80, Ht 32%; 2) the principle of «permissible hypotension», blood pressure (100 mm Hg) Provides adequate tissue perfusion and reduces blood loss; 3) early minimally invasive surgery (external fixation of injuries of the musculoskeletal system using the concept of "separately controlled rod"); 4) operations are accompanied by early intensive therapy with long-term artificial ventilation of the lungs; 5) SIRS operations are excluded, with the exception of «rescue» operations. The main change in Damage Control Orthopedics is the approach to the patient with polytrauma from the standpoint of the balance of diagnostic manipulations with resuscitation. The system of therapeutic measures should include: a - a general complex for the elimination of the crisis state of the basic vital functions of the body and the correction of life support systems; b - directly measures to restore the anatomical structures and functions of damaged organs and segments, depending on the specific combination and nature of the damage.

Key words: polytrauma, rehabilitation, cytokine storm, multiple organ failure, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Рост политравмы, влияет на социальные показатели развития общества [1, 3]. Смерть на дорогах уже не редкость. Это определяет актуальность разработки вопросов политравмы и внедрение новых организационно – тактических мероприятий оказания помощи. Сложность решения данной проблемы обуславливается попытками практикующих врачей различных специализаций добиться эффективности в диагностике и лечении пострадавших. Ранее популярная концепция “unfall врача” и использование Early Total Care (ETC), показали свою неэффективность, а пришедшая на ее место концепция «Damage Control Orthopaedics» - вызывает многочисленные споры по объему и срокам выполнения помощи, пострадавшим с политравмой. Возникла необходимость единой концептуальной платформы, которая-бы объединила усилия «узких» специалистов для эффективного использования их профессиональных знаний и навыков, позволила избежать, прежде всего, осложнений ятрогенного характера. Одни авторы идут по пути совершенствования организационных аспектов - раннее соответствующее лечение (Early Appropriate Care (EAC)), стратегия безопасной окончательной операции (Safe Definitive Surgery (SDS) и быстрое индивидуальное безопасное лечение ('Prompt-Individualised Safe Management' (PR.I.S.M.)) [6, 7]. Другие - изучают новые подходы - внедряя неинвазивную диагностику и атравматические методы хирургической реабилитации. У нас в клинике разработана концепция оказания помощи при политравме «МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ» - терапевтическое и хирургическое противодействие генерализованной воспалительной реакции на политравму. Проблема остается актуальной для практического здравоохранения, не разрешены организационные моменты совместной поэтапной работы различных специальностей врачей, оказывающих помощь при политравме, объем и концепции оказания помощи.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить концепцию объема специализированной помощи при политравме, вероятность осложнений и обосновать этапность оказания помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнена оценка результатов лечения в клиниках Республиканского Травматологического Центра за период 2000-2021 годы больных с политравмой. Всех пациентов разделили на две группы. 1-группа (520 человек) проходила лечение с использованием концепции «метаболической реабилитации». 2 группа - (346 человек), проходили лечение в клиниках Республиканского Травматологического Центра до внедрения разработанной концепции. В исследуемых группах для оценки как общего состояния пострадавшего в остром периоде, так и динамики состояния органов и систем, включая опорно-двигательную, изучался комплекс клинических, биохимических, иммунологических, биомеханических, рентгенологических параметров. Тяжесть травмы в обеих группах оценивали по объединенной шкале травм и повреждений (TRISS), которая составила $2,94 \pm 0,43$ балла и по критерию прогноза жизни Ю.Н.Цыбина-В.Н.Пастернака (1998) [3] составил $+T > 24$. Летальность на прямую зависела от организации оказания помощи и была разная для двух групп: в первой она составила 18%, а во второй - 32%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объективно при политравме доказаны критерии жизни пострадавшего (возраст, пол, тяжесть травмы), однако остаются актуальными тактико-организационные вопросы - клинических особенностей течения тяжелой сочетанной травмы, её зависимость от области доминирующего повреждения и характера сопутствующей травмы, нарушения витальных функций, кровопотери. Не уточнен характер, объем и последовательность выполнения хирургических вмешательств, остается вопросом кто – определяет, что делать с пациентом? И когда? Спорны по-прежнему организационные проблемы оказания помощи при поли-

травме – это подтверждается большим количеством проводимых семинаров и мастер-классами по оказанию помощи. А основатель австрийской школы неотложных хирургов Вильмос Вече вообще задался вопросом «нужна ли травматологическая хирургия??». Мы категорически настаиваем на не только нужности, но и необходимости оказания помощи травматологами. Существует множество смежных специальностей, которые также лечат травму, однако не всегда получается совместная работа. Множественное повреждение ребер с гемо-пневмотораксом и множественное оскольчатое повреждение костей крыла таза – формируется комбинированная механическая асфиксия (нарушена как грудная, так и брюшная функция вентиляции легких), которая требует неотложных оперативных мероприятий. У нас принят модус не оперировать повреждения ребер, несмотря на то что - это костное повреждение, значительно нарушающее экскурсию грудной клетки, оно поддерживается торакальными хирургами. Однако основным условием спасения жизни пострадавшего – является восстановление целостности костного каркаса, что ставится в приоритет многими клиническими центрами. Еще один вопрос который требует дискуссии - достаточно ли пациенту на этапах лечения кислорода для протекания обменных процессов. Наш опыт при разработке концепции метаболической реабилитации при травматической болезни показал, что в остром периоде важна оценка кислородной составляющей политравмы. Поэтому «митохондриальная буря» уменьшающая оксигенацию тканей лечится параллельно с восстановлением жизненно важных функций, таких как мероприятия по профилактике дисфункции иммунной системы, обусловленной избыточным поступлением антигенов. Это согласовывается с идеей Carl Hauser's о формировании «митохондриальной бури» у пациента с обширной гематомой, распад которой усугубляет состояние больного - митохондрии из поврежденных тканей активируют первичную

врожденную иммунную защиту, эффекторным звеном её являются полиморфноядерные нейтрофилы гранулоцитов. Нами разработана и активно внедряется концепция «метаболической реабилитации» под которой мы понимаем терапевтическое и хирургическое восстановление суммарного метаболического ответа организма на генерализованную воспалительную реакцию, обусловленную гиперметаболизмом, проявляющегося дисэлектролитемией, белковой недостаточностью и прогрессирующим травматическим истощением. В основе концепции используются выявленные закономерности:

- 1) В остром и раннем периодах травматической болезни сердечная деятельность и оксигенация тканей не страдает при снижении показателей красной крови (в условиях обеспечения нормоволемии) до количественно: эритроцитов 2,8 г/л, Hb 80г/л, Ht 32 об.%. А переливание крови – операция по пересадке чужеродной ткани и требует отдельного метаболизма и оксигенации.
- 2) Принцип «допустимой гипотензии», обеспечивает перфузию тканей при цифрах АД (100 мм.рт.ст.), и способствует остановке кровотечения.
- 3) Ранняя малоинвазивная хирургическая ресусцитация, обеспечивает остановку кровотечения из костной раны и прекращение болевой эфферентной импульсации из зон повреждений – что обеспечивается ранней внешней фиксацией повреждений опорно-двигательного аппарата с использованием концепции «отдельно управляемого стержня».
- 4) Оперативное лечение сопровождается ранней опережающей интенсивной терапией, с продленной искусственной вентиляцией легких.
- 5) В разгар ССВО все операции исключаются, кроме «жизнь сохраняющих», во избежание развития феномена «второго удара». Доказано, что у гемодинамически нестабильных пациентов, с угрожающим жизни, синдромом посттравматического системного воспалительного ответа (SIRS) - нет показаний для операций

по инвазивной фиксации перелома, что подтверждается работами израильских ученых, которые доказали связь полиморфизма Toll-подобного рецептора 9 с уровнями цитокинов и посттравматическими симптомами при травме и на этом основании делают заключение о необходимости в первые сутки оперировать жизнеугрожающие повреждения. В период 5-10 суток формируется «окно возможности» для оперативного лечения, после чего запрет на операции до окончания 3 недели. В постсоветском пространстве, эмпирически доказана концепция Гуманенко Е.К., Козлова В.К. (2008) – оптимальное первичное оперативное лечение - до 3 суток, затем до 10 суток отказ от операций в связи с высоким риском осложнений, затем по необходимости различные виды реконструктивного оперативного лечения [4, 8]. Мы придерживаемся этих условий, но при необходимости спасения жизни – выполняем оперативное лечение сразу же при диагностике, например, двух моментного разрыва селезенки. Генерализованный метаболический ответ, поздняя доставка пострадавшего (более 10 дней) – резко ограничивало оперативную активность. Для опорно-двигательного аппарата задержка оперативного лечения характеризовалась значительной ретракцией мышц, соответственно возникала невозможность первичной анатомической репозиции повреждений - даже используя хирургические щипцы и различного вида рычаги. Соответственно необходимо было решать проблему объема отсечения мышц, рефиксации их и обеспечении контакта костей по линии перелома, чтобы обеспечить сращение и адекватную функцию после травмы. Особенно показательно было это при повреждениях костей таза и позвоночника к которым крепятся мощные мышцы, обеспечивающие баланс туловища и прямохождение. Ретрагированные мышцы, измененная эластичность сухожилий и тазового дна обеспечивали шокогенность повреждения и нестабильность в условиях изменения неврологии и микроциркуляции указанных сегментов. Нами при попытке оперативного лечения

неоднократно отмечалась массивная геморрагия, связанная с кровотечением из разъединенных костей и иссекаемых рубцов. Попытки лигировать кровотечение из раны не были успешными, учитывая особенности анатомии сосудов и костной раны. Для гемостаза использовали тампонаду пластинками «Тахокомба» и гемостатической губки, зажимали кровоточащий сосуд костными фрагментами – последние фиксировали аппаратом внешней фиксации. Внеочаговый остеосинтез нестабильных повреждений таза, в нашей версии, обеспечивал возможность - остановки кровотечения из поврежденных структур, устранения патологической импульсации поврежденных или сдавленных нервных сплетений, позволял осуществить санацию и обработку ран области таза, которую без репозиции считаем травматичной и неэффективной. Только репозиция, устранение смещения костных структур таза создавало условия правильной адаптации поврежденных мягких тканей и тем самым уменьшало опасность развития гнойно-воспалительных осложнений. Осуществляя хирургическое пособие учитывали не только характер повреждения тканей, но и время, прошедшее с момента травмы. С целью профилактики мочевого затека при разрывах мочевого пузыря и уретры, в сроки оперативного вмешательства свыше 10 часов с момента травмы, необходимым условием было дренирование малого таза по Буяльскому-Мак-Уортеру и наложение эпицистостомы, для отведения мочи. Внеочаговый остеосинтез с включением в лечебный комплекс демпферного подвешивания таза позволил исключить патогенетические механизмы развития местных нейротрофических нарушений, оптимизировал тактику лечения повреждений мягких тканей тазовой области. Анализ отдаленных результатов показал, что наиболее благоприятно протекали переломы, оперированные либо методом внеочагового остеосинтеза, либо погружными конструкциями в ранние сроки. Анализ обстоятельств травм показал, что основное число повреждений произошло в результате транспортных

происшествий - 345, из них преобладали автодорожные - 220, при этом 15 из них являлись производственными; значительно реже были травмы (21), связанные с рельсовым транспортом. Основным автотранспортным средством, обусловившим наезд на пешехода, был легковой автомобиль - 157 наблюдений. Второе место занимают повреждения, полученные внутри автомобиля - 23,53% (случаи столкновения автомобилей, наезда на препятствие, опрокидывание). В структуре производственного травматизма (161) преобладала шахтная травма - 120 наблюдений. Основными причинами являлись: движущиеся механизмы, внутришахтный транспорт - 53, обрушение кровли, угля, породы, падение конструкции - 45, травмы при проведении буровзрывных работ - 12. Точная топическая диагностика, позволяющая определить вид и характер повреждений с сопутствующими повреждениями, является определяющим звеном при выборе способа лечения. Пострадавшие с тяжелой травмой не всегда были в состоянии указать зоны повреждений. А исследование всего тела у нас не применялось. Отмечена связь травматического шока у пострадавших с видом травмы: с изолированной травмой он имел место в 12,90%, с множественным характером травмы - в 45,24%, с сочетанной травмой - в 72,82%. Важно было сочетание диагностических манипуляций с реанимационными. Нами при оказании помощи 1 группе выполнялся комплекс диагностики и лечения: - реанимационный (основное - выявление и лечение нарушений метаболизма гомеостаза) и - травматолого-хирургический (выявление главных источников боли и кровотечений и восстановление поврежденных анатомических структур до возможности функционировать). Это позволяло сопоставлять нарушение метаболизма, выявленные реаниматологом и признаки локальных повреждений, кровотечений, выявленные травматологом и хирургом, тем самым, сопоставляя тяжесть повреждений и тяжесть состояния. Используемая последовательность диагностики ориентирована на инструментальные

осуществляемые в ближайшие, с момента поступления сроки так как общее состояние пострадавших с сочетанной травмой не позволяет длительно наблюдать клинику в динамике. Данная тактика позволяла быстро исключить неповрежденные анатомические области, тем самым, обеспечивая возможность сужения зоны поиска и концентрации внимания на поврежденных областях. Анализ повреждений показал, что в обеих группах исследования преобладали множественные повреждения (91,34%), что подтверждало сложный механогенез травм. Система лечебных мероприятий (концепция «метаболической реабилитации») включала: 1 - общий комплекс ликвидации кризисного состояния основных жизненных функций организма и коррекция систем жизнеобеспечения; 2 - непосредственно мероприятия по восстановлению анатомических структур и функции поврежденных органов и сегментов в зависимости от специфики сочетания и характера повреждений. Плохие функциональные исходы - имели место при консервативных методах - 72,5%. Использование активной тактики ведения политравмы позволило, уменьшить гипостатические осложнения - на 16%, количество посттравматических контрактур нижних конечностей - на 19%; сократить среднюю длительность постельного режима до 8 дней и стационарного лечения с 96 до 38 дней.

ВЫВОДЫ

1. Считаем, что основным изменением «Damage Control Orthopaedics» является подход к политравматизированному пациенту с позиций баланса диагностических манипуляций с реанимационными. Система лечебных мероприятий должна включать: а - общий комплекс ликвидации кризисного состояния основных жизненных функций организма и коррекция систем жизнеобеспечения; б - непосредственно мероприятия по восстановлению анатомических структур и функции поврежденных органов и сегментов в зависимости от специфики сочетания и характера повреждений.

2. Жизнь пострадавшего с политравмой зависит от правильного организационного подхода вначале лечим «митохондриальную бурю», которая обосновывает формирование «цитокинового шторма» и приводит к полиорганной недостаточности (травматическая болезнь). Это прежде всего мероприятия направленные на спасение жизни, восстановление метаболизма и адекватной оксигенации, как это доказывает развитие COVID-19. Новые концепции оказания помощи при политравме - SDS, EAC, PR.I.S.M. еще требуют клинических доказательств. 3. Использование первично стабильных и минимально инвазивных методов в

максимально ранние сроки с учетом состояния пострадавшего позволяет добиться адекватной репозиции и получить хорошие функциональные исходы и результаты при нестабильных повреждениях опорно-двигательного аппарата на этапах реабилитации и снизить инвалидность 1 группы - на 7,28%, 2 группы - на 13,81%, 3 группы - на 18,5%. Информация о финансировании и конфликте интересов Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян В.В., Пронских А.А., Устьянцева И.М., Агаларян А.Х., Кравцов С.А., Крылов Ю.М. и др. Политравма. Новосибирск: Наука; 2003. 494.
2. Гуманенко Е.К., Никифорова А.В. Клинико-патогенетическое обоснование новой стратегии и тактики лечения тяжелых сочетанных травм. Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. Волгоград; 2011: 592 – 593.
3. Лобанов Г.В. Диагностика травматического нарушения стабильности тазового кольца. Дополнение к классификации. Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. Киев; 2000. 252-255.
4. Соколов В.А. «Damage control» - современная концепция лечения пострадавших с критической политравмой. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005;1: 81 – 84.

5. Тания С.Ш. Лечение пострадавших с тяжелой сочетанной травмой: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2015. 333.
6. Пфейфер Р., Калбас Я., Папе Г.Х. Концепция «DAMAGE CONTROL» при политравме: каковы стандарты в 2021 году? Политравма. 2021; 2: 10-18.
7. Roberts C.S., Pape H.Ch., Jones A.L., Malkani A.L., Rodriguez J.L., Giannoudis P.V. Damage control orthopaedics evolving concepts in the treatment of patients who have sustained orthopaedic trauma. J of Bone and Joint Surgery. 2005; 87A (2): 434-449.
8. Volpin G, Pfeifer R, Saveski J, Hasani I, Cohen M, Pape HC. Damage control orthopaedics in polytraumatized patients - current concepts. J Clin Orthop Trauma. 2021;12(1): 72-82.

REFERENCES

1. Agadzhanjan V.V., Pronskih A.A., Ust'janceva I.M., Agalarjan A.H., Kravcov S.A., Krylov Ju.M. i dr. Politravma [Polytrauma]. Novosibirsk: Science; 2003. 494 (in Russian).
2. Gumanenko E.K., Nikiforenko A.V. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie novej strategii i taktiki lechenija tjazhelyh sochetannyh travm [Clinical and pathogenetic substantiation of a new strategy and tactics for the treatment of severe concomitant injuries]. Materialy XI s'ezda hirurgov Rossijskoj Federacii [Materials of the XI Congress

- of Surgeons of the Russian Federation]. Volgograd; 2011: 592 – 593 (in Russian).
3. Lobanov G.V. Diagnostika travmaticheskogo narushenija stabil'nosti tazovogo kol'ca. Dopolnenie k klassifikacii [Diagnosis of traumatic disorders of the stability of the pelvic ring. Addition to the classification]. Zbirnik naukovih prac' spivrobotnikiv KMAPO im. P.L. Shupika. [Collection of scientific works of KMAPE employees named after P.L. Shupika]. Kiev; 2000. 252-255 (in Russian).

5. Tanija S.Sh. Lechenie postradavshih s tjazheloj sochetannoju travmoju: dis. ... d-ra. med. nauk. [Treatment of victims with severe concomitant injury: Dr.med. sci.diss.]. SPb.; 2015. 333 (in Russian).
6. PFEJFER R., KALBAS Ja., PAPE G.H. Konceptija «DAMAGE CONTROL» pri politravme: kakovy standarty v 2021 godu? [DAMAGE CONTROL concept for polytrauma: what are the standards in 2021?]. Polytravma. 2021; 2: 10-18 (in Russian).
7. Roberts C.S., Pape H.Ch., Jones A.L., Malkani A.L., Rodriguez J.L., Giannoudis P.V. Damage control orthopaedics evolving concepts in the treatment of patients who have sustained orthopaedic trauma. J of Bone and Joint Surgery. 2005; 87A (2): 434-449.
8. Volpin G, Pfeifer R, Saveski J, Hasani I, Cohen M, Pape HC. Damage control orthopaedics in polytraumatized patients - current concepts. J Clin Orthop Trauma. 2021;12(1): 72-82.

Сведения об авторах:

Лобанов Григорий Викторович
Лауреат Гос. Премии в области науки и техники, зам главного редактора журнала «Травматология, ортопедия и военная медицина», заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»;
Доктор медицинских наук;
Профессор;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 283003, Донецкая Народная Республика;
Электронный адрес: lgv_don@mail.ru

COVID-19: КАК СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС КОМПЕНСИРУЕТ ИНДЕКС ОКСИГЕНАЦИИ И ДРУГИЕ ВОПРОСЫ БЕЗ ОТВЕТОВ...(ЧАСТЬ 1)

Кучеренко Е.А., Чернышова Е.А., Кварацхелия Л.Г.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького»

Резюме. Пандемия нового тяжелого респираторного синдрома всколыхнула всю планету. Высокая летальность пациентов с коронавирусом обуславливает необходимость поиска и разработки достоверных диагностических параметров и критериев для прогнозирования течения и исхода заболевания.

Цель исследования: путем изучения известных и новых расчетных индексов оценить прогностические критерии течения COVID-19 и разработать направление терапии.

Материалы и методы: проспективное исследование включено 108 карт стационарного больного с подозрением на COVID-19 ОИТдВ. Исследовались: индекс оксигенации (ИО), индекса Гаркави (ИГ), среднее артериальное давление (СрАД), соотношение сатурации на воздухе к ЧДД, соотношение п/я нейтрофилов к лимфоцитам, среднее значение тромбоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, длительность неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и ее начало (дни) в зависимости от пола, возраста и исхода заболевания. Все показатели и индексы исследовались в 1, 3, 5, 7, 10, 15 и 20 сутки нахождения в стационаре.

Результаты и обсуждения: В результате исследования было выявлено, что из множества исследуемых индексов и параметров наиболее чувствительным является лейкоцитарный индекс интоксикации, который имеет прогностическую значимость в исходе заболевания у пациентов разных возрастных категорий, и может быть применен в качестве прогностического критерия течения COVID-19.

Выводы: COVID-19 пневмония связана с тромбоцитарным поражением легочной ткани, компенсаторные механизмы которого отличные от классического ОРДС, с перегрузкой правых отделов сердца, о чем свидетельствуют высокие значения СрАД, с развитием гипоксемии и гипоперфузии тканей и органов с последующим развитием полиорганной недостаточности. Основным компонентом лечения пациентов с COVID-19 является оксигенация и как можно более ранняя неинвазивная вентиляция лёгких. Однако вопрос о предотвращении осложнений до сих пор остается открытым.

Ключевые слова: COVID-19, лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс Гаркави, среднее артериальное давление, неинвазивная вентиляция лёгких.

COVID-19: HOW THE HEART RELEASE OFFENSES THE OXYGENATION INDEX AND OTHER QUESTIONS WITHOUT ANSWERS ... (PART 1)

Kucherenko E.A., Chernyshova E.A., Kvaratskhelia L.G.

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky»

Abstract. A pandemic of a new severe respiratory syndrome has rocked the entire planet. The high mortality rate of patients with coronavirus necessitates the search and development of reliable diagnostic parameters and criteria for predicting the course and outcome of the disease.

Purpose of the study: by studying known and new calculated indices, to evaluate the prognostic criteria for the course of COVID-19 and to develop a direction of therapy.

Materials and Methods: A prospective study included 108 records of an inpatient with suspected COVID-19 ICU. We studied: oxygenation index (OI), Harkavi index (IH), mean arterial pressure (SBP), ratio of air saturation to NPV, ratio of neutrophils to lymphocytes, mean platelet count, leukocyte index of intoxication, duration of non-invasive ventilation (NIV) and its onset (days) depending on gender, age and outcome of the disease. All indicators and indices were studied on the 1st, 3rd, 5th, 7th, 10th, 15th and 20th days of hospitalization.

Results and discussion: As a result of the study, it was revealed that of the many studied

indices and parameters, the most sensitive is the leukocyte index of intoxication, which has a prognostic value in the outcome of the disease in patients of different age categories, and can be used as a prognostic criterion for the course of COVID-19.

Conclusions: COVID-19 pneumonia is associated with platelet damage to the lung tissue, the compensatory mechanisms of which are different from classical ARDS, with overload of the right heart, as evidenced by high SBP values, with the development of hypoxemia and hypoperfusion of tissues and organs with the subsequent development of multiple organ failure. The main component of the treatment of patients with COVID-19 is oxygenation and the earliest possible non-invasive ventilation of the lungs. However, the question of preventing complications is still open.

Key words: COVID-19, leukocyte intoxication index, Harkavi index, mean arterial pressure, non-invasive ventilation of the lungs.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия нового тяжелого респираторного синдрома всколыхнула всю планету. По данным на 1 ноября 2020 года общая заболеваемость во всем мире новой коронавирусной инфекцией (НКИ) составила 46 миллионов человек. Из них умерло 1195824 (2,59%). Из общего числа летальность не настолько высока, однако стоит задуматься о том, что выделяют четыре степени тяжести заболевания, и две из них (13,8% - тяжелая, 4,7% - критическая) [1, 6, 7] наиболее важны, потому что до настоящего времени не найден ответ на главные вопросы: есть ли достоверные диагностические параметры, критерии, которые могут спрогнозировать течение и исход заболевания? По данным литературы, инкубационный период заболевания варьирует в среднем от 5 до 14 дней после контакта с инфицированным человеком. Следовательно, в этот период высока вероятность передачи вируса окружающим, в особенности пожилым людям, а также людям с сопутствующей патологией. Известно, что средний уровень смертности варьировал от 0,001% у лиц моложе 20 лет до 10,1% у лиц более 80 лет [2]. Немаловажным является тот факт, что, встречаются пациенты без субъективного восприятия одышки («тихая гипоксемия») [3], а также с несоответствием клиники и рентгенологической картины легких.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Путем изучения известных и новых расчетных индексов и параметров оценить прогностические критерии течения COVID-19 и разработать возможные направления терапии.

для взрослых (ОИТдВ) Центральной городской клинической больницы №1 г. Донецка находилось 387 пациентов с подозрением на COVID-19. В проспективное исследование включено 108 карт стационарного больного ОИТдВ. Все пациенты разделены на 2 группы: с положительным (n=63) (по результатам ПЦР) и отрицательным (n=45) результатом (на основании клинико-эпидемиологических данных) на COVID-19. В каждой из групп произведено дополнительное деление пациентов в зависимости от возраста и исхода заболевания. Пациенты в возрасте от 34 до 49 лет (n=18), от 50 до 69 лет (n=46), от 70 до 79 лет (n=23), от 80 до 95 лет (n=21). Из них - 63 (58,3%) мужчины и 45 (41,7%) женщин. Всего умерших - 31 пациент (28,7%), выживших - 77 (71,3%) (см. табл.).

Исследовались: индекс оксигенации (ИО), индекс Гаркави (ИГ), среднее артериальное давление (СрАД), соотношение сатурации (SpO₂) на воздухе к частоте дыхательных движений (ЧДД), соотношение п/я нейтрофилов к лимфоцитам, соотношение моноцитов к лимфоцитам, среднее значение тромбоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), длительность неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и ее начало (дни) в зависимости от пола, возраста и исхода заболевания. Все показатели и индексы были подсчитаны с определенной частотой: в 1, 3, 5, 7, 10, 15 и 20 сутки нахождения пациентов на стационарном лечении в ОИТдВ. Летальность в группе с положительным результатом ПЦР на НКИ составила 26,6%, с отрицательным - 22,2%. Средняя продолжительность НИВЛ у па-

пациентов с момента поступления в ОИТдВ может свидетельствовать о тяжелом поражении легочной ткани, при котором НИВЛ и прон-позиция (для нивелирования гравитационной травмы легких) являются базовым лечением. Короткий койко-день был характерен для исходно тяжелых пациентов, поступающих с $SpO_2 > 37 \pm 7\%$ (Рис. 1). При исследовании момента начала перевода пациентов на НИВЛ (дни), более ранняя вентиляция требовалась в возрастной группе 34-49 лет (2 день), и в группе 70-79 лет (5,8 день).

Однако, обращает на себя внимание группа 80-95 лет, в которой пациентов переводили на НИВЛ только к 14 суткам. Следовательно, ранний перевод пациентов на НИВЛ (Рис. 2) характеризовался удачным исходом в лечении в группе 34-49 лет. Тогда как для людей в группе 80-95 лет – более поздний период был жизнеспасаяющим (указывающим на наличие сопутствующей патологии, хронической гипоксии (ХСН, ХОБЛ и др.). Несмотря на многочисленные публикации по вопросу развития тяжелой тромбоцитопении, наши исследования

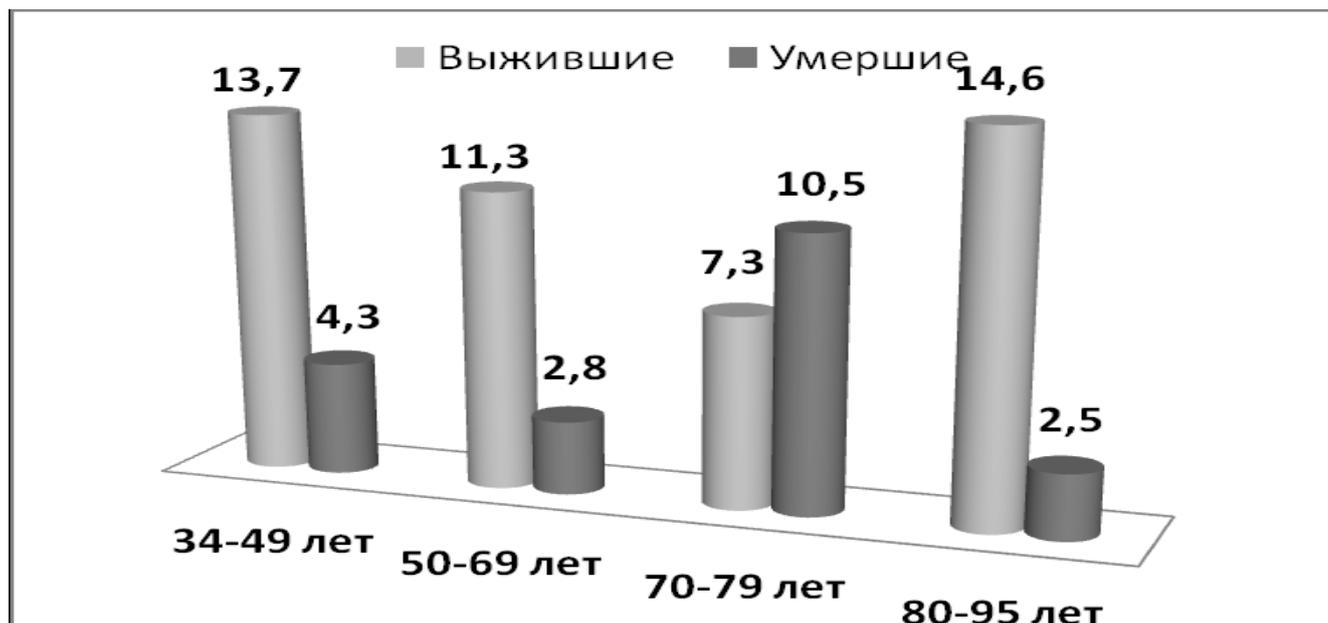


Рис. 1 Средняя продолжительность НИВЛ (дни), в зависимости от возраста пациентов.

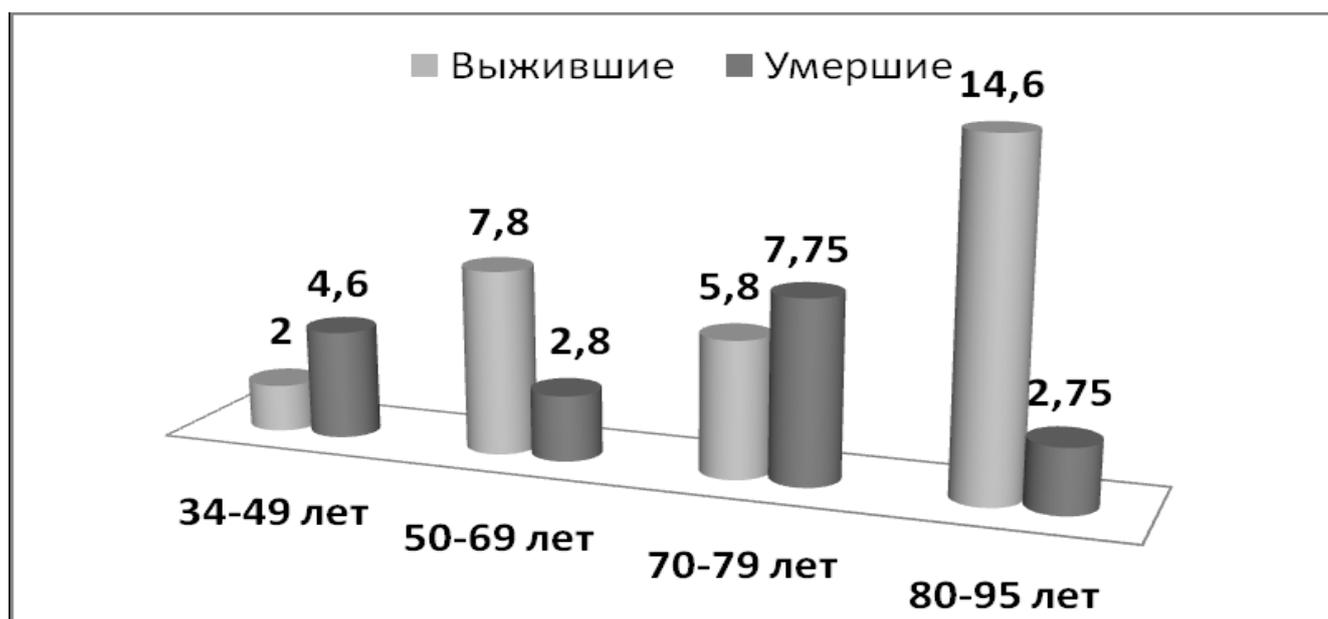


Рис. 2 Начало НИВЛ (дни) у выживших и умерших пациентов разного возраста с момента поступления в ОИТдВ

исследования опровергли эти данные. Также нет достоверной разницы уровня тромбоци

тов у выживших и умерших пациентов разной возрастной категории (Рис. 3).

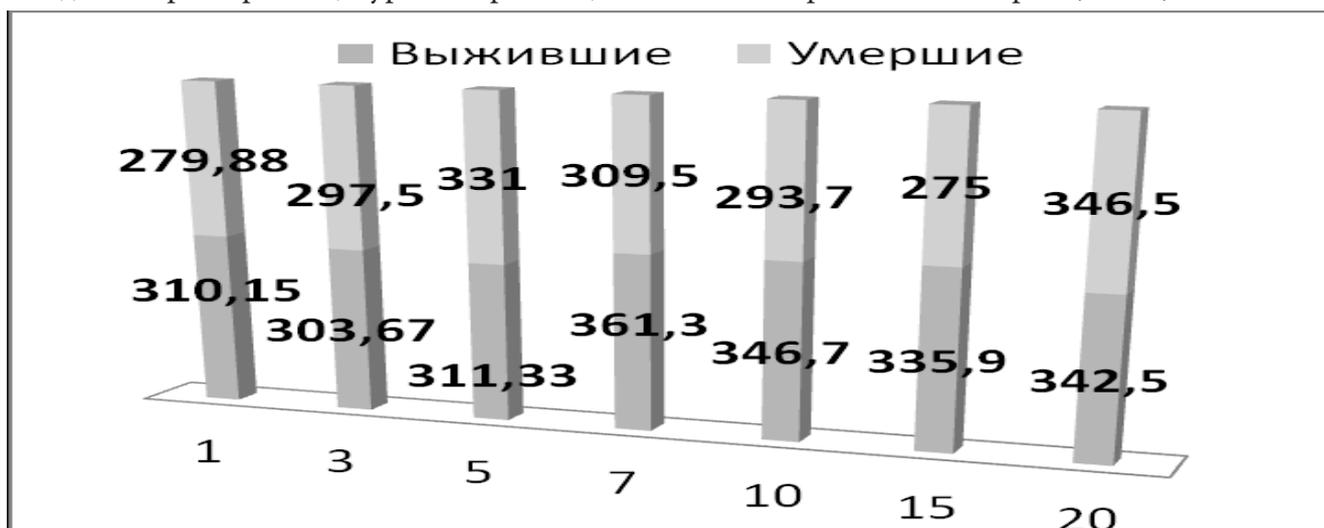


Рис. 3 Средние значения тромбоцитов у выживших и умерших пациентов с внегоспитальной пневмонией (COVID +)

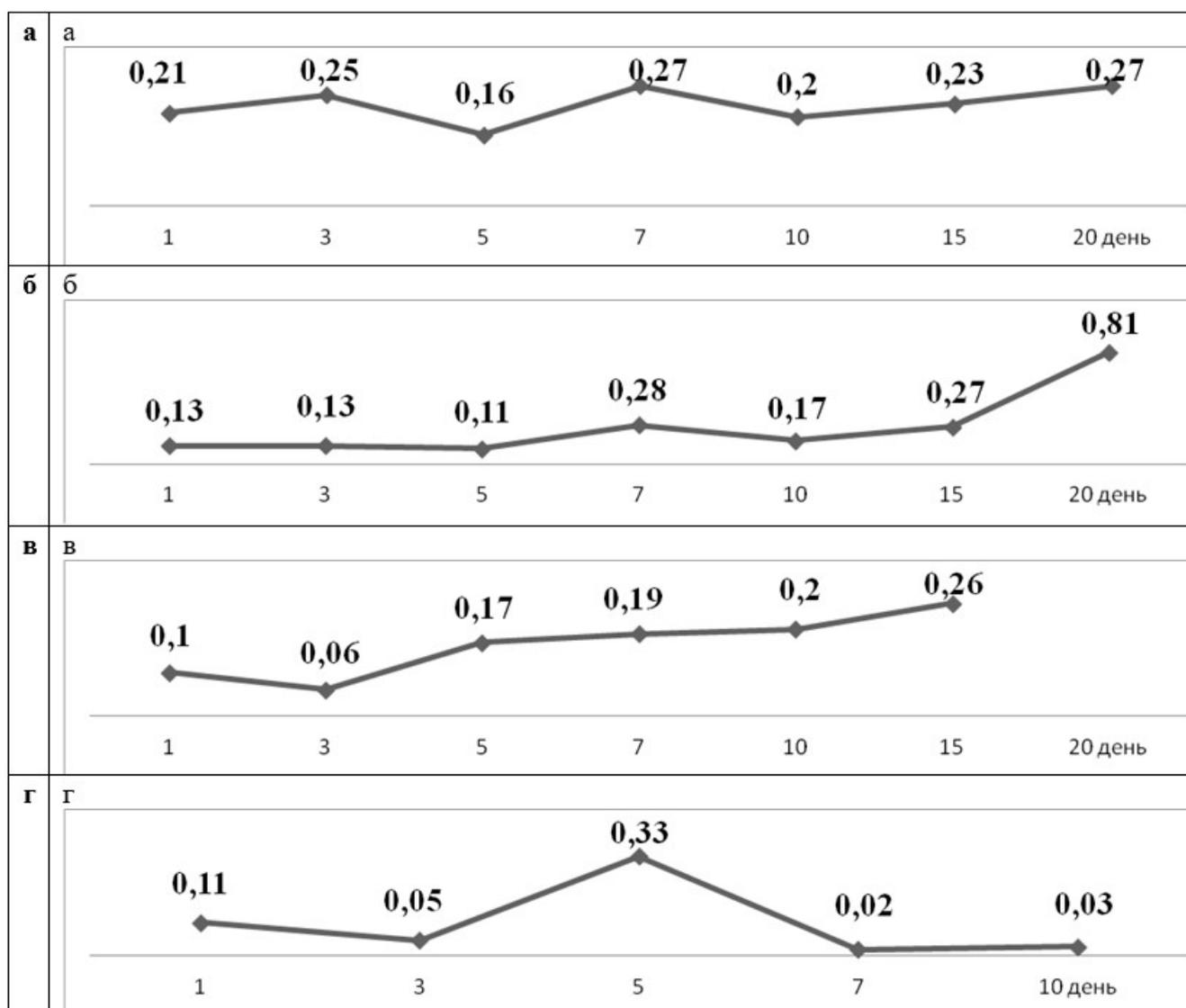


Рис. 4 Адаптационный индекс у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 34-49 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

Адаптационный индекс (индекс Гаркави) указывает на реакцию острого стресса пациента на стрессовый фактор. При рассмотрении диаграмм в возрастной группе 34-49 лет у COVID+ выживших пациентов было постепенное плавное нарастание индекса на 52,5% до нормальных показателей (0,27) (Рис. 4а). У COVID+ умерших пациентов, также было снижение показателя на 1-е сутки на 25%, (говорящих о гиперергической реакции) и к 20 суткам достигал нормальных значений (0,26) (Рис. 4в). У пациентов COVID- выживших было

У пациентов COVID- умерших выявлено резкое повышение с 3-х к 5-м суткам на 70% и резкое снижение к 7 суткам на 77,5% (Рис. 4г). Таким образом, только в группе 34-49 лет COVID- умерших и COVID – выживших пациентов индекс может нести прогностическую ценность. При рассмотрении диаграммы возрастной группы 50-69 лет, у COVID+ выживших пациентов отмечается резкое увеличение индекса Гаркави с 1-х к 5 суткам до нормы на 50% (Рис. 5а). Также происходит и с COVID+ умерши-

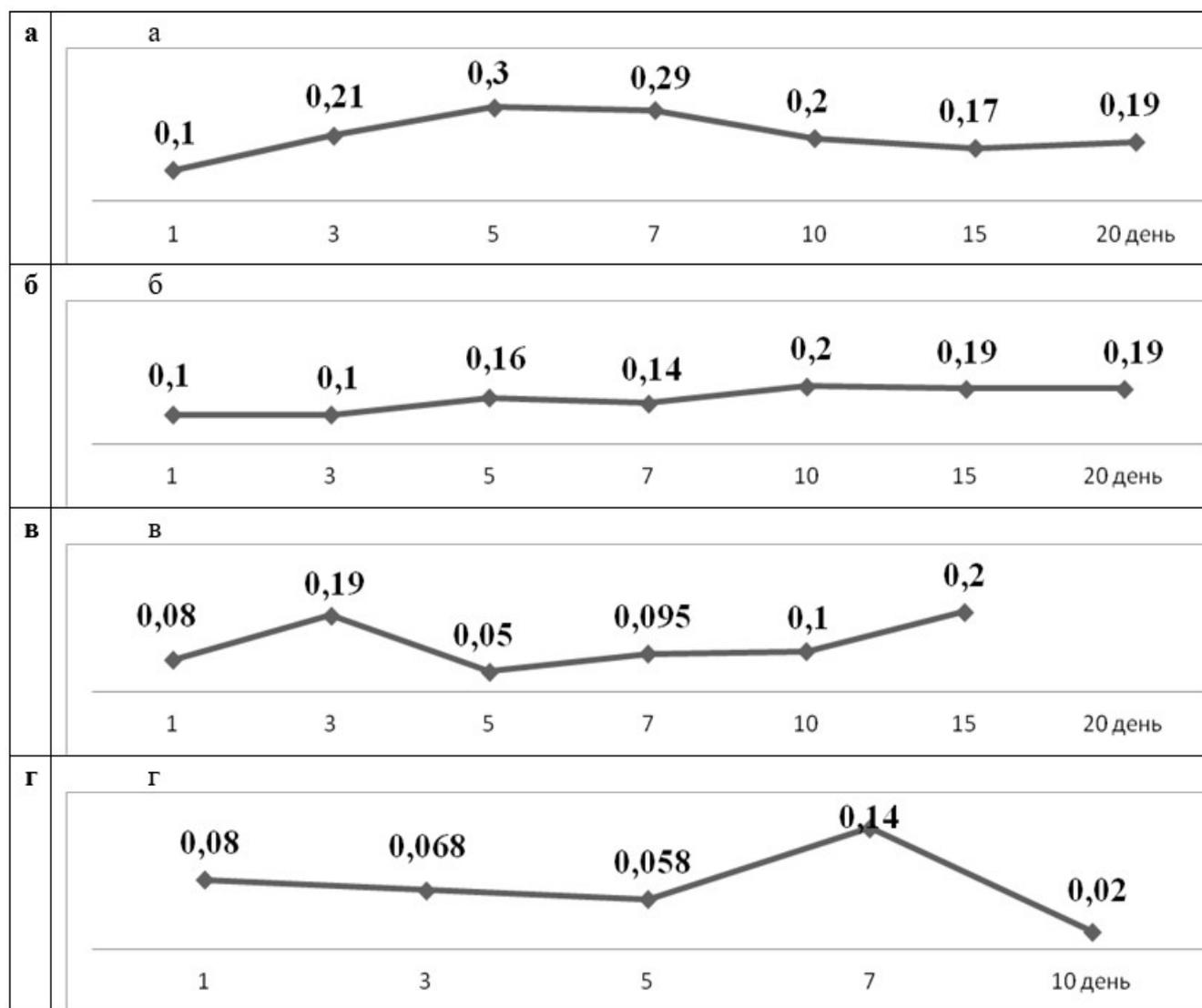


Рис. 5 Адаптационный индекс у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 50-69 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

аналогичное нарастание показателей с 32,5% ниже нормальных значений до 202,5% выше нормы, показывающих переход организма в стадию стойкой ремиссии к 20 суткам госпитализации. У

пациентами, однако, хотя индекс и возрастает, он не повышается до нормальных значений, а остается в фазе острого стресса (Рис. 5в). У COVID- выживших пациентов отмечено плавное

повышение индекса на 22,5% с 1-х по 20-е сутки, также оставаясь в фазе острого стресса, несмотря на положительный исход (Рис. 5б). У COVID- умерших пациентов индекс планомерно движется с отрицательным балансом на 25% соответственно. Индекс адаптации у пациентов группы 70-79 лет COVID+ выживших больных имеется плавное увеличение индекса с 0,1 до 0,19 на 25% к 20 суткам нахождения в отделении, однако, не достигающее нормальных показателей (Рис. 6а). У COVID+ умерших пациентов «пилообраз-

ная кривая, также не достигающая нормальных значений, т.е. остается в фазе острого стресса (Рис. 6в). У COVID- выживших пациентов с 7-х к 15-м суткам госпитализации отмечен рост индекса на 100%, и резкое его снижение к 20-м суткам до 0,09 (на 117,5%). Этот подъем может указывать на прогностически благоприятное течение заболевания. У COVID- умерших пациентов имеется плавное снижение индекса от 0,23 до 0,06 (на 42,5%) к 10 суткам стационарного лечения. У пациентов 80-95 лет имеется плавное нарастание индекса адаптации (несмотря на показатели индекса ниже нормы на протяжении 20 суток нахождения в ОИТдВ) к 0,23 (на 57,5%) у COVID+ выживших и соответственно к 0,13 (на

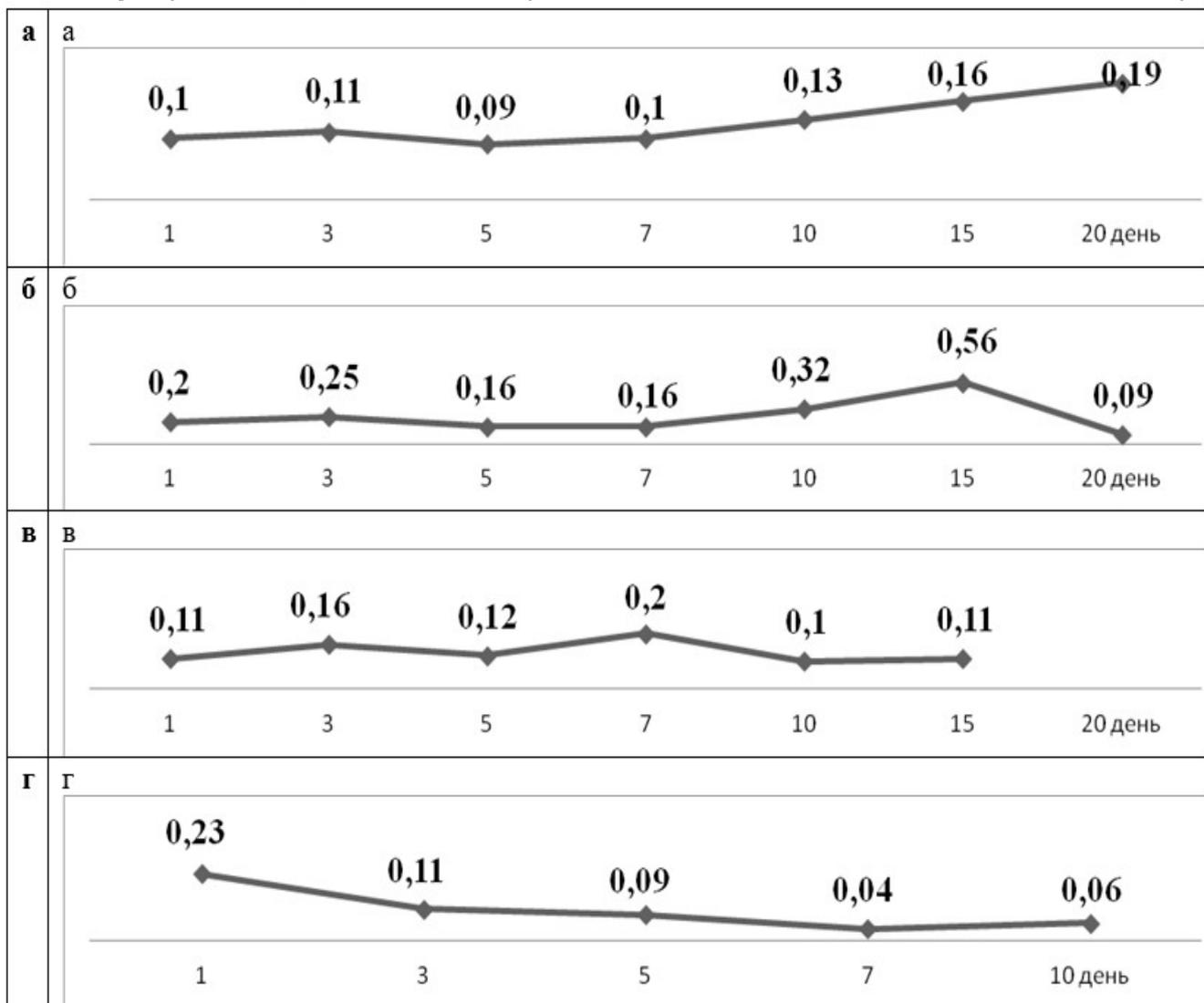


Рис. 6 Адаптационный индекс у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 70-79 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

ная кривая, также не достигающая нормальных значений, т.е. остается в фазе острого стресса (Рис. 6в). У COVID- выживших пациентов с 7-х к 15-м суткам госпитализации отмечен рост индекса

на 100%, и резкое его снижение к 20-м суткам до 0,09 (на 117,5%). Этот подъем может указывать на прогностически благоприятное течение заболевания. У COVID- умерших пациентов имеется плавное снижение индекса от 0,23 до 0,06 (на 42,5%) к 10 суткам стационарного лечения. У пациентов 80-95 лет имеется плавное нарастание индекса адаптации (несмотря на показатели индекса ниже нормы на протяжении 20 суток нахождения в ОИТдВ) к 0,23 (на 57,5%) у COVID+ выживших и соответственно к 0,13 (на

пациентов имеется резкое увеличение индекса к 3-м суткам (на 32,5%) и снижение к 5-м (на 40%) (Рис. 7б). В группе COVID- умерших пациентов имеется увеличение индекса с 3-х к 5-м суткам (на 27,5%) и постепенное его снижение к 10-м суткам (на 27,5%) соответственно.

COVID+ и COVID- выживших (Рис. 8а,б) отмечается плавное увеличение индекса до нормальных показателей (на 44,4%) к 20 суткам с момента госпитализации. Однако в группе COVID+ умерших (Рис. 8в) тоже отмечается увеличение индекса с 1-х по 5 сутки (на 8%), а затем

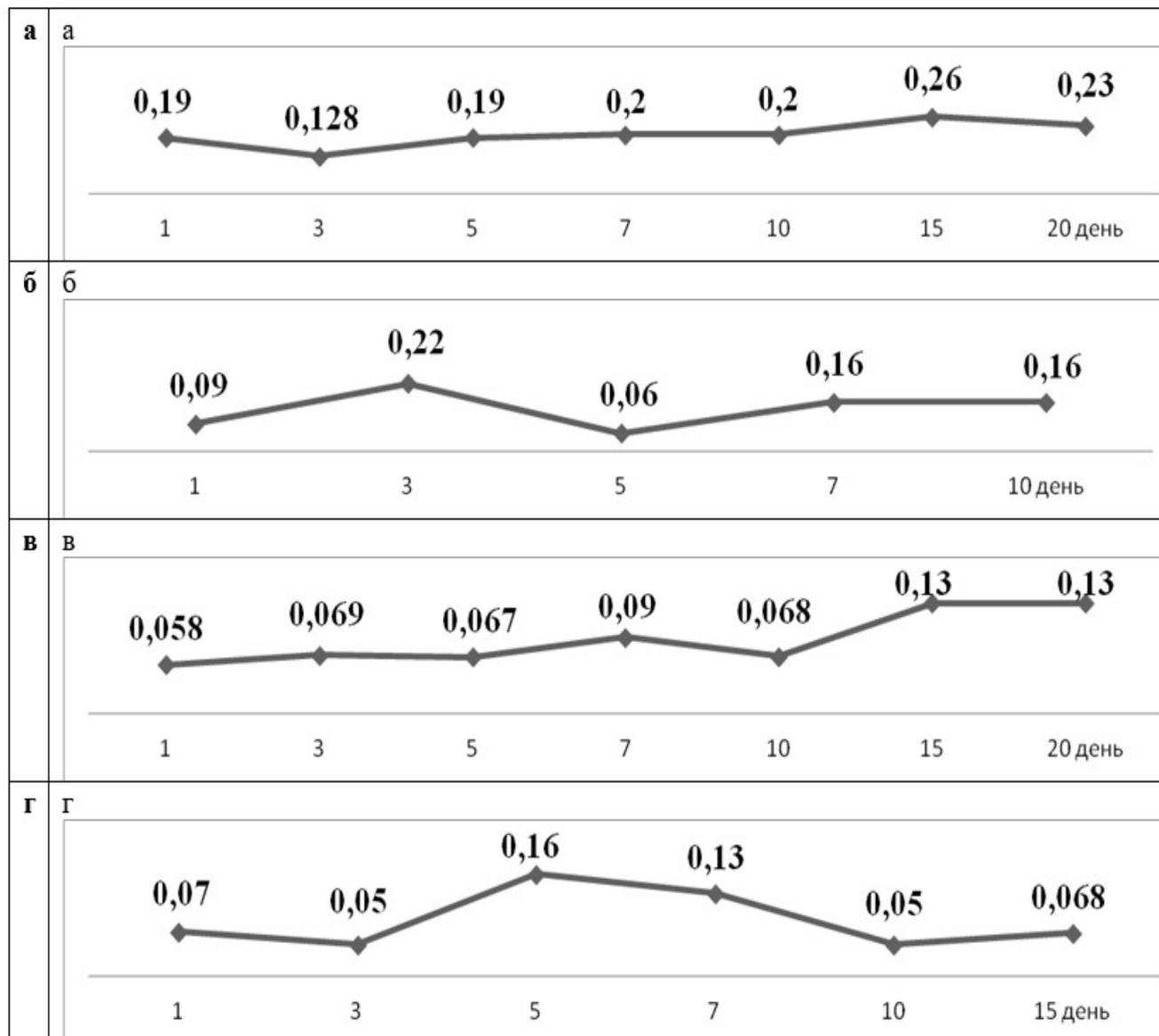


Рис. 7 Адаптационный индекс у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 80-95 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

Индекс соотношения сатурации при дыхании атмосферным воздухом к частоте дыхательных движений [5] в норме составляет 4,5. При его снижении следует думать о развитии у пациента гипоксии, а в некоторых случаях и «тихой гипоксии», когда клиническая картина не соответствует площади поражения легочной ткани. У пациентов 34-49 лет

снижение к 15 суткам лечения (на 2,1%). В группе COVID- умерших пациентов индекс остается на одном уровне (Рис. 8г). В группе 50-69 лет у COVID+, COVID- выживших пациента, а также у COVID+ умерших (Рис. 9 а,б,в) (несмотря на неблагоприятный исход) пациентов выявлено плавное увеличение индекса к нормальным значениям к 20 суткам с

с момента госпитализации в отделение. Однако, в группе COVID- умерших больных имеется тенденция к снижению индекса с 5-х суток к 10-м- 4,53 и соответственно 3,18 (на 29,9%). Таким образом, в возрастной группе 50-69 лет, индекс соотношения сатурации к ЧДД

пациентов имеется нарастание индекса с 5-х по 10 сутки (на 13,4%), однако также не достигает нормальных значений (Рис.10г). У пациентов 80-95 лет COVID+ выживших наблюдается плавное увеличение индекса к 10 суткам (на 2,2% ниже нормальных значений), однако к 15-м сут-

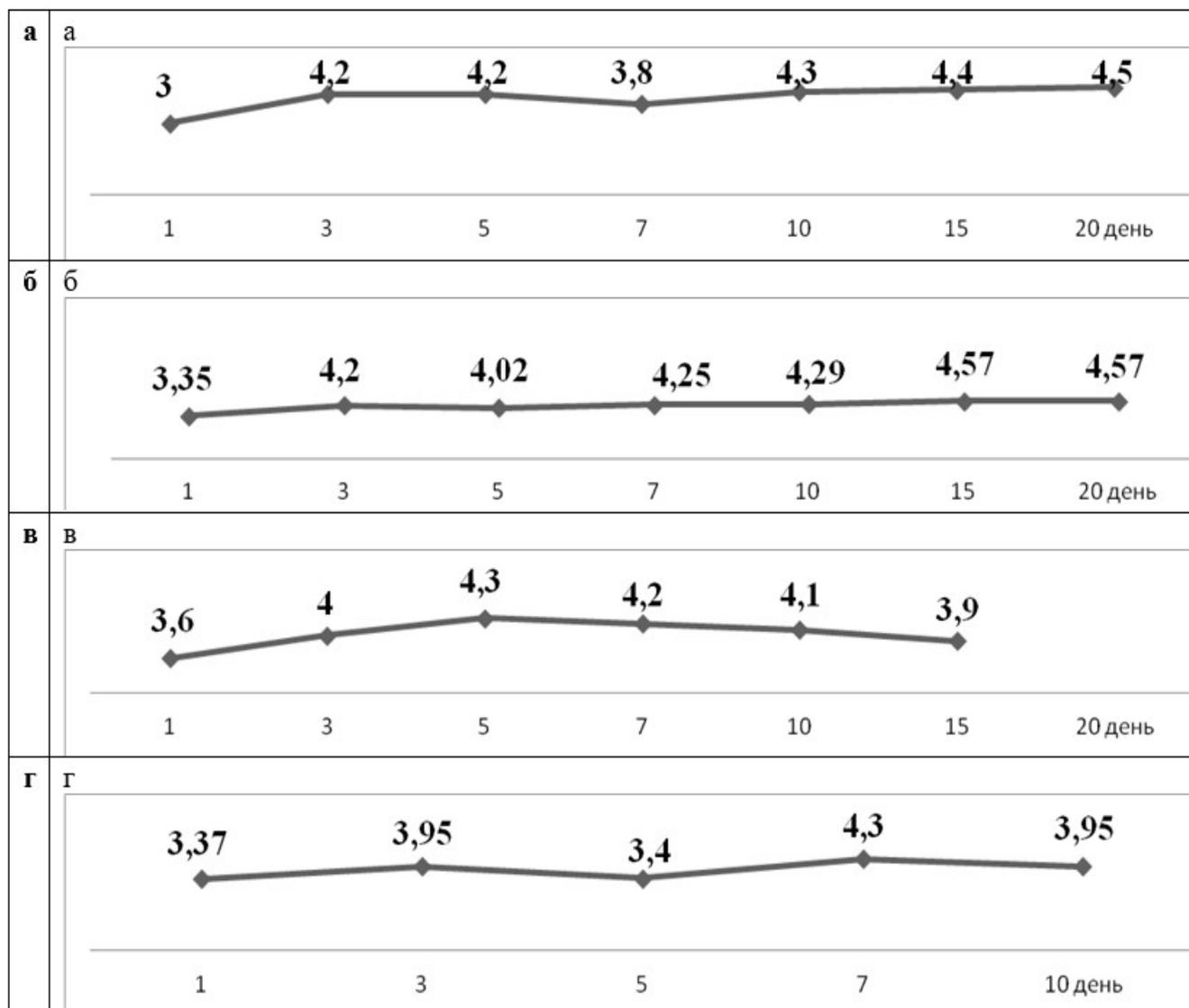


Рис. 8 Соотношение сатурации к ЧДД у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 34-49 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

не имеет прогностического значения. В группе 70-79 лет у COVID+ выживших пациентов имеется постепенное нарастание показателя к 15 суткам с 4,0 до 4,5 (на 6,76%) соответственно (Рис. 10а). У пациентов COVID- выживших диаграмма имеет пилообразное течение, показатель увеличивается с 10-х к 20-м суткам с 4,2 до 4,4 (Рис. 10б). В группе COVID+ умерших

кам с момента госпитализации- имеется его снижение до 3,8 (на 13,4%) (Рис. 11а). В группе COVID+ умерших пациентов кривая имеет «пилообразное» течение с тенденцией к нарастанию показателей с 1-х по 5 сутки (на 15,6%), и с 7-х суток по 15-е соответственно до 4,3 (на 15,6%) (Рис. 11в). У COVID- выживших тенденция к нарастанию индекса отмечается с 3 по 5 сут-

ки нахождения в стационаре, и переходит в плато. У COVID-умерших больных увеличение индекса с 3-х по 7 сутки (3,75 на 4,3) на 12%, с последующим снижением его до 3,69 к 10-м суткам (на 13,6%). Вероятно, в данной возрастной группе легочная патология уходит на второй план, а первичным выступают заболевания сердца и сосудов, которыми и обусловлена

состоянию. Следовательно, вопрос остается открытым в плане пересмотра нормальных показателей ИО. Вероятно, ОРДС при COVID-пневмониях имеет совершенно другое течение, и может быть охарактеризован тромбоцитарным поражением легких, компенсаторные механизмы которого, отличные от классического ОРДС. В группе 34-49 лет индекс оксигенации у

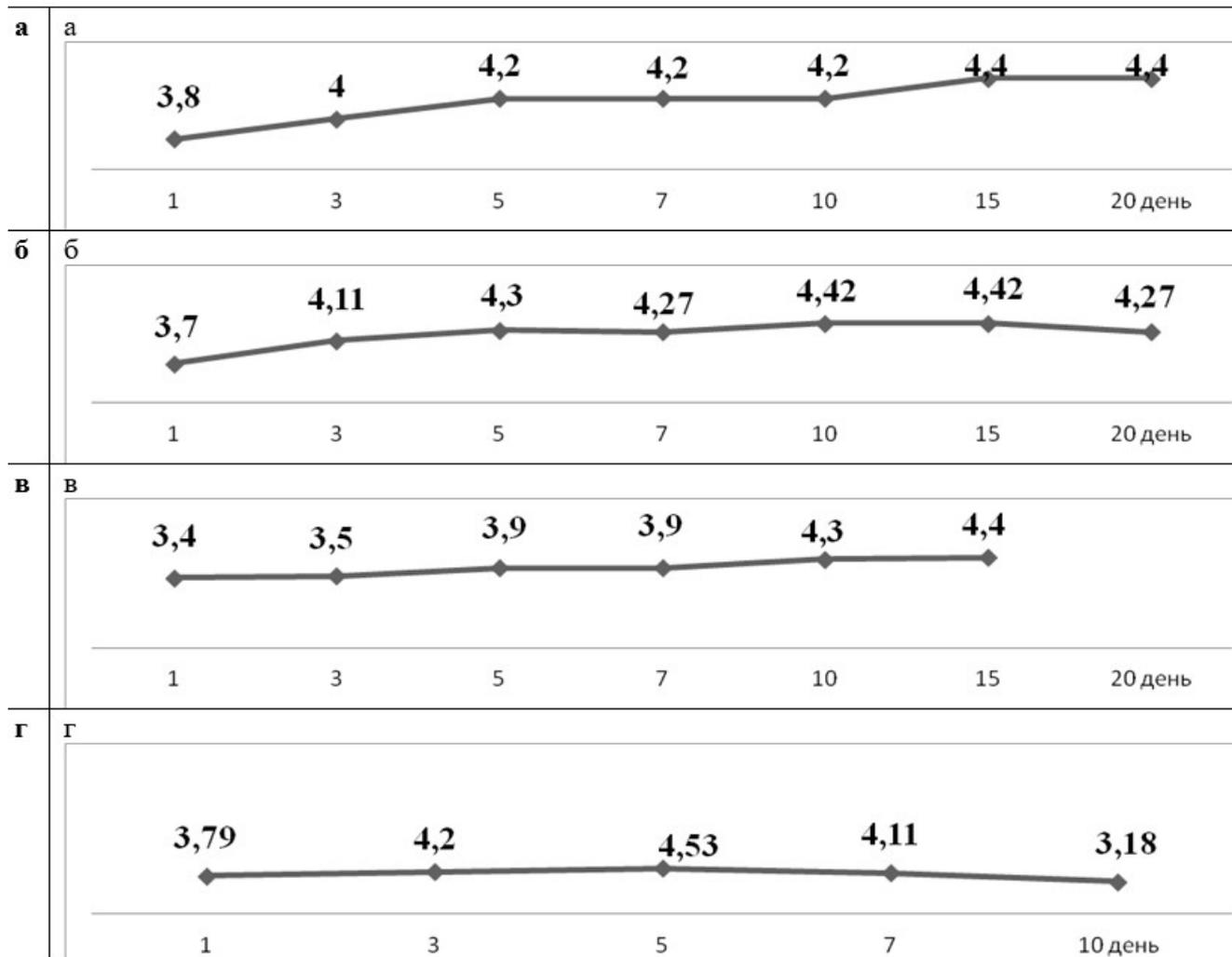


Рис. 9 Соотношение сатурации к ЧДД у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 50-69 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

тяжесть заболевания и течения процесса. Индекс оксигенации в норме составляет >500. При значении 300- развивается острое повреждение легочной ткани, а при показателе <200- острый респираторный дистресс-синдром взрослых. Невзирая, что индекс в норме составляет >500, мы в своей практике получили результаты о поражении легочной ткани у пациентов со сниженными показателями индекса оксигенации, не ведущими к критическому

у COVID+ выживших пациентов плавно нарастал к 20-м суткам нахождения в отделении с 232,8 до 298,2 (на 21,8%) (Рис. 12а), однако оставался в фазе острого повреждения легких. На диаграмме COVID+ умерших больных имеется с 3-х суток подъем индекса с 261 к 336 (на 25%), однако, далее- постепенное его снижение до 187 (на 49,7%) на 15-е сутки стационарного лечения (Рис. 1в). В группе COVID-выживших пациентов характерен подъем

индекса с 7-го на 10-й день лечения (на 50,3%), с последующим его снижением до 243 к 15-м суткам (на 43%) (Рис. 12б). в группе COVID- умерших больных индекс имеет линейное течение с тенденцией к снижению с 7-х к 10-м суткам, 193 и 123 (на 23,3%) соответственно, с развитием ОРДС у данных пациентов (Рис. 12г). В группе 50-69 лет, у COVID+ выжив-

также в виде плато, однако индекс незначительно увеличивается с 5-х к 7-м суткам с 210 до 217 (на 2,3%), затем снижается к 201 (на 5,3%) соответственно (Рис. 13г). В группе 70-79 лет у COVID+ выживших пациентов кривая имеет пилообразное течение (Рис. 14а). В группе COVID+ умерших пациентов диаграмма имеет линейную кривую, значения которой

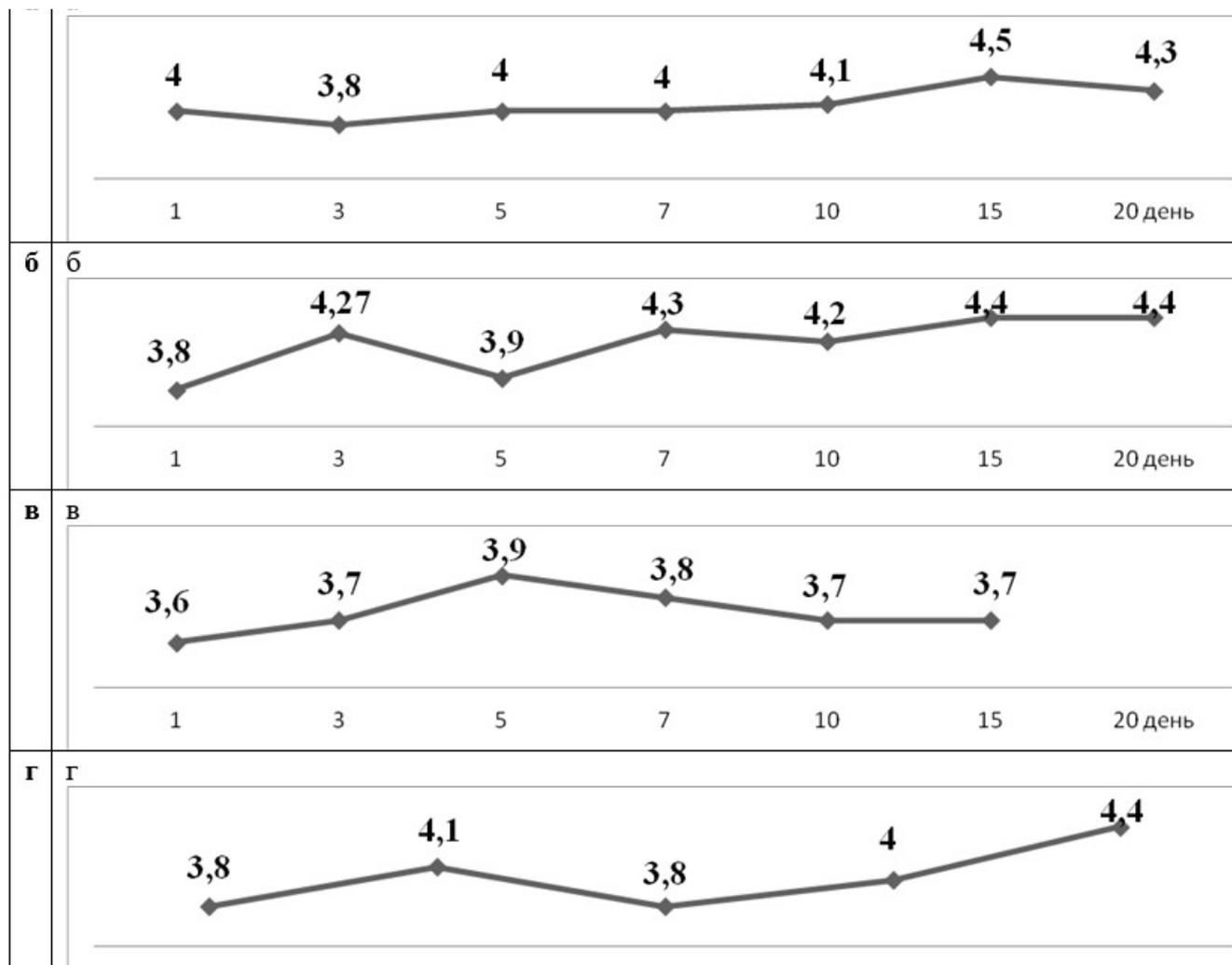


Рис. 10 Соотношение сатурации к ЧДД у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 70-79 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

ших пациентов ИО снижается с 1-х к 7-м суткам (на 5,9%), однако далее нарастает к 15-м суткам (на 2,9%) (Рис. 13а). В группе COVID+ умерших больных ИО находится на линии плато, и увеличивается с 10 по 15-й день с 242 до 351 (на 36%) (Рис. 13в). У COVID- выживших пациентов диаграмма представлена плато, пациенты до 20-го дня лечения находятся с острым повреждением легочной ткани. Умершие COVID- пациенты имеют диаграмму

постепенно снижаются с 269,7 в 1-е сутки госпитализации к 232,3 (на 12,5%) к 15-м суткам (Рис. 14в). В группе COVID- выживших пациентов кривая также имеет линейную кривую, небольшим нарастанием индекса к 10-м суткам с 273 до 322 (на 16,3%) (Рис. 14б). У COVID- умерших больных наоборот изначально имеются высокие показатели ИО (322), а затем, к 10-суткам-снижение индекса к 225 (на 5,8%), однако, все же не достигая развитие ОРДС.

В группе 80-95 лет у выживших COVID+ пациентов ИО имел «пилообразную» кривую, однако несмотря на благоприятный исход, к 20-м суткам снизился до значения 163 (на 45,7% ниже нормальных показателей) (Рис. 15а), что по данным литературы говорит о развитии ОРДС, и острой необходимости перевода пациентов на НИВЛ. У COVID+ умерших больных

5-х суток- резкое снижение индекса до 144 к 10-м суткам (на 5,5%) (Рис. 15б). В группе умерших COVID- пациентов, индекс оксигенации имел линейное течение, однако вырос с 7-х к 15-м суткам с момента госпитализации с 211 до 322 (на 36,9%) соответственно (Рис. 15г).

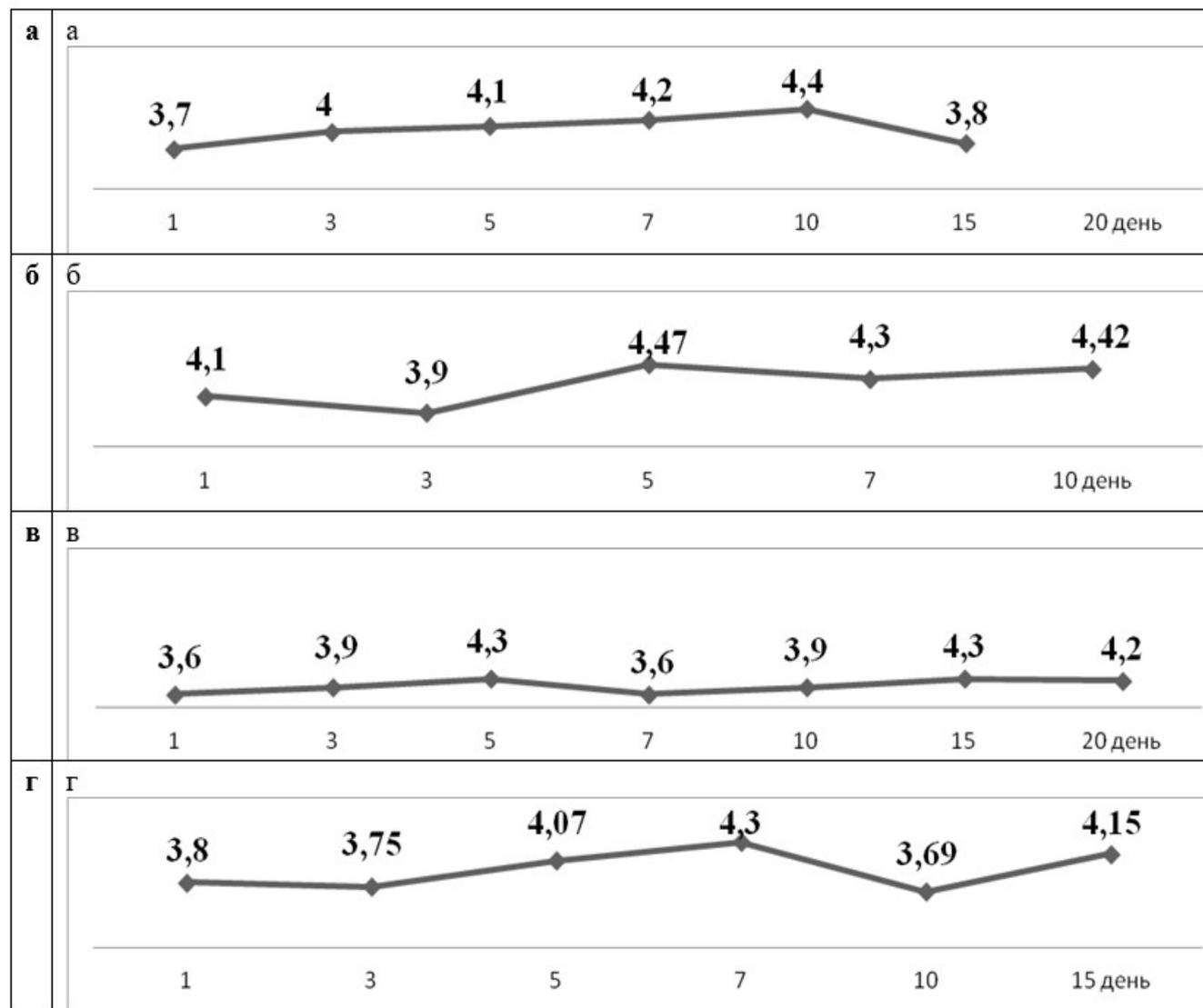


Рис. 11 Соотношение сатурации к ЧДД у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 80-95 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

ИО практически не менялся с 1-х по 7-е сутки с момента госпитализации, однако к 20-м суткам увеличивался до значения 330, также несмотря на неблагоприятный исход (Рис. 15в). У выживших COVID- пациентов к 5-м суткам тенденция к нарастанию показателей ИО, от 254 до 309 (на 18,3%), однако, начиная с

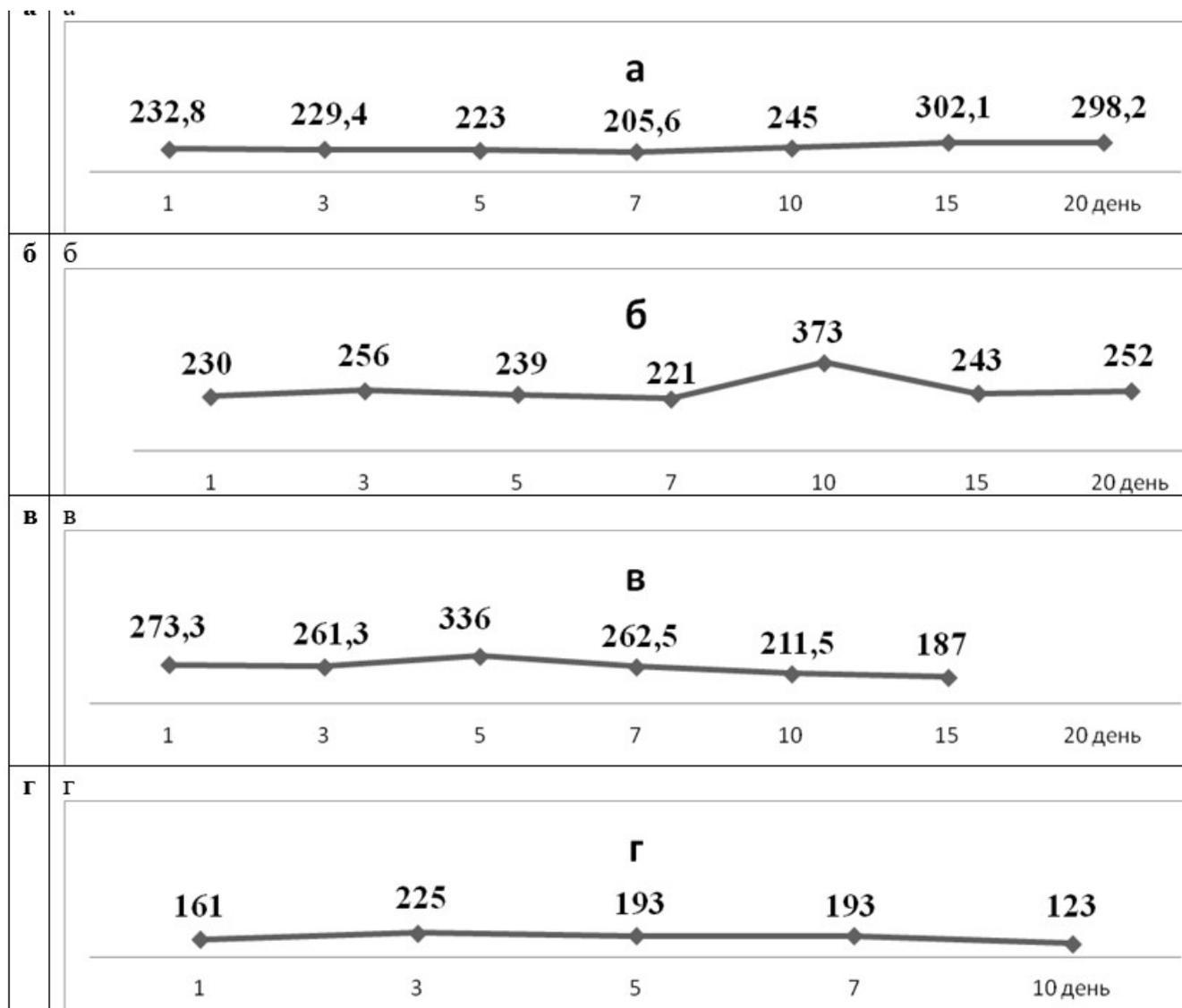


Рис. 12 Индекс оксигенации у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 34-49 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

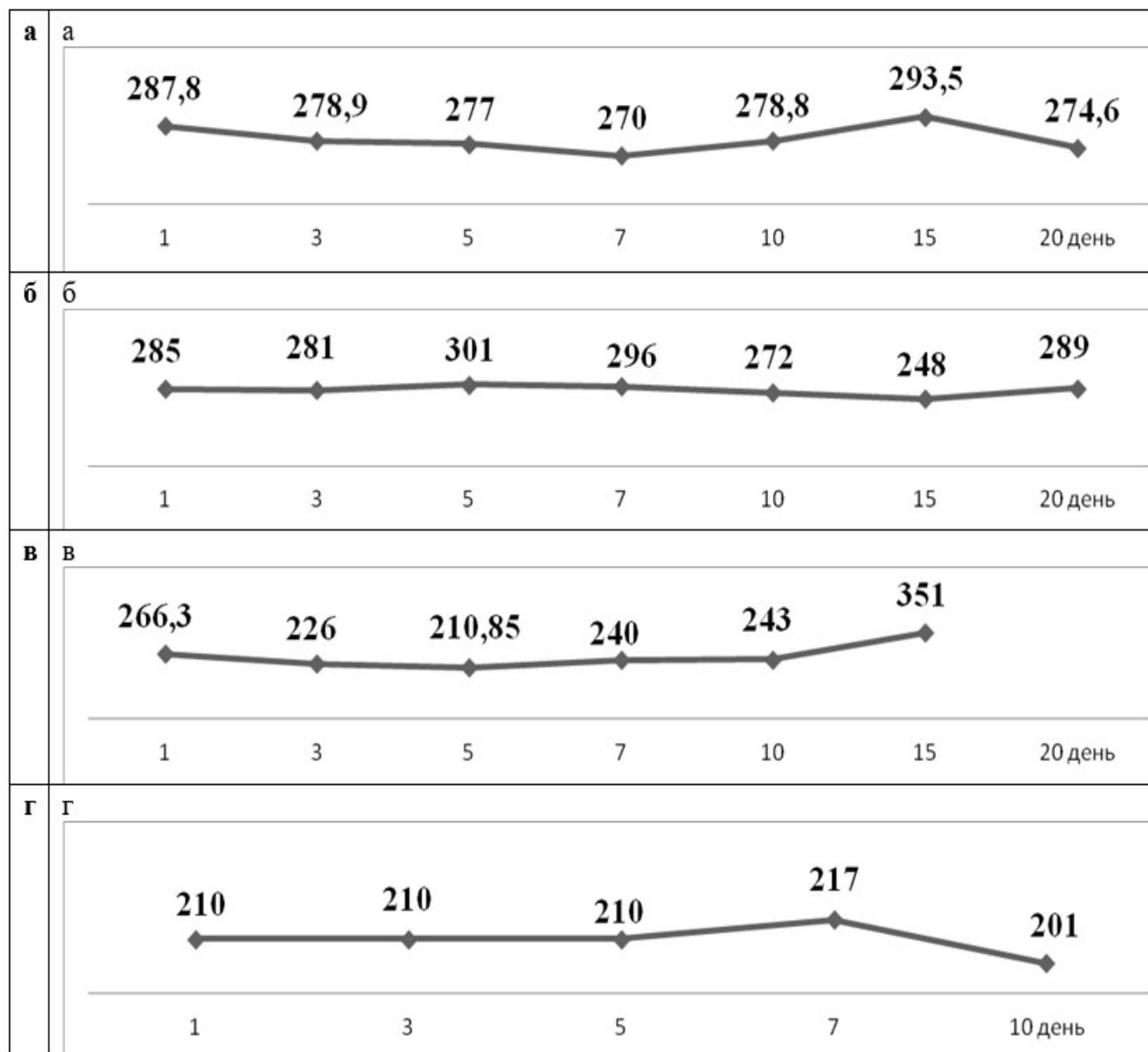


Рис. 13 Индекс оксигенации у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 50-69 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

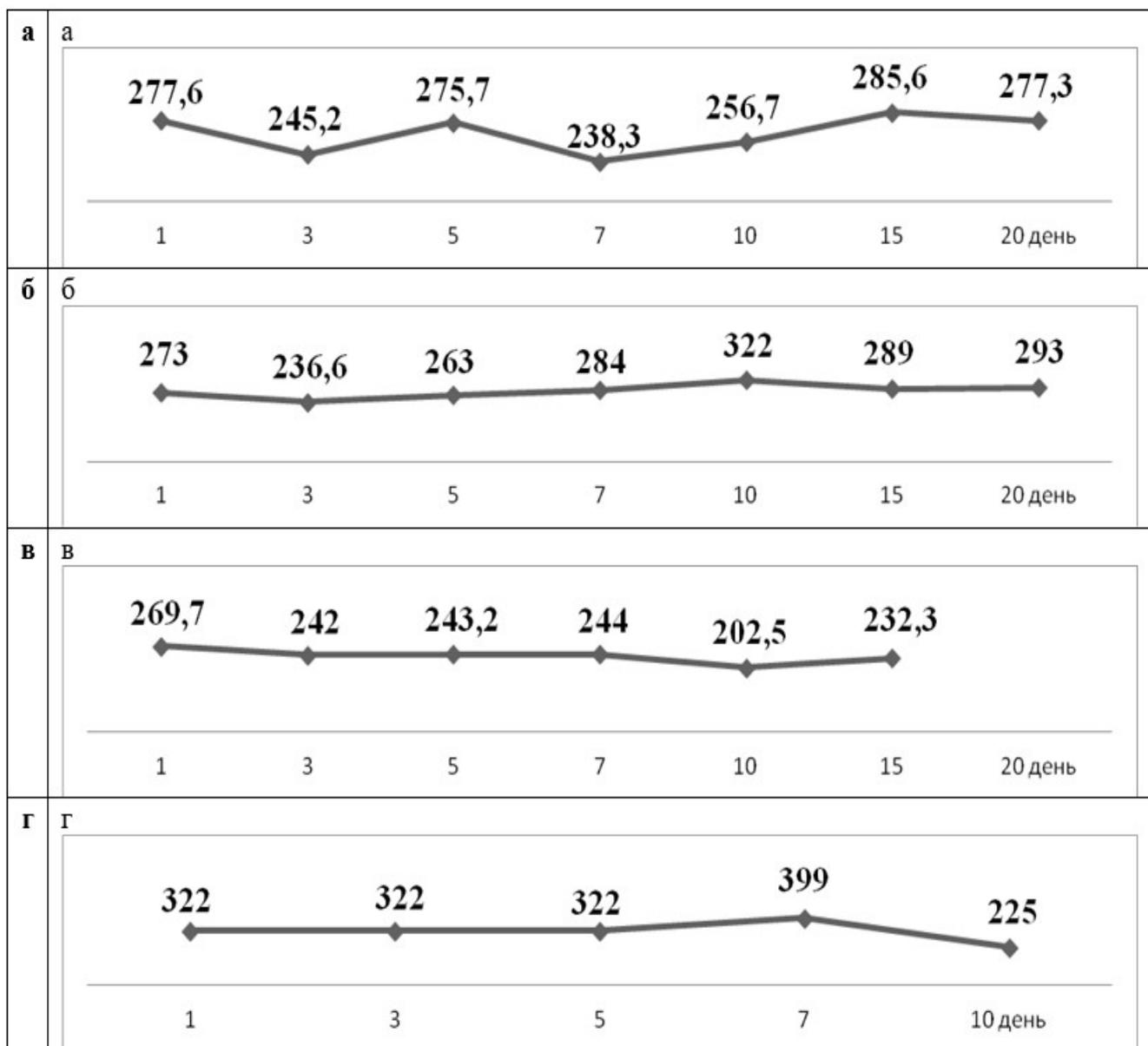


Рис. 14 Индекс оксигенации у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 70-79 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

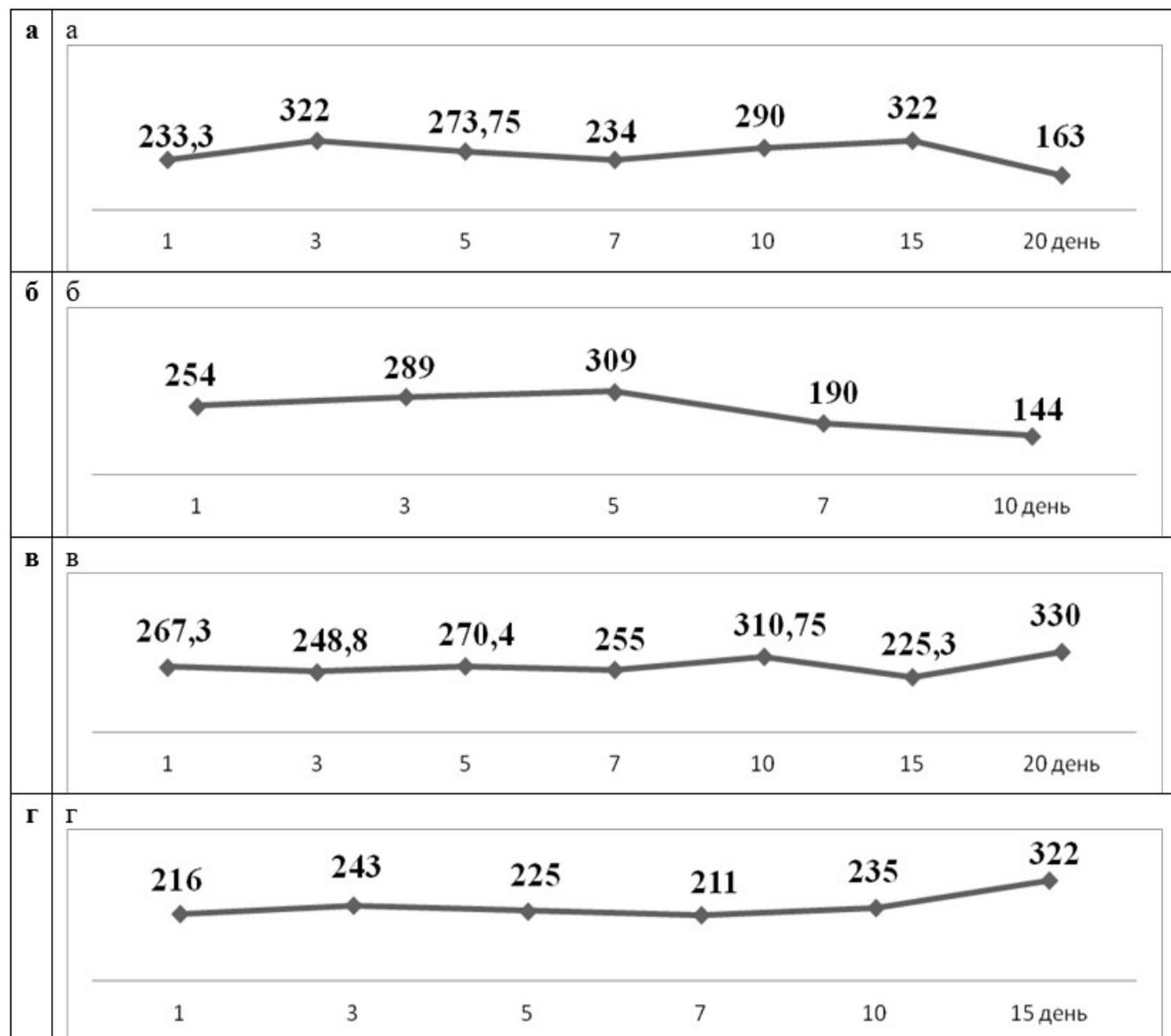


Рис. 15 Индекс оксигенации у выживших и умерших пациентов с COVID + и COVID - в возрастной группе 80-95 лет (а- COVID + выжившие пациенты; б- COVID - выжившие пациенты; в- COVID + умершие пациенты; г- COVID - умершие пациенты)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Philips C., Mohan M, et al., One disease, many faces-typical and atypical presentations of SARS-CoV-2 infection-related COVID-19 disease, *World J Clin Cases* 2020 September 26; 8(18).
2. Vellas C., Delobel P., et al., COVID-19, virology and geroscience: a perspective, *J Nutr Health Aging*. 2020.
3. Pascarella G., Strumia A., et al., COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review, *Journal of Internal Medicine*, doi: 10.1111/joim.13091
4. Lijuan Yang, Chang Gao, Fengyuan Li, Ling Yang, Jiahao Chen, Shiqi Guo, Ying He and Qiang Guo, Monocyte-to-lymphocyte ratio is associated with 28-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective study, *Journal of Intensive Care* (2021).
5. Jouffroy R., Jost D., Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients, *Critical Care*. 2020; 24: 313.
6. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R. et al. Clinical characteristics of COVID 19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol*. 2020 May; 115 (5): 766-773.
7. Ю.Ю. Кобеляцкий, Особенности патогенеза коронавирусной инфекции и перспективные направления терапии, <http://health-ua.com/article/60327-osobennosti-patogeneza-koronavirusnoj-infekcii-iperspektivnye-napravleniya> (дата обращения: 10.10.2021).

REFERENCES

1. Philips C., Mohan M, et al., One disease, many faces-typical and atypical presentations of SARS-CoV-2 infection-related COVID-19 disease, *World J Clin Cases* 2020 September 26; 8(18).
2. Vellas C., Delobel P., et al., COVID-19, virology and geroscience: a perspective, *J Nutr Health Aging*. 2020.
3. Pascarella G., Strumia A., et al., COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review, *Journal of Internal Medicine*, doi: 10.1111/joim.13091
4. Lijuan Yang, Chang Gao, Fengyuan Li, Ling Yang, Jiahao Chen, Shiqi Guo, Ying He and Qiang Guo, Monocyte-to-lymphocyte ratio is associated with 28-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective study, *Journal of Intensive Care* (2021).
5. Jouffroy R., Jost D., Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients, *Critical Care* volume 24, Article number: 313 (2020).
6. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R. et al. Clinical characteristics of COVID 19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol*. 2020 May; 115 (5): 766-773.
7. Yu.Yu. Kobelyatsky. Osobennosti patogeneza koronavirusnoj infekcii i perspektivnye napravlenija terapii [Features of the pathogenesis of coronavirus infection and promising areas of therapy] (in Russian), <http://health-ua.com/article/60327-osobennosti-patogeneza-koronavirusnoj-infekcii-iperspektivnye-napravleniya> (accessed: 10.10.2021).

Сведения об авторах

Кучеренко Елена Александровна;
Ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
e.a.kucherenko07@mail.ru

Чернышова Екатерина Александровна;
Врач анестезиолог-реаниматолог Донецкого клинического территориального медицинского объединения;
Адрес: пр. Ильича, 14, Донецк, 83000;
Электронный адрес: Katrysia_96@mail.ru

Кварацхелия Лиана Гиглаевна;
Ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;
Электронный адрес:
lianakvaratskheliya@yandex.ru

УДК: 616.24+615.835.5]-028.77:599.323.4

ВЛИЯНИЕ НЕБУЛИЗИРОВАННОГО ЛИДОКАИНА НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ АЛЬВЕОЛОКАПИЛЛЯРНОЙ МЕМБРАНЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВЕНТИЛЯТОР-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ У КРЫС

Решетняк Н. А.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г.Донецк, ДНР

Резюме. Цель работы: определить влияние небулизированного лидокаина на проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях экспериментальной модели вентилятор - индуцированного повреждения легких.

Материал и методы: эксперименты проведены на 10 белых лабораторных крысах - самцах (массой тела 180 – 240 гр.) линии «Вистар». Животные, по условиям эксперимента, были разделены на 2 группы (n=5 в каждой). Крыс обеих групп подвергали обработке небулизированным лидокаином в дозе из расчета 200 мкг/кг. массы животного. Ингаляцию осуществляли в течение 15-30 минут с использованием небулайзера с компрессором Ulaizer First Aid (UA) и аэрозольной камерой Cirrus 2 Intersurgical, ltd, (UK). Компрессор посредством ПХВ трубки дыхательного контура небулайзера соединяли с аэрозольной камерой, которую при помощи коннектора фиксировали к отверстию контейнера, в который помещали животное. В аэрозольную камеру вводили расчётную дозу лидокаина в 5 мл. 0,9 % р-ра NaCl. После завершения ингаляции животным производили трахеостомию с последующей механической вентиляцией легких с избыточным дыхательным объемом в течение 2 часов. В 1-й группе вентилятор - индуцированное повреждение легких моделировали путем механической вентиляции с дыхательным объемом 20 мл/кг. массы тела (умеренная волюмотравма), во 2-й группе крыс с дыхательным объемом 40 мл/кг. (тяжелая волюмотравма). После окончания механической вентиляции легких животных выводили из эксперимента и на открытых легких производили забор образцов бронхоальвеолярной жидкости путем бронхоальвеолярного лаважа. В бронхоальвеолярной жидкости мы определяли концентрацию общего белка по Лоури с использованием в качестве стандарта бычьего сывороточного альбумина и концентрацию мочевины уреазным методом. Кроме того, определяли уровень диеновых конъюгат по методу Гавриловой В. Б. и соавторов, активность каталазы по методу Корольюк М. А. и соавторов и содержание молекул средней массы по экстинкции при длинах волн 238 нм., 254 нм., 260 нм., и 280 нм. по методике Габриэляна Н. И. Концентрацию мочевины в крови использовали для определения истинной концентрации исследуемых в бронхоальвеолярном секрете веществ с учетом разведения жидкостью бронхоальвеолярного лаважа.

Результаты: установлено, что предварительная обработка крыс небулизированным лидокаином в дозе 200 мкг/кг. массы тела животного в условиях модели умеренной волюмотравмы легких практически не изменяет проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для белка и среднемолекулярных пептидов. В ответ на обработку небулизированным лидокаином уровень липопероксидации не изменяется, а активность каталазы бронхоальвеолярной жидкости существенно возрастает. Мы также обнаружили, что обработка небулизированным лидокаином при тяжелой волюмотравме характеризуется почти семикратным снижением концентрации общего белка, более чем 2-х кратным снижением среднемолекулярных пептидов, определяемых экстинкцией при длине волны 238 нм., и почти 14 кратным снижением содержания в бронхоальвеолярной жидкости диеновых конъюгат.

Выводы: таким образом, в условиях экспериментальной модели вентилятор - индуцированного повреждения легких небулизированный лидокаин при умеренной волюмотравме не изменяет проницаемость альвеоло-

капиллярной мембраны для белка и среднемолекулярных пептидов, но обладает протективным эффектом в отношении тяжелой волюмотравмы. Этот эффект вероятно обусловлен обнаруженным снижением уровня липопероксидации в бронхоальвеолярной жидкости. **Ключевые слова:** небулизированный лидокаин, модель вентилятор - индуцированного повреждения легких, крысы.

EFFECT OF NEBULIZED LIDOCAINE ON THE PERMEABILITY OF THE ALVEolocAPILLARY MEMBRANE UNDER EXPERIMENTAL MODEL OF VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY IN RATS

Reshetnyak N. A.

Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, DNR)

Abstract. Aim: to determine the effect of nebulized lidocaine on the permeability of the alveolocapillary membrane in the experimental model of ventilator-induced lung injury.

Material and methods: the experiments were carried out on 10 white laboratory rats - males (body weight 180 - 240 g) of the Wistar line. Animals, according to the conditions of the experiment, were divided into 2 groups (n = 5 in each). Rats of both groups were treated with nebulized lidocaine at a dose of 200 mcg /kg the mass of the animal. Inhalation was carried out for 15-30 minutes using a nebulizer with a Ulaizer First Aid (UA) compressor and a Cirrus 2 Intersurgical, ltd, (UK) aerosol chamber. The compressor was connected to the aerosol chamber by means of a PVC tube of the breathing circuit of the nebulizer, which was fixed with a connector to the opening of the container into which the animal was placed. The calculated dose of lidocaine in 5 ml was injected into the aerosol chamber. 0.9% NaCl solution. After the completion of inhalation, the animals underwent tracheostomy followed by mechanical ventilation of the lungs with excess tidal volume for 2 hours. In group 1, ventilator-induced lung injury was modeled by mechanical ventilation with a tidal volume of 20 ml / kg. body weight (moderate volumotrauma), in the 2nd group of rats with a tidal volume of 40 ml / kg. (severe volumotrauma). After the end of mechanical ventilation of the lungs, the animals were taken out of the experiment and samples of bronchoalveolar fluid were taken from the open lungs by bronchoalveolar lavage. In the bronchoalveolar liquid, we determine concentration of total protein according to Lowry with bovine serum albumin as standard and urea concentration by urease method. In addition we determine level of dien conjugates according to method of GavriloVA and all, catalase activity according to Koroluk and all method and content of middle molecular mass substances by extinction at 238 nm., 254 nm., 260 nm., and 280 nm of wavelength according to Gabrielyan. Serum concentration of the urea we used for determination of true concentration of analyzing substances in bronchoalveolar liquid with accounting of dilution by the bronchoalveolar lavage solution.

Results: we found that pretreatment of rats with nebulized lidocaine in the dose of 200 mcg/kg. the mass of the animal in condition of moderate lung volumotrauma practically not change alveolocapillary permeability for total protein and middle molecular mass substances. The level of lipoperoxidation was not changed in the response to pretreatment with nebulized lidocaine but bronchoalveolar liquid catalase activity significantly increased. We also found that pretreatment of rats with nebulized lidocaine in condition of severe lung volumotrauma characterized by near sevenfold decreasing of total protein concentration, and more than twofold decreasing middle molecular mass substances, with determined by extinction at 238 nm wavelength, and near 14 fold decreasing of bronchoalveolar liquid dien conjugates content.

Conclusions: thereby, nebulized lidocaine in condition of experimental model of ventilator induced lung injury with moderate volumotrauma not change alveolocapillary membrane permeability for total protein and middle molecular mass substances but has protective effect concerning severe volumotruma. This one probably determined by finding decreasing level of lipoperoxidation in bronchoalveolar liquid.

Keywords: nebulized lidocaine, ventilator induced lung injury model, rats.

Механическая вентиляция (МВ) для пациентов с острой дыхательной недостаточностью может спасти жизнь больному. Однако большое количество доказательств позволяет предположить, что МВ может привести и к повреждению легких, так называемому ИВЛ - индуцированному повреждению легких [1-4]. Лидокаин - амидный местный анестетик, обладающий противовоспалительными свойствами *in vitro* и *in vivo*, возможно, из-за ослабления провоспалительных цитокинов, молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и уменьшения притока нейтрофилов. Принято считать, что воспалительная реакция, характеризующаяся высвобождением воспалительных цитокинов и притоком иммунных клеток, таких как нейтрофилы, способствует развитию травмы легких [2,5,6]. На сегодняшний день не существует эффективной терапии для ослабления ИВЛ - индуцированного воспалительного ответа. Лидокаин - это амидный местный анестетик и неспецифический блокатор натриевых каналов, который в основном используется для лечения острой и хронической боли. Было продемонстрировано, что лидокаин в низких дозах действует как антигипералгезический и противовоспалительный агент [7,8]. Обширные исследования *in vitro* показали, что лидокаин ослабляет праймирование нейтрофилов человека путем ингибирования G - белоксопосредованных рецепторов [9,10]. Кроме того, лидокаин ослабляет концентрацию активированного эндотелиального интерлейкина (IL) -1, 6 и 8 и внутриклеточную адгезию молекулы -1 (ICAM-1), важную для транспорта иммунных клеток к очагу воспаления [11,12]. В различных моделях *in vivo* внутривенное лидокаин снижает уровень фактора некроза опухоли (TNF) - α , IL-1 β , IL - 6 и IL - 8 [13-15]. Также системный лидокаин ослабляет острое повреждение легких у кроликов [16,17]. Исследовалась роль лидокаина, вводимого внутривенно, при различных дозировках 2 мг / кг / ч, 4 мг / кг / ч и 8 мг / кг / ч в течение 4 ч ИВЛ у здоровых мышей [18-21]. Поскольку лидокаин обладает сильным противовоспалительным эффектом,

мы предположили ослабление, вызванного механической вентиляцией, воспалительного ответа при введении лидокаина посредством небулайзера. Противоречивость опубликованных экспериментальных данных, посвященных этому вопросу, обусловлена использованием разных моделей и разных животных для воспроизведения легочного повреждения. Нами установлено, что доза небулизированного лидокаина для крыс из расчета 200 мкг/кг массы тела не вызывает структурных изменений в легких интактных животных. При этом в открытых источниках нами не обнаружено данных относительной влияния такой дозы лидокаина на проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях модели вентилятор - индуцированного повреждения легких.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние небулизированного лидокаина на проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях экспериментальной модели вентилятор - индуцированного повреждения легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол данного исследования согласован с комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и выполнен в соответствии с международными требованиями по содержанию и уходу за животными [22]. Эксперименты проведены на 10 белых лабораторных крысах - самцах (массой тела 180 – 240 гр.) линии «Вистар». Животные, по условиям эксперимента, были разделены на 2 группы (n=5 в каждой). Крыс обеих групп подвергали обработке небулизированным лидокаином в дозе из расчета 200 мкг/кг. массы животного. Ингаляцию осуществляли в течение 15-30 минут с использованием небулайзера с компрессором Ulaizer First Aid (UA) и аэрозольной камерой Cirrus 2 Intersurgical, Ltd, (UK). Компрессор посредством ПВХ трубки дыхательного контура небулайзера соединяли с аэрозольной камерой, которую при помощи коннектора фиксировали к отверстию контейнера, в который

помещали животное. В аэрозольную камеру вводили расчётную дозу лидокаина в 5 мл. 0,9 % р-ра NaCl. После завершения ингаляции животным производили трахеостомию с последующей механической вентиляцией (МВ) легких с избыточным дыхательным объемом (ДО) в течение 2 часов. В 1-й группе вентилятор - индуцированное повреждение легких моделировали путем МВ с ДО 20 мл/кг. массы тела (умеренная волюмотравма), во 2-й группе крыс с ДО 40 мл/кг. (тяжелая волюмотравма). После окончания МВ легких животных выводили из эксперимента и на открытых легких производили забор образцов бронхоальвеолярной жидкости путем бронхоальвеолярного лаважа. Подробное описание методики создания модели вентилятор - индуцированного повреждения легких, включающее использованную аппаратуру, параметры МВ, анестезию, компенсацию перспирационных потерь и эвтаназию, а также методики получения бронхоальвеолярной жидкости и результатов, которые использованы в качестве контроля, представлено нами в предыдущей публикации [23]. В качестве маркеров проницаемости альвеолокапиллярной мембраны в бронхоальвеолярной жидкости определяли концентрацию общего белка (ОБ) по Лоури [24] с использованием в качестве стандарта бычьего сывороточного альбумина и концентрацию мочевины уреазным методом [25]. Кроме того, определяли уровень диеновых конъюгат (ДК) по методу Гаврилова В. Б. и соавт. [26], активность каталазы (К) по методу Корольюк М. А. и соавт. [25] и содержание молекул средней массы (МСМ) по экстинкции при длинах волн 238 нм., 254 нм., 260 нм., и 280 нм. по методике Габриэляна [25]. Концентрацию мочевины в крови использовали для определения истинной концентрации исследуемых в бронхоальвеолярном секрете веществ с учетом разведения жидкостью бронхоальвеолярного лаважа. [26]. Полученные данные обрабатывали методами непараметрической статистики. Выявленные межгрупповые различия оценивали по критерию Краскела - Уоллиса, медианного теста и критерия

ХИ - квадрат. Достоверными считали таковые при $p < 0,05$. Статистические моменты в тексте и таблице представлены значениями медианы (Me), минимальным и максимальным значениями (min - max) показателя в исследуемой выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Оценка влияния небулизированного лидокаина на проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях модели умеренного вентилятор - индуцированного повреждения легких (ДО 20 мл/кг.) показала, что по сравнению с контролем, у животных 1-й группы концентрация ОБ в бронхоальвеолярной жидкости уменьшилась в 1,1 раза (см. табл.). Эти отличия статистически незначимы: ранговая сумма в контроле составила 31,5, а в экспериментальной группе соответственно 23,5. U-тест Манна-Уитни - 8,5; Z-статистика 0,83 при $p=0,4$. Содержание МСМ в бронхоальвеолярной жидкости при длине волны 238 нм. в условиях модели умеренной волюмотравмы у крыс в контроле было в 1,6 раза ниже, чем у животных 1-й группы после воздействия небулизированного лидокаина. Ранговая сумма в контроле составила 24,5, а в экспериментальной группе 30,5 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 9,5; Z-статистика -0,62 при $p=0,53$. Содержание МСМ в бронхоальвеолярной жидкости при длине волны 254 нм. в контроле также было ниже значений 1-й группы. Медианы рассматриваемого показателя в сравниваемых группах отличаются почти в два раза. Ранговая сумма данного показателя для второй контрольной группы составила 19, а для второй экспериментальной группы 36 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 4, Z-статистика -1,77 при $p=0,07$. Медиана МСМ бронхоальвеолярной жидкости при длине волны 260 нм. в контрольной группе ниже, чем в экспериментальной группе. Медиана МСМ бронхоальвеолярной жидкости при длине волны 260 нм. в контрольной группе ниже, чем в экспериментальной группе. Несмотря на почти двукратное превышение показателя в 1-й

экспериментальной группе, различия в сравниваемых группах также как и предыдущего показателя статистически не значимы. Ранговая сумма данного показателя для контрольной группы составила 25,5 а для 1-й экспериментальной группы 29,5, U-тест Манна-Уитни составил 10,5; Z-статистика -0,41, при $p=0,67$. МСМ бронхоальвеолярной жидкости при 280 нм. у крыс 1-й группы не отличается от таковых контроля. Ранговая сумма данного показателя в контроле составила 26,5, а для 2-й группы 28,5; U-тест Манна-Уитни составил 11,5; Z-статистика -0,2 при $p=0,83$. Содержание ДК в бронхоальвеолярной жидкости у животных с моделью умеренной волюмотравмы (ДО 20 мл/кг. массы тела) с предварительной обработкой небулизированным лидокаином существенно не отличалось от контроля. Ранговая сумма в контроле составила 24, а во 2-й группе, соответственно, 31. U-тест Манна-Уитни составил 9; Z-статистика -0,73 при $p=0,46$. Наиболее значимые отличия в сравниваемых группах животных обнаружены для показателя активности каталазы в бронхоальвеолярной жидкости. В 1-й группе животных медиана этого показателя оказалась в 5,3 раза выше по сравнению с контролем. Ранговая сумма контрольной группы составила 17,5, а у крыс 2-й группы 37,5, соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 2,5; Z-статистика -2,08, при $p=0,04$. Таким образом, предварительная обработка крыс небулизированным лидокаином в дозе 200 мкг/кг. массы тела животного в условиях модели умеренной волюмотравмы легких практически не изменяет проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для белка и среднемолекулярных пептидов. В ответ на обработку небулизированным лидокаином уровень липопероксидации не изменяется, а активность каталазы бронхоальвеолярной жидкости существенно возрастает. МВ легких в течение 2 часов с чрезмерным ДО (40 мл/кг. массы тела) приводит к тяжелой волюмотравме. Концентрация ОБ в бронхоальвеолярной жидкости крыс контрольной группы при таких экспериментальных условиях достаточно высока. Предварительная обработка жи-

вотных небулизированным лидокаином (2-я группа) приводила к драматическому (в 6,7 раза) снижению концентрации ОБ в бронхоальвеолярной жидкости. Обнаруженные отличия статистически значимы. Ранговая сумма в контроле составила 38, а в 3-й группе 17. U-тест Манна-Уитни составил 2,0; Z-статистика 2,19 при $p=0,03$. МСМ бронхоальвеолярной жидкости при 238 нм. во 2-ой группе животных в 2,7 раза ниже, чем в контроле. Влияние небулизированного лидокаина на содержание в бронхоальвеолярной жидкости крыс МСМ при длине волны 238 нм. оказалось статистически значимым. Ранговая сумма в контроле составила 39, а во 2-ой группе 16. U-тест Манна-Уитни составил 1,0; Z-статистика 2,4 при $p=0,02$. Медиана МСМ при длине волны 254 нм. во 2-ой группе почти в 3 раза ниже таковой в контроле. Ранговая сумма контрольной группы животных составила 33, а во 2-ой группе 22. U-тест Манна-Уитни составил 7,0; Z-статистика 1,14 при $p=0,25$. Также в 3 раза меньше под влиянием небулизированного лидокаина оказалось содержание в бронхоальвеолярной жидкости МСМ, определяемых детекцией при длине волны 260 нм. Однако эти различия статистически незначимы - ранговая сумма в контроле составила 34, а во 2-ой группе 20,5 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 5,5; Z-статистика 1,46 при $p=0,14$. Разница МСМ бронхоальвеолярной жидкости, при длине волны 280 нм. у животных сравниваемых групп статистически незначима. Ранговая сумма для описываемого показателя в контрольной группе животных составила 35, а во 2-ой экспериментальной группе 20 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 5,0; Z-статистика 1,56 при $p=0,11$. В условиях выраженного вентилятор - индуцированного повреждения легких содержание в бронхоальвеолярной жидкости ДК под влиянием небулизированного лидокаина снижается в 13,6 раза. Ранговая сумма для описываемого показателя в контрольной группе животных составила 38, а во 2-ой экспериментальной группе 17 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 2,0; Z-статистика 2,19 при $p=0,02$.

Активность каталазы в бронхоальвеолярном секрете экспериментальных животных с выраженным вентилятор - индуцированным повреждением легких под влиянием небулизированного лидокаина существенно не изменяется. Ранговая сумма для описываемого показателя в контроле составила 32, а во 2-ой экспериментальной группе 23. U-тест Манна-Уитни составил 8,0; Z-статистика 0,94 при $p=0,34$. Таким образом, обработка небулизированным лидокаином при тяжелой волюмотравме характеризуется почти семикратным снижением концентрации общего белка, более чем 2-х кратным снижением среднемолекулярных пептидов, определяемых экстинкцией при длине волны 238 нм., и почти 14 кратным снижением содержания в бронхоальвеолярной жидкости диеновых конъюгат.

ВЫВОДЫ

В условиях экспериментальной модели вентилятор - индуцированного повреждения легких небулизированный лидокаин при умеренной волюмотравме не изменяет проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для белка и среднемолекулярных пептидов, но обладает протективным эффектом в отношении тяжелой волюмотравмы. Этот эффект вероятно обусловлен обнаруженным снижением уровня липопероксидации в бронхоальвеолярной жидкости.

Таблица
Маркеры проницаемости альвеолокапиллярной мембраны в модели вентилятор-индуцированного повреждения легких, Me (min-max)

Показатель	Дыхательный объем, мл/кг			
	20		40	
	1-я группа	Конт роль	2-я группа	Конт роль
ОБ	2,13 (1,2-2,7)	2,38 (1,5-3,2)	0,59* (0,28-2,4)	3,96 (1,9-6,2)
МСМ 238	4,92 (1,3-5,6)	3,08 (1,6-4,6)	2,41* (1,9-4,1)	6,68 (3,9-7,6)
МСМ 254	0,82 (0,4-9,2)	0,42 (0,3-0,6)	0,51 (0,32-1,30)	1,52 (0,4-1,8)
МСМ 260	0,43 (0,19-0,6)	0,22 (0,2-0,6)	0,27 (0,20-0,85)	0,94 (0,3-1,5)
МСМ 280	0,3 (0,16-0,52)	0,22 (0,2-0,6)	0,19 (0,09-0,72)	0,65 (0,2-0,8)
ДК	23,1 (6,3-26,3)	19,95 (3,4-25,8)	1,96 * (1,2-23,5)	26,73 (9,2-28,2)
К	31,24 * (19,6-42,1)	5,92 (4,8-30,6)	35,3 (23,2-39,8)	58,86 (20,6-61,3)

Примечание: * – различия с контролем значимы при $p < 0,05$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gajic O., Dara SI., Mendez JL., Adesanya AO., Festic E., Caples SM., Rana R., St Sauver JL., Lymp JF., Afessa B., Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004; 32 (9): 1817-24. doi: 10.1097/01.ccm.0000133019.52531.30
2. Ranieri VM., GiunTA F., Suter PM., Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2000; 284: 43-4.
3. Frohlich S., Boylan J., McLoughlin P. Hypoxia-induced inflammation in the lung: a potential therapeutic target in acute lung injury? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 48 (3): 271-279. doi: 10.1165/rcmb.2012-0137TR
4. Zimmerman J. J., Akhtar S. R., Caldwell E., Rubenfeld G. D. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics.* 2009; 124 (1): 87-95. doi: 10.1542/peds.2007-2462
5. Dolinay T., Kim YS., Howrylak J., Hunninghake GM., An CH., Fredenburgh L., Massaro AF., Rogers A., Gazourian L., Nakahira K., Haspel JA., Landazury R., Eppanapally S., Christie JD., Meyer NJ., Ware LB., Christiani DC., Ryter SW., Baron RM., Choi AM. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 1225-34.
6. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002; 296: 301-5.
7. Hollmann MW., Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000; 93: 858-75.
8. Koppert W., Ostermeier N., Sittl R., Weidner C., Schmelz M. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain.* 2000; 85: 217-24.
9. Fischer LG., Bremer M., Coleman EJ., Conrad B., Krumm B., Gross A., Hollmann MW., Mandell G., Durieux ME. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils. *Anesth Analg.* 2001; 92: 1041-7.
10. Hollmann MW., Gross A., Jelacin N., Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology.* 2001; 95: 113-22.
11. Lan W., Harmon DC., Wang JH., Shorten GD., Redmond PH. Activated endothelial interleukin-1beta, -6, and -8 concentrations and intercellular adhesion molecule-1 expression are attenuated by lidocaine. *Anesth Analg.* 2005; 100: 409-12.
12. Lan W., Harmon D., Wang JH., Shorten G., Redmond P. The effect of lidocaine on neutrophil CD11b/CD18 and endothelial ICAM-1 expression and IL-1beta concentrations induced by hypoxia-reoxygenation. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21: 967-72.
13. Peiro JR., Barnabe PA., Cadioli FA., Cunha FQ., Lima VM., Mendonca VH., Santana AE., Malheiros EB., Perri SH., Valadao CA. Effects of lidocaine infusion during experimental endotoxemia in horses. *J Vet Intern Med.* 2010; 24: 940-8.
14. Flondor M., Listle H., Kemming GI., Zwissler B., Hofstetter C. Effect of inhaled and intravenous lidocaine on inflammatory reaction in endotoxaemic rats. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 53-60.
15. Taniguchi T., Shibata K., Yamamoto K., Mizukoshi Y., Kobayashi T. Effects of lidocaine administration on hemodynamics and cytokine responses to endotoxemia in rabbits. *Crit Care Med.* 2000; 28: 755-9.
16. Nishina K., Mikawa K., Maekawa N., Takao Y., Obara H. Does early posttreatment with lidocaine attenuate endotoxin-induced acute injury in rabbits? *Anesthesiology.* 1995; 83: 169-77.
17. Kiyonari Y., Nishina K., Mikawa K., Maekawa N., Obara H. Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin. *Crit Care Med.* 2000; 28: 484-9.
18. Vaneker M., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., Dijkman HB., Snijdelaar DG., Joosten LA., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings. *Anesthesiology.* 2007; 107: 419-26.
19. Vaneker M., Heunks LM., Joosten LA., van Hees HW., Snijdelaar DG., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Mechanical ventilation

induces a toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon beta-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology*. 2009; 111: 836-43.

20. Vaneker M., Joosten LA., Heunks LM., Snijdelaar DG., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Low-tidal-volume mechanical ventilation induces a toll-like receptor 4-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology*. 2008; 109: 465-72.

21. Van der Wal S., Vaneker M., Steegers M., Van Berkum B., Cox M., Van der Laak J., Van der Hoeven J., Vissers K. and Scheffer G. J. Lidocaine increases the anti-inflammatory cytokine IL-10 following mechanical ventilation in healthy mice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015; 59: 47-55.

22. Arts J. W. M. et. al. The Impact of Transportation on Physiological and Behavioral Parameters in Wistar Rats: Implications for Acclimatization

Periods. *ILAR Journal*. 2012; 53 (1): 82-98. doi: 10.1093/ilar.53.1.82

23. Решетняк Н. А., Якубенко Е. Д., Хрипаченко И. А. Проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях экспериментальной модели вентилатор - индуцированного повреждения легких. *ScienceRise*. 2016; 1/3 (18): 43-47. doi: 10.15587/2313-8416.2016.59058

24. Алексеев В. В., Карпищенко А. И. (ред.), Алипов А. Н.. *Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике*. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2013. 792.

25. Габриэлян Н. И., Левицкий Э. Р., Дмитриев А. А. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. М., 1985. 20.

26. Konstantinidi E. M., Lappas A. S., Tzortzi A. S., Behrakis P. K. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *The Scientific World Journal*. 2015; 2015: 1-25. doi: 10.1155/2015/435160

REFERENCES

1. Gajic O., Dara SI., Mendez JL., Adesanya AO., Festic E., Caples SM., Rana R., St Sauver JL., Lymp JF., Afessa B., Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004; 32 (9): 1817-24. doi: 10.1097/01.ccm.0000133019.52531.30

2. Ranieri VM., GiunTA F., Suter PM., Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2000; 284: 43-4.

3. Frohlich S., Boylan J., McLoughlin P. Hypoxia-induced inflammation in the lung: a potential therapeutic target in acute lung injury? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013; 48 (3): 271-279. doi: 10.1165/rcmb.2012-0137TR

4. Zimmerman J. J., Akhtar S. R., Caldwell E., Rubenfeld G. D. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009; 124 (1): 87-95. doi: 10.1542/peds.2007-2462

5. Dolinay T., Kim YS., Howrylak J., Hunninghake GM., An CH., Fredenburgh L., Massaro AF., Rogers A., Gazourian L., Nakahira K., Haspel JA., Landazury R., Eppanapally S., Christie JD., Meyer NJ., Ware LB., Christiani DC., Ryter SW., Baron RM., Choi

AM. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 1225-34.

6. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002; 296: 301-5.

7. Hollmann MW., Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000; 93: 858-75.

8. Koppert W., Ostermeier N., Sittl R., Weidner C., Schmelz M. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*. 2000; 85: 217-24.

9. Fischer LG., Bremer M., Coleman EJ., Conrad B., Krumm B., Gross A., Hollmann MW., Mandell G., Durieux ME. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils. *Anesth Analg*. 2001; 92: 1041-7.

10. Hollmann MW., Gross A., Jelacin N., Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology*. 2001; 95: 113-22.

11. Lan W., Harmon DC., Wang JH., Shorten GD., Redmond PH. Activated endothelial interleukin-1beta, -6, and -8

- 8 concentrations and intercellular adhesion molecule-1 expression are attenuated by lidocaine. *Anesth Analg.* 2005; 100: 409-12.
12. Lan W., Harmon D., Wang JH., Shorten G., Redmond P. The effect of lidocaine on neutrophil CD11b/CD18 and endothelial ICAM-1 expression and IL-1 β concentrations induced by hypoxia-reoxygenation. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21: 967-72.
13. Peiro JR., Barnabe PA., Cadioli FA., Cunha FQ., Lima VM., Mendonca VH., Santana AE., Malheiros EB., Perri SH., Valadao CA. Effects of lidocaine infusion during experimental endotoxemia in horses. *J Vet Intern Med.* 2010; 24: 940-8.
14. Flondor M., Listle H., Kemming GI., Zwissler B., Hofstetter C. Effect of inhaled and intravenous lidocaine on inflammatory reaction in endotoxaemic rats. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 53-60.
15. Taniguchi T., Shibata K., Yamamoto K., Mizukoshi Y., Kobayashi T. Effects of lidocaine administration on hemodynamics and cytokine responses to endotoxemia in rabbits. *Crit Care Med.* 2000; 28: 755-9.
16. Nishina K., Mikawa K., Maekawa N., Takao Y., Obara H. Does early posttreatment with lidocaine attenuate endotoxin-induced acute injury in rabbits? *Anesthesiology.* 1995; 83: 169-77.
17. Kiyonari Y., Nishina K., Mikawa K., Maekawa N., Obara H. Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin. *Crit Care Med.* 2000; 28: 484-9.
18. Vaneker M., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., Dijkman HB., Snijdelaar DG., Joosten LA., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings. *Anesthesiology.* 2007; 107: 419-26.
19. Vaneker M., Heunks LM., Joosten LA., van Hees HW., Snijdelaar DG., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Mechanical ventilation induces a toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon beta-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology.* 2009; 111: 836-43.
20. Vaneker M., Joosten LA., Heunks LM., Snijdelaar DG., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Low-tidal-volume mechanical ventilation induces a toll-like receptor 4-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology.* 2008; 109: 465-72.
21. Van der Wal S., Vaneker M., Steegers M., Van Berkum B., Kox M., Van der Laak J., Van der Hoeven J., Vissers K. and Scheffer G. J. Lidocaine increases the anti-inflammatory cytokine IL-10 following mechanical ventilation in healthy mice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2015; 59: 47-55.
22. Arts J. W. M. et. al. The Impact of Transportation on Physiological and Behavioral Parameters in Wistar Rats: Implications for Acclimatization Periods. *ILAR Journal.* 2012; 53 (1): 82-98. doi: 10.1093/ilar.53.1.82
23. Reshetnjak N. A., Jakubenko E. D., Hripachenko I. A. Pronica most' al'veolokapilljarnoj membrany v uslovijah jeksperimental'noj modeli ventiljator - inducirovannogo povrezhdenija legkih [Permeability of the alveolocapillary membrane in the experimental model of ventilator-induced lung injury]. *ScienceRise.* 2016; 1/3 (18): 43-47 (in Russian). doi: 10.15587/2313-8416.2016.59058
24. Alekseev V. V., Karpishhenko A. I. (red.), Alipov A. N.. *Medicinskie laboratornye tehnologii: Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike [Medical Laboratory Technology: A Guide to Clinical Laboratory Diagnostics]*. GJeOTAR – Media: Moscov; 2013. 792 (in Russian).
25. Gabrijeljan N. I., Levickij Je. R., Dmitriev A. A. Skringovyyj metod opredelenija srednih molekul v biologicheskikh zhidkostjakh [Screening method for the determination of medium molecules in biological fluids]. Moscov; 1985. 20 (in Russian).
26. Konstantinidi E. M., Lappas A. S., Tzortzi A. S., Behrakis P. K. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *The Scientific World Journal.* 2015; 2015: 1-25. doi: 10.1155/2015/435160

Сведения об авторах

Решетняк Наталья Александровна;
Врач – анестезиолог – реаниматолог Рес-
спубликанского онкологического центра
имени
профессора Г. В. Бондаря МЗ ДНР;
Адрес: ул. Полоцкая, 2 а, г. Донецк, ДНР,
83000;
Электронный адрес:
natalyreshetnyak16@gmail.com

УДК 578.834:616.24-002.6

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАБОТЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ И ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Кварацхелия Л.Г., Колесникова В.В., Матиева Л.М.,

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»,
г.Донецк, ДНР

Резюме. На сегодняшний день доказано, что новая коронавирусная инфекция поражает не только дыхательную, но и другие системы организма. Особого внимания заслуживает влияние ковид-инфекции на центральную нервную и эндокринную системы. Цель исследования. Выявить влияние вируса SARS-CoV-2 на нейро-эндокринную систему пациентов с НКИ на фоне проводимой терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы. Исследование включало 21 пациента с тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ. Все пациенты получали стандартное лечение согласно 11 рекомендациям. Исследовались уровни АКТГ, кортизола, ТТГ, Т3, Т4 и пролактина. Пациенты с гипотиреозом получали заместительную терапию Эутирокс 50 мг/сутки. Еще одним этапом исследования было проведение интраназальной аналгоседации с кетаминем и α -адреномиметиками с целью выявления динамики синтеза АКТГ.

Результаты и обсуждения. При исследовании гипоталамо-гипофизарной оси было выявлено, что у всех пациентов наблюдалась активация стресс-систем организма с развитием гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности. Интраназальная аналгоседация оказывала влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную систему, облегчая состояние пациентов, а также стимулировала синтез АКТГ.

Заключение. Выявленные нарушения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси были прямо пропорциональны тяжести состояния пациентов. Заместительная терапия и интраназальная аналгоседация оказывают положительное влияние на состояние пациентов, снижая летальность.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, АКТГ, ТТГ, гипотиреоз, кетамин.

DYNAMICS OF INDICATORS OF HYPOTHALAMO-HYPOPHYSICAL AND THYROID SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE CORONAVIRAL INFECTION IN THE BACKGROUND OF INTENSIVE THERAPY

Kvaratskhelia L.G., Kolesnikova V.V., Matieva L.M.

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky», Donetsk, DPR

Abstract. To date, it has been proven that a new coronavirus infection affects not only the respiratory, but also other body systems. The effect of covid infection on the central nervous and endocrine systems deserves special attention. Purpose of the study. To identify the effect of the SARS-CoV-2 virus on the neuro-endocrine system of patients with NKI during therapy in the intensive care unit.

Materials and methods. The study included 21 patients with severe COVID-19 in the ICU. All patients received standard treatment according to 11 guidelines. The levels of ACTH, cortisol, TSH, T3, T4 and prolactin were investigated. Patients with hypothyroidism received replacement therapy with Eutirox 50 mg / day. Another stage of the study was intranasal analgosedation with ketamine and α -adrenergic agonists in order to identify the dynamics of ACTH synthesis.

Results and Discussions. In the study of the hypothalamic-pituitary axis, it was found that all patients showed activation of the body's stress systems with the development of hypothyroidism and adrenal insufficiency. Intranasal analgosedation influenced the cardiovascular and respiratory

systems, alleviating the condition of patients, and also stimulated the synthesis of ACTH. **Conclusion.** The revealed disorders of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis were directly proportional to the severity of the patient's condition. Substitution therapy and intranasal analgo-sedation have a positive effect on the condition of patients, reducing mortality. Key words: novel coronavirus infection, ACTH, TSH, hypothyroidism, ketamine.

ВВЕДЕНИЕ

С началом пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) считалось, что вирус поражает преимущественно респираторную систему. Однако появление различной симптоматики у заболевших натолкнуло исследователей на мысль, что вирус SARS-CoV-2, хоть и имеет тропность к легочной ткани, способен поражать различные органы и системы. Несмотря на то, что на сегодняшний день уже выявлено множество клинических и эпидемиологических особенностей НКИ, продолжается их изучение для разработки новых методов профилактики и лечения. Наиболее распространенным клиническим проявлением инфекции COVID-19 является двусторонняя пневмония, причём, у части пациентов с пневмонией развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Помимо этого, у больных с НКИ развивается гиперкоагуляционный синдром, выражающийся в развитии тромбозов и тромбоземболий, а также поражаются другие органы и системы, в частности, центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы. Также возможно развитие сепсиса и септического шока [1]. Поскольку НКИ, имея множество симптомов, способна поражать различные органы и системы, изучение новых патогенетических механизмов является крайне необходимым для выбора правильной тактики лечения пациентов с НКИ и снижения летальности. Особый интерес представляет собой влияние вируса COVID-19 на нервную и эндокринную системы. Поскольку обе эти системы имеют четкую взаимосвязь, можно сделать вывод, что нарушения в одной из них неизбежно повлекут изменения и в другой. Одним из основных симптомов заболевания является anosmia – отсутствие

обоняния. Исчезновение обоняния быть результатом повреждения одной части мозга, называемой базальным ядром Мейнерта [2], затрагивает парасимпатическую нервную систему. По данным литературы, помимо действия ковид-инфекции на парасимпатическую нервную систему, имеются данные, что она также воздействует непосредственно на кортикотропную ось [3]. В исследовании С. Steenblock et al. было выявлено, что вирус SARS-CoV экспрессирует аминокислотные последовательности подобные адренкортикотропному гормону (АКТГ) [4]. Когда хозяин продуцирует антитела против этих вирусных антигенов, антитела также связываются с АКТГ, тем самым ограничивая активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и секрецию кортикостероидов. По принципу обратной связи у заболевших наблюдается снижение уровня кортикотропного-рилизинг гормона (КРГ)[4]. Этим объясняется тот факт, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается надпочечниковая недостаточность, которую можно нивелировать путем увеличения синтеза КРГ. По данным литературы повысить выработку КРГ возможно с помощью интраназального введения кетамина в качестве препарата для седации пациентов с НКИ [5]. Данных о функции щитовидной железы или патологии щитовидной железы в COVID-19 крайне мало. Британская тироидная ассоциация и Общество эндокринологов (BTA / SfE) опубликовали консенсусное заявление по вопросам, связанным с дисфункцией щитовидной железы во время пандемии COVID-19. Пациентам с гипотиреозом рекомендуется проведение заместительной терапии. Для оценки влияния НКИ на нейро-эндокринную систему необходимо, в первую очередь, исследовать гормональный фон пациентов, чему и посвящено данное исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить влияние вируса SARS-CoV-2 на нейро-эндокринную систему пациентов с НКИ на фоне проводимой терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии, путем определения уровней гормонов гипоталамо-гипофизарной и тиреоидной оси.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 21 пациент с тяжелым течением COVID-19, находящихся в ОРИТ. COVID-19). Все пациенты получали лечение согласно 11 рекомендациям. Всем пациентам исследовали уровни гормонов ТТГ, Т3, Т4, АКТГ, кортизола, и пролактина. В зависимости от степени тяжести и вида респираторной поддержки пациенты были разделены на 3 группы: Группа 1 - пациенты на ИВЛ (n=8), Группа 2 – пациенты на НИВЛ (n=7), Группа 3 - получали увлажненный O₂ через аппарат Боброва (n=6). При выявлении снижения уровней гормонов щитовидной железы, пациента проводилась заместительная терапия Эутирокс 50 мг 1 раз/сутки утром. Заместительная терапия проводилась до достижения целевых уровней гормонов щитовидной железы. Исследование гормонов тиреоидной оси проводилось при поступлении в ОРИТ, при переводе из ОРИТ, через 10 дней заместительной терапии и через 21 день заместительной терапии. Ещё одним этапом исследования было выявить динамику показателей АКТГ (для косвенной оценки синтеза КРГ) на фоне проведения интраназальной аналгоседации смесью 2,0 мл кетамина (100мг) + 2,0 клофелина (5мг) + 5,0 мл нафтизина + 1,0 мл NaCl 0,9%. Оценивали показатели витальных функций сразу после введения, через 5 минут, 30 минут, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 часов после введения. Оценку уровня АКТГ проводили через 3 дня интраназальной аналгоседации. Статистическая обработка не проводилась в виду пилотности исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате проведенного исследования были получены следующие резуль-

результаты (Рис.1): В Группе 1 наблюдались наиболее низкие уровни АКТГ (4,6) и Т3 (1,55 нмоль/л), в то время как уровень кортизола в данной группе был высоким (16,7 нмоль/л). В группе 2 уровень АКТГ был выше (29,3), в то время, как уровень кортизола был ниже, чем в Группе 1 и составил 6,5 нмоль/л. В группе 3 наблюдался наиболее высокий уровень АКТГ (54), однако уровень кортизола был наиболее высок и составил 16,8 нмоль/л. Также, было выявлено, что во всех трех группах наблюдались низкие уровни Т3 и одинаково высокие уровни пролактина. Можно сделать вывод, что уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси напрямую коррелируют с тяжестью состояния пациентов с COVID-19. Низкие значения АКТГ и Т3 говорят в пользу гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной недостаточности, в то время как высокий уровень кортизола и пролактина свидетельствуют о чрезмерной активации стресс-систем организма. При исследовании гормонов тиреоидной оси было выявлено, что при поступлении в ОРИТ уровень гормонов Т3, Т4 и ТТГ был следующим (Рис.2): Т3=3,85±1,2 пмоль/л (Норма – 3,5-6,5 пмоль/л); Т4=17,5±0,8 пмоль/л (Норма – 10,0-23,2 пмоль/л); ТТГ=1,15±0,6 мкМЕ/мл (Норма - 0,23–3,4 мкМЕ/мл). При переводе из ОРИТ фиксировались следующие показатели: Т3=0,87±0,5 пмоль/л; Т4=21,54±1,1 пмоль/л; ТТГ=1,43±0,5 мкМЕ/мл. Через 10 дней заместительной терапии уровень Т3 составил 3,2±1,4 пмоль/л, Т4 – 18,2±0,6 пмоль/л, ТТГ-1,6±0,4 мкМЕ/мл. Лишь к 21 суткам заместительной терапии уровень Т3 нормализовался и составил 5,89±0,8 пмоль/л, Т4 – 11,6±0,5 пмоль/л, а уровень ТТГ снизился до 0,6±0,4 мкМЕ/мл. Как видно по результатам исследования, уровень Т3 при поступлении в ОРИТ был в пределах нормы, но затем снизился к моменту перевода пациентов из ОРИТ. На фоне заместительной терапии наблюдалась постепенная нормализация уровня Т3, однако норма была достигнута только спустя 21 день заместительной те-

рапии Эутироксом 50мг 1раз/сутки. При анализе динамики показателей Т4 необходимо отметить, что на протяжении всего периода исследования уровень гормона был в пределах нормы, с пиком к моменту перевода из ОРИТ и постепенным снижением в процессе заместительной терапии.

Уровень ТТГ постепенно увеличивался с момента поступления в ОРИТ, к моменту перевода из ОРИТ и на протяжении 10 дней заместительной терапии. Однако, уровень ТТГ заметно снизился к 21 дню заместительной терапии, что говорит о «насыщении» организма тироксином, и



Рисунок 1 Уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с НКИ в зависимости от степени тяжести пациентов в ОРИТ

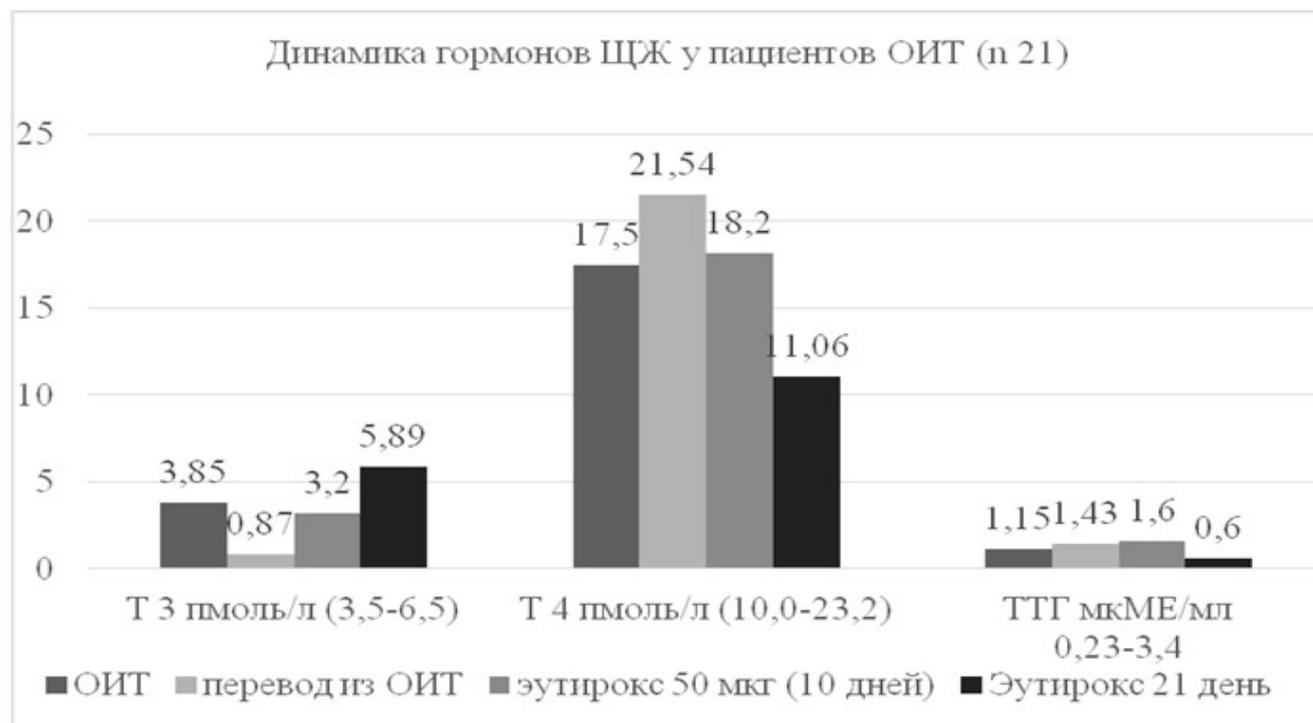


Рисунок 2 Динамика гормонов щитовидной железы у пациентов ОРИТ с НКИ

снижением ТТГ по принципу обратной связи. Выявленное снижение уровней гормонов щитовидной железы у пациентов с тяжелой формой COVID-19 при поступлении в ОРИТ с последующим его снижением к моменту перевода из ОРИТ может свидетельствовать о развитии эутиреоидного синдрома у пациентов. Комбинация низкого уровня Т3 в сыворотке и ТТГ в пределах нормы в контексте болезни называется синдромом не тиреоидного заболевания (NTIS). В исследованиях других авторов было выявлено, что NTIS был зарегистрирован у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, включая инфекционные, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания, рак, ожоги и травмы. Следовательно, шкала снижения концентрации гормона щитовидной железы в плазме обычно отражает тяжесть заболевания

и, как следствие, связана с прогнозом. При проведении интраназальной анальгоседации кетамин+клонидин+нафтизин+NaCl 0,9% и оценки витальных функций было выявлено, что введение данной смеси вызывает повышение среднего артериального давления (АД), увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение частоты дыхательных движений (ЧДД), а также вызывает увеличение сатурации (см. таблицу). В результате исследования было выявлено, что максимальный уровень сатурации (Рис.3) и минимальный уровень ЧДД (Рис.4) наблюдались через 30 минут введения смеси интраназально. Уровень САД постепенно повышался (Рис.5), достигнув максимального значения через 3 часа после введения. ЧСС достигло максимальных значений лишь к 3 часам после введения смеси интраназально (Рис.6).

Таблица

Средние значения показателей витальных функций на фоне интраназального введения раствора кетамина, клонидина, нафтизина и NaCl 0,9%

	0 мин	5 мин	30 мин	1 час	2 часа	3 часа	4 часа	5 часов	6 часов
Сатурация	82,93±5,54	84±5,42	88,2±5,09	88,07±4,27	87,4±4,14	87,27±4,46	87,07±5,42	85,67±4,62	83,47±4,41
ЧДД	24±1,81	22,4±1,3	20,4±1,80	21±2,1	21,2±2,04	21,33±2,13	21,47±1,96	21,4±1,88	22,27±1,83
САД	100,6±5,13	101,2±6,3	102,4±6,31	103,8±7,05	105,2±6,42	105,8±6,26	102,8±1,3	102,8±6,46	100,8±6,53
ЧСС	74,07±8,71	76,07±7,5	76,33±5,92	76,73±5,99	77,33±7,01	78,8±6,6	78,33±5,94	78±5,32	77,3±3,27

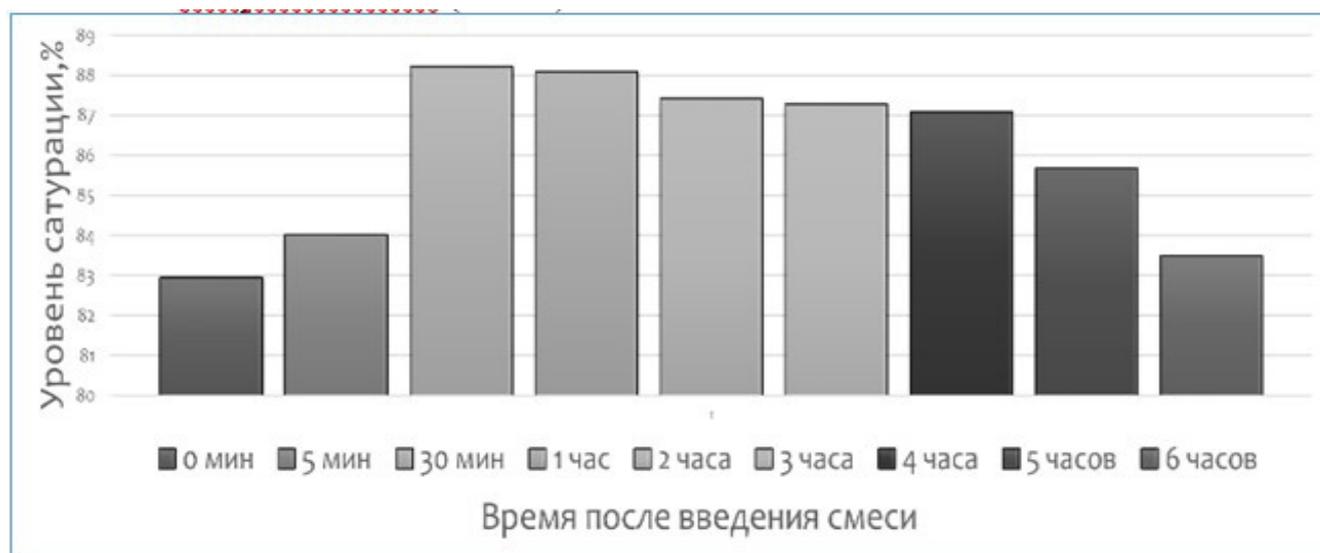


Рисунок 3 Динамика показателей сатурации у пациентов с COVID-19

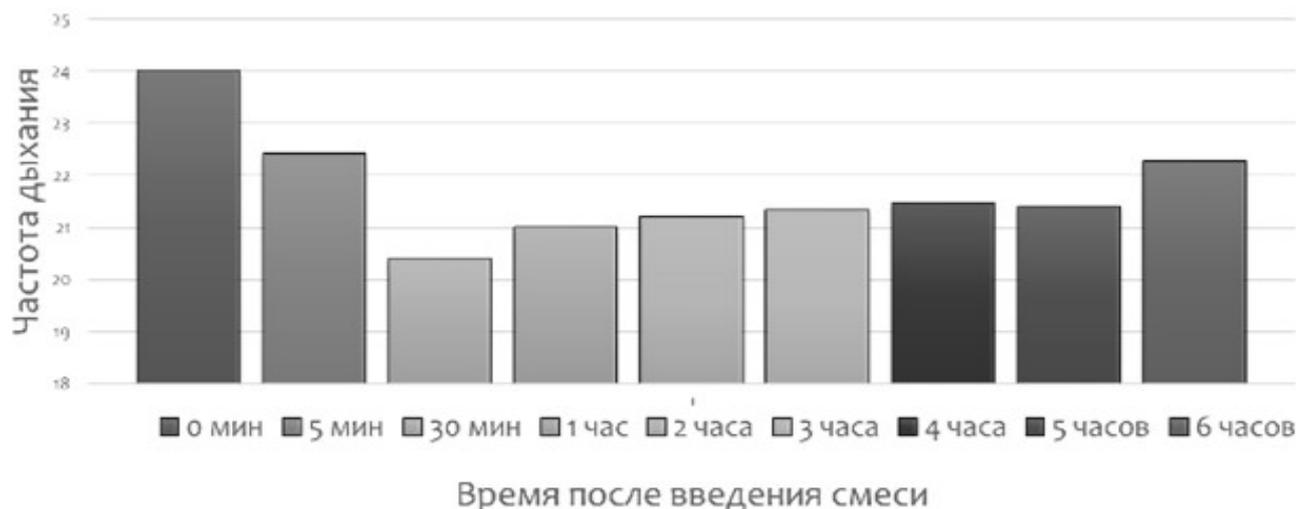


Рисунок 4 Динамика показателей ЧДД у пациентов с COVID-19

Рисунок 4 Динамика показателей ЧДД у пациентов с COVID-19

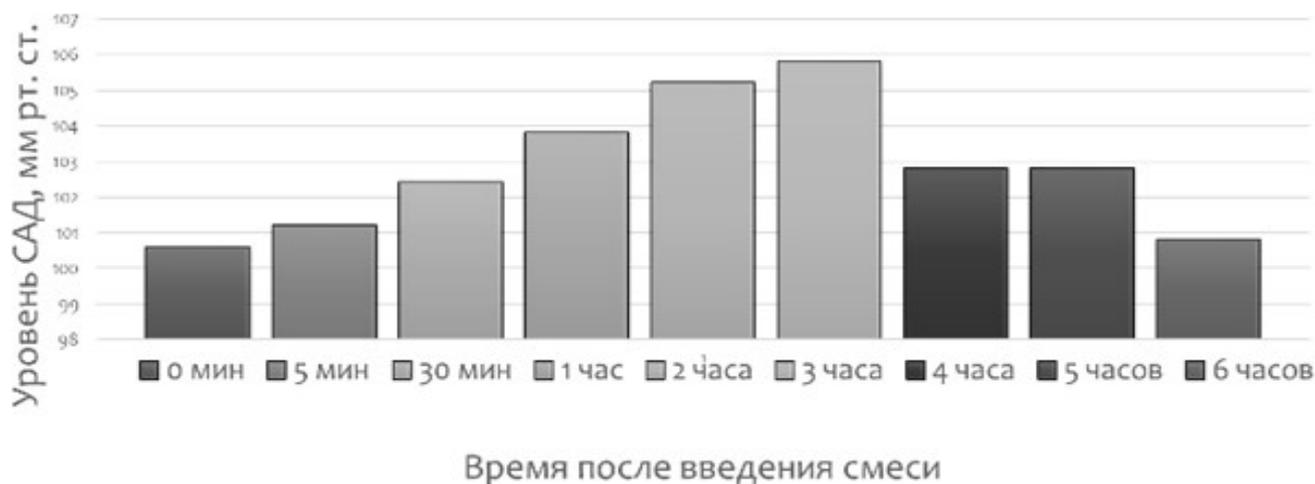


Рисунок 5 Динамика показателей САД у пациентов с COVID-19

Рисунок 5 Динамика показателей САД у пациентов с COVID-19

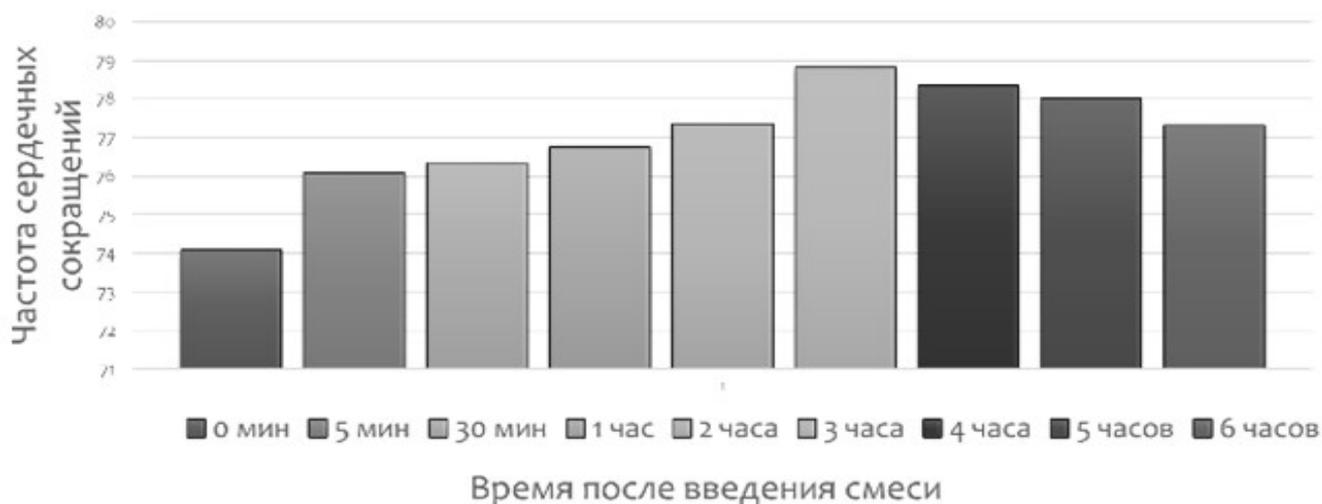


Рисунок 6 Динамика показателей ЧСС у пациентов с COVID-19

При исследовании влияния интраназальной смеси для аналгоседации на синтез АКТГ, было выявлено, что через 3 суток от начала исследования уровень АКТГ (а следовательно, и синтез КРГ) повышался в среднем на 20%. Интраназальное введение кетамина не ново и используется с 70-х годов для премедикации у детей и обезболивания при травмах. Интраназальное введение для α -2 адреномиметиков (декмедетомидин, клонидин) также является известной методикой седации пациентов в ОИТ. Исследуемая нами аналгоседация, как дополнение стандартного лечения НКИ оказывает влияние на работу гипоталамо-гипофизарной системы, способствует повышению синтеза КРГ и АКТГ, что позволяет организму пациента бороться с надпочечниковой недостаточностью, в то же время, положительно влияя на сердечно-сосудистую и дыхательную систему, что в конечном итоге влияет на исход заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция поражает не только респираторную, но и многие другие системы организма. В проведенном исследовании четко прослеживается влияние НКИ на нервную и эндокринную систему, затрагивая гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Выявленные изменения указывают на активацию стресс-систем организма, что в свою очередь приводит к развитию вторичной тиреоидной и надпочечниковой недостаточности. Причем, степень нейроэндокринных нарушений прямо пропорциональна тяжести состояния пациентов. С тиреоидной недостаточностью позволяет бороться проводимая заместительная терапия, в то время как надпочечниковую недостаточность возможно коррегировать с помощью интраназальной аналгоседации с применением кетамина и α -адреномиметиков. Однако данный вопрос остается не до конца изученным и для более четких выводов необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
2. <https://bookonlime.ru/lecture/izvestnye-gormonalnye-regulyatornyye-osi> (дата обращения: 10.10.2021)
3. Steenblock C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. *Molecular Psychiatry.* 2020;25:1611–1617.
4. S Hendryk, H Jedrzejowska-

- Szypulka, J Joško, B Jarzab, K D Döhler Influence of the corticotropin releasing hormone (CRH) on the brain-blood barrier permeability in cerebral ischemia in rats/ *J Physiol Pharmacol.* 2002;. 53(1):85-94.
5. A. González-Gil, A. Villa, P. Millán, L. Martínez-Fernández, and J. Carlos. Illera Effects of Dexmedetomidine and Ketamine–Dexmedetomidine with and without Buprenorphine on Corticoadrenal Function in Rabbits *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2015 May; 54(3): 299–303.

REFERENCES

1. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
2. <https://bookonlime.ru/lecture/izvestnye-gormonalnye-regulyatornyye-osi> (accessed:10.10.2021)
3. Steenblock C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-

- CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. *Molecular Psychiatry.* 2020;25:1611–1617.
4. S Hendryk, H Jedrzejowska-Szypulka, J Joško, B Jarzab, K D Döhler Influence of the corticotropin releasing hormone (CRH) on the brain-blood barrier permeability in cerebral ischemia in rats/ *J Physiol Pharmacol.* 2002;53(1):85-94.
5. A. González-Gil, A. Villa, P. Millán, L. Martínez-Fernández, and J. Carlos.

Illera Effects of Dexmedetomidine and Ketamine–Dexmedetomidine with and without Buprenorphine on Corticoadrenal Function in Rabbits J Am Assoc Lab Anim Sci. 2015 May; 54(3): 299–303.

Сведения об авторах

Кварацхелия Лиана Гиглаевна;
Ассистент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии ГОО
ВПО
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;
Электронный адрес:
lianakvaratskheliya@yandex.ru

Колесникова Виктория Васильевна;
Заведующая отделением анестезиологии
с койками интенсивной терапии ЦГКБ
№3
г.Донецка;
Адрес: 83017, г. Донецк, ул.Овнатаняна,
16.

Матиева Лиана Магометовна;
Аспирант кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии ГОО
ВПО
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.

УДК 616.718.5-001.513-089.844

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛЫМИ ВНУТРИСУСТАВНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ДИСТАЛЬНОГО МЕТАЭПИФИЗА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Якимов Л.А.¹, Слиняков Л.Ю.¹, Кашчеев А. А.², Симонян А. Г.¹, Наниев С. О.³

¹ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва ²ГБУЗ «ГКБ им.С.П. Боткина ДЗМ», Москва

³Минздрав РЮО, Цхинвал

Резюме. Актуальность диагностики и лечения пострадавших с тяжелыми внутрисуставными переломами дистального метаэпифиза большеберцовой кости (далее – ДМЭБК) определяется, в первую очередь, большим удельным весом неудовлетворительных анатомо-функциональных результатов, достигающим у пациентов этой категории, по данным различных авторов, 15 – 28% [1, 2].

Ключевые слова: внутрисуставной перелом дистального метаэпифиза большеберцовой кости, пилон, накостный остеосинтез, большеберцовая кость.

MODERN STATUS OF PROBLEMS OF TREATMENT OF SUFFERING WITH HEAVY INTRAARTICULAR FRACTURES OF DISTAL METEPIPHYSIS OF THE BOLSHEBERTSE BONE (REVIEW OF LITERATURE)

Yakimov L. A.¹, Slinyakov L. YU.¹, Kashcheev A. A.², Simonyan A. G.¹, Naniev S. O.³

¹First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow

²Botkin hospital, Moscow

³Ministry of Health of the Republic of South Ossetia, Tskhinval

Abstract. The urgency of diagnosis and treatment of patients with severe intraarticular fractures of the distal metaepiphysis of the tibia (hereinafter - DMT) is determined, first of all, by the high specific gravity of unsatisfactory anatomical and functional results, reaching 15-28% in patients of this category, according to different authors.

Key words: fractures of the distal metaepiphysis of the tibia, tibia, osteosynthesis.

Резюмируя анализ литературных источников, посвященных актуальности проблемы лечения пострадавших с тяжелыми внутрисуставными переломами ДМЭБК, спектру методик консервативного и хирургического лечения таких пациентов, а также дискуссионным вопросам выбора оптимальных вариантов диагностики и хирургической тактики, следует отметить, что в современной научной литературе вопрос о выборе оптимальной схемы диагностики, равно как и рациональной хирургической тактики, до настоящего времени не решен. Также крайне скудно освещены отдаленные анатомо-функциональные результаты лечения рассматриваемой категории больных, а имеющиеся данные противоречивы. Причиной, требующей особого внимания к пациентам с такими перелома-

является тяжесть полученной ими травмы. Встречающийся наиболее часто оскольчатый характер разрушения ДМЭБК практически всегда сопровождается тяжелыми повреждениями мягких тканей, вызванными передачей энергии в краниальном направлении по оси голени, а также наличием поперечных смещающих усилий [9]. Суммирование перечисленных механизмов травмы в сочетании с ее высокой энергией обуславливает неутешительный прогноз переломов рассматриваемого типа, как у молодых и физически активных субъектов, так и у лиц пожилого возраста [29]. Дополнительным фактором, усложняющим лечение пострадавших с этими переломами, является отсутствие обоснованной и общепризнанной тактики их лечения [29, 49]. Вместе с тем лечение

пациентов с тяжелыми внутрисуставными переломами ДМЭБК, особенно лиц пожилого возраста, зачастую характеризуется их длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии, а затем в профильном отделении, сопровождающимся высоким риском различных осложнений и смертности [28, 35]. Еще одной причиной, определяющей актуальность рассматриваемой проблемы для практикующих травматологов-ортопедов, являются осложнения, часто сопровождающие лечение пациентов изучаемого профиля. Вне зависимости от возраста пострадавшего к наиболее частым осложнениями рассматриваемой травмы относят остеомиелит, хирургическую инфекцию и некроз кожи [29]. Целью нашей работы явилось изучение современного состояния проблемы лечения пострадавших с тяжелыми внутрисуставными переломами дистального метаэпифиза большеберцовой кости, по данным литературы. В доступной научной литературе отсутствует единая точка зрения на частоту встречаемости переломов ДМЭБК. Так, данная травма занимает не более 1% от всех переломов нижних конечностей [72]. Однако, по результатам работ других исследователей, частота переломов рассматриваемого типа в общей структуре переломов костей оценивается в пределах от 1 – 3% [11, 81, 83, 89], до 5 – 7% [7, 44, 83]. Отсутствие единого мнения прослеживается и в отношении доли переломов ДМЭБК в общей структуре переломов большеберцовой кости. Так, по данным, удельный вес рассматриваемой травмы достигает 3 – 10% от всех переломов tibiae [72]. По результатам исследований, частота встречаемости переломов ДМЭБК равна 7% от всех переломов этой кости. В тоже время, ряд других специалистов указывают на частоту травмы рассматриваемого типа, достигающую 7 – 10% от всех переломов большеберцовой кости [6, 40, 42, 47, 48, 58, 59, 74]. Таким образом, следует отметить, что, несмотря на разночтения, касающиеся количества тяжелых переломов ДМЭБК

в общей структуре травм скелета, их доля все же относительно невысока. Однако, учитывая тяжесть рассматриваемой травмы и высокую вероятность различных осложнений, «...лечение переломов пилона является одним из наиболее серьезных вызовов травматологам...» [17]. С учетом анатомических особенностей рассматриваемой области огромное значение при определении варианта повреждения пилона наряду с костной травмой имеет тяжесть повреждения мягких тканей. Немаловажным вопросом является тактика хирургического лечения, которое, как правило, основывается на оценке тяжести повреждений мягких тканей, характере разрушений ДМЭБК и личном опыте хирурга. По мнению [57], в настоящее время нет доказательных исследований первого уровня, демонстрирующих разницу в результатах методик, традиционно используемых для лечения переломов пилона [57]. Вместе с тем, по данным работы [44], классическая техника открытой репозиции и внутреннего остеосинтеза полных внутрисуставных переломов ДМЭБК, предполагающая применение больших операционных доступов и манипуляции со всеми костными отломками, ассоциирована с неприемлемо высокой частотой осложнений мягких тканей [51]. Описанные ранее [69] хорошие исходы применения данной хирургической тактики обусловлены несколько иными характеристиками как пациентов, так и переломов ДМЭБК. Переломы пилона, рассматриваемые этими исследователями, отличались более низкой энергией травмы и были получены молодыми пациентами при катании на горных лыжах [69]. Тем не менее, четыре классических принципа лечения пострадавших с переломами области голеностопного сустава, включающие восстановление длины малоберцовой кости, анатомичную реконструкцию суставных поверхностей, пластику ДМЭБК при метафизарных костных дефектах и обеспечение медиальной опоры большеберцовой кости, по-прежнему сохраняют свою актуальность [57].

Альтернативным вариантом лечения пострадавших рассматриваемого типа является внешний чрескостный остеосинтез. Этот метод, получивший в англоязычной литературе наименование External fixation (Ex-Fix) является, по мнению ряда исследователей, отличным вариантом этапного лечения в случаях значительного повреждения мягких тканей области голеностопного сустава, обеспечивая при этом достаточную стабилизацию перелома. Применение аппарата внешней фиксации позволяет восстановить длину травмированного сегмента, устранить грубые ротационные и осевые смещения, обеспечивая одновременно доступ к любой поверхности голени, голеностопного сустава и стопы для ухода за раной. Помимо этого, некоторые компоновки аппаратов позволяют осуществлять контролируемые движения в голеностопном суставе [3]. В настоящее время применение двухэтапного хирургического лечения пострадавших рассматриваемого профиля нашло поддержку большинства практикующих травматологов-ортопедов [49, 57, 78]. В 1999 году на основании анализа результатов лечения 46 пострадавших продемонстрировал, возможность достижение первичного заживления послеоперационных ран и снижение инфекционных осложнений при использовании многоступенчатого протокола для лечения пострадавших с полными внутрисуставными переломами ДМЭБК. Все пациенты, включенные в данное исследование, были оперированы в два этапа, при этом критерием для выполнения внутреннего остеосинтеза ДМЭБК являлось состояние мягких тканей в области перелома. Средние сроки, прошедшие между этапами хирургического лечения составили 13 дней, при этом среди 29 пострадавших с закрытыми переломами рассматриваемого типа имело место лишь одно инфекционное осложнение, в то время как среди 17 пациентов с открытыми переломами ДМЭБК было зафиксировано два случая глубокой инфекции [73]. По данным других исследователей, оптимальным сроком между первым и

вторым этапами следует считать 10 дней. При этом критериями нормализации состояния мягких тканей являются появление морщинок на коже голеностопного сустава и эпителизация вскрывшихся эпидермальных пузырей [30, 34, 62, 73]. По мнению ряда авторов, для определения оптимального срока выполнения внутреннего остеосинтеза и контроля за состоянием мягких тканей области голеностопного сустава хирург должен осматривать пациента после первого этапа хирургического лечения с интервалом в одну неделю [79]. Несмотря на то, что отсроченный внутренний остеосинтез и выполнение внешней фиксации переломов пилона обеспечивают минимизацию ряда осложнений, включая глубокую инфекцию, данный подход имеет ряд недостатков. Так, аппарат внешней фиксации (далее – АВФ), применяемый для временной фиксации ДМЭБК препятствует ранним движениям в голеностопном суставе, что является причиной нарушения трофики хряща, покрывающего суставные поверхности большеберцовой и таранной костей. Кроме того, применение этого метода может увеличивать частоту комплексного регионарного болевого синдрома. Опорные элементы аппарата, проходящие через мягкие ткани, представляют собой потенциальные «входные ворота» для хирургической инфекции и загрязняют операционное поле. Сами же мягкие ткани зачастую теряют эластичность и имеют «древесную» консистенцию, что требует увеличения операционных разрезов и мобилизации [78]. Альтернативные результаты получили. Их исследования, содержащие анализ исходов лечения 95 тяжелых внутрисуставных переломов ДМЭБК, включая 21 открытый перелом пилона, показали, что при выполнении внутреннего остеосинтеза в течение 48 часов после травмы частота осложнений не превышает 6%. На основании полученных данных авторы сделали вывод о возможности отказа от применения внешнего остеосинтеза в качестве первого этапа лечения таких пострадавших [88].

Однако, по мнению, хотя эти результаты являются захватывающими и многообещающими, они сильно отличаются от данных других исследователей и должны быть проанализированы более критично перед принятием протокола одноэтапного исчерпывающего хирургического лечения для широкого применения в клинической практике [78, 79]. Использование внешнего остеосинтеза в качестве окончательного метода лечения также имеет своих сторонников. Ряд авторов изучили удовлетворенность пациентов результатами лечения через 5 лет после получения травмы. По его данным пострадавшие, при лечении которых в качестве окончательного метода был использован внешний остеосинтез, продемонстрировали лучшие результаты, чем пациенты после открытой репозиции и внутреннего остеосинтеза [86]. Внимание к внешней фиксации как к окончательному методу лечения особенно возросло в последние годы [12, 24, 26, 60, 39, 50, 58]. Это связано в первую очередь, с минимальной травматизацией мягких тканей и соблюдением биологического принципа остеосинтеза [25, 73, 90]. Принцип лечения с применением аппаратов внешней фиксации основан на использовании лигаментотаксиса, для чего абсолютное большинство компоновок аппаратов предполагают применение пяточного модуля с возможностью тракции за стопу. Некоторые авторы отмечают, что в ряде случаев в зависимости от характеристик перелома, особенностей применения опорных элементов и компоновок аппаратов, возможно обеспечить раннюю мобилизацию голеностопного сустава [12, 50, 61, 64, 90]. Более того, по мнению [39], перед выполнением внешнего остеосинтеза также вполне достижима адекватная репозиция под артроскопическим контролем [39]. Ряд исследователей описывают сочетание чрескожного остеосинтеза ДМЭБК с применением внутренних фиксаторов, имплантируемых под контролем интраоперационной флюороскопии [33, 77]. По мнению [23, 70] использование внешних фиксаторов при переломах

рассматриваемого типа может быть рассмотрено в качестве альтернативы выполнения мини инвазивного внутреннего или комбинированного остеосинтеза, предполагающего сочетание внутренней и внешней фиксации [23, 26, 33, 61, 70; 84]. Однако метод внешнего остеосинтеза имеет и значительное количество недостатков. Так, ряд авторов описал высокую частоту метафизарных несращений, наблюдаемых при использовании АВФ [81]. Применение этого метода характеризуется более длительным периодом консолидации, требующим использования внешнего фиксатора в течение 4-х месяцев. Еще одним серьезным недостатком внешнего остеосинтеза является техническая невозможность достижения идеального восстановления анатомии суставной поверхности ДМЭБК, в особенности при импрессионном характере перелома [13, 37, 83]. Таким образом, на настоящий момент отсутствует единая точка зрения как о месте внешней фиксации в тактике хирургического лечения пострадавших с переломами рассматриваемого профиля, так и об эффективности. Абсолютное большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее рациональным методом лечения пострадавших с тяжелыми внутрисуставными переломами ДМЭБК является внутренний остеосинтез [57]. Хирургическое вмешательство показано при любых внутрисуставных переломах, когда смещение костных отломков превышает 2 мм. При этом, выполнение внутреннего остеосинтеза в неотложном порядке допустимо только при хорошем состоянии мягких тканей [86]. По мнению ряда других исследователей, при планировании хирургического лечения следует критически оценивать состояние мягких тканей, а также степень разрушения дистальной суставной поверхности большеберцовой кости. Во время операции хирург обязан устранить все виды смещения отломков большеберцовой кости, восстановив анатомию ее суставной фасетки, выполнить костную пластику ДМЭБК при наличии метафизар-

ного дефекта, а также восстановить длину мало- берцовой кости. Автор отмечает зависимость возникновения артроза голеностопного сустава от качества выполнения перечисленных требований [49, 87]. Описано несколько хирургических доступов к ДМЭБК, предназначенных для открытой репозиции отломков и остеосинтеза. По мнению большинства исследователей, вне зависимости от выбранного варианта разреза целью хирургического доступа должен быть наиболее крупный фрагмент большеберцовой кости, что связано с необходимостью минимизации травмы мягких тканей и снижения агрессивности хирургической техники. При этом, важное значение для достижения ана томичной репозиции суставной поверхности ДМЭБК имеет выполнение артротомии [8, 15, 27, 44, 53]. По мнению [78] хирургический доступ к ДМЭБК должен быть спланирован на основе результатов компьютерной томографии (далее – КТ), полученных после выполнения первого этапа хирургической стабилизации – остеосинтеза в АВФ. Так, [84] представили результаты анализа 22 случаев хирургического лечения пострадавших данного типа, где в 64% случаев (14 пациентов) после выполнения КТ первоначально избранный стандартный передне-медиальный хирургический разрез был заменен на передне-латеральный [84]. На сегодняшний день вне зависимости от варианта фиксации ДМЭБК и характеристик используемых имплантатов основные принципы, предложенные T.Ruedi и M.Allgower сохранили свою актуальность [65, 66, 68]. Целью хирургического лечения является восстановление анатомии дистальной суставной поверхности большеберцовой кости, при этом допустимым считается лишь неплотное прилегание отломков и незначительное (менее 2 мм) межотломковое смещение. Блок таранной кости может быть использован в качестве шаблона для восстановления анатомии суставной фасетки ДМЭБК, а метафизарные дефекты большеберцовой кости, сформировавшиеся после репозиции отломков, должны быть запол-

нены костным аутооттрансплантатом [65]. Для предотвращения варусного коллапса ДМЭБК обязательным является использование медиальной опоры [80, 85]. Сохранение связи надкостницы фрагментов с мягкими тканями является залогом их кровоснабжения и повышает вероятность консолидации без осложнений в средние сроки [80]. Точное восстановление конгруэнтности голеностопного сустава является ключом к репозиции остальных метафизарных и диафизарных фрагментов, обеспечивающих восстановление оси, длины и ротации большеберцовой кости. Качество репозиции необходимо контролировать при помощи интраоперационной флюороскопии. Остеосинтез ДМЭБК выполняют низкопрофильной передней или переднебоковой пластиной, при имплантации которой следует избегать натяжения мягких тканей. Показанием к использованию дополнительной медиальной пластины является значительное повреждение метафиза большеберцовой кости, сопровождающиеся потерей костной ткани. Завершают операцию дренированием и анатомичным восстановлением целостности мягких тканей с применением шва монофиламентной нитью по методу Альговера-Донатти. В раннем послеоперационном периоде используют иммобилизацию голеностопного сустава в нейтральном положении, а ранние активные движения разрешают после уменьшения отека мягких тканей. Опорная нагрузка на оперированную нижнюю конечность запрещается в течение 10 – 12 недель [45]. Аатравматическая хирургическая техника и тщательная обработка мягких тканей имеют первостепенное значение для минимизации возможных осложнений хирургического лечения, а использование современных анатомически предизогнутых пластин с угловой стабильностью винтов обеспечивает достижение требуемой стабильности, а небольшая травматизация периоста уменьшает шансы деваскуляризации костных отломков [15, 32, 43, 46, 56, 63, 75, 78, 82, 91]. Новый подход, получивший название минимально-инвазивный остеосинтез

пластинами – minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO), имеет ряд преимуществ, в сравнении с классическими вариантами внутренней фиксации. По мнению, различные варианты переломов ДМЭБК с обширным метафизарно-диафизарным раздроблением, которые не поддаются прямой анатомичной репозиции без обширной экспозиции отломков, являются превосходным показанием для выполнения MIPO. Этот метод обеспечивает лучшее заживление операционных ран, а также достоверно меньшее количество несращений за счет сохранения кровоснабжения надкостницы в области перелома [20, 30, 71]. Биологические методы фиксации в сравнении с традиционной техникой являются, безусловно, более сложными. После того, как через мини артротомию удалось восстановить анатомию дистальной суставной поверхности большеберцовой кости и при помощи внешнего фиксатора или дистрактора выполнить закрытое устранение грубых диафизарных и метафизарных смещений, выполняют имплантацию анатомически предизогнутой пластины с угловой стабильностью винтов. Введение последних выполняют через мини доступ и проколы кожи [19, 32]. Ряд авторов провели анализ применения минимально инвазивной методики остеосинтеза медиальной колонны ДМЭБК у 17 пострадавших с переломами пилона типа С, при этом три из них являлись открытыми, а в 14 случаях был применен двухэтапный протокол. Используя эту технику, авторы не отметили проблем с консолидацией большеберцовой кости и заживлением мягких тканей, однако через 17 месяцев при анализе результатов лечения в 41% наблюдений имели место явления деформирующего артроза голеностопного сустава [10]. Таким образом, решающее значение для успешного оперативного лечения тяжелых внутрисуставных переломов ДМЭБК имеет состояние мягких тканей. Принципами, нашедшими наибольшее признание и обеспечивающими максимально благоприятный результат хирургического лечения, являются: применение двухэтапной

протокол. Используя эту технику, авторы не отметили проблем с консолидацией большеберцовой кости и заживлением мягких тканей, однако через 17 месяцев при анализе результатов лечения в 41% наблюдений имели место явления деформирующего артроза голеностопного сустава [10]. Таким образом, решающее значение для успешного оперативного лечения тяжелых внутрисуставных переломов ДМЭБК имеет состояние мягких тканей. Принципами, нашедшими наибольшее признание и обеспечивающими максимально благоприятный результат хирургического лечения, являются: применение двухэтапной хирургической тактики, обеспечивающей витализацию кожи в области перелома, атравматическая техника операции, а в случаях открытых повреждений – обязательное первичное пластическое закрытие дефекта мягких тканей [21, 48]. В качестве дополнения к стандартному лечению пострадавших с переломами пилона в последнее время широкое применение приобрело использование вакуумного дренирования. Использование этой методики как у пострадавших с открытыми переломами, так и у пациентов с трофическими нарушениями при закрытых травмах рассматриваемого типа, обеспечивает быстрое заживление ран и снижение инфекционных осложнений [4, 14, 54, 76]. Резюмируя данный раздел следует отметить, что при большом разнообразии методов лечения пострадавших рассматриваемого профиля в доступной научной литературе отсутствует консолидированное мнение об оптимальной тактике хирургического лечения таких пострадавших. Также обращает внимание крайне незначительное количество работ, связывающих примененный вариант хирургического лечения с конкретными критериями, полученными на основании применения комплекса диагностических методик. По данным достигнутые клинические результаты коррелируют с тяжестью перелома и травмы мягких тканей, а также качеством хирургического лечения [5, 22, 86]. Основной причиной инвалиди-

зации пострадавших с тяжелыми внутрисуставными переломами ДМЭБК является развитие деформирующего артроза голеностопного сустава [90, 79]. По мнению авторов, тяжелые внутрисуставные переломы ДМЭБК неизбежно приводят к гибели хондроцитов на поверхности суставных фасеток большеберцовой и блока таранной кости. Ими были изучены 30 препаратов хрящевой ткани, взяты у пациентов после внутрисуставных переломов, из которых 6 являлись переломами пилона. Автор пришел к выводу о возрастании количества погибших хондроцитов пропорционально увеличению энергии травмы [55]. Помимо этого, в оставшихся хрящевых клетках наблюдается каскад различных обменных нарушений неизбежно влекущих прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений [11, 52]. По результатам опроса более 300 пострадавших с последствиями переломов пилона, предпринятого в 1991 г. специалистами SOFCOT (Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique), лишь 38% пациентов были объективно удовлетворены достигнутыми клиническими результатами и только 28% пациентов могли ходить без боли [23]. Более поздние исследования, предпринятые [51, 58] с использованием специализированных опросников оценки качества жизни, позволили выявить отчетливую тенденцию к снижению достигнутых при анкетировании результатов в сравнении со здоровым населением более чем в два раза. В частности, эти данные относятся к последствиям тяжелых полных внутрисуставных переломов ДМЭБК после хирургического лечения в виде открытой репозиции и внутренней фиксации [59, 90, 78]. Следует подчеркнуть, что неудовлетворительные функциональные результаты могут иметь место, несмотря на оптимальное лечение и восстановление анатомии голеностопного сустава, а риск развития посттравматического артроза характерен для большинства пациентов с переломами этого типа, независимо от примененного протокола лечения [16, 38, 41].

Таким образом, на сегодняшний день ни один хирургический метод лечения не показал абсолютного превосходства над другим. Однако большинство исследователей рекомендуют использование двухэтапного хирургического лечения, обеспечивающего витализацию мягких тканей. Исходы лечения пострадавших с тяжелыми внутрисуставными переломами ДМЭБК не могут считаться удовлетворительными. Это связано как с высокоэнергетическим характером перенесенной травмы, неизбежно приводящим к тяжелым морфологическим изменениям костной и хрящевой тканей голеностопного сустава, так и с объективными трудностями хирургического лечения пациентов рассматриваемого профиля. Выводы. Анализируя литературные источники, посвященные актуальности проблемы лечения пострадавших с тяжелыми внутрисуставными переломами ДМЭБК, спектр методик консервативного и хирургического лечения таких пациентов, а также дискуссионные вопросы выбора оптимальных вариантов диагностики и хирургической тактики, следует отметить, что в современной научной литературе вопрос о выборе оптимальной схемы диагностики, равно как и рациональной хирургической тактики, до настоящего времени не решен. Также крайне скудно освещены отдаленные анатомо-функциональные результаты лечения рассматриваемой категории больных, а имеющиеся данные противоречивы, что может быть одним из причин проведения научно-исследовательской работы по изучению данного вопроса.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н.К.Витько, А.Б.Багиров, Ю.В.Буковская, С.В.Зинин. Компьютерная томография в диагностике повреждений стопы и голеностопного сустава. Леч. Врач. 2000; 2: 61-64.
2. Огурцов Д.А. Метод выбора при сложных переломо-вывихах. Лечение сочетанных травм и заболеваний конечностей. М.; 2003; 234-236.
3. Anglen J.O. Early outcome of hybrid external fixation for fracture of the distal tibia. J.Orthop. Trauma. 1999; 13 (2): 92-97.
4. Argenta L.C., Morykwas M.J. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. Ann. Plast. Surg. 1997; 38: 563-576.
5. Babis G.C., Vayanos E.D., Papaioannou N., Pantazopoulos T. Results of surgical treatment of tibial plafond fractures. Clin. Orthop. Relat. Res. 1997; 341: 99-105.
6. Banks A. McGlamry's Comprehensive Textbook of Foot and Ankle Surgery. 3ed. Balt: Lippincott Williams & Wilkins; 2001; 1. 2183.
7. A.Bedi, T.T.Le, M.A.Karunakar. Surgical treatment of nonarticular distal tibia fractures. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2006; 14: 406-416.
8. T.Bhattacharyya, R.Crichlow, R.Gobezie et al. Complications associated with the posterolateral approach for pilon fractures. J. Orthop. Trauma. 2006; 20 (2): 104-107. DOI: 10.1097/01.bot.0000201084.48037.5d
9. S.Boraiah, T.J.Kemp, A.Erwteman. Outcome following open reduction and internal fixation of open pilon fractures. J. Bone Joint Surg. Amer. 2010; 92 (2): 346-352. DOI:10.2106/JBJS.H.01678
10. O.Borens, P.Kloen, J.Richmond. Minimally invasive treatment of pilon fractures with a low profile plate: preliminary results in 17 cases. Arch. Orthop. Trauma Surg. 2006; 2(5): 649-659. DOI: 10.1007/s00402-006-0219-1
11. J.Jr.Borrelli, L.Catalano. Open reduction and internal fixation of pilon fractures. J. Orthop. Trauma. 1999; 13 (8): 573-582.
12. M.Bottlang, J.L.Marsh, T.D.Brown. Articulated external fixation of the ankle: minimizing motion resistance by accurate axis alignment. J. Biomech. 1999; 32: 63-70.
13. Bozkurt M. Tibial pilon fracture repair using Ilizarov external fixation, capsuloligamentotaxis, and early rehabilitation of the ankle. JFAS. 2008; 47 (4): 302-305. DOI: 10.1053/j.jfas.2008.02.013
14. K.Buttenschoen, W.Fleischmann, U.Haupt. The influence of vacuum assisted closure on inflammatory tissue reactions in the post-operative course of ankle fractures. Foot Ankle Surg. 2007; 7: 165-173.
15. G.M.Calori, L.Tagliabue, E.Mazza. Tibial pilon fractures: which method of treatment? Injury. 2010; 4: 1183-1190. DOI: 10.1016/j.injury.2010.08.041
16. S.H.Chen, P.H.Wu, Y.S.Lee. Long-term results of pilon fractures. Arch Orthop. Trauma Surg. 2007; 127: 55-60. DOI: 10.1007/s00402-006-0225-3
17. M.Chowdhry, K.Porter. The pilon fracture. J. Trauma. 2010; 12(2): 89-103.
18. M.P.Clare, R.W.Sanders. Percutaneous ORIF of periarticular distal tibia fractures. Minimally Invasive Surgery in Orthopedics. 2010; 4: 515-522.
19. P.A.Cole, S.K.Benirschke. Minimally invasive surgery for the pilon fracture: the percutaneous-submuscular plating technique. Tech. Orthop. 1999; 14: 201-208.
20. C.A.Collinge, R.W. Sanders. Percutaneous plating in the lower extremity. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2008; 8: 211-216.
21. J.Conroy, M.Agarwal, P.V.Giannoudis, S.J.Matthews. Early internal fixation and soft tissue cover of severe open tibial pilon fractures Int. Orthop. 2003; 27: 343-347. DOI: 10.1007/s00264-003-0486-1
22. E.H.Crutchfield, D.Seligson, S.L.Henry, A.Warnholtz. Tibial pilon fractures: a comparative clinical study of management techniques and results. Orthopedics. 1995; 18: 613-617.
23. D.DiChristina, B.L.Riemer, S.L.Butterfield, C.J.Burke. Pilon fractures treated with an articulated external fixator: a preliminary report. Orthopedics. 1996; 19: 1019-1024.
24. R.P.Dunbar, D.P.Barei, E.N.Kubiak. Early limited internal fixation of diaphyseal extensions in select pilon fractures: upgrading AO/OTA type C fractures to AO/OTA type B. J. Orthop. Trauma. 2008; 22(6): 426-429. DOI: 10.1097/BOT.0b013e31817e49b8
25. M.D.Fischer, R.B.Gustilo, T.F.

- Varecka. The timing of flap coverage, bone-grafting, and intramedullary nailing in patients who have a fracture of the tibial shaft with extensive soft-tissue injury. *J. Bone Joint Surg.* 1991; 73– A: 1316-1322.
26. M.J.Gardner, S.Mehta, D.P.Barei, S.E.Nork. Treatment protocol for open AO/OTA type C3 pilon fractures with segmental bone loss. *J. Orthop. Trauma.* 2008; 22(7): 451–457. DOI: 10.1097/BOT.0b013e318176b8d9
27. A.Grose, M.J.Gardner, C.Hettrich. Open reduction and internal fixation of tibial pilon fractures using a lateral approach. *J. Orthop. Trauma.* 2007; 21: 530-537. DOI: 10.1097/BOT.0b013e318145a227
28. R.Growing, M.K. Jain. Injury patterns and outcomes associated with elderly trauma victims in Kingston. Ontario. *Can. J. Surg.* 2007; 50(6): 437-444.
29. Y.Guo, L.Tong. External Fixation combined with Limited Internal Fixation versus Open Reduction Internal Fixation for Treating Ruedi Allgower Type III Pilon Fractures. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 1662-1667. DOI: 10.12659/MSM.893289
30. D.L.Helfet, K.Koval, J.Pappas, R.W.Sanders, T.DiPasquale. Intraarticular “pilon” fracture of the tibia. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1994; 298: 221–228.
31. D.L.Helfet, M.Suk. Minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis of fractures of the distal tibia. *Instr. Course Lect.* 2004; 53: 471–475.
32. D.L.Helfet, P.Y.Shonnard, D.Levine, J.Borrelli Jr. Minimally invasive plate osteosynthesis of distal fractures of the tibia. *Injury.* 1997; 28(l. 1): 42–47.
33. D.L.Helfet, A.T.Sorkin, D.S.Levine, J.Jr. Borrelli. Minimally invasive plate osteosynthesis of distal tibial fractures. *Tech. Orthop.* 1999; 14: 191–2004.
34. D.Hontzsch, N.Karnatz, T.Jansen. One- or two-step management (with external fixator) of severe pilon-tibial fractures. *Aktuelle Traumatol.* 1990; 20: 199–204.
35. Jacobs D.G. Special considerations in geriatric injury. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2003; 9(6): 535-539.
36. James Connors, Michael Coyer, Lauren Kishman. Pilon Fractures: A Review and Update. *The Northern Ohio Foot and Ankle Journal.* 2015; 1(4): 1–6.
37. Kapoor S.K. Capsuloligamentotaxis and definitive fixation by an ankle-spanning Ilizarov fixator in highenergy pilon fractures. *JBJS.* 2010; 92 (8): 1100–1106. DOI: 10.1302/0301-620X.92B8.23602
38. O.Kilian, M.S.Bündner, U.Horas. Long-term results in the surgical treatment of pilon tibial fractures. A retrospective study. *Chirurg.* 2002; 73 (1): 65–72.
39. S.Kim, J.S.Jahng, S.S.Kim, C.H. Chun, H.J. Han. Treatment of tibial pilon fractures using ring fixators and arthroscopy. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997; 334: 244–250.
40. A.J.Kline, G.S.Gruen, H.C.Pape. Early complications following the operative treatment of pilon fractures with and without diabetes. *Foot Ankle Int.* 2009; 30: 1042–1047. DOI: 10.3113/FAI.2009.1042
41. P.Koulouvaris, K.Stafylas, G.Mitsionis. Long-term results of various therapy concepts in severe pilon fractures. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2007; 127: 313–320. DOI: 10.1007/s00402-007-0306-y
42. Ladero-Morales F., Sánchez- Lorent T., F.López Oliva-Muñoz. Resultados del tratamiento quirúrgico de las fracturas complejas del pilón tibial. *Rev. Ortop Traumatol.* 2003; 47: 188–192.
43. T.W.Lau, F.Leung, C.F.Chan, S.P.Chow. Wound complication of minimally invasive plate osteosynthesis in distal tibia fractures. *In-tern. Orthop.* 2008; 32(5): 697–703. DOI: 10.1007/s00264-007-0384-z
44. Y.-Sh.Lee, Sh.-H. Chen, J.-Ch.Lin et al. Surgical treatment of distal tibia fractures: A comparison of medial and lateral plating. *Orthopedics.* 2009; 32(3): 163.
45. V.J.Leone, R.T.Ruland, B.P.Meinhard. The management of the soft tissues in pilon fractures. *Clin. Orthop.* 1993; 292: 315-320.
46. B.W.Liang, J.M.Zhao, G.Q.Yin. Minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis for distal tibial fractures: Compared with intramedullary nail fixation and open reduction and plate fixation. *Chinese J. Tissue Engineering Research.* 2012; 16(17): 3116-3120. DOI: 10.3928/01477447-20160606-01
47. F.López-Prats, J.Sirera, S.Suso. Fracturas del pilón tibial. *Rev. Ortop. Traumatol.* 2004; 48: 470-483.
48. J.W.Mast, P.G.Spiegel, J.N.Pappas.

- Fractures of the tibial pilon. Clin. Orthop. Relat. Res. 1998; 230: 68–82.
49. C. Mauffrey, G. Vasario, B. Battiston, C. Lewis. Tibial pilon fractures: A review of incidence, diagnosis, treatment, and complications. Acta Orthop. Belg. 2011; 77: 432-440.
50. M.G.McDonald, R.C.Burgess, L.E.Bolano, P.J.Nicholls. Ilizarov treatment of pilon fractures. Clin. Orthop. Relat. Res. 1996; 325: 232-238.
51. M.A.McFerran, S.W.Smith, H.J.Boulas, H.S.Schwartz Complications encountered in the treatment of pilon fractures. J. Orthop. Trauma. 1992; 6(2) : 195-200.
52. Milentijevic D., Rubel I.F., Liew A.S. An in vivo rabbit model for cartilage trauma: a preliminary study of the influence of impact stress magnitude on chondrocyte death and matrix damage. J. Orthop. Trauma. 2005; 19: 466–73.
53. M.S.Mizel, H.T.Temple. Technique tip: revisit to a surgical approach to allow direct fixation of fractures of the posterior and medial malleolus. Foot Ankle Int. 2004; 25: 440-442. DOI: 10.1177/107110070402500616
54. M.J.Morykwas, L.C.Argenta, E.I.Shelton-Brown, W.McGuirt. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. Ann. Plast. Surg. 1997; 38: 553–562.
55. M.M.Murray, D.Zurakowski, M.S.Vrahas. The death of articular chondrocytes after intra-articular fracture in humans. J. Trauma. 2004; 56: 128–31. DOI: 10.1097/01.TA.0000051934.96670.37
56. R.M.Nayak, M.R.Koichade, A.N.Umre, M.V.Ingle. Minimally invasive plate osteosynthesis using a locking compression plate for distal femoral fractures. J. Orthop. Surg. Hong Kong. 2010; 19(2): 185-190. DOI: 10.1177/230949901101900211
57. J.Nebu, A. Amin, N.Giotakis, B.Narayan Management of high-energy tibial pilon fractures. Strat TraumLimb Recon. 2015; 10: 137–147.
58. G.Papadokostakis, G.Kontakis, P.Giannoudis, A.Hadjipavlou. External fixation devices in the treatment of fractures of the tibial plafond: a systematic review of the literature. J. Bone Joint Surg. 2008; 90-B: P.1-6. DOI: 10.1302/0301-620X.90B1.19858
59. A.N.Pollak, M.L.McCarthy, R.S.Bess et al. Outcomes after treatment of high-energy tibial plafond fractures. J Bone Joint Surg. Amer. 2003; 85(10): 1893-1900.
60. Renzi Brivio L. The use of external fixation in fractures of the tibial pilon. Chir. Organi Mov. 2000; 85: 205-214.
61. M.D.Ries, B.P.Meinhard. Medial external fixation with lateral plate internal fixation in metaphyseal tibia fractures. A report of eight cases associated with severe soft-tissue injury. Clin. Orthop. Relat. Res. 1990; 256: 215-223.
62. P.M.Rommens, P.Claes, P.L.Broos. Therapeutic strategy in pilon fractures type C2 and C3: soft tissue damage changes treatment protocol. Acta. Chir. Belg. 1986; 96: 85–92.
63. M.Ronga, U.G.Longo, N.Maffulli. Minimally invasive locked plating of distal tibia fractures is safe and effective. Clin. Orthop. Relat. Res. 2010; 468(4): 975-982. DOI: 10.1007/s11999-009-0991-7
64. Rose R. Treatment of pilon fractures using the ilizarov technique. Case reports and review of the literature. West Indian Med. J. 2002; 51: 176-178.
65. T.Ruedi, M.Allgower. Fractures of the lower end of the tibia into the ankle-joint. Injury. 1969; 1: P. 92.
66. T.Ruedi, P.Matter, M.Allgower. Intra-articular fractures of the distal tibial end (in German). Helv. Chir. Acta. 1968; 35: 556-582.
67. Ruedi T. The treatment of displaced metaphyseal fractures with screws and wiring systems. Orthopedics. 1989; 12: 55-59.
68. Ruedi T.P. Fractures of the lower end of the tibia into the ankle joint: results 9 years after open reduction and internal fixation. Injury. 1973; 5: 130-134.
69. T.P.Ruedi, M.Allgower. The operative treatment of intra-articular fractures of the lower end of the tibia. Clin. Orthop. Relat. Res. 1979; 138: 105-110.
70. M.Saleh, M.D.Shanahan, E.D.Fern. Intra-articular fractures of the distal tibia: surgical management by limited internal fixation and articulated distraction. Injury. 1993; 24: 37-40.
71. Salton H.L. Tibial plafond fractures: limited incision reduction with percutaneous fixation. JFAS. 2007; 46(4): 261-269. DOI: 10.1053/j.jfas.2007.05.002

72. Q.J.Shen, Y.B.Liu, S.Jin // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Analyses of relevant influencing factors in the treatment of tibial pilon fractures. 2012; 92: 1909–1912.
73. M.Sirkin, R.Sanders, T.DiPasquale, D.Jr.Herscovici. A staged protocol for soft tissue management in the treatment of complex pilon fractures. J. Orthop. Trauma. 1999; 13(2): 78-84.
74. M.S.Sirkin, R.Sanders. The treatment of pilon fractures. Orthop. Clin. North Amer. 2001; 32(1): 91-102.
75. O.J.Sohn, D.H.Kang. Staged protocol in treatment of open distal tibia fracture: using lateral MIPO. Clin. Orthop. Surg. 2011; 3(1): 69-76. DOI: 10.4055/ cios.2011.3.1.69
76. J.P.Stannard, J.T.Robinson, E.R.Anderson. Negative pressure wound therapy to treat hematomas and surgical incisions following high-energy trauma. J. Trauma. 2006; 60: 1301–1306. DOI: 10.1097/01.ta.0000195996.73186.2e
77. M.A.Syed, V.K.Panchbhavi. Fixation of tibial pilon fractures with percutaneous cannulated screws. Injury. 2004; 35: 284-289.
78. Tarkin I.S., Clare M.P., Marcantonio A., Pape H.C. An update on the management of high-energy pilon fractures. Injury. 2008; 39: 142-154.
79. I.S.Tarkin, M.A.Mormino, M.P. Clare. Anterior plate supplementation increases ankle arthrodesis construct rigidity. Foot Ankle Int. 2007; 28(2): 28. DOI: 10.1016/j.injury.2007.07.024
80. S.M.Teeny, D.A.Wiss. Open reduction and internal fixation of tibial plafond fractures. Variables contributing to poor results and complications. Clin. Orthop. Relat. Res. 1993; 292: 108–117.
81. D.B.Thordarson. Complications after treatment of tibial pilon fractures: Prevention and management strategies. J. Amer. Acad. Orthop. Surg. 2000; 8 (4): 253-265.
82. D.Tong, F.Ji, H.Zhang. Two-stage procedure protocol for minimally invasive plate osteosynthesis technique in the treatment of the complex pilon fracture. Int. Orthop. 2012; 36(4): 833-837. DOI: 10.1007/s00264-011-1434-0
697. DOI: 10.1302/0301-620X.87B5.15982
83. C.J.Topliss, M.Jackson, R.M.Atkins. Anatomy of pilon fractures of the distal tibia. J. Bone Joint Surg. Br. 2005; 87: 692-697. DOI: 10.1302/0301-620X.87B5.15982
84. Tornetta III P., Gorup J. Axial computed tomography of pilon fractures. Clin. Orthop. Relat. Res. 1996; 323: 273–276.
85. H.A.Vallier, T.T.Le, A.Bedi. Radiographic and clinical comparisons of distal tibia shaft fractures (4 to 11 cm proximal to the plafond): plating versus intramedullary nailing. J.Orthop. Trauma. 2008; 22: 307–311. DOI: 10.1097/ BOT.0b013e31816ed974
86. J.T.Watson, B.R.Moed, D.E.Karges. Pilon fractures: treatment protocol based on severity of soft tissue injury. Clin. Orthop. Relat Res. 2000; 375: 78–90.
87. T.White, S.Kennedy, C.Cooke. Primary internal fixation of AO type C pilon fractures is safe. Orthopaedic Trauma Association Proceedings, 2006.
88. T.O.White, P.Guy, C.J.Cooke. The results of early primary open reduction and internal fixation for treatment of OTA 43.C-type tibial pilon fractures: a cohort study. J. Orthop. Trauma. 2010; 24(12): 757–63. DOI: 10.1097/BOT.0b013e3181d04bc0
89. Wiss D.A. Master techniques in orthopaedic surgery. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. 2006; 795.
90. B.A.Zelle, G.S.Gruen, M.Espiritu, H.C.Pape. Posterior blade plate fusion: a salvage procedure in severe post-traumatic osteoarthritis of the tibiotalar joint. Oper. Techniques Orthopaed. 2006; 68–75.
91. Z.D.Zhang, X.Y.Ye, L.Y.Shang. Case-control study on minimally invasive percutaneous locking compression plate internal fixation for the treatment of type II and III pilon fractures. Zhongguo Gu Shang. 2011; 24(12): 1010-1012.

REFERENCES

1. Vitko N.K., Bagirov A.B., Bukovskaya Yu.V., Zinin S.V. Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike povregdenii stopy i golenostopnogo sustava [Computer tomography in the diagnosis of foot and ankle injury]. Lech.vrach. 2000; 2: 61-64 (in Russian).
2. Ogurtsov D.A. Metod vybora pri slozhnykh perelomo-vyvikhakh [The

method of choice for complex fracture-sprains]. Lechenie sochetannykh travm i zbolevanii konechnosti [Treatment of combined injuries and diseases of the limbs]. Moscow. 2003; 234-236 (in Russian).

3. Anglen J.O. Early outcome of hybrid external fixation for fracture of the distal tibia. *J. Orthop. Trauma*. 1999; 13 (2): 92–97.

4. Argenta L.C., Morykwas M.J. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann. Plast. Surg.* 1997; 38: 563–576.

5. Babis G.C., Vayanos E.D., Papaioannou N., Pantazopoulos T. Results of surgical treatment of tibial plafond fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997; 341: 99–105.

6. Banks A. McGlamry's Comprehensive Textbook of Foot and Ankle Surgery. 3ed. Balt: Lippincott Williams & Wilkins; 2001; 1. 2183.

7. A.Bedi, T.T.Le, M.A.Karunakar. Surgical treatment of nonarticular distal tibia fractures. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2006; 14: 406-416.

8. T.Bhattacharyya, R.Crichlow, R.Gobezie et al. Complications associated with the posterolateral approach for pilon fractures. *J. Orthop. Trauma*. 2006; 20 (2): 104-107. DOI: 10.1097/01.bot.0000201084.48037.5d

9. S.Boraiah, T.J.Kemp, A.Erwteman. Outcome following open reduction and internal fixation of open pilon fractures. *J. Bone Joint Surg. Amer.* 2010; 92 (2): 346-352. DOI:10.2106/JBJS.H.01678

10. O.Borens, P.Kloen, J.Richmond. Minimally invasive treatment of pilon fractures with a low profile plate: preliminary results in 17 cases. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2006; 2(5): 649-659. DOI: 10.1007/s00402-006-0219-1

11. J.Jr.Borrelli, L.Catalano. Open reduction and internal fixation of pilon fractures. *J. Orthop. Trauma*. 1999; 13 (8): 573–582.

12. M.Bottlang, J.L.Marsh, T.D.Brown. Articulated external fixation of the ankle: minimizing motion resistance by accurate axis alignment. *J. Biomech.* 1999; 32: 63-70.

13. Bozkurt M. Tibial pilon fracture repair using Ilizarov external fixation, capsuloligamentotaxis, and early rehabilitation of the ankle. *JFAS*. 2008; 47 (4): 302–305. DOI: 10.1053/j.jfas.2008.02.013

14. K.Buttenschoen, W.Fleischmann, U.Haupt. The influence of vacuum assisted

closure on inflammatory tissue reactions in the post-operative course of ankle fractures. *Foot Ankle Surg.* 2007; 7: 165–173.

15. G.M.Calori, L.Tagliabue, E.Mazza. Tibial pilon fractures: which method of treatment? *Injury*. 2010; 4: 1183-1190. DOI: 10.1016/j.injury.2010.08.041

16. S.H.Chen, P.H.Wu, Y.S.Lee. Long-term results of pilon fractures. *Arch Orthop. Trauma Surg.* 2007; 127: 55–60. DOI: 10.1007/s00402-006-0225-3

17. M.Chowdhry, K.Porter. The pilon fracture. *J. Trauma*. 2010; 12(2): 89–103.

18. M.P.Clare, R.W.Sanders. Percutaneous ORIF of periarticular distal tibia fractures. *Minimally Invasive Surgery in Orthopedics*. 2010; 4: 515–522.

19. P.A.Cole, S.K.Benirschke. Minimally invasive surgery for the pilon fracture: the percutaneous-submuscular plating technique. *Tech. Orthop.* 1999; 14: 201–208.

20. C.A.Collinge, R.W. Sanders. Percutaneous plating in the lower extremity. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2008; 8: 211–216.

21. J.Conroy, M.Agarwal, P.V.Giannoudis, S.J.Matthews. Early internal fixation and soft tissue cover of severe open tibial pilon fractures *Int. Orthop.* 2003; 27: 343–347. DOI: 10.1007/s00264-003-0486-1

22. E.H.Crutchfield, D.Seligson, S.L.Henry, A.Warnholtz. Tibial pilon fractures: a comparative clinical study of management techniques and results. *Orthopedics*. 1995; 18: 613–617.

23. D.DiChristina, B.L.Riemer, S.L.Butterfield, C.J.Burke. Pilon fractures treated with an articulated external fixator: a preliminary report. *Orthopedics*. 1996; 19: 1019–1024.

24. R.P.Dunbar, D.P.Barei, E.N.Kubiak. Early limited internal fixation of diaphyseal extensions in select pilon fractures: upgrading AO/OTA type C fractures to AO/OTA type B. *J. Orthop. Trauma*. 2008; 22(6): 426–429. DOI: 10.1097/BOT.0b013e31817e49b8

25. M.D.Fischer, R.B.Gustilo, T.F.Varecka. The timing of flap coverage, bone-grafting, and intramedullary nailing in patients who have a fracture of the tibial shaft with extensive soft-tissue injury. *J. Bone Joint Surg.* 1991; 73– A: 1316-1322.

26. M.J.Gardner, S.Mehta, D.P.Barei,

- S.E.Nork. Treatment protocol for open AO/OTA type C3 pilon fractures with segmental bone loss. *J. Orthop. Trauma.* 2008; 22(7): 451–457. DOI: 10.1097/BOT.0b013e318176b8d9
27. A.Grose, M.J.Gardner, C.Hettrich. Open reduction and internal fixation of tibial pilon fractures using a lateral approach. *J. Orthop. Trauma.* 2007; 21: 530-537. DOI: 10.1097/BOT.0b013e318145a227
28. R.Growing, M.K. Jain. Injury patterns and outcomes associated with elderly trauma victims in Kingston. Ontario. *Can. J. Surg.* 2007; 50(6): 437-444.
29. Y.Guo, L.Tong. External Fixation combined with Limited Internal Fixation versus Open Reduction Internal Fixation for Treating Ruedi Allgower Type III Pilon Fractures. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 1662-1667. DOI: 10.12659/MSM.893289
30. D.L.Helfet, K.Koval, J.Pappas, R.W.Sanders, T.DiPasquale. Intraarticular “pilon” fracture of the tibia. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1994; 298: 221–228.
31. D.L.Helfet, M.Suk. Minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis of fractures of the distal tibia. *Instr. Course Lect.* 2004; 53: 471–475.
32. D.L.Helfet, P.Y.Shonnard, D.Levine, J.Borrelli Jr. Minimally invasive plate osteosynthesis of distal fractures of the tibia. *Injury.* 1997; 28(1. 1): 42–47.
33. D.L.Helfet, A.T.Sorkin, D.S.Levine, J.Jr. Borrelli. Minimally invasive plate osteosynthesis of distal tibial fractures. *Tech. Orthop.* 1999; 14: 191–2004.
34. D.Hontzsch, N.Karnatz, T.Jansen. One- or two-step management (with external fixator) of severe pilon-tibial fractures. *Aktuelle Traumatol.* 1990; 20: 199–204.
35. Jacobs D.G. Special considerations in geriatric injury. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2003; 9(6): 535-539.
36. James Connors, Michael Coyer, Lauren Kishman. Pilon Fractures: A Review and Update. *The Northern Ohio Foot and Ankle Journal.* 2015; 1(4): 1–6.
37. Kapoor S.K. Capsuloligamentotaxis and definitive fixation by an ankle-spanning Ilizarov fixator in highenergy pilon fractures. *JBJS.* 2010; 92 (8): 1100–1106. DOI: 10.1302/0301-620X.92B8.23602
38. O.Kilian, M.S.Bündner, U.Horas. Long-term results in the surgical treatment of pilon tibial fractures. A retrospective study. *Chirurg.* 2002; 73 (1): 65–72.
39. S.Kim, J.S.Jahng, S.S.Kim, C.H. Chun, H.J. Han. Treatment of tibial pilon fractures using ring fixators and arthroscopy. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997; 334: 244–250.
40. A.J.Kline, G.S.Gruen, H.C.Pape. Early complications following the operative treatment of pilon fractures with and without diabetes. *Foot Ankle Int.* 2009; 30: 1042–1047. DOI: 10.3113/FAI.2009.1042
41. P.Koulouvaris, K.Stafylas, G.Mitsionis. Long-term results of various therapy concepts in severe pilon fractures. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2007; 127: 313–320. DOI: 10.1007/s00402-007-0306-y
42. Ladero-Morales F., Sánchez- Lorent T., F.López Oliva-Muñoz. Resultados del tratamiento quirúrgico de las fracturas complejas del pilón tibial. *Rev. Ortop Traumatol.* 2003; 47: 188–192.
43. T.W.Lau, F.Leung, C.F.Chan, S.P.Chow. Wound complication of minimally invasive plate osteosynthesis in distal tibia fractures. *Intern. Orthop.* 2008; 32(5): 697–703. DOI: 10.1007/s00264-007-0384-z
44. Y.-Sh.Lee, Sh.-H. Chen, J.-Ch.Lin et al. Surgical treatment of distal tibia fractures: A comparison of medial and lateral plating. *Orthopedics.* 2009; 32(3): 163.
45. V.J.Leone, R.T.Ruland, B.P.Meinhard. The management of the soft tissues in pilon fractures. *Clin. Orthop.* 1993; 292: 315-320.
46. B.W.Liang, J.M.Zhao, G.Q.Yin. Minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis for distal tibial fractures: Compared with intramedullary nail fixation and open reduction and plate fixation. *Chinese J. Tissue Engineering Research.* 2012; 16(17): 3116-3120. DOI: 10.3928/01477447-20160606-01
47. F.López-Prats, J.Sirera, S.Suso. Fracturas del pilón tibial. *Rev. Ortop. Traumatol.* 2004; 48: 470-483.
48. J.W.Mast, P.G.Spiegel, J.N.Pappas. Fractures of the tibial pilon. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1998; 230: 68–82.
49. C. Mauffrey, G. Vasario, B. Battiston, C. Lewis. Tibial pilon fractures: A review of incidence, diagnosis, treatment, and complications. *Acta*

- Orthop. Belg. 2011; 77: 432-440.
50. M.G.McDonald, R.C.Burgess, L.E.Bolano, P.J.Nicholls. Ilizarov treatment of pilon fractures. Clin. Orthop. Relat. Res. 1996; 325: 232-238.
51. M.A.McFerran, S.W.Smith, H.J.Boulas, H.S.Schwartz Complications encountered in the treatment of pilon fractures. J. Orthop. Trauma. 1992; 6(2) : 195-200.
52. Milentijevic D., Rubel I.F., Liew A.S. An in vivo rabbit model for cartilage trauma: a preliminary study of the influence of impact stress magnitude on chondrocyte death and matrix damage. J. Orthop. Trauma. 2005; 19: 466–73.
53. M.S.Mizel, H.T.Temple. Technique tip: revisit to a surgical approach to allow direct fixation of fractures of the posterior and medial malleolus. Foot Ankle Int. 2004; 25: 440-442. DOI: 10.1177/107110070402500616
54. M.J.Morykwas, L.C.Argenta, E.I.Shelton-Brown, W.McGuirt. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. Ann. Plast. Surg. 1997; 38: 553–562.
55. M.M.Murray, D.Zurakowski, M.S.Vrahas. The death of articular chondrocytes after intra-articular fracture in humans. J. Trauma. 2004; 56: 128–31. DOI: 10.1097/01.TA.0000051934.96670.37
56. R.M.Nayak, M.R.Koichade, A.N.Umre, M.V.Ingle. Minimally invasive plate osteosynthesis using a locking compression plate for distal femoral fractures. J. Orthop. Surg. Hong Kong. 2010; 19(2): 185-190. DOI: 10.1177/230949901101900211
57. J.Nebu, A. Amin, N.Giotakis, B.Narayan Management of high-energy tibial pilon fractures. Strat TraumLimb Recon. 2015; 10: 137–147.
58. G.Papadokostakis, G.Kontakis, P.Giannoudis, A.Hadjipavlou. External fixation devices in the treatment of fractures of the tibial plafond: a systematic review of the literature. J. Bone Joint Surg. 2008; 90-B: P.1-6. DOI: 10.1302/0301-620X.90B1.19858
59. A.N.Pollak, M.L.McCarthy, R.S.Bess et al. Outcomes after treatment of high-energy tibial plafond fractures. J Bone Joint Surg. Amer. 2003; 85(10): 1893-1900.
60. Renzi Brivio L. The use of external fixation in fractures of the tibial pilon. Chir. Organi Mov. 2000; 85: 205-214.
61. M.D.Ries, B.P.Meinhard. Medial external fixation with lateral plate internal fixation in metaphyseal tibia fractures. A report of eight cases associated with severe soft-tissue injury. Clin. Orthop. Relat. Res. 1990; 256: 215-223.
62. P.M.Rommens, P.Claes, P.L.Broos. Therapeutic strategy in pilon fractures type C2 and C3: soft tissue damage changes treatment protocol. Acta. Chir. Belg. 1986; 96: 85–92.
63. M.Ronga, U.G.Longo, N.Maffulli. Minimally invasive locked plating of distal tibia fractures is safe and effective. Clin. Orthop. Relat. Res. 2010; 468(4): 975-982. DOI: 10.1007/s11999-009-0991-7
64. Rose R. Treatment of pilon fractures using the ilizarov technique. Case reports and review of the literature. West Indian Med. J. 2002; 51: 176-178.
65. T.Ruedi, M.Allgower. Fractures of the lower end of the tibia into the ankle-joint. Injury. 1969; 1: P. 92.
66. T.Ruedi, P.Matter, M.Allgower. Intra-articular fractures of the distal tibial end (in German). Helv. Chir. Acta. 1968; 35: 556-582.
67. Ruedi T. The treatment of displaced metaphyseal fractures with screws and wiring systems. Orthopedics. 1989; 12: 55-59.
68. Ruedi T.P. Fractures of the lower end of the tibia into the ankle joint: results 9 years after open reduction and internal fixation. Injury. 1973; 5: 130-134.
69. T.P.Ruedi, M.Allgower. The operative treatment of intraarticular fractures of the lower end of the tibia. Clin. Orthop. Relat. Res. 1979; 138: 105-110.
70. M.Saleh, M.D.Shanahan, E.D.Fern. Intra-articular fractures of the distal tibia: surgical management by limited internal fixation and articulated distraction. Injury. 1993; 24: 37-40.
71. Salton H.L. Tibial plafond fractures: limited incision reduction with percutaneous fixation. JFAS. 2007; 46(4): 261-269. DOI: 10.1053/j.jfas.2007.05.002
72. Q.J.Shen, Y.B.Liu, S.Jin // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Analyses of relevant influencing factors in the treatment of tibial pilon fractures. 2012; 92: 1909–1912.
73. M.Sirkin, R.Sanders, T.DiPasquale, D.Jr.Herscovici. A staged protocol

- for soft tissue management in the treatment of complex pilon fractures. *J. Orthop. Trauma.* 1999; 13(2): 78-84.
74. M.S.Sirkin, R.Sanders. The treatment of pilon fractures. *Orthop. Clin. North Amer.* 2001; 32(1): 91-102.
75. O.J.Sohn, D.H.Kang. Staged protocol in treatment of open distal tibia fracture: using lateral MIPO. *Clin. Orthop. Surg.* 2011; 3(1): 69-76. DOI: 10.4055/cios.2011.3.1.69
76. J.P.Stannard, J.T.Robinson, E.R.Anderson. Negative pressure wound therapy to treat hematomas and surgical incisions following high-energy trauma. *J. Trauma.* 2006; 60: 1301–1306. DOI: 10.1097/01.ta.0000195996.73186.2e
77. M.A.Syed, V.K.Panchbhavi. Fixation of tibial pilon fractures with percutaneous cannulated screws. *Injury.* 2004; 35: 284-289.
78. Tarkin I.S., Clare M.P., Marcantonio A., Pape H.C. An update on the management of high-energy pilon fractures. *Injury.* 2008; 39: 142-154.
79. I.S.Tarkin, M.A.Mormino, M.P. Clare. Anterior plate supplementation increases ankle arthrodesis construct rigidity. *Foot Ankle Int.* 2007; 28(2): 28. DOI: 10.1016/j.injury.2007.07.024
80. S.M.Teeny, D.A.Wiss. Open reduction and internal fixation of tibial plafond fractures. Variables contributing to poor results and complications. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1993; 292: 108–117.
81. D.B.Thordarson. Complications after treatment of tibial pilon fractures: Prevention and management strategies. *J. Amer. Acad. Orthop. Surg.* 2000; 8 (4): 253-265.
82. D.Tong, F.Ji, H.Zhang. Two-stage procedure protocol for minimally invasive plate osteosynthesis technique in the treatment of the complex pilon fracture. *Int. Orthop.* 2012; 36(4): 833-837. DOI: 10.1007/s00264-011-1434-0
83. C.J.Topliss, M.Jackson, R.M.Atkins. Anatomy of pilon fractures of the distal tibia. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2005; 87: 692-697. DOI: 10.1302/0301-620X.87B5.15982
84. Tornetta III P., Gorup J. Axial computed tomography of pilon fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1996; 323: 273–276.
85. H.A.Vallier, T.T.Le, A.Bedi. Radiographic and clinical comparisons of distal tibia shaft fractures (4 to 11 cm proximal to the plafond): plating versus intramedullary nailing. *J.Orthop. Trauma.* 2008; 22: 307–311. DOI: 10.1097/BOT.0b013e31816ed974
86. J.T.Watson, B.R.Moed, D.E.Karges. Pilon fractures: treatment protocol based on severity of soft tissue injury. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2000; 375: 78–90.
87. T.White, S.Kennedy, C.Cooke. Primary internal fixation of AO type C pilon fractures is safe. *Orthopaedic Trauma Association Proceedings*, 2006.
88. T.O.White, P.Guy, C.J.Cooke. The results of early primary open reduction and internal fixation for treatment of OTA 43.C-type tibial pilon fractures: a cohort study. *J. Orthop. Trauma.* 2010; 24(12): 757–63. DOI: 10.1097/BOT.0b013e3181d04bc0
89. Wiss D.A. Master techniques in orthopaedic surgery. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. 2006; 795.
90. B.A.Zelle, G.S.Gruen, M.Espiritu, H.C.Pape. Posterior blade plate fusion: a salvage procedure in severe post-traumatic osteoarthritis of the tibiotalar joint. *Oper. Techniques Orthopaed.* 2006; 68–75.
91. Z.D.Zhang, X.Y.Ye, L.Y.Shang. Case-control study on minimally invasive percutaneous locking compression plate internal fixation for the treatment of type II and III pilon fractures. *Zhongguo Gu Shang.* 2011; 24(12): 1010-1012.

Сведения об авторах:

Якимов Леонид Алексеевич;
Профессор кафедры травматологии,
ортопедии и хирургии катастроф,
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова, РФ;
Доктор медицинских наук;
Электронный адрес:
dr.yakimov@gmail.com

Слиняков Леонид Юрьевич;
Профессор кафедры травматологии, ор-
топедии и хирургии катастроф,
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова, РФ;
Доктор медицинских наук;
Электронный адрес:
slinyakovleonid@mail.ru

Кащеев Антон Андреевич;
Врач ортопед-травматолог ГКБ
им. С.П. Боткина, РФ;
Электронный адрес:
doctorkash@mail.ru

Симонян Айк Гарникович;
Ассистент кафедры травматологии,
ортопедии и хирургии катастроф,
Первый МГМУ им.
И.М. Сеченова, РФ;
Электронный адрес:
doctorhayk@yandex.ru.

Наниев Сослан Отарович;
Министр Здравоохранения и
социального развития Республики
Южная Осетия;
Электронный адрес: sosne@yandex.ru

УДК 616.9:578.834.1+615.37

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Скоробогатый Р.В.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»,
г.Донецк, ДНР

Резюме. Острая респираторная вирусная инфекция привела к пандемии, мы столкнулись с ранее неизвестным заболеванием, поражающие преимущественно дыхательную систему с высокой летальностью. Сейчас мы его называем COVID-19. На сегодняшний момент нет эффективного лечения, врачи всего мира пытаются подобрать «ключ» к вирусной инфекции. В литературном обзоре представлены последние результаты исследований антагонистов рецепторов к IL-1 и IL-6 их положительное влияние на органы и системы организма, новые перспективы применения в терапии COVID-19 и открывает возможности для дальнейшего исследования данной группы препаратов.

Ключевые слова: COVID-19, антагонисты рецепторов к IL-1 и IL-6, нейровоспаление, миокардиальная депрессия.

NEW PROSPECTS FOR THE USE OF IMMUNODEPRESSANTS IN COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

Skorobogatyj R.V

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky «Donetsk, DPR

Abstract. Acute respiratory viral infection led to a pandemic, we are faced with a previously unknown disease, affecting mainly the respiratory system with high mortality. We now call it COVID-19. At the moment there is no effective treatment, doctors all over the world are trying to find a «key» to a viral infection. The literature review presents the latest results of studies of antagonists of receptors to IL-1 and IL-6, their positive effect on organs and systems of the body, new prospects for use in COVID-19 therapy and opens up opportunities for further research of this group of drugs.

Key words: COVID-19, antagonists of IL-1 and IL-6 receptors, neuroinflammation, myocardial depression.

На сегодняшний момент применение иммунодепрессантов в качестве патогенетической терапии «цитокинового шторма», наблюдающегося при тяжёлом течении COVID-19, не может быть рекомендовано для рутинного применения вне клинического исследования. В мировой практике проводится все больше исследований связанных с применением препаратов антагонистов рецепторов к интерлейкину-1 и интерликину-6 для лечения COVID-19. В двенадцатой версии Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 21.09.2021 г. [5] ингибиторы янус-киназ включены в схемы лечения вирусной инфекции. Исходные

материалы и взгляды на COVID-19 как на типичную респираторную вирусную инфекцию претерпели значительные изменения. Одно из самых частых осложнений инфекции - нарушения сердечно-сосудистой системы, в том числе миокардиальная депрессия (МД), подходящий больше под термин «фактор депрессии миокарда» это «собирательное понятие» объединяющие эффекты ряда неспецифических веществ. Однако вклад того или иного механизма в кардиальную депрессию остается до конца неизученным. Результаты этих исследований зачастую противоречивы и требуют дополнительных экспериментов и клинических исследований. Действие на миокард цитокинов является наиболее изученным патогенетическим фактором МД.

В ответ на чужеродные организмы активируется секреция иммунными клетками провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-6) [13]. При выходе их в системный кровоток происходит как прямое, так и опосредованное повреждение миокарда. Прямое действие циркулирующих в плазме цитокинов на миокард хорошо изучено. Данные о действии цитокинов на миокард при сепсисе противоречивы. В результате ряда исследований было показано, что провоспалительные цитокины могут вызывать гемодинамические нарушения. Фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1, являясь центральным звеном в активации системного воспаления, вызывают значительные гемодинамические нарушения в модели сепсиса. Ряд исследований подтверждает роль интерлейкинов в МД при сепсисе [9,12]. Удаление из плазмы цитокинов при воспалении путем гемосорбции в результате ряда экспериментов приводило к быстрому улучшению состояния пациента и стабилизации гемодинамики [14–17], что может свидетельствовать об их важной роли в патогенезе МД. Группой исследователей предположено, что действие цитокинов на миокард должно приводить к диастолической дисфункции сердца [18]. Но на сегодняшний момент это высказывание требуют дальнейшего изучения. Опосредованное цитокинами системное воспаление обладает непрямым повреждающим действием на миокард, реализующимся через несколько механизмов. Так, в ответ на системное воспаление ряд цитокинов вырабатывается в самом миокарде, что вызывает его дегенеративные и воспалительные изменения [20,22]. Другим механизмом опосредованной МД является действие цитокинов на эндотелий сосудов. В одном из исследований показано, что в результате такого воздействия развивается диффузное нарушение микроциркуляции [23], что также может оказывать кардиодепрессивный эффект. Системное воспаление приводит также к ряду изменений системы гемостаза: активации свертывающей и нарушению работы противосвертывающей систе-

мы крови, торможению фибринолиза и повышенной агрегации тромбоцитов [24,25]. Результатом этого является гиперкоагуляция, которая может вызывать тромбоз коронарных артерий [26]. С целью коррекции микроциркуляторных нарушений и профилактики тромбозов при тяжелом течении заболевания рядом авторов предложено использование препаратов гепарина. Проведенные исследования этого метода лечения подтверждают его эффективность, что связывают с улучшением микроциркуляции за счет профилактики образования микротромбов и противовоспалительным действием гепарина [24, 26–29]. Наличие в крови пациентов субстанций, вызывающих МД, таких как цитокины и бактериальные эндотоксины, позволяет использовать их в качестве мишеней для предотвращения и купирования МД. Способом воздействия на цитокины и бактериальные эндотоксины являются методы экстракорпорального очищения крови, и в первую очередь –гемофильтрация, гемосорбция и плазмаферез. Данные исследований подтверждают, что очищение крови путем гемофильтрации способно снизить концентрацию провоспалительных цитокинов и активность эндотоксина [34, 35]. Метаанализ исследований, посвященных эффективности применения высокообъемной гемофильтрации, показал достоверное улучшение ряда показателей, в том числе снижение летальности и уменьшение оценки по шкале APACHE II [36]. Другой метод очищения крови, гемосорбция, также показывает положительный результат при применении в целях сорбции цитокинов [14–17, 37]. Интересные результаты получила группа авторов «Interleukin-6 actions in the hypothalamus protects against obesity and is involved in the regulation of neurogenesis» В этом исследовании представили доказательства роли IL-6 в регуляции гипоталамического нейрогенеза. И у живых мышей, и у NPC I-L6 стимулировал пролиферацию клеток и индуцировал экспрессию маркеров незрелых нейронов; однако при дефиците IL-6 введение экзогенного IL-6, по-видимому, изменяет

характер дифференцировки нейронов. Интерлейкин-6 (IL-6) - довольно уникальный цитокин, который оказывает плеiotропное действие в различных органах и системах [1, 2]. Такие факторы, как величина продукции, продолжительность реакции и место действия, могут иметь как защитное, так и разрушительное воздействие на здоровье организма [3, 4]. Например, быстрая активация ответа IL-6 во время раннего инфицирования играет важную роль в защите хозяина [6, 7], тогда как при хронических воспалительных заболеваниях и метаболическом воспалении, связанном с ожирением, длительное действие IL-6 способствует структурным и функциональным потерям, которые могут привести к необратимым повреждениям [8,10,11]. Одним из значимых достижений в понимании полезного действия IL-6 стала характеристика его выработки задействованными мышцами. В отличие от модели продукции при инфекционных и хронических воспалительных состояниях, во время физических упражнений IL-6 продуцируется в течение короткого периода времени, независимо от предшествующей стимуляции фактором некроза опухоли альфа (TNF α) и сопровождается только умеренным / низким увеличением других воспалительных веществ [14]. Было показано, что этот особый способ выработки IL-6 опосредует некоторые действия, способствующие укреплению здоровья, такие как усиление системного действия инсулина, уменьшая стеатоз печени и снижение выработки глюкозы в печени. Мозг является важным местом действия IL-6. Исследования показали, что индуцированный физической нагрузкой IL-6 может ослаблять ухудшение памяти на моделях болезни Альцгеймера [19], тогда как в гипоталамусе IL-6, продуцируемый в ответ на упражнения, может уменьшить воспаление, вызванное диетой, и скорректировать ненормальное регулирование приема пищи. Снижение нейровоспаления является одним из механизмов, опосредующих действие IL-6 в моделях упражнений [21]; однако недавние исследования показали, что

индукция нейрогенеза является еще одним важным механизмом, опосредующим действия IL-6, улучшающего когнитивные функции, в моделях черепно-мозговой травмы и болезни Альцгеймера. Большинство исследований, посвященных нейрогенезу взрослых, были сосредоточены на субвентрикулярной и субгранулярной зонах (SVZ и SGZ, соответственно), которые обеспечивают новые нейроны для этих конкретных областей, а также для соседних областей. Однако данные свидетельствуют о том, что замена нейронов гипоталамуса в течение жизни зависит от местного производства, таким образом, гипоталамус становится автономной нишей нейрогенеза у взрослых [27]. Что касается функций гипоталамуса, контролирующего потребление пищи и энергетический гомеостаз, было показано, что стимулы, такие как лептин и инсулин, а также питательные вещества, регулируют нейрогенез гипоталамуса [31]. На первый план выходит применение ингибиторов интерлейкина-1, в статье «Interleukin-1 blockade attenuates white matter inflammation and oligodendrocyte loss after progressive systemic lipopolysaccharide exposure in near-term fetal sheep» применение препарата Анакинра (Анакинра (IL-1Ra) - это рекомбинантная негликозилированная форма человеческого IL-1Ra, одобренная FDA для лечения хронических воспалительных состояний у взрослых и детей. Он проявляет свои физиологические эффекты, связываясь с рецептором IL-1 и нейтрализуя эффекты IL-1 для предотвращения передачи воспалительных сигналов ниже по течению [32]. Он имеет период полураспада 4-6 часов, весит 17 кДа и может проникать через гематоэнцефалический барьер у людей и овец [33, 38]) снижает тяжесть нейровоспаления и повреждения головного мозга в краткосрочной перспективе (0,85 гестации) плод овцы. В этом возрасте развитие мозга у овец в целом эквивалентно развитию у недоношенных / доношенных человеческих младенцев [39]. Настоящее исследование демонстрирует, что ингибирование IL-1 β во время прогрессирующего системного липополисахара-

рид-индуцированного (LPS) воспаления у овец с недоношенным плодом снижает микроглиоз и апоптоз и улучшает выживаемость олигодендроцитов в больших трактах белого вещества. Уменьшение нейровоспаления было связано с уменьшением циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов и улучшением восстановления мощности ЭЭГ и движений плода после воздействия LPS. Клинически перинатальная инфекция / воспаление связана с высоким риском неонатальной смертности и заболеваемости. В случаях перинатальной инфекции / воспаления повышенная регуляция, циркулирующего IL-1 β связана с повышенным риском краткосрочных и долгосрочных нарушений развития нервной системы после рождения [40, 41]. Повышенная экспрессия IL-1 β была обнаружена в спинномозговой жидкости доношенных новорожденных с энцефалопатией и была тесно связана с нарушениями нервного развития [42]. Кроме того, при вскрытии у новорожденных с повреждением белого вещества наблюдалась повышенная экспрессия IL-1 β , локализованная в областях глиоза белого вещества. Точно так же повышенные уровни циркулирующего IL-1 β связаны с острым повреждением белого вещества и нарушением нервного метаболизма. Эти данные демонстрируют тесную связь между повышенным системным и центральным продуцированием IL-1 β и перинатальным повреждением головного мозга. Кроме того, IL-1 β , но не IL-1 α , считается первичной формой IL-1, участвующей в повреждении нервной системы [43]. В соответствии с этими данными, наблюдали повышенные уровни циркулирующего IL-1 β и повышенную экспрессию мРНК IL-1 β в перивентрикулярном белом веществе в группе LPS + по сравнению с контролем. Напротив, IL-1 α экспрессия мРНК в перивентрикулярном белом веществе не различалась между группами и IL-1 α не обнаруживался в плазме, скорее всего, из-за внутриклеточной экспрессии [44]. Исследование показывает, что, используя трансляционную модель перинатальной инфекции / воспаления на крупных животных в срок, IL-

-1 β играет важную роль в патофизиологии воспаления и повреждения белого вещества, и что целенаправленное системное ингибирование может улучшить гистологические и функциональные результаты. Насколько нам известно, временной профиль циркулирующих цитокинов не оценивался на фоне IL-1Ra и системного воспаления у плода в ближайшем будущем. Инфузия IL-1Ra, начинающаяся через 1 час после LPS-индуцированного воспаления, привела к устойчивому снижению циркулирующего IL-6 через 6 часов после первой инфузии LPS и снижению концентрации циркулирующих IL-1 β , TNF и IL-10 после второй LPS-инфузии. Эти данные согласуются с исследованиями *in vitro* и *in vivo*, в которых сообщалось об ингибировании про- и противовоспалительных цитокинов после введения IL-1Ra у взрослых с хроническим воспалительным заболеванием [45, 46], плод овцы, подвергнутый внутриамниотическому воздействию LPS [47] и новорожденных мышей, подвергшихся антенатальному воздействию LPS, и постнатальной гипоксии [48]. В совокупности эти данные демонстрируют, что экзогенный IL-1Ra может модулировать системную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов у плода и новорожденного. Повышенные уровни циркулирующего IL-1 β связаны с нарушением церебрального окислительного метаболизма и подавление ЭЭГ у новорожденных [49]. Аналогичным образом, в исследовании описано подавление мощности ЭЭГ и затылочной ЭМГ-активности (что отражает снижение нервной активности и движения плода, соответственно) после первой инфузии LPS, а также устойчивое снижение нервной активности и движений плода в период восстановления. Подавление мощности ЭЭГ и движения плода может отражать подавление синаптической активности из-за повышенной местной продукции цитокинов и / или гипоксии. Действительно, подавление активности ЭЭГ и движения плода после первой инфузии LPS было связано с умеренным снижением артериального PaO₂ и SaO₂. Воспаление и

и церебральная гипотензия / гипоперфузия могут вызвать активное подавление ЭЭГ за счет высвобождения тормозных нейромодуляторов и нейростероидов. Хотя в исследовании системная гипотензия и подавление ЭЭГ не были связаны со снижением перфузии сонной артерии, наблюдалось увеличение концентрации циркулирующего лактата в группе LPS + IL-1Ra, после первой и второй инфузий LPS, что свидетельствует о нарушении окислительного фосфорилирования в ответ на LPS-индуцированное воспаление в это время. Эти данные согласуются с предыдущими исследованиями на недоношенных плодах и новорожденных овцах и повышают вероятность того, что повышенная церебральная метаболическая потребность во время воспаления плода увеличивает восприимчивость к гипоксически-ишемическому повреждению [50]. Эта концепция подтверждается исследованиями у недоношенных и доношенных новорожденных, которые связывают антенатальный / перинатальный воспаление с нарушением церебрального окислительного метаболизма, о чем свидетельствует повышенное потребление кислорода головным мозгом по данным спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне [51] и нарушение церебрального окислительного метаболизма по данным магнитно-резонансной спектроскопии [52]. Напротив, во время периода восстановления, когда системная оксигенация нормализовалась, подавление мощности ЭЭГ и движения плода у плодов, подвергшихся воздействию LPS, было связано с повышенной иммунореактивностью IL-1 β ткани головного мозга.

Таким образом, пассивная аноксическая деполяризация и индуцированное воспалением синаптическое ингибирование могут модулировать активность ЭЭГ у плодов, подвергшихся воздействию LPS. В совокупности эти данные предполагают, что IL-1 β оказывает целенаправленное действие на сосудистую сеть головного мозга, тогда как другие цитокины, включая TNF, играют большую роль в модулировании адаптаций сердечно-сосудистой системы к системному воспалению у плода. Одним из ключевых аспектов трансляции потенциальных нейропротекторов является то, когда лечить [53,54]. В исследовании начали инфузию IL-1Ra через 1 час после введения ЛПС. Установили, что инфузия IL-1Ra, начавшаяся после воспаления плода, может облегчить нейровоспаление и травму. Однако важно понимать, в современной практике маловероятно, что воспаление можно будет обнаружить и лечить, как только оно начнется.

Выводы

С начала пандемии COVID-19 база исследований антагонистов рецепторов к IL-1 и IL-6 пополняется все новыми результатами. Огромный интерес к янус-киназам вызван поиском новых вариантов лечения вирусной инфекции. Всего полгода назад применения IL-1Ra (Анакинра) не рекомендовалось для рутинного применения в качестве лечения вирусной инфекции. Сейчас антагонисты рецепторов к IL-1 и IL-6 выходят на первый план в терапии COVID-19 наряду с дексаметазоном и оксигенотерапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007–23. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>
2. Mauer J, Denson JL, Bruning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol*. 2015;36(2):92–101. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.008>
3. Anderson P. Post-transcriptional regulons coordinate the initiation and resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(1):24–35. <https://doi.org/10.1038/nri2685>
4. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
5. Временные методические рекомендации Министер-

- ства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021) [Электронный ресурс]. 2021. (дата обращения: 10.10.21).
6. Matuschak GM, Munoz C, Epperly NA, Britton RS, Walsh D, Schilly DR, et al. TNF-alpha and IL-6 expression in perfused rat liver after intraportal candidemia vs. E. coli or S. aureus bacteremia. *Am J Physiol.* 1994;267(2 Pt 2): R446–54. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.267.2.R446>
 7. Onogawa T. Local delivery of soluble interleukin-6 receptors to improve the outcome of alpha-toxin producing *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Immunobiology.* 2005;209(9):651–60. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.09.006>
 8. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187(4):461–8. <https://doi.org/10.1084/jem.187.4.461>
 9. Antonucci E., Fiaccadori E., Donadello K., et al. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014; 29(4): 500–511. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.028
 10. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology.* 2005;146(8):3417–27. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1468>
 11. Roderburg C, Trautwein C. Obesity and liver cancer: a key role for interleukin-6 and signal transducer and activator of transcription 3? *Hepatology.* 2010;51(5):1850–2. <https://doi.org/10.1002/hep.23693>
 12. Lv X., Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil med res.* 2016; 3(1): 30–40. DOI: 10.1186/s40779-016-0099-9
 13. Garg P.K., Singh V.P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019; 156(7): 2008–2023. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
 14. Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoabsorption therapy: A literature review. *Blood Purif.* 2018; 46(4): 337–349. DOI: 10.1159/000492379
 15. Huber W., Algül H., Lahmer T., et al. Pancreatitis cytosorbents (CytoSorb) inflammatory cytokine removal: A Prospective Study (PACIFIC). *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(4): e13044. DOI: 10.1097/MD.00000000000013044
 16. Tomescu D., Popescu M., David C., et al. Clinical effects of hemoabsorption with CytoSorb® in patients with severe acute pancreatitis: A case series. *Int J Artif Organs.* 2019; 42(4): 190–193. DOI: 10.1177/0391398818823762
 17. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б. и др. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита. *Общая реаниматология.* 2015; 11(3): 65–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74
 18. Thandassery R.B., Choudhary N., Bahl A., et al. Characterization of cardiac dysfunction by echocardiography in early severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2017; 46(5): 626–630. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000820
 19. Baier PC, May U, Scheller J, Rose-John S, Schiffelholz T. Impaired hippocampus-dependent and -independent learning in IL-6 deficient mice. *Behav Brain Res.* 2009;200(1):192–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.013>
 20. Meyer A., Kubrusly M.S., Salemi V.M., et al. Severe acute pancreatitis: A possible role of intramyocardial cytokine production. *J Pancreas.* 2014; 15(3): 237–242. DOI: 10.6092/1590-8577/2171cc
 21. Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE, Rocha GZ, Pauli JR, Morari J, et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. *PLoS Biol.* 2010; 8(8):e1000465. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000465>
 22. Amaral R.C., Barbeiro D.F., Koike M.K., et al. Cytokine and chemokine levels in the heart tissue of aged rats following severe acute pancreatitis. *Eur J Inflamm.* 2017;15(2): 102–106. DOI: 10.1177/1721727X17712398
 23. Tomkötter L., Erbes J., Trepte C., et al. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2016; 45(2): 248–253. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000440
 24. Dumnicka P., Maduzia

- D., Ceranowicz P., et al. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2). DOI: 10.3390/ijms18020354
25. Самигулина Г.Р., Спиридонова Е.А., Ройтман Е.В. и др. Анализ прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови на ранних стадиях течения острого деструктивного панкреатита. *Вестник интенсивной терапии.* 2014; 1: 40–44.
26. Sanghvi S., Waqar F., Effat M. Coronary thrombosis in acute pancreatitis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; 47(1): 157–161. DOI: 10.1007/s11239-018-1741-z
27. Adeel M.Y., Clarke J.-D., Shetty S., et al. Severe hypocalcemia mimicking acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Oxf Med Case Rep.* 2018; 12: 438–441. DOI: 10.1093/omcr/omy103
28. Kambhampati S., Park W., Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(45): 16868–16880. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16868
29. Tozlu M., Kayar Y., Ince AT., et al. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30(1): 81–87. DOI: 10.5152/tjg.2018.18583
30. Nascimento LF, Souza GF, Morari J, Barbosa GO, Solon C, Moura RF, et al. n3 fatty acids induce neurogenesis of predominantly POMC-expressing cells in the hypothalamus. *Diabetes.* 2016;65(3):673–86. <https://doi.org/10.2337/db15-0008>
31. Arend WP. The mode of action of cytokine inhibitors. *J Rheumatol Suppl.* 2002; 65: 16–21
32. Sadowska GB, Chen X, Zhang J, Lim YP, Cummings EE, Makeyev O, et al. Interleukin-1 β transfer across the blood-brain barrier in the ovine fetus. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(9):1388–95. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.134>
33. Liu C., Li M., Cao S., et al. Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- α , IL4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure. *Exp Ther Med.* 2017; 14(4): 3093–3097. DOI: 10.3892/etm.2017.4843
34. Dai S.R., Li Z., Zhang J.B. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification. *Int J Artif Organs* 2015; 38(4): 192–198. DOI: 10.5301/ijao.5000406
35. Hu Y., Xiong W., Li C., et al. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(12): e14873. DOI: 10.1097/MD.00000000000014873
36. Atan R., Crosbie D., Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: A systematic review of the literature on animal experimental studies. *Int J Artif Organs.* 2013; 36(3): 149–158. DOI: 10.5301/ijao.5000128
37. Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Greenhalgh A, Aarons L, Scarth S, et al. Intravenous anakinra can achieve experimentally effective concentrations in the central nervous system within a therapeutic time window: results of a dose-ranging study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(2):439–47. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.103>
38. Barlow RM. The foetal sheep: morphogenesis of the nervous system and histochemical aspects of myelination. *J Comp Neurol.* 1969;135(3):249–62. <https://doi.org/10.1002/cne.901350302>
39. O’Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, et al. Extremely Low Gestational Age Newborn Study I: Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2012;160(3):395–401 e394. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.069>
40. O’Shea TM, Shah B, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, Dammann O, et al. Inflammation-initiating illnesses, inflammation-related proteins, and cognitive impairment in extremely preterm infants. *Brain Behav Immun.* 2013;29:104–12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.12.012>
41. Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, El-Sayed O, Hasanein BM. IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2006;28(3):178–82. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.09.005>

<https://doi.org/10.1016/j.bra> inde.v.2005.06.006

42. Rothwell N. Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun.* 2003;17(3):152–7. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00098-3](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00098-3)

43. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8–27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>

44. Launay D, Dutoit-Lefevre V, Faure E, Robineau O, Hauspie C, Sobanski V, et al. Effect of in vitro and in vivo anakinra on cytokines production in Schnitzler syndrome. *PLoS One.* 2013;8(3):e59327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059327>

45. Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(3):189–97. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.04.002>

46. Kallapur SG, Nitsos I, Moss TJ, Polglase GR, Pillow JJ, Cheah FC, et al. IL-1 mediates pulmonary and systemic inflammatory responses to chorioamnionitis induced by lipopolysaccharide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(10):955–61. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1728OC>

47. Nold MF, Mangan NE, Rudloff I, Cho SX, Shariatian N, Samarasinghe TD, et al. Interleukin-1 receptor antagonist prevents murine bronchopulmonary dysplasia induced by perinatal inflammation and hyperoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(35):14384–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306859110>

48. Bajnok A, Berta L, Orbán C, Veres G, Zádori D, Barta H, et al. Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia—an observational study. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):244. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1023-2>

49. Galinsky R, Hooper SB, Wallace MJ, Westover AJ, Black MJ, Moss TJ, et al. Intrauterine inflammation alters cardiopulmonary and cerebral haemodynamics at birth in preterm lambs. *J Physiol.* 2013;591(8):2127–37. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249680>

50. Stark MJ, Hodyl NA, Belegar VK, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F137–42. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306945>

51. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res.* 2004;56(6):960–6. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000144819.45689.BB>

52. Galinsky R, Dean JM, Lear CA, Davidson JO, Dhillon S, Wassink G, et al. In the era of therapeutic hypothermia, how well do studies of perinatal neuroprotection control temperature? *Dev Neurosci.* 2017;39(1-4):7–22. <https://doi.org/10.1159/000452859>

53. Galinsky R, Dean JM, Lingam I, Robertson NJ, Mallard C, Bennet L, et al. A systematic review of magnesium sulfate for perinatal neuroprotection: what have we learnt from the past decade? *Front Neurol.* 2020;11:449. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00449>

REFERENCES

1. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019;50(4):1007–23. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>

2. Mauer J, Denson JL, Bruning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 2015;36(2):92–101. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.008>

3. Anderson P. Post-transcriptional regulators coordinate the initiation and resolution of inflammation. *Nat*

Rev Immunol. 2010;10(1):24–35. <https://doi.org/10.1038/nri2685>

4. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>

5. Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohranenija RF po profilaktike, diagnostike i lecheniju novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19)

- Versija 12 (21.09.2021). [Elektronnyj resurs]. (accessed:10.10.2021) (in Russian).
6. Matuschak GM, Munoz C, Epperly NA, Britton RS, Walsh D, Schilly DR, et al. TNF-alpha and IL-6 expression in perfused rat liver after intraportal candidemia vs. E. coli or S. aureus bacteremia. *Am J Physiol.* 1994;267(2 Pt 2): R446–54. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.267.2.R446>
 7. Onogawa T. Local delivery of soluble interleukin-6 receptors to improve the outcome of alpha-toxin producing *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Immunobiology.* 2005;209(9):651–60. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.09.006>
 8. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187(4):461–8. <https://doi.org/10.1084/jem.187.4.461>
 9. Antonucci E., Fiaccadori E., Donadelo K., et al. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014; 29(4): 500–511. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.028
 10. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology.* 2005;146(8):3417–27. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1468>
 11. Roderburg C, Trautwein C. Obesity and liver cancer: a key role for interleukin-6 and signal transducer and activator of transcription 3? *Hepatology.* 2010;51(5):1850–2. <https://doi.org/10.1002/hep.23693>
 12. Lv X., Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil med res.* 2016; 3(1): 30–40. DOI: 10.1186/s40779-016-0099-9
 13. Garg P.K., Singh V.P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019; 156(7): 2008–2023. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
 14. Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoabsorption therapy: A literature review. *Blood Purif.* 2018; 46(4): 337–349. DOI: 10.1159/000492379
 15. Huber W., Algül H., Lahmer T., et al. Pancreatitis cytosorbents (CytoSorb) inflammatory cytokine removal: A Prospective Study (PACIFIC). *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(4): e13044. DOI: 10.1097/MD.00000000000013044
 16. Tomescu D., Popescu M., David C., et al. Clinical effects of hemoabsorption with CytoSorb® in patients with severe acute pancreatitis: A case series. *Int J Artif Organs.* 2019; 42(4): 190–193. DOI: 10.1177/0391398818823762
 17. Ismailov E.L., Eralina S.N., Tekesbaev B.B. i dr. Metody jekstrakorporal'noj detoksikacii v lechenii destruktivnogo pankreatita [Extracorporeal detoxification methods in the treatment of destructive pancreatitis]. *Obshhaja reanimatologija.* 2015; 11(3): 65–74. (in Russian). DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74
 18. Thandassery R.B., Choudhary N., Bahl A., et al. Characterization of cardiac dysfunction by echocardiography in early severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2017; 46(5): 626–630. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000820
 19. Baier PC, May U, Scheller J, Rose-John S, Schifflholz T. Impaired hippocampus-dependent and -independent learning in IL-6 deficient mice. *Behav Brain Res.* 2009;200(1):192–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.013>
 20. Meyer A., Kubrusly M.S., Salemi V.M., et al. Severe acute pancreatitis: A possible role of intramyocardial cytokine production. *J Pancreas.* 2014; 15(3): 237–242. DOI: 10.6092/1590–8577/2171cc
 21. Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE, Rocha GZ, Pauli JR, Morari J, et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. *PLoS Biol.* 2010; 8(8):e1000465. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000465>
 22. Amaral R.C., Barbeiro D.F., Koike M.K., et al. Cytokine and chemokine levels in the heart tissue of aged rats following severe acute pancreatitis. *Eur J Inflamm.* 2017;15(2): 102–106. DOI: 10.1177/1721727X17712398
 23. Tomkötter L., Erbes J., Trepte C., et al. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2016; 45(2): 248–253. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000440
 24. Dumnicka P., Maduzia D., Ceranowicz P., et al. The interplay between inflammation,

- coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2). DOI: 10.3390/ijms18020354
25. Samigulina G.R., Spiridonova E.A., Rojzman E.V. i dr. Analiz prokoagulantnoj, antikoagulantnoj i fibrinoliticheskoj aktivnosti krvi na rannih stadijah techenija ostrogo destruktivnogo pankreatita [Analysis of procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic blood activity in the early stages of acute destructive pancreatitis]. *Vestnik intensivnoj terapii.* 2014; 1: 40–44 (in Russian).
26. Sanghvi S., Waqar F., Effat M. Coronary thrombosis in acute pancreatitis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; 47(1): 157–161. DOI: 10.1007/s11239-018-1741-z
27. Adeel M.Y., Clarke J.-D., Shetty S., et al. Severe hypocalcemia mimicking acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Oxf Med Case Rep.* 2018; 12: 438–441. DOI: 10.1093/omcr/omy103
28. Kambhampati S., Park W., Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(45): 16868–16880. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16868
29. Tozlu M., Kayar Y., Ince AT., et al. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30(1): 81–87. DOI: 10.5152/tjg.2018.18583
30. Nascimento LF, Souza GF, Morari J, Barbosa GO, Solon C, Moura RF, et al. n3 fatty acids induce neurogenesis of predominantly POMC-expressing cells in the hypothalamus. *Diabetes.* 2016; 65(3): 673–86. <https://doi.org/10.2337/db15-0008>
31. Arend WP. The mode of action of cytokine inhibitors. *J Rheumatol Suppl.* 2002; 65: 16–21
32. Sadowska GB, Chen X, Zhang J, Lim YP, Cummings EE, Makeyev O, et al. Interleukin-1 β transfer across the blood-brain barrier in the ovine fetus. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35(9): 1388–95. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.134>
33. Liu C., Li M., Cao S., et al. Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- α , IL4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure. *Exp Ther Med.* 2017; 14(4): 3093–3097. DOI: 10.3892/etm.2017.4843
34. Dai S.R., Li Z., Zhang J.B. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification. *Int J Artif Organs* 2015; 38(4): 192–198. DOI: 10.5301/ijao.5000406
35. Hu Y., Xiong W., Li C., et al. Continuous blood purification for severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(12): e14873. DOI: 10.1097/MD.00000000000014873
36. Atan R., Crosbie D., Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: A systematic review of the literature on animal experimental studies. *Int J Artif Organs.* 2013; 36(3): 149–158. DOI: 10.5301/ijao.5000128
37. Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Greenhalgh A, Aarons L, Scarth S, et al. Intravenous anakinra can achieve experimentally effective concentrations in the central nervous system within a therapeutic time window: results of a dose-ranging study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31(2): 439–47. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.103>
38. Barlow RM. The foetal sheep: morphogenesis of the nervous system and histochemical aspects of myelination. *J Comp Neurol.* 1969; 135(3): 249–62. <https://doi.org/10.1002/cne.901350302>
39. O’Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, et al. Extremely Low Gestational Age Newborn Study I: Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2012; 160(3): 395–401 e394. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.069>
40. O’Shea TM, Shah B, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, Dammann O, et al. Inflammation-initiating illnesses, inflammation-related proteins, and cognitive impairment in extremely preterm infants. *Brain Behav Immun.* 2013; 29: 104–12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.12.012>
41. Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, El-Sayed O, Hasanein BM. IL-1 β , IL-6 and TNF- α and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain*

- Dev. 2006;28(3):178–82. <https://doi.org/10.1016/j.bra> indev.2005.06.006
42. Rothwell N. Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun.* 2003;17(3):152–7. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00098-3](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00098-3)
43. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8–27. <https://doi.org/10.1111/imr.12621>
44. Launay D, Dutoit-Lefevre V, Faure E, Robineau O, Hauspie C, Sobanski V, et al. Effect of in vitro and in vivo anakinra on cytokines production in Schnitzler syndrome. *PLoS One.* 2013;8(3):e59327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059327>
45. Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(3):189–97. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.04.002>
46. Kallapur SG, Nitsos I, Moss TJ, Polglase GR, Pillow JJ, Cheah FC, et al. IL-1 mediates pulmonary and systemic inflammatory responses to chorioamnionitis induced by lipopolysaccharide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(10):955–61. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1728OC>
47. Nold MF, Mangan NE, Rudloff I, Cho SX, Shariatian N, Samarasinghe TD, et al. Interleukin-1 receptor antagonist prevents murine bronchopulmonary dysplasia induced by perinatal inflammation and hyperoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(35):14384–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306859110>
48. Bajnok A, Berta L, Orbán C, Veres G, Zádori D, Barta H, et al. Distinct cytokine patterns may regulate the severity of neonatal asphyxia—an observational study. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):244. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1023-2>
49. Galinsky R, Hooper SB, Wallace MJ, Westover AJ, Black MJ, Moss TJ, et al. Intrauterine inflammation alters cardiopulmonary and cerebral haemodynamics at birth in preterm lambs. *J Physiol.* 2013;591(8):2127–37. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249680>
50. Stark MJ, Hodyl NA, Belegar VK, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F137–42. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306945>
51. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res.* 2004;56(6):960–6. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000144819.45689.BB>
52. Galinsky R, Dean JM, Lear CA, Davidson JO, Dhillon S, Wassink G, et al. In the era of therapeutic hypothermia, how well do studies of perinatal neuroprotection control temperature? *Dev Neurosci.* 2017;39(1-4):7–22. <https://doi.org/10.1159/000452859>
53. Galinsky R, Dean JM, Lingam I, Robertson NJ, Mallard C, Bennet L, et al. A systematic review of magnesium sulfate for perinatal neuroprotection: what have we learnt from the past decade? *Front Neurol.* 2020;11:449. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00449>

Сведения об авторах

Скоробогатый Руслан Владиславович;
Ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
skorik.ruster@rambler.ru

ТРАВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ

Гридасова Е.И.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»,
г.Донецк, ДНР

Резюме. В работе изложены этапы формирования концепции травматической болезни, рассмотрены механизмы развития полиорганной недостаточности, представлена методологическая роль использования термина «травматическая болезнь» у пострадавших с травмой.
Ключевые слова: травма, травматическая болезнь, полиорганная недостаточность.

TRAUMATIC DISEASE AND MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMA

Gridasova E.I.

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky », Donetsk, DPR

Abstract. The paper describes the stages of formation of the concept of traumatic disease; examines the mechanisms of the development of multiple organ failure, presents the methodological role of using the term «traumatic illness» in injured people.
Keywords: trauma, traumatic illness, multiple organ failure.

Травматизм является одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидности и летальности среди населения во всем мире. При этом, смертность от травм неуклонно растет - с 4,3 млн человек в 1990 году до 5,8 млн. умерших - в 2016, и до 8,4 млн. по прогнозам, в ближайшие годы [1,2]. Отмечено «три пика летальности» при травме - первый – в момент травмы от несовместимых с жизнью повреждений, второй – от кровотечения и шока в первые сутки и третий – позже, от осложнений травмы, чаще всего, синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) септического или иного характера. И, хотя смертность во время «золотого часа» существенно снизилась благодаря развитию интенсивной терапии и более качественному и быстрому оказанию неотложной помощи, часть пациентов по-прежнему характеризуется длительным восстановлением вследствие развития осложнений, в ряде случаев, заканчивающихся смертью. Наиболее значимым фактором повышения продолжительности, и, соответственно, стоимости, лечения и поздней посттравматической смертности является развитие синдрома полиорган-

ной недостаточности, проблемы лечения которого у больных с травмой остаются актуальными до сегодняшнего дня. Как указывает Xiao W «...к сожалению, миллиарды долларов во всем мире были инвестированы в новые биологические препараты для лечения тяжелых травм, а также их последствий, сепсиса и септического шока, с неутешительными, если не вредными, результатами. Нынешняя парадигма иммунного, воспалительного процесса, основанная на неполном понимании функциональной интеграции сложного ответа хозяина, остается основным препятствием для разработки эффективных инновационных методов лечения...» [3,4,5].

Причины неудовлетворительных результатов лечения многофакторны, но современный подход к клиническому ведению пациентов с травмой, в большинстве случаев по-прежнему ограничен недостаточным пониманием патофизиологии последствия тяжелой травмы. Совокупность изменений, возникающих в организме пациентов вследствие тяжелой травмы, на территории постсоветского пространства рассматривает концепция «травматической болезни»

(ТБ), в зарубежной литературе понятию «травматическая болезнь» отвечает термин «синдром полиорганной недостаточности». Дискуссии по правомерности использования и взаимозаменяемости этих дифениций продолжаются до настоящего времени. На наш взгляд, проведение полной аналогии между концепциями ТБ и СПОН невозможно. Они различаются не только в клиническом, но и, что более важно, в методологическом плане, хотя их и объединяют общие взгляды на механизмы формирования синдрома полиорганной недостаточности. Разработка и формирование концепции травматической болезни было начато в конце 60-х годов 20-го века и продолжается до настоящего момента. Учеными НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе С.А. Селезевым и Г.С. Худайбереновым и Военно-медицинской академии И.И. Дерябиным и О.С. Насонкиным было предложено ввести в теорию и практику лечения механической травмы нозологический принцип, т.е. всю совокупность патологических и приспособительных изменений, наступающих в организме после травмы, назвать травматической болезнью [6,7]. Понятие травматической болезни, динамика и механизм ее развития в течение последних 30 лет уточнялись и конкретизировались [18,19, 20, 21]. Представления о травматической болезни отражены в известных работах С.А. Селезнева и Г.С. Худайберенова, И.И. Дерябина и О.С. Насонкина, Е.К. Гуманенко, И.А. Ерюхина, В.Н. Ельского, И.Р. Малыша, В.К. Козлова и других ученых [6,7, 8,9,10,11,12, 22,31]. В Донецком регионе огромный многолетний вклад по изучению закономерностей течения травматической болезни у больных с тяжелой травмой сделал д.мед.н. Калинин О.Г. В многочисленных трудах д.мед.н. О.Г. Калининным были изложены этапы формирования концепции травматической болезни, представлена концепция травматической болезни с позиции иммунного дистресс-синдрома, разработана авторская схема формирования патогенеза острого и раннего периодов травматической болезни у пострадавших с множественными и

сочетанной травмой. Многочисленные работы, основанные на большом клиническом опыте, способствуют популяризации концепции травматической болезни и внедрению ее в практическую медицину.[13,14,15,16,17,28]. Анализ литературы по проблеме тяжелой механической травмы показал существующие дискуссии и противоречия, касающиеся понятия «травматическая болезнь». Более 40 лет продолжаются споры о целесообразности существования этого термина и его роли в науке и практическом здравоохранении. Многими авторами была предпринята попытка определить различные формы клинического течения ТБ. Но выделение легкой, средней и тяжелой форм течения ТБ не нашло широкого применения, так как при легкой форме у врача не возникает потребности в использовании предложенной концепции [7,12]. У ряда врачей-практиков возникла путаница двух понятий – «болезнь» и «заболевание», которые истолковывались клиницистами как слова-синонимы. При травме отсутствует скрытый период, предшествующий любому заболеванию, организму внезапно и одномоментно наносится морфофункциональный ущерб, определяющий цепь последующих событий. В связи с этим состояние, вызванное травмой, по мнению многих клиницистов, нельзя отнести к болезни. Однако, как отметил И.А. Ерюхин, с позиций общей патологии «болезнь» обозначает понятие, альтернативное другому понятию – «здоровье», и, следовательно, состояние, вызванное морфофункциональным ущербом при механическом воздействии на организм, можно отнести к болезни. Следовательно, травма определяет лишь причину возникновения патологических условий, в связи с чем словосочетание «травматическая болезнь», по мнению И.А. Ерюхина, не выглядит некорректным [22, 23]. Котельников Г.П. и соавт. считают, что травматическая болезнь – «это синдромокомплекс компенсаторно-приспособительных и патологических реакций всех систем организма в ответ на травму

различной этиологии, характеризующийся стадийностью и длительностью течения, определяющий исход травмы, а также исход для жизни и трудоспособности» [62,63]. Е.К.Гуманенко указывает, что «...современные представления о травматической болезни являются научной и клинической концепцией, которая необходима, как методология толкования динамики патогенетических и клинических явлений и на основе которой могут быть выработаны оптимальные лечебно-тактические решения [12]. Концепция ТБ имеет огромное практическое значение. Политравма относится к области междисциплинарных знаний. Стандартизация клинической практики для критических больных с тяжелой травмой проводится по-разному и, нередко остается значительным фактором ятрогенного вреда для этих пациентов. По мнению большинства исследователей, смерть части пострадавших может быть предотвращена в том случае, если используется единый подход к оценке тяжести полученной травмы и оптимальная согласованная тактика интенсивной терапии и хирургического лечения, конечной целью которых является стабилизация витальных функций и окончательное выздоровление [24,25, 26,27,34]. К оказанию помощи пострадавшим с травмой привлекаются врачи различных специальностей, при этом высокие показатели летальности и инвалидности можно объяснить не только тяжестью травмы, но и в ряде случаев, решением узких вопросов различными специалистами, привлекаемыми к лечебному процессу, в отрыве от общих закономерностей реакции организма на тяжелую травму. Это может приводить к ошибкам в выборе методов, сроков и объемов оперативного вмешательства. Создается ситуация, при которой больным с тяжелой механической травмой в большей степени проводится симптоматическое лечение, что способствует сохранению высоких показателей инвалидности и летальности. Концепция ТБ позволяет обосновать общую стратегию лечения, объединить

усилия узких специалистов, принимающих участие в лечении больных с политравмой, направить их на наиболее эффективное использование профессиональных знаний и навыков, на успешное лечение и предупреждение осложнений ТБ [28]. Предложены несколько классификаций периодизации травматической болезни. Наиболее удачно, с нашей точки зрения, выделение периодов травматической болезни проведено С.А. Селезевым и Г.С. Худайбереновым, которые описывают 4 периода: острой реакции на травму (до 2-х суток); ранних проявлений (до 14-ти суток); поздних проявлений (свыше 14-ти суток); реабилитации. Особенности течения каждого из периодов травматической болезни определяются характером и выраженностью иммунно – метаболических нарушений у пострадавших [6]. Как показали наши исследования, проявления системной иммунной реакции на травму укладываются в периоды и клиническую картину течения травматической болезни, предложенную С.А. Селезевым и Г.С. Худайбереновым [14,15,16]. Период острой реакции на травму начинается с момента получения травматических повреждений и длится в течение 1–2 суток. Этот период соответствует периоду травматического шока и раннему постшоковому периоду. Важнейшими патогенетическими факторами травматического шока являются гиповолемия вследствие кровопотери, интенсивная афферентная импульсация из мест повреждения, стресс, активация гипоталамо-гипофизарно-адренергической системы, централизация кровообращения, перфузионный дефицит, нарушения гемостаза, прогрессирование тканевой гипоксии, генерализация медиаторно-цитокиновой бури. Происходит мобилизация энергии для поддержания иммунных, воспалительных и регенеративных реакций в организме посредством стимуляции процессов гликогенеза и глюконеогенеза. При этом срабатывают множественные защитно-приспособительные механизмы, направленные, прежде всего, на ликвидацию энергодефицита. Нарастает

гипопротеинемия, на ее фоне в печени и кишечнике увеличивается синтез липопротеинов, преимущественно очень низкой плотности, которые в совокупности с жировыми каплями поврежденного костного мозга являются субстратом для формирования жировых эмболов и риска развития синдрома жировой эмболии. Таким образом, острый период травматической болезни может рассматриваться как период перфузионного дефицита с последующим развитием реперфузионного синдрома и инициацией синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [28,29, 30]. Острый период травматической болезни приобретает решающее значение для формирования иммунного ответа. Будет ли реакция иммунной системы на травму носить характер защиты или повреждения, во многом определяется адекватностью терапии догоспитального и раннего госпитального периодов. Стратегия оказания помощи в этом периоде включает поддержание витальных функций – респираторная, кардиотропная поддержка, обезболивание, ИТТ, по возможности, малоинвазивный остеосинтез. Коррекция кровопотери и вызванных ею нарушений одной лишь ИТТ у этой категории пострадавших не только недостаточно эффективна, а в ряде случаев и вредна, так как приводит к синдрому массивных вливаний и формированию обширных гематом. Наиболее эффективным является сочетание инфузионной терапии, направленной на устранение гиповолемии, с остеосинтезом костей на фоне стабилизации состояния. При этом остеосинтез обеспечивает не только стабилизацию переломов, но и гемостаз, уменьшение объемов ИТТ, и прежде всего крови, снижение или предупреждение эндотоксикоза, вызванного лизисом гематом [28, 29]. Период ранних проявлений травматической болезни характеризуется развитием полиорганых нарушений (от дисфункции до несостоятельности) и длится в среднем с 3-х по 14-е сутки с момента травмы. СПОН является критическим состоянием, характеризующимся обратимыми или необратимыми физиологическими откло-

нениями с одновременным нарушением функции двух или более органов, которое приводит к более длительному пребыванию в отделении интенсивной терапии. Полиорганная недостаточность была впервые описана как следствие шока и инфекции более 30 лет назад в 1975г. Baue A., а термин «синдром полиорганной недостаточности» впервые в 1977г. применил Eiseman B [32,33]. Современные достижения клеточной и молекулярной биологии объясняют формирование полиорганной дисфункции и недостаточности изменениями в иммунном статусе, вызванными травмой, т.е. иммунным дистресс-синдромом. Понимание иммунного ответа на критическое повреждение и того, как нарушение регуляции приводит к неблагоприятным исходам, является важнейшей задачей современной медицины. Первые минуты и часы после травмы, имеют решающее значение для развития «нормального» или «ненормального» иммунного ответа и определения исхода [12, 35, 36, 37,46]. Чрезмерный и нецелесообразный по силе иммунный ответ приводит к клеточному повреждению и, как следствие, развитию синдрома полиорганной недостаточности, включая, прежде всего, легочную, сердечно-сосудистую, почечную и печеночную недостаточность. Дыхательная недостаточность, у большинства больных, обусловлена развитием острого респираторного дистресс-синдрома и пневмоний посттравматического, аспирационного, вентилятор-ассоциированного, гипостатического генеза. Острая недостаточность кровообращения является манифестацией гиповолемического, в частности, геморрагического травматического шока и гипоксического поражения миокарда. Острое повреждение почек чаще обусловлено преренальным перфузионным дефицитом и травматическим повреждением почек. Что касается острой печеночной недостаточности, то ее диагностика у больных с травмой, является крайне затруднительной из-за того, что два главных ее симптома – энцефалопатия и коагулопатия при травме

имеют множественные, нередко более объясняемые собственно травмой, причины возникновения [28,38,39,46]. В литературе опубликовано множество определений и более 40 систем оценки тяжести органной недостаточности. Эти системы оценки сильно различаются по количеству и составу маркеров, используемых для измерения дисфункции органов. Оценка СПОН хорошо согласуется со знаменитой цитатой судьи Стюарта: «Я не могу дать ему определение, но я знаю это, когда вижу» [39,40]. По данным литературы, частота СПОН среди пациентов с тяжелыми травмами колеблется в широких пределах - от 28% до 88%, а смертность достигает 27% -100%. Следовательно, изучение патогенеза и определение потенциальных предотвратимых предрасполагающих факторов полиорганной недостаточности (ПОН) у пациентов с травмой может быть благоприятным фактором для снижения смертности [39, 41]. На сегодняшний день нет единого мнения о критериях диагностики ПОН в качестве золотого стандарта. Наиболее часто используются три системы оценки ПОН: Денверская оценка множественной органной недостаточности после травмы (ISS), Оценка последовательной органной недостаточности (SOFA) и Шкала множественной органной дисфункции Маршалла (MODS). По шкале ПОН в Денвере (от 0 до 3) дисфункции четырех органов (легкие, почки, печень, сердце) оцениваются как более 3 баллов. Оценка по шкале Маршалла дополнительно оценивает центральную нервную систему (ЦНС) и гематологическую дисфункцию (для 6 органов по шкале от 0 до 4). Оценка последовательной органной недостаточности (SOFA) включает шесть систем органов - дыхательную, почечную, печеночную, сердечную, коагуляцию и ЦНС. По мнению большинства авторов, эти системы оценки имеют сравнимую способность прогнозировать исход у пациентов с тяжелыми травмами [42, 43]. СПОН является критическим состоянием, которое требует обширного клинического мониторинга и лече-

ния. Многокомпонентная интенсивная терапия (ИТ) не только значительно повышает стоимость лечения, но и несет риск вторичного ятрогенного медикаментозно-индуцированного повреждения у больных с травмами. Описано множество патологических состояний, обусловленных массивной интенсивной терапией - усиление кровоточивости и отека вследствие «либерального» подхода в инфузионной терапии ("supra-normal" или «сверх-нормальная» реанимация), посттрансфузионных реакций и осложнений (Трансфузионно-обусловленная циркуляторная перегрузка -ТАСО, Трансфузионно-обусловленное поражение легких - TRALI, Трансфузионно-ассоциированной гипотермия (ТАН) и др.), опиоидная толерантность и опиоидно-индуцированная гипералгезия, «пропофоловый» синдром, развитие суперинфекции и мультирезистентность к антибактериальным препаратам и др. [44<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513400/> - [pmed.1002352.ref003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1002352/)]. Следует отметить, что основы формирования полиорганной недостаточности у пострадавших непосредственно после травмы трудно изучить из-за сложности и логистики чрезвычайной ситуации. Существующие исследования, как правило, сосредоточены либо на экспериментальных животных, либо на пациентах в более поздние сроки посттравматического периода, когда иммунологические и биохимические изменения уже выражены, пациенты подверглись хирургическим вмешательствам и медикаментозной поддержке, в том числе, и гемотрансфузиям, резко искажающим картину крови. Это способствует продолжающимся спорам о патофизиологии органной дисфункции после травмы [45,46<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513400/> - [pmed.1002352.ref003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1002352/)]. Точный патологический механизм СПОН сложен и остается недостаточно изученным из-за многофакторного участия молекулярных путей и генетической предрасположенности. Есть несколько факторов, которые способствуют иммунному ответу и повреждению определен-

ного органа после травмы. Некоторые этиологические факторы являются внутренними, включая генетический физиологический статус и предрасположенность, в то время как другие являются внешними, например, тип травмы («травматическая нагрузка») или хирургическое вмешательство («интервенционная нагрузка»). Единственный фактор, который лечащий врач может изменить, - это интервенционная нагрузка. Следовательно, повреждение, вызванное иммунным ответом на травму, может быть уменьшено путем корректировки терапевтического подхода и стратегии хирургического лечения [3, 47<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859159/> - B68]. Экзогенные факторы, такие как сама травма («первый удар» или «травматическая нагрузка») и реанимация или хирургическое вмешательство («второе попадание» или «интервенционная нагрузка»), играют ключевую роль в генезе и клинической картине полиорганной недостаточности. Повреждение органа и последующая органная недостаточность являются результатом дисфункции иммунной системы. Локализованная воспалительная реакция после травмы является физиологической, что можно объяснить с помощью «модели опасности» - иммунологической теории, предложенной Матцингером. «Модель опасности» рассматривает, что сигналы тревоги могут спровоцировать воспалительную реакцию. Эти сигналы тревоги могут быть секретированы поврежденными в результате травмы клетками. Сочетание типа ткани и типа сигнала тревоги определяет, какой ответ последует. Нейтрофилы и макрофаги (эффекторы) участвуют в иммунном надзоре и контроле за травмами, а после травмы активируются с помощью медиаторов [47<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859159/> - B68]. В патогенез СПОН вовлечены множество факторов. Они включают провоспалительные цитокины - фактор некроза опухоли- α и интерлейкин IL-1 β вместе с избыточной экспрессией молекулы-1 адгезии сосудистых клеток и молекулы-1 адгезии эндотелиальных лейкоцитов, а также

повышение адгезии лимфоцитов с эндотелиальными клетками. Дисфункция митохондрий также связана с повреждением органов, опосредованным производством оксидантов и инициацией апоптоза. Также, активация тканевого фиброза участвует в патогенном пути, ведущем к органной недостаточности. Сообщалось, что в этом пути участвуют различные молекулы, такие как митоген-активированная протеинкиназа, rho-ассоциированная протеинкиназа и трансформирующий фактор роста (TGF)- β . Активация или ингибирование системы комплемента после травмы также может привести к гипериммунному ответу, который вызывает множественные дисфункции органов. Иммуномодулирующие препараты могут иметь терапевтический потенциал для улучшения исходов в критических состояниях, в том числе после травм, геморрагического шока, сепсиса и полиорганной недостаточности, но все же требуют дальнейшего изучения [39<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859159/> - B68]. В литературе были предложены ряд моделей, объясняющих патофизиологию органной дисфункции и недостаточности после травмы:

- бимодальный провоспалительный / противовоспалительный профиль [48<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513400/> - pmed.1002352.ref008].

Посттравматическая ПОН проявляется в двух аспектах – ранняя ПОН и/или поздняя ПОН. Первый удар в процессе формирования СПОН напрямую связан с чрезмерным провоспалительным ответом после сепсиса, травмы, ожогов и гипоперфузии, что приводит к высвобождению ряда иммунных медиаторов в кровотоки. В то время как вторичное повреждение, такое как бактериальная инфекция и хирургическое вмешательство, могут вызвать второй удар. По данным литературы, ранняя ПОН развивается до 40% с тяжелой травмой, поздняя – до 60% больных. На ранней стадии ПОН чаще наблюдалась сердечная дисфункция, а на поздней стадии - печеночная

недостаточность. Показатели шока являются более критическими факторами риска для развития раннего СПОН, в то время как пожилой возраст более важен для позднего СПОН. В то время как ранняя и поздняя ПОН имели одинаково высокую частоту серьезных инфекций, они оказались более важными в прогрессировании поздней ПОН. Наконец, несмотря на сходные цифры смертности, пациенты с ранней ПОН умирают быстрее [48<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513400/> - pmed.1002352.ref008]. Понимание роли дисфункционального чрезмерного воспаления и инфекций в ранней ПОН и поздней ПОН может способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения патологических синдромов. Новые парадигмы лечения направлены на быстрое устранение физиологических дисфункций и уменьшение возможных вторичных повреждений. Среди них - протоколы вентиляции с низким дыхательным объемом для минимизации последствий острого респираторного дистресс-синдрома, соответствующие рекомендации по жидкостной реанимации, с ограничением кристаллоидов, более высокий триггер (более низкий уровень гемоглобина) к переливанию аутологических эритроцитов, а также использование схем гликемического контроля, чтобы уменьшить послеоперационные уровни инфекции. Хотя эти стандартные операционные процедуры связаны с уменьшением смертности, их влияние на развитие ПОН после тяжелой травмы в настоящее время недоказано [50,26,27<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859159/> - B68]. Следует отметить, что не все авторы подтверждают роль бактериальной инфекции в развитии поздней ПОН. Как указывает Joseph P. Minei, вопреки существующим парадигмам не было выявлено позднего бимодального пика органной недостаточности. Первый эпизод ПОН длился в среднем всего четыре дня, а начало внутрибольничной инфекции составляло седьмые сутки. В то время как пациенты, у которых развился ПОН, чаще

развивали последующую нозокомиальную инфекцию (75% против 39%), вопреки распространенному мнению, у пациентов с внутрибольничной инфекцией редко развивалась последующая ПОН. Эти данные противоречат классической парадигме ПОН, предполагающей, что вторичное повреждение, такое как нозокомиальная инфекция, вносит вклад в развитие ПОН [50<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859159/> - B68].

- модель прайминга второго удара с последующим обострением [51<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513400/> - pmed.1002352.ref009].

Дискутабельным остается вопрос, касающийся сроков и объема проведения оперативного вмешательства у пострадавших. Существует точка зрения, что немедленное хирургическое лечение пациентов с множественными травмами усиливает провоспалительный иммунный ответ на ранней стадии выздоровления, что определяется повышенными уровнями IL-6 и sTREM-1 в плазме. Ранний второй удар в результате дополнительного хирургического стресса может вызвать посттравматические осложнения, увеличивая врожденный иммунный ответ на травму. Если операция не требуется исключительно для контроля повреждений, она должна быть проведена после стабилизации состояния пациента.

- одновременная активация большей части циркулирующего транскриптома лейкоцитов, названная «геномным штормом» [5,46,52, 53].

Тяжелый стресс вызывает глобальную переориентацию, затрагивающую более 80% клеточных функций лейкоцитов, что проявляется как «геномный шторм». При тяжелой тупой травме ранний геномный ответ лейкоцитов согласуется с одновременным усилением экспрессии генов, участвующих в системных воспалительных, врожденных иммунных и компенсаторных противовоспалительных ответах, а также в подавлении генов, участвующих в адаптивном иммунитете. Более того, такие осложнения, как внутрибольничные инфекции и органная

недостаточность, не связаны с какими-либо геномными признаками второго удара и различаются только величиной и продолжительностью этой геномной реприоритизации. Сходство в паттернах экспрессии генов при различных травмах показывает очевидную фундаментальную реакцию человека на тяжелый воспалительный стресс с геномными сигналами. Конечным результатом всех этих моделей является реакция, в которой задействована такая большая часть иммунной системы, что ее кумулятивный эффект неизвестен, и невозможно определить терапевтические цели для модуляции воспалительной реакции. Однако вполне вероятно, что эта широко распространенная активация начинается как более сфокусированная и потенциально уникальная реакция на травму. Изучение реакции свертывающей системы полностью изменило наше понимание гемостатического ответа на травму, что приводит к новому осмыслению реанимационных парадигм и значительным улучшениям в результатах. Преодоление логистических проблем для научных исследований воспаления в острой фазе может оказать влияние на наше понимание воспалительной реакции человека [5,55,56,57]. Таким образом, несмотря на относительное улучшение состояния больных после проведения противошоковых мероприятий (мнимое благополучие), в остром периоде травмы происходит инициация ССВО, которая при любой дополнительной агрессии в периоде ранних проявлений ТБ (инфекция, оперативное вмешательство, транспортировка, наркоз...) способствует генерализации процесса и усугубляет состояние пострадавших. В разгар синдрома системного воспалительного ответа (3-и – 7-е сутки) операции на костях оптимально не проводить, избегая развития феномена «второго удара». Период поздних проявлений травматической болезни. При благоприятном течении травматической болезни этот период характеризуется развитием восстановительных процессов в поврежденных органах. В этом периоде показано проведе-

ние окончательной репозиции отломков (если она не была достигнута на первом этапе). В неблагоприятных случаях у больных наблюдаются воспалительные процессы (нагноение ран, остеомиелит), реже сепсис и поздняя ПОН. В отдельных случаях у больных в этом периоде могут развиваться дистрофические и склеротические изменения в поврежденных органах, вторичное нарушение их функций, процессов остеогенеза. Этот период может продолжаться месяцами и требует соответствующего лечения.

Период реабилитации характеризуется полным или неполным выздоровлением. Следует согласиться с И.А. Ерюхиным, обращающим внимание на необходимость с большой осторожностью констатировать выздоровление пострадавших. В результате функциональной дезинтеграции и долговременной адаптации длительное время сохраняются предпосылки для развития эндогенных расстройств и заболеваний метаболического и эндокринного характера [23]. Таким образом, и «концепция травматической болезни», и «синдром полиорганной недостаточности» отражают совокупность иммунно-метаболических нарушений, возникающих в ответ на тяжелую травму. Однако, концепция ТБ, безусловно, имеет еще и четкую методологическую роль. Она позволяет патогенетически обосновать эффективные методы опережающего лечения пострадавших на основании прогнозирования риска осложнений, сконцентрировать усилия на основных направлениях в борьбе с отрицательными последствиями травмы. Знание особенностей и роли адаптационных механизмов в течении травматической болезни дает возможность сформулировать стратегическую задачу интенсивной терапии у пострадавших – поддержание механизмов срочной компенсации и обеспечение условий для нормального развертывания долговременных адаптационных процессов. Кроме того, четкая периодизация травматической болезни позволяет определить оптимальные сроки вы-

выполнения оперативных вмешательств, обосновать целесообразность принципа ранней исчерпывающей специализированной хирургической помощи, согласно которому хирургические операции наиболее эффективны при их выполнении на фоне достаточности компенсаторных механизмов [12,35,58]. Концепция ТБ является основой для раннего начала интенсивной терапии уже на догоспитальном этапе, способствующей не только выведению пострадавшего из шока, но и профилактике ранних и поздних осложнений. На ней базируется хирургическая тактика и время восстановления целостности органов и систем, профилактика раневой инфекции, прогнозирование течения болезни, вероятность развития осложнений. Концепция позволяет объединить уси-

лия узких специалистов, принимающих участие в лечении больных с тяжелой травмой, направить их на адекватное использование профессиональных знаний и навыков для успешного лечения и предупреждения осложнений ТБ [35,59]. Внедрение нами представленной выше концепции лечения больных с политравмой позволило избежать ряда ятрогенных ошибок (прогрессирования ПОН при проведении остеосинтеза или транспортировке больных в разгар ССВО; образования обширных гематом, развития синдрома жировой эмболии при нестабильных переломах костей; гемореологических нарушений вследствие массивных трансфузий). Эффективность приведенного концептуального подхода к лечению политравмы доказана и приведена во многих наших работах [15-17,20, 28, 58,59,60].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2095–128.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349(9064):1498–1504. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2.
3. Maja Surbatovic, Milic Veljovic, Jasna Jevdjic, Nada Popovic, Dragan Djordjevic, and Sonja Radakovic. Immunoinflammatory Response in Critically Ill Patients: Severe Sepsis and/or Trauma Mediators Inflamm. 2013; 2013: 362793. doi: 10.1155/2013/362793.
4. David Dewar, Frederick A Moore, Ernest E Moore, Zsolt Balogh. Postinjury multiple organ failure. *Injury*. 2009 Sep; 40(9): 912-8. doi: 10.1016/j.injury.2009.05.024
5. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. A genomic storm in critically injured humans. *Journal of Experimental Medicine*. 2011; 208: 2581–2590.
6. Селезнев С.А., Худайберенов Г.С. Травматическая болезнь (актуальные аспекты проблемы). Ашхабад: Ылым; 1984. 254.
7. Дерябин И.И., Насонкин О.С. Травматическая болезнь. Л.: Медицина; 1987. 304.
8. Ельский В.Н. и др. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2003;12(1): 87–92.
9. Травматическая болезнь и ее осложнения. Под. ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. СПб.: Политехника; 2004. 426.
10. Малыш И.Р., Козлов В.К., Згржебловская Л.В. Профиль цитокинов в динамике посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой. *Украинский журнал экстремальной медицины*. 2005; 6(3): 66–77.
11. Козлов В.К. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. К.: АННА-Т; 2007. 296.
12. Гуманенко Е.К., Козлов В.К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. М.: ГЭО-ТАР-Медиа; 2008. 608.
13. Калинин О.Г., Калинин А.О. К патогенезу травматической болезни. *Скорая медицинская помощь*. 2003; 4:

14. Калинин О.Г., Килимниченко О.И. Травматическая болезнь. Анестезиология: В 5 томах. Под ред. чл.-корр. В.И. Черния и проф. Р.И. Новиковой. К.: Здоров'я, 2004; 3: Интенсивная терапия при неотложных состояниях. 81--99.
15. Калинин О.Г., Курапов Е.П., Гридасова Е.И., Калинин А.О. Политравма с позиций синдрома воспалительного ответа. Лечебная тактика. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. Матеріали IV Національного конгресу анестезіологів України. 13–17 вересня 2004. Донецьк; 2004. 2 (Д): 321--324.
16. Kalinkin O., Kalinkin A., Gridasova E., Kuz V., Magomedov J. Course of traumatic diseases at patients with a severe mechanical trauma. European Journal of Trauma. 6th European Trauma Congress. May 16–19 2004. Prague 1; 2004. 30: 141.
17. В.Г. Климовицкий, О.Г. Калинин, Г.В. Лобанов, Е.И. Гридасова, А.О. Калинин. Травматическая болезнь при повреждениях таза глазами клинициста. Таврический медико-биологический вестник. 2012; 15(3), ч. 2 (59): 121-127.
18. Золотухин С.Е. Травматическая хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу: автореф. дис... д-ра мед. наук. Одесса; 2000.
19. Колесников В.В. К патогенезу травматической болезни. VIII Всероссийский съезд анестезиологов--реаниматологов. Анестезия и интенсивная терапия в травматологии. 2003. <http://medi.ru/doc/e0118.htm>.
20. Климовицкий В.Г., Калинин О.Г. Травматическая болезнь с позиций представлений о системном ответе на травму. Травма. 2003; 4(2): 123--130.
21. Травматическая болезнь и ее осложнения. Под. ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курьгина. СПб.: Политехника; 2004. 426.
22. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Генерализованные формы воспалительной реакции и хирургической инфекции. Актуальные вопросы терминологии и разграничения понятий. Вестник хирургии. 1997; 156(4): 60--64.
23. Ерюхин И.А. Травматическая болезнь — общепатологическая концепция или нозологическая категория? Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 1994; 1: 12--15.
24. Schoeneberg C, Schilling M, Hussmann B, Schmitz D, Lendemann S, Ruchholtz S. Preventable and potentially preventable deaths in severely injured patients: a retrospective analysis including patterns of errors. Eur J Trauma Emerg Surg. 2017;43(4):481-489. doi: 10.1007/s00068-016-0670-9
25. Montmany S, Pallisera A, Rebasa P, Campos A, Colilles C, Luna A, Navarro S. Preventable deaths and potentially preventable deaths. What are our errors? Injury. 2016;47(3):669-73. doi: 10.1016/j.injury.2015.11.028
26. Evans HL, Cuschieri J, Moore EE, Shapiro MB, Nathens AB, Johnson JL, Harbrecht BG, Minei JP, Bankey PE, Maier RV, West MA; Inflammation and Host Response to Injury Investigators. Inflammation and the host response to injury, a Large-Scale Collaborative Project: patient-oriented research core standard operating procedures for clinical care IX. Definitions for complications of clinical care of critically injured patients. J Trauma. 2009;67:384–8.
27. Cuschieri J, Freeman B, O'Keefe G, Harbrecht BG, Bankey P, Johnson JL, Minei JP, Sperry J, West M, Nathens A, Moore EE, Maier RV; Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. Inflammation and the host response to injury a large-scale collaborative project: patient-oriented research core standard operating procedure for clinical care X. Guidelines for venous thromboembolism prophylaxis in the trauma patient. J Trauma. 2008;65:944–50.
28. Калинин О.Г. Травматическая болезнь. Травма. 2013; 14(3). <http://www.mif-ua.com/archive/article/36559>
29. Калинин О.Г., Чипко Л.П. Энергетические и пластические затраты при политравме. Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: Материалы 2-й научной конференции анестезиологов-реаниматологов Молдавской ССР. 1983. Кишинев; 1983: 141.
30. Е.И. Гридасова, О.Г. Калинин, Е.П.

- Курапов, Е.Г. Полтарацкая. Некоторые аспекты формирования синдрома жировой эмболии. Травма. 2003; 4(2): 151--155.
31. Военно-полевая хирургия.: учебник. Под ред. Е.К. Гуманенко.- 2-е издание. 2008. 768.
32. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. Arch Surg. 1975;110(7):779-781.
33. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. Surg Gynecol Obstet. 1977; 144(3):323-326.
34. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. J Am Coll Surg. 1998;186(5):528-533.
35. Гуманенко Е.К., Козлов В.К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 608.
36. Малыш И.Р., Козлов В.К., Згржебловская Л.В. Профиль цитокинов в динамике посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой. Украинский журнал экстремальной медицины. 2005; 6(3): 66--77.
37. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. Systemic immune response to trauma: a review of pathophysiology and treatment. Lancet. 2014; 384 (9952): 1455-65. doi: 10.1016 / S0140-6736 (14) 60687-5
38. Shepherd JM, Cole E, Brohi K. Contemporary patterns of multiple organ dysfunction in trauma. Shock. 2017. April;47(4):429-435. doi: 10.1097/SHK.0000000000000779
39. Mohammad Asim, Farhana Amin, and Ayman El-Menyar. Multiple organ dysfunction syndrome: Contemporary insights on the clinicopathological spectrum Qatar Med J. 2020; 2020(1): 22. Published online 2020 Sep 22. doi: 10.5339/qmj.2020.22
40. Sauaia A, Moore EE, Johnson JL, Ciesla DJ, Biffi WL, Banerjee A. Validation of postinjury multiple organ failure scores. Shock. 2009 May;31(5):438-47. doi: 10.1097/SHK.0b013e31818ba4c6.
41. Antonelli M, Caricato A. Post-injury multiple organ failure and late outcome. Is it it Post-injury multiple organ failure and late outcome. Is it just an association? Crit Care. 2007;11(5):166. doi: 10.1186/cc6132.PMID: 18001489
42. Hutchings L, Watkinson P, Young JD, Willett K. Defining multiple organ failure after major trauma: A comparison of the Denver, Sequential Organ Failure Assessment, and Marshall scoring systems. J Trauma Acute Care Surg. 2017 Mar;82(3):534-541. doi: 10.1097/TA.0000000000001328.
43. Fröhlich M, Wafaisade A, Mansuri A, Koenen P, Probst C, Maegele M, Bouillon B, Sakka SG Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure? - Comparison of the MODS, Denver- and SOFA- Scores. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2016 Nov 3;24 (1):130. doi: 10.1186/s13049-016-0321-5.
44. Е.И. Гридасова, А.Н. Колесников, О.Г. Калинин, Г.В. Лобанов, В.В. Гончаров, В.И. Василенко. Медикаментозно-индуцированные повреждения у больных с травмой. Травматология, ортопедия и военная медицина. 20019; 2: 74-81.
45. Claudia P. Cabrera, Joanna Manson, Joanna M. Shepherd, Hew D. Torrance, David Watson, M. Paula Longhi, Mimoza Hoti, Minal B. Patel, Michael Dwyer, Sussan Nourshargh, Daniel J. Pennington, Michael R. Barnes, Karim Brohi. Signatures of inflammation and impending multiple organ dysfunction in the hyperacute phase of trauma: A prospective cohort study. PLoS Med. 2017 Jul; 14(7): e1002352. Published online 2017 Jul 17. doi: 10.1371/journal.pmed.1002352
46. Hensler T, Heinemann B, Sauerland S, Lefering R, Bouillon B, Andermahr J, et al. Immunologic alterations associated with high blood transfusion volume after multiple injury: effects on plasmatic cytokine and cytokine receptor concentrations. Shock. 2003;20(6):497-502. doi: 10.1097/01.shk.0000095058.62263.1f
47. F Hietbrink, L Koenderman, GT Rijkers, LPH Leenen. Trauma: the role of the innate immune system. World J Emerg Surg. 2006; 1: 15. Published online 2006 May 20. doi: 10.1186/1749-7922-1-15
48. Moore FA, Sauaia A, Moore

- Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma*. 1996;40(4):501–10.
49. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. *J Trauma*. 1996 Apr; 40(4):501-10; discussion 510-2. doi: 10.1097/00005373-199604000-00001.
50. Joseph P. Minei, Joseph Cuschieri, Jason Sperry, Ernest E. Moore, Michael A. West, Brian G. Harbrecht, Grant E. O'Keefe, Mitchell J. Cohen, Lyle L. Moldawer, Ronald G. Tompkins, Ronald V. Maier. The Changing Pattern and Implications of Multiple Organ Failure (MOF) After Blunt Injury With Hemorrhagic Shock. *Crit Care Med*. 2012 Apr; 40(4): 1129–1135. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182376e9f
51. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. *J Trauma*. 2007;62(6):1396–403. doi: 10.1097/TA.0b013e318047b7f0
52. Keel M., Trentz O. 2005. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 36:691–709 10.1016/j.injury.2004.12.037
53. Zhang Q., Raouf M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., Brohi K., Itagaki K., Hauser C.J. 2010. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 464:104–107 10.1038/nature08780
54. Nast-Kolb D., Aufmkolk M., Rucholtz S., Obertacke U., Waydhas C. 2001. Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma. *J. Trauma*. 51:835–841 10.1097/00005373-200111000-00003
55. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54(6):1127–30. doi: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06
56. Oyeniyi BT, Fox EE, Scerbo M, Tomasek JS, Wade CE, Holcomb JB. Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. *Injury*. 2017; 48(1):5–12. doi: 10.1016/j.injury.2016.10.037
57. Langan NR, Eckert M, Martin MJ. Changing patterns of in-hospital deaths following implementation of damage control resuscitation practices in US forward military treatment facilities. *JAMA Surg*. 2014;149(9):904–12. doi: 10.1001/jamasurg.2014.940
58. Ю.С.Полушин Современная трактовка медицины критических состояний. <https://koledj.ru/docs/index-11323.html>. (дата обращения: 10.10.21).
59. Калинин О.Г. Травматическая болезнь. *Травма*. 14(3): 59-65.
60. В.Г. Климовицкий, О.Г. Калинин, Г.В. Лобанов, Е.И. Гридасова, А.О. Калинин. Травматическая болезнь при повреждениях таза глазами клинициста. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012; 15(3), ч. 2 (59): 121-127.
61. Калинин О.Г., Лобанов Г.В., Танцюра В.П. От статичной теории травматического шока к динамичной концепции травматической болезни. *Травматология, ортопедия и военная медицина*. 2016; 1: 80-84.
62. Самусенко Д.В., Ерохин А.Н., Мартель И.И. Проблема диагностики травматической болезни и условия ее решения. *Политравма*. 2014; 4:69-72.
63. Котельников Г.П., Труханова И.Г. Травматическая болезнь. М.: 2009. 272.

REFERENCES

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2095–128.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349(9064):1498–1504. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2.
3. Maja Surbatovic, Milic Veljovic, Jasna Jevdjic, Nada Popovic, Dragan Djordjevic, and Sonja Radakovic. Immunoinflammatory Response in Critically Ill Patients: Severe Sepsis and/or Trauma Mediators Inflamm. 2013; 2013: 362793. doi: 10.1155/2013/362793.
4. David Dewar, Frederick A Moore,

5. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. A genomic storm in critically injured humans. *Journal of Experimental Medicine*. 2011; 208: 2581–2590.
6. Seleznev S.A., Hudajberenov G.S. Travmaticheskaja bolezn' (aktual'nye aspekty problemy) [Traumatic illness (actual aspects of the problem)]. Ashgabat: Ylym; 1984. 254 (in Russian).
7. Derjabin I.I., Nasonkin O.S. Travmaticheskaja bolezn' [Traumatic illness]. L.: Medicina; 1987. 304 (in Russian).
8. El'skij V.N. i dr. Koncepcija travmaticheskoy boleznii na sovremennom jetape i aspekty prognozirovanija ee ishodov [The concept of traumatic illness at the present stage and aspects of predicting its outcomes]. *Arhiv klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny*. 2003;12(1): 87-92 (in Russian).
9. Travmaticheskaja bolezn' i ee oslozhenija [Traumatic illness and its complications]. Pod. red. S.A. Selezneva, S.F. Bagnenko, Ju.B. Shapota, A.A. Kurygina. SPb.: Politehnika; 2004. 426 (in Russian).
10. Malysh I.R., Kozlov V.K., Zgrzheblovsckaja L.V. Profil' citokinov v dinamike posttravmaticheskogo perioda u postradavshih s tjazheloj politravmoj [Cytokine profile in the dynamics of the post-traumatic period in patients with severe polytrauma]. *Ukrainskij zhurnal jekstremal'noj mediciny*. 2005; 6(3): 66-77 (in Russian).
11. Kozlov V.K. Jetiologija, immunopatogenez, koncepcija sovremennoj immunoterapii [Etiology, immunopathogenesis, the concept of modern immunotherapy]. K.: ANNAT; 2007. 296 (in Russian).
12. Gumanenko E.K., Kozlov V.K. Politravma: travmaticheskaja bolezn', disfunkcija immunnoj sistemy, sovremennaja strategija lechenija [Polytrauma: traumatic illness, dysfunction of the immune system, modern treatment strategy]. M.: GJeOTAR-Media; 2008. 608 (in Russian).
13. Kalinkin O.G., Kalinkin A.O. K patogenezu travmaticheskoy boleznii [On the pathogenesis of traumatic illness]. *Skoraja medicinskaja pomoshh'*. 2003; 4: 30-34 (in Russian).
14. Kalinkin O.G., Kilimnichenko O.I. Travmaticheskaja bolezn' [Traumatic cheskaya bolezn' [Traumatic illness]. *Anesteziologija*: V 5 tomah. Pod red. chl.-korr. V.I. Chernija i prof. R.I. Novikovej. K.: Zdorov'ja, 2004; 3: Intensivnaja terapija pri neotlozhnyh sostojanijah. 81-99 (in Russian).
15. Kalinkin O.G., Kurapov E.P., Gridasova E.I., Kalinkin A.O. Politravma s pozicij sindroma vospalitel'nogo otveta. Lechebnaja taktika [Polytrauma from the standpoint of the inflammatory response syndrome. Medical tactics]. Bil', zneboljuvannja i intensivna terapija. *Materiali IV Nacional'nogo kongresu anesteziologiv Ukraïni*. 13–17 September 2004. Donetsk; 2004. 2 (D): 321-324 (in Russian).
16. Kalinkin O., Kalinkin A., Gridasova E., Kuz V., Magomedov J. Course of traumatic diseases at patients with a severe mechanical trauma. *European Journal of Trauma*. 6th European Trauma Congress. May 16–19 2004. Prague 1; 2004. 30: 141.
17. V.G. Klimovickij, O.G. Kalinkin, G.V. Lobanov, E.I. Gridasova, A.O. Kalinkin. Travmaticheskaja bolezn' pri povrezhdenijah taza glazami klinicista [Traumatic illness with injuries of the pelvis through the eyes of a clinician]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2012; 15(3), ch. 2 (59): 121-127 (in Russian).
18. Zolotuhin S.E. Travmatichna hvoroba u shahtariv glibokih vugil'nih shaht Donbasu: avtoref. dis... d-ra med. Nauk [Traumatic disease in miners of deep coal mines of Donbass: Dr.med.sci. diss.abs.]. Odessa; 2000 (in Ukrainian).
19. Kolesnikov V.V. K patogenezu travmaticheskoy boleznii [On the pathogenesis of traumatic illness]. VIII Vserossijskij s#ezd anesteziologov--reanimatologov. *Anestezija i intensivnaja terapija v travmatologii* [VIII All-Russian Congress of Anesthesiologists-Resuscitators. Anesthesia and intensive care in traumatology]. 2003. <http://medi.ru/doc/e0118.htm>. (in Russian).
20. Klimovickij V.G., Kalinkin O.G. Travmaticheskaja bolezn' s pozicij predstavlenij o sistemnom otvete na travmu [Traumatic illness from the point of view of the systemic response to trauma]. *Travma*. 2003; 4(2): 123--130 (in Russian).
21. Travmaticheskaja bolezn' i ee

- ee oslozhnenija [Traumatic illness and its complications]. Pod. red. S.A. Selezneva, S.F. Bagnenko, Ju.B. Shapota, A.A. Kurygina. SPb.: Politehnika; 2004. 426 (in Russian).
22. Erjuhin I.A., Shljapnikov S.A. Generalizovannye formy vospalitel'noj reakcii i hirurgicheskoj infekcii. Aktual'nye voprosy terminologii i razgranichenija ponjatij [Generalized forms of inflammatory reaction and surgical infection. Topical issues of terminology and delimitation of concepts]. Vestnik hirurgii. 1997; 156(4): 60-64 (in Russian).
23. Erjuhin I.A. Travmaticheskaja bolezn' – obshhepatologicheskaja koncepcija ili nozologicheskaja kategorija [Traumatic disease - general pathological concept or nosological category]? Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 1994; 1: 12-15 (in Russian).
24. Schoeneberg C, Schilling M, Hussmann B, Schmitz D, Lendemans S, Ruchholtz S. Preventable and potentially preventable deaths in severely injured patients: a retrospective analysis including patterns of errors. Eur J Trauma Emerg Surg. 2017;43(4):481-489. doi: 10.1007/s00068-016-0670-9
25. Montmany S, Pallisera A, Rebaso P, Campos A, Colilles C, Luna A, Navarro S. Preventable deaths and potentially preventable deaths. What are our errors? Injury. 2016;47(3):669-73. doi: 10.1016/j.injury.2015.11.028
26. Evans HL, Cuschieri J, Moore EE, Shapiro MB, Nathens AB, Johnson JL, Harbrecht BG, Minei JP, Bankey PE, Maier RV, West MA; Inflammation and Host Response to Injury Investigators. Inflammation and the host response to injury, a Large-Scale Collaborative Project: patient-oriented research core standard operating procedures for clinical care IX. Definitions for complications of clinical care of critically injured patients. J Trauma. 2009;67:384–8.
27. Cuschieri J, Freeman B, O'Keefe G, Harbrecht BG, Bankey P, Johnson JL, Minei JP, Sperry J, West M, Nathens A, Moore EE, Maier RV; Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. Inflammation and the host response to injury a large-scale collaborative project: patient-oriented research core standard operating procedure for clinical care X. Guidelines for venous thromboembolism prophylaxis in the trauma patient. J Trauma. 2008;65:944–50.
28. Kalinkin O.G. Travmaticheskaja bolezn' [Traumatic illness]. Travma. 2013; 14(3) (in Russian). <http://www.mif-ua.com/archive/article/36559>
29. Kalinkin O.G., Chipko L.P. Jenergeticheskie i plasticheskie zatraty pri politravme [Energy and plastic costs in polytrauma]. Aktual'nye voprosy anesteziologii i reanimatologii: Materialy 2-j nauchnoj konferencii anesteziologov-reanimatologov Moldavskoj SSR [Topical issues of anesthesiology and resuscitation: Materials of the 2nd scientific conference of anesthesiologists – resuscitators of the Moldavian SSR]. 1983. Kishinev; 1983: 141 (in Russian).
30. E.I. Gridasova, O.G. Kalinkin, E.P. Kurapov, E.G. Poltarackaja. Nekotorye aspekty formirovanija sindroma zhirovoj jembolii [Some aspects of the formation of fat embolism syndrome]. Travma. 2003;4(2):151-155(in Russian).
31. Voenno-polevaja hirurgija [Military field surgery].: uchebnik. Pod red. E.K. Gumanenko.- 2-e izdanie. 2008. 768 (in Russian).
32. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. Arch Surg. 1975;110(7):779–781.
33. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. Surg Gynecol Obstet. 1977; 144(3):323–326.
34. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. J Am Coll Surg. 1998;186(5):528–533.
35. Gumanenko E.K., Kozlov V.K. Politravma: travmaticheskaja bolezn', disfunkcija immunnoj sistemy, sovremennaja strategija lechenija [Polytrauma: traumatic illness, dysfunction of the immune system,

- sovremennaja strategija lechenija [Polytrauma: traumatic illness, dysfunction of the immune system, modern treatment strategy]. M.: GJeOTAR-Media; 2008. 608 (in Russian).
36. Malysh I.R., Kozlov V.K., Zgrzheblovskaja L.V. Profil' citokinov v dinamike posttravmaticheskogo perioda u postradavshih s tjazheloj politravmoj [Cytokine profile in the dynamics of the post-traumatic period in patients with severe polytrauma]. *Ukrainskij zhurnal jekstremal'noj mediciny*. 2005; 6(3): 66-77 (in Russian).
37. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. Systemic immune response to trauma: a review of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014; 384 (9952): 1455–65. doi: 10.1016 / S0140-6736 (14) 60687-5
38. Shepherd JM, Cole E, Brohi K. Contemporary patterns of multiple organ dysfunction in trauma. *Shock*. 2017. April;47(4):429–435. doi: 10.1097/SHK.0000000000000779
39. Mohammad Asim, Farhana Amin, and Ayman El-Menyar. Multiple organ dysfunction syndrome: Contemporary insights on the clinicopathological spectrum *Qatar Med J*. 2020; 2020(1): 22. Published online 2020 Sep 22. doi: 10.5339/qmj.2020.22
40. Sauaia A, Moore EE, Johnson JL, Ciesla DJ, Biffi WL, Banerjee A. Validation of postinjury multiple organ failure scores. *Shock*. 2009 May;31(5):438–47. doi: 10.1097/SHK.0b013e31818ba4c6
41. Antonelli M, Caricato A. Post-injury multiple organ failure and late outcome. Is it just an association? *Crit Care*. 2007;11(5):166. doi: 10.1186/cc6132.PMID: 18001489
42. Hutchings L, Watkinson P, Young JD, Willett K. Defining multiple organ failure after major trauma: A comparison of the Denver, Sequential Organ Failure Assessment, and Marshall scoring systems. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Mar;82(3):534-541. doi: 10.1097/TA.0000000000001328.
43. Fröhlich M, Wafaisade A, Mansuri A, Koenen P, Probst C, Maegele M, Bouillon B, Sakka SG Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure? - Comparison of the MODS, Denver- and
- Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure? - Comparison of the MODS, Denver- and SOFA- Scores. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016 Nov 3;24 (1):130. doi: 10.1186/s13049-016-0321-5.
44. E.I. Gridasova, A.N. Kolesnikov, O.G. Kalinkin, G.V. Lobanov, V.V. Goncharov, V.I. Vasilenko. Medikamentozno-inducirovannye povrezhdenija u bol'nyh s travmoj [Drug-Induced Injury in Trauma Patients]. *Travmatologija, ortopedija i voennaja medicina*. 20019; 2: 74-81 (in Russian).
45. Claudia P. Cabrera, Joanna Manson, Joanna M. Shepherd, Hew D. Torrance, David Watson, M. Paula Longhi, Mimoza Hoti, Minal B. Patel, Michael Dwyer, Sussan Nourshargh, Daniel J. Pennington, Michael R. Barnes, Karim Brohi. Signatures of inflammation and impending multiple organ dysfunction in the hyperacute phase of trauma: A prospective cohort study. *PLoS Med*. 2017 Jul; 14(7): e1002352. Published online 2017 Jul 17. doi: 10.1371/journal.pmed.1002352
46. Hensler T, Heinemann B, Sauerland S, Lefering R, Bouillon B, Adermahr J, et al. Immunologic alterations associated with high blood transfusion volume after multiple injury: effects on plasmatic cytokine and cytokine receptor concentrations. *Shock*. 2003;20(6):497–502. doi: 10.1097/01.shk.0000095058.62263.1f
47. F Hietbrink, L Koenderman, GT Rijkers, LPH Leenen. Trauma: the role of the innate immune system. *World J Emerg Surg*. 2006; 1: 15. Published online 2006 May 20. doi: 10.1186/1749-7922-1-15
48. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma*. 1996;40(4):501–10.
49. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. *J Trauma*. 1996 Apr; 40(4):501-10; discussion 510-2. doi: 10.1097/00005373-199604000-00001.
50. Joseph P. Minei, Joseph Cuschieri, Jason Sperry, Ernest E. Moore, Michael A. West, Brian G. Harbrecht, Grant E. O'Keefe, Mitchell J. Cohen, Lyle L. Moldawer, Ronald G. Tompkins, Ronald V. Maier.

- The Changing Pattern and Implications of Multiple Organ Failure (MOF) After Blunt Injury With Hemorrhagic Shock. *Crit Care Med.* 2012 Apr; 40(4): 1129–1135. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182376e9f
51. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. *J Trauma.* 2007;62(6):1396–403. doi: 10.1097/TA.0b013e318047b7f0
52. Keel M., Trentz O. 2005. Pathophysiology of polytrauma. *Injury.* 36:691–709 10.1016/j.injury.2004.12.037
53. Zhang Q., Raof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., Brohi K., Itagaki K., Hauser C.J. 2010. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 464:104–107 10.1038/nature08780
54. Nast-Kolb D., Aufmkolk M., Rucholtz S., Obertacke U., Waydhas C. 2001. Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma. *J. Trauma.* 51:835–841 10.1097/00005373-200111000-00003
55. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003;54(6):1127–30. doi: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06
56. Oyeniyi BT, Fox EE, Scerbo M, Tomasek JS, Wade CE, Holcomb JB. Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. *Injury.* 2017; 48(1):5–12. doi: 10.1016/j.injury.2016.10.037
57. Langan NR, Eckert M, Martin MJ. Changing patterns of in-hospital deaths following implementation of damage control resuscitation practices in US forward military treatment facilities. *JAMA Surg.* 2014;149(9):904–12. doi: 10.1001/jamasurg.2014.940
58. Ju.S.Polushin. Sovremennaja traktovka mediciny kriticheskikh sostojanij [Modern treatment of critical care medicine]. <https://koledj.ru/docs/index-11323.html>. (accessed: 10.10.21). (in Russian).
59. Kalinkin O.G. Travmaticheskaja bolezn' [Traumatic illness]. *Travma.* 14(3): 59-65 (in Russian).
60. V.G. Klimovickij, O.G. Kalinkin, G.V. Lobanov, E.I. Gridasova, A.O. Kalinkin. Travmaticheskaja bolezn' pri povrezhdenijah taza glazami klinicista [Traumatic illness with injuries of the pelvis through the eyes of a clinician]. *Tavriceskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2012; 15(3), ch. 2 (59): 121-127 (in Russian).
61. Kalinkin O.G., Lobanov G.V., Tancjura V.P. Ot statichnoj teorii travmaticheskogo shoka k dinamichnoj koncepcii travmaticheskoi boleznii [From a static theory of traumatic shock to a dynamic concept of traumatic illness]. *Travmatologija, ortopedija i voennaja medicina.* 2016; 1: 80-84 (in Russian).
62. Samusenko D.V., Erohin A.N., Martel' I.I. Problema diagnostiki travmaticheskoi boleznii i uslovija ee reshenija [The problem of diagnosing a traumatic illness and the conditions for its solution]. *Politravma.* 2014; 4:69-72 (in Russian).
63. Kotel'nikov G.P., Truhanova I.G. Travmaticheskaja bolezn' [Traumatic illness]. M.: 2009. 272 (in Russian).

Сведения об авторах:

Гридасова Елена Ивановна;
Доцент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии ГОО
ВПО
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Кандидат медицинских наук;
Электронный адрес:
gridasowa@rambler.ru.

УДК 616-091.8

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кузнецов О.Г., Кучеренко Е.А., Непомнящий Н.В.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
г. Донецк

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF COVID INFECTION (LITERATURE REVIEW)

Kuznetsov O. G., Kucherenko E.A., Nepomniachtchi N.V.

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky «Donetsk

Резюме. Пандемия COVID-19 привела к тому, что врачи во всем мире столкнулись с ранее неизвестной инфекцией, поражающей преимущественно дыхательную систему, и сопровождающейся высокой летальностью заболевших. При этом существует дефицит объективной информации: публикации по данным вопросам, ежедневно появляющиеся в значительном объеме, зачастую противоречивы. Однако взгляды на ковид-инфекцию, как на типичную респираторную инфекцию, потеряли свою актуальность. В представленном литературном обзоре рассматриваются особенности влияния COVID-19 на различные системы и органы, с акцентом на патофизиологию и патоморфологию изменений. Особое внимание уделено так называемым органам-мишеням ковид-инфекции, что является принципиально важным при выборе правильной тактики лечения.

Ключевые слова: COVID-19, органы-мишени, диффузное альвеолярное повреждение, миокардит, ACE-2 рецепторы.

Abstract. The COVID-19 pandemic has led to the fact that doctors around the world are faced with a previously unknown infection that mainly affects the respiratory system, and is accompanied by a high mortality rate. At the same time, there is a lack of objective information: publications on these issues, which appear daily in significant volumes, are often contradictory. However, views of covid infection as a typical respiratory infection have lost their relevance. The presented literature review examines the features of the impact of COVID-19 on various systems and organs, with an emphasis on the pathophysiology and pathomorphology of changes. Particular attention is paid to the so-called target organs of covid infection, which is fundamentally important when choosing the right treatment tactics.

Key words: COVID-19, target organs, diffuse alveolar injury, myocarditis, ACE-2 receptors.

Вспышка коронавирусной инфекции в Китае в конце декабря 2019 года привела к объявлению Всемирной организацией здравоохранения пандемии 11 марта 2020 г. К концу мая во всем мире уже насчитывалось более 6 миллионов заболевших и почти 400000 умерших от COVID-19. Мир столкнулся с неизвестной инфекцией, вызывающей преимущественно тяжелое поражение нижних дыхательных путей, требующее кислородной поддержки и искусственной вентилиации легких. Вирус бросил вызов и научному сообществу: клиницисты остро нуждаются в понимании основ-

ных характеристик вируса, механизмов заражения и развития заболевания, а также в появлении потенциально эффективных лекарственных препаратов и надежной вакцины, пригодной для массовой профилактики. При этом существует дефицит объективной информации: публикации по данным вопросам, ежедневно появляющиеся в значительном объеме, зачастую противоречивы. Все это связано со слабой изученностью самого вируса, патофизиологии, патоморфологии развития, течения и исходов заболевания COVID-19. Первичные исследования и взгляды на COVID-19 как на типичную

респираторную вирусную инфекцию претерпели значительные изменения. Коронавирусы (Coronaviridae; лат. corona венец, венчик + вирусы) - семейство РНК-содержащих плеоморфных вирусов средней величины, имеющих на поверхности характерные бахромчатые ворсинки [1, 2]. Коронавирусы – это члены целого семейства вирусов, способных вызывать респираторные и кишечные заболевания [3] у людей и животных. Визуально его строение (сферическая форма, содержащая одноцепочечную молекулу РНК) напоминает структуру астрономической (солнечной) короны, отсюда и произошло латинское название Coronaviridae, а по-русски коронавирус. Коронавирус человека был впервые выделен D. Tyrrell и M. Вупое в 1965 г. от больного острым респираторным вирусным заболеванием (ОРВЗ) [4]. В прошлом веке коронавирусы были известны как возбудители острых респираторных заболеваний человека и животных, однако не относились к числу особо опасных вирусных инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5,6]. SARS-CoV-2, причина заболевания коронавирусом 2019 (COVID-19), принадлежит к тому же семейству вирусов, что и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), соответственно, названных в 2003 и 2012 годах. Однако, в отличие от предшествующих заболеваний, связанных с новым коронавирусом, пандемия COVID-19 привела к значительно более высоким показателям заболеваемости и смертности [7]. SARS-CoV-2 – седьмой член семейства коронавирусов, вызывающий заболевания у человека. Два других члена семейства – это SARS-CoV и MERS-CoV. Эти три коронавируса имеют много общего в клинической картине. SARS-CoV и MERS-CoV могут вызвать острую форму диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), связанную с пневмоцитовой гиперплазией и интерстициальной пневмонией. Оба вируса были выявлены в пневмоците. Передача от человека к человеку происходит

при тесном контакте с инфицированным посредством попадания возбудителя наиболее часто воздушно-капельным и пылевым путями в дыхательные пути, контактный и фекально-оральный пути передачи [15]. Однако, имеются данные, которые считают маловероятным фекально-оральный путь заражения, так как установлено вирусинактивирующее действие секрета колоноцитов, существенно уменьшающее вирусную нагрузку и «контагиозность» фекалий. Следует отметить, что низкий уровень pH снижает активность вируса в течение 10 минут, а компоненты желчи, выступающие в качестве детергентов (лецитин, натриевая соль таурохолиевой кислоты), вопреки ожиданиям, не оказывают ингибирующего действия на него [18], что может указывать на возможную принадлежность к энтеровирусам. В статье, опубликованной в Lancet, утверждается, что нельзя игнорировать передачу через конъюнктиву глаза [19], от матери ребенку (вертикальная передача) [20]. Таким образом, на сегодняшний день путь передачи SARS-CoV-2 полностью не выяснен, и соответствующие меры защиты и внимание не следует снижать [21]. Предполагается, что снижение уровня мелатонина в пинеальной железе, у пожилых средний возраст 47-59 лет [23], и у людей с сопутствующей патологией (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.), может оказывать значительное влияние на метаболизм митохондрий и фенотип иммунных клеток, а также других типов клеток, включая ЦНС, глиальные клетки [26], стимулируя иммуно-воспалительную реакцию и запуская каскад «цитокинового шторма». Независимо от типа коронавируса иммунные клетки, такие как тучные клетки, которые присутствуют в подслизистой оболочке дыхательных путей и полости носа, считаются основным барьером против этого вируса [27]. Смертность среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 высока, особенно у тех, кто нуждается в неинвазивной и инвазивной вентиляции легких. Однако о причинах и сроках смерти пациентов,

поступивших в ОПИТ по поводу пневмонии SARS-CoV-2, сообщается мало [37, 38]. Неизвестно, умирают ли пациенты в основном от рефрактерной дыхательной недостаточности непосредственно из-за пневмонии SARS-CoV-2 или от вирусного сепсиса. Также, повышенный риск тромбоэмболии легочной артерии широко описан среди пациентов с COVID-19 вместе с атипичной пневмонией-CoV-2-ассоциированными повреждениями миокарда [39, 40]. Кроме того, повышенная интенсивность тромбопрофилактики, обычно используемой для предотвращения острых тромбозов, может также способствовать фатальным геморрагическим осложнениям [41]. Причины смерти пациентов с COVID-19 можно разделить на четыре подгруппы: 1) рефрактерная дыхательная недостаточность (летальность составила 46% от общего числа пациентов, госпитализированных в ОПИТ, и явилась основной причиной смерти пациентов с подтвержденной КОВИД-инфекцией), 2) шок с острой полиорганной недостаточностью, 3) сердечная смерть, включая тромбоэмболия легочной артерии, внезапную остановку сердечной деятельности; 4) неврологическую смерть (ишемический/геморрагический инсульт) [41]. Sharon E. Fox, и др. [8]. выявили, что основная картина патологического процесса у всех пациентов соответствовала диффузному альвеолярному повреждению (ДАП) с ответом мононуклеаров от слабой до умеренной степени, заключающимся в выраженной агрегации CD4+ вокруг тромбированных сосудов и сопутствующем кровоизлиянии в значительной степени, клеточный фибромиксоидный экссудат, образование гиалиновой мембраны и десквамацию пневмоцитов, что свидетельствует об остром респираторном дистресс-синдроме [9]. Дополнительные процессы, которые могли повлиять на наступление смерти у всех пациентов, в отношении которых были выполнены первые аутопсические исследования, включают тромботическую

микроангиопатию. Данный процесс может вызвать активацию мегакариоцитов – предположительно тех, которые образуются в легких, – с агрегацией тромбоцитов и образованием сгустков с большим количеством тромбоцитов помимо отложения фибрина. Тромбообразование в мелких сосудах периферии легочного поля во многих случаях ассоциировалось с очагами альвеолярного кровоизлияния. Имеется даже ряд доказательств того, что более ранние формы SARS-CoV напрямую инфицировали мегакариоциты, и что затрагивалась функция тромбоцитов в пораженных легких у пациентов с тяжелой формой SARS. На данный момент нет данных о прямом инфицировании мегакариоцитов вирусом SARS-CoV-2, но избыток этих клеток в легких на момент проведения аутопсической диагностики, очевидно, связан с избытком мелких тромбов, иногда характеризующихся большим количеством тромбоцитов, и с очагами кровоизлияния [10] указывают, что в первые месяцы пандемии коронавирусной болезни-19 (COVID-19) основная патогенетическая гипотеза, вероятно, вытекающая из ранних клинико-терапевтических наблюдений, предполагала, что тяжелая форма COVID-19 представляла собой гипериммунное расстройство. В то же время тяжелая форма заболевания является новой формой вирусного сепсиса, которая характеризуется: дефицитом Т-клеток с ранней и прогрессирующей лимфопенией; системным гипервоспалением, часто усиливающимся на поздней стадии, когда в конечном итоге может произойти коагулопатия и фатальное повреждение органов; и коагулопатией, связанной с COVID-19, демонстрирующей некоторые уникальные клинические и лабораторные данные, по сравнению с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием или коагулопатией, вызванной сепсисом. Рассматривая патогенез SARS-COV-2 E. A. Коган, и др. [11] пришли к выводу что внедрение коронавируса и взаимодействие его с толл-подобными рецепторами индуцирует чрезмерную, неконтролируемую реакцию

ного иммунитета с выбросом несбалансированного количества провоспалительных цитокинов, что носит название цитокинового шторма. В сыворотке крови больных было выявлено повышение содержания провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-18, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, которые вырабатываются и регулируются различными клетками, включая CD8 и CD4 Т-лимфоциты. В результате патогенез органных поражений при COVID-19 обусловлен тремя группами взаимосвязанных между собой факторов, образующих порочный патологический круг:

- цитопатическое повреждающее действие вируса на тропные клетки;
- цитокиновый шторм, оказывающий повреждающее действие на ткани и сосуды, обеспечивающий воспалительную реакцию и коагулопатию с рекрутированием в очаг повреждения лейкоцитов, макрофагов, лимфоидных элементов;
- нарушение свертывания вследствие повреждения эндотелия сосудов и клеток печени, с развитием тромбозов и кровоизлияний.

Вирус COVID-19 поражает желудочно-кишечный тракт несколькими путями: возможно его рецептор-опосредованное проникновение в клетки; кроме того, он способен индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек. Хлынова О. В., и др. [15] пришли к выводам что рецептор к ангиотензин-превращающему ферменту второго типа (ACE-2) экспрессируется в большом количестве не только в альвеолярных клетках 2 типа, но и в холангиоцитах, кардиомиоцитах, эпителиоцитах проксимальных почечных канальцев и мочевом пузыре, пищеводе, гастроинтестинальном эпителии. Причем энтероциты занимают лидирующее положение. Что касается трансмембранной сериновой протеазы 2 типа (TMPRSS2), ее продукция одинаково выражена и в энтеро-, и колоноцитах [16]. Кроме этого вирусная РНК продолжает определяться в образцах кала еще долго после отрицательных результатов в назофарингеальном содержимом.

Острое повреждение миокарда может диагностироваться у 40% пациентов (а по некоторым данным у 61,5% [44]), умерших от инфекции COVID-19, и выступает независимым прогностическим фактором летального исхода [17]. Примечательно, что сердечные смерти, связанные с тромбоэмболией легочной артерии или внезапной остановкой сердца, составляли 18% смертей и происходили в начале курса интенсивной терапии. Точно так же большое многоцентровое исследование сообщило, что до 14% критически больных пациентов с COVID-19 умерли главным образом из-за безимпульсной электрической активности и асистолии, как возможное проявление молниеносного миокардита (при этом перикардит является нехарактерным синдромом) или проксимальной тромбоэмболии легочной артерии [12, 40]. Механизмы вызванного SARS-CoV-2 поражения миокарда могут быть связаны с активацией ACE-2, гипоксией, обусловленной дыхательной недостаточностью, а также с активацией адаптивных механизмов аутоиммунного типа посредством молекулярной мимикрии [17]. Аритмическая смерть, а также развитие нефатальных нарушений ритма могут быть связаны с прямым повреждающим действием вируса на проводящую систему сердца, ухудшением течения хронической кардиальной патологии, электролитным дисбалансом, гиперактивностью симпатoadренальной системы и развитием острой ишемии. Еще одним, по-видимому, недооцененным проаритмическим фактором риска следует считать влияние на электрофизиологические характеристики проводящей системы воспалительных цитокинов (интерлейкин-1, -6 и фактор некроза опухоли-альфа), способных модулировать работу калиевых и кальциевых каналов в кардиомиоцитах с удлинением интервала QT на ЭКГ и развитием нарушения ритма типа *torsades de pointes* [17]. Поражение сердечно-сосудистой системы, в целом, можно рассматривать с аналогичных позиций: существует риск развития вирусного миокардита, иммунного поражения

миокарда, активации предрасполагающих хронических заболеваний, в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), а также собственного кардиотоксического действия противовирусных препаратов, либо изменения фармакокинетики и ожидаемых эффектов базисных препаратов, включая антиагреганты и антикоагулянты. Также нельзя забывать о стрессовой кардиомиопатии (КМП), которая встречается в 33,4% случаев у COVID-позитивных пациентов [47], неишемической КМП и коронарным спазмом. Повышенный высокочувствительный тропонин I или тропонин T при поступлении или во время госпитализации, встречается у пациентов с COVID-19 у 10–35% [13, 14, 24] и является маркером острого сердечного повреждения и предиктором отрицательного исхода заболевания. Особенностью коронавирусного миокардита является присутствие эндотелиита и деструктивно-продуктивного васкулита мелких веточек коронарных артерий. Практически у всех больных отмечается диффузное разрастание зрелой соединительной ткани, в том числе периваскулярно. Несмотря на то, что механизмы повреждения миокарда SARS-CoV-2 четко не определены, инфаркт миокарда 1 типа и фульминантный миокардит (типичные симптомы в виде лихорадки, кашля, одышки и боли в груди [25] встречаются редко, и могут вызвать затруднение при постановке диагноза и методов лечения, в связи с неспецифическими симптомами, которые могут казывать на большое количество других заболеваний. Предположительно, патогенез поражения миокарда включает дисбаланс доставки и потребления кислорода вследствие ограниченного сердечного резерва с разрывом коронарных бляшек [22], микрососудистую и эндотелиальную дисфункцию, а также микро- и макротромбоз, либо же наоборот, вызывает повреждение миокарда, опосредовано самим вирусом или цитокиновой реакцией на него. Интерлейкин 6 (IL-6), по-видимому, является

центральным медиатором цитокинового шторма, при котором он управляет провоспалительными ответами иммунных клеток, включая T-лимфоциты [29]. Этот процесс вызывает активацию T-лимфоцитов и дальнейшее высвобождение воспалительных цитокинов, которые стимулируют большее количество T-лимфоцитов, что приводит к положительной обратной связи иммунной активации и повреждения миокарда. Считается, что кардиотропизм T-лимфоцитов возникает в результате взаимодействия между продуцируемым сердцем фактором роста гепатоцитов (HGF) и c-Met, рецептором HGF на наивных T-лимфоцитах [28]. У некоторых пациентов эти проявления могут быть вызваны несоответствующей воспалительной реакцией. Как и другие пациенты, пациенты с COVID-19 с ишемическим подъемом сегмента ST нуждаются в экстренной реперфузионной терапии [24]. Альтернативно, повреждение миокарда может усугубляться несоответствующей активацией T-хелперов типа 1 и клеточно-опосредованного иммунитета с ассоциированным цитокиновым штормом. [30]. Недавнее исследование аутопсии [32] согласуется с этой гипотезой. Среди 39 пациентов сердечная инфекция SARS-CoV-2 была зарегистрирована у 61,5%, а пациенты с более высокой вирусной нагрузкой имели более высокую экспрессию провоспалительных генов. Однако воспалительных клеточных инфильтратов, характерных для активного миокардита, не наблюдалось. Проспективное наблюдение на протяжении 12 лет за пациентами перенесшими SARS, позволяет констатировать развитие у них различных форм нарушений углеводного обмена (в 60%), гиперлипидемии (в 68%), кардиоваскулярных нарушений (в 44%) [17]. Мы частично рассмотрели патогенез поражения и повреждение организма при COVID-19. В тоже время, морфологические исследования изменений при данной патологии не такие многочисленные как клинические и лабораторные. Это связано в первую очередь со специфи-

кой поражения и опасностью инфицирования. В настоящее время имеется определенный объем опубликованных исследований лиц, умерших от COVID-19. Рассмотрим некоторые из них.

Морфологические изменения при поражении легких описываются различными авторами как наиболее распространенный вид поражения организма, который чаще всего приводит к наступлению смерти пациентов. Ведущим клиническим синдромом при COVID-19 является развитие диффузного альвеолярного поражения легких (ДАП). При данной патологии в легких выявляются выраженные явления организации и фиброза лёгочной ткани. Эти патологические процессы были изучены Seth J. Kligerman et al. [43]. Рефрактерная дыхательная недостаточность была основной причиной смерти среди пациентов с ОРДС COVID-19 [48, 45, 46]. Смерть от рефрактерной дыхательной недостаточности наступала в конце курса интенсивной терапии, потенциально в результате легочного фиброза, вызванного SARS-CoV-2 и длительной механической вентиляцией легких [41]. Также большое многоцентровое исследование сообщило, что до 14% критически больных пациентов с COVID-19 испытали остановку сердца, главным образом из-за безимпульсной электрической активности и асистолии, как возможное проявление молниеносного миокардита или проксимальной тромбоэмболии легочной артерии [31, 40, 41]. Организация клеток, характеризующаяся пролиферацией фибробластов, — обычная и почти универсальная реакция на фокальное или диффузное повреждение легкого. Не смотря на большое разнообразие источников повреждения, реакция легких на повреждение достаточно однообразна, с одинаковой гистологической картиной независимо от первоначальной причины. Хотя имеется тенденция к делению клеточной организации на отдельные структуры, лежащее в их основе повреждение базальной мембраны альвеолярного эпителия является факто-

объединяющим все эти процессы. Этот тип повреждения легких наблюдается в фазе организации диффузного альвеолярного повреждения организующей пневмонии (ОП), острой фибринозной организующей пневмонии и при определенных типах фиброзных заболеваний легких. ДАП — это неспецифическая реакция легкого на широкий спектр токсических воздействий вызванных инфекцией, лекарственными препаратами, сепсисом, шоком, аспирацией, вдыханием токсинов, пищевыми токсинами, обострением идиопатического легочного фиброза и иными разнообразными причинами [17]. ДАП также является описательным термином, который используют патологи для описания гистологической картины характерной для острого легочного повреждения неопределенного генеза. Различают следующие стадии ДАП: 1. Острая фаза: Отёк. Гиалиновые мембраны. 2. Организующая фаза: Альвеолярная гиперплазия пневмоцитов. Интерстициальный фиброз. От первоначального повреждения легкого до седьмого дня длится острая или ранняя фаза ДАП, которая гистологически характеризуется присутствием гиалиновых мембран и отёком альвеолярных стенок. Гиалиновые мембраны — это гомогенный эозинофильный материал, состоящий из клеточных остатков, белков плазмы и поверхностно-активного вещества, застывшего на альвеолярных протоках и стенках. Клетки альвеолярного эпителия пострадавшей паренхимы диффузно повреждены, что приводит к обнажению нижних эпителиальных мембран, так как альвеолярные стенки лишаются поврежденных выстилающих эпителиальных клеток. После первой недели, наступает организующая фаза ДАП, которая характеризуется наличием организующей фибропластической ткани и фиброзом [42]. Важно отметить, что две фазы ДАП, не являются строго последовательными, они часто перекрывают друг друга, и многие гистологические признаки проявляются в совокупности, а хронология появления различных гистологических признаков является прибли-

зительной. Термин диффузия при ДАП вводит в заблуждение, как бы указывая на диффузное повреждение легких. Однако этот термин подразумевает диффузное вовлечение всех составляющих альвеолярной стенки – альвеолярного эпителия, базальных мембран и эндотелия капилляров [42]. Таким образом, ДАП может охватывать лёгкое полностью, но при этом неповрежденные участки могут быть обнаружены только гистологически. Luca Carsana и др. [33] изучили ткани легких 38 человек, умерших от COVID-19 в двух больницах Северной Италии. Был выполнен ряд анализов: гематоксилин-эозиновая окраска, иммуногистохимическое исследование воспалительного инфильтрата и клеточных компонентов, а также электронная микроскопия. Макроскопическое исследование легких выявило тяжелые отеки, наполненные кровью органы, с поражением разного характера. При гистологическом исследовании, выявлены признаки диффузного альвеолярного повреждения, которые соответствуют экссудативной, ранней/средней пролиферативным фазам процесса. Фазы часто перекрывались в различных областях легких, с мультифокальным паттерном распространения. Фиброзная фаза наблюдалась редко, возможно из-за короткого периода заболевания. Более того, у 5 пациентов были найдены бактериальные [16] и грибковые [8] абсцессы. Особыми гистопатологическими находками были атипичные пневмоциты (активная атипия) и диффузный тромбоз периферических мелких сосудов. Также был выявлен фибриновый тромбоз мелких артериальных сосудов (диаметром <1мм) у 33 из 38 пациентов, у половины из них >25% поражения ткани было связано с высоким содержанием D-димера в крови. Эти данные могут объяснить тяжелую гипоксемию, характеризующую клиническое присутствие ОРДС у пациентов с SARS-CoV-2. Забозлаев Ф.Г., и др. [34] при исследовании легких 80 лиц, умерших от COVID-19, представили рабочую гипотезу патоморфогенеза COVID-19 интерстициальной

пневмонии. В ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2 в экссудативной и пролиферативной стадиях преобладают реакции Т-клеточного иммунитета. В фибротической стадии общее количество Т-лимфоцитов резко снижено, клеток гуморального иммунитета не выявлено. Превалирование CD8+ Т-лимфоцитов-супрессоров над CD4+ Т-лимфоцитами-хелперами, возможно, связано с механизмами аутоиммунного поражения. Таким образом: Морфологические признаки фульминантной фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к быстрому летальному исходу (до 10 суток), соответствуют экссудативной стадии ОРДС в сочетании с моноцитарно-макрофагальной гипериммунной реакцией и развитием обструктивных тромбовоспалительных процессов в микроциркуляторном русле легких, либо носят генерализованный характер. Морфологические признаки персистирующей фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к летальному исходу (до 20 суток), соответствуют пролиферативной стадии ОРДС. В этой фазе имеет место персистенция изменений экссудативной стадии в сочетании с моноцитарно-макрофагальной гипериммунной реакцией, развитием генерализованных обструктивных тромбовоспалительных процессов не только в микроциркуляторном русле, но и в более крупных сосудах, а также распространенных тромбозов и тромбоемболических осложнений. Морфологические признаки фибротической фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к летальному исходу (от 21 до 45 суток), соответствуют фибротической стадии ОРДС с дисрегуляторными метапластическими и диспластическими изменениями, мультипликативным резко форсированным эффектом фиброза и фибротическим ремоделированием легочной паренхимы. Иммуногистохимические исследования, проведенные в небольшом объеме, сви-

детельствуют, что при COVID-19-интерстициальной пневмонии преобладают реакции Т-клеточного иммунитета. Резкое снижение общего количества Т-лимфоцитов, отсутствие CD20+ В-лимфоцитов, CD57+ NK-клеток в фибротической стадии – показатель прогрессивного угнетения иммунологической реактивности, при этом повышенная экспрессия CD68 и CD31 (PECAM-1) в макрофагах свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Положительные иммуногистохимические реакции к гладкомышечному актину (actin, smooth muscle) пролиферирующих миофибробластов и миофибробластических фокусов к цитокератину 5 и 6 – участков плоскоклеточной метаплазии, а также диффузная экспрессия коллагена IV типа в области локализации как внутриальвеолярного, так и интерстициального фиброза подтверждают процессы патологической репарации и фибротического ремоделирования легочной паренхимы при фибротической фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии. Одним из важнейших органов-мишеней COVID-19 могут быть почки, что, вероятно, связано с содержанием ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Не прошедшее экспертную оценку исследование 85 лабораторно подтвержденных пациентов с COVID-19, госпитализированных в Ухань, Китай, показало острое повреждение почек у 27% пациентов, а симптомы были более серьезными у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, такие как гипертония и сердечная недостаточность [35]. Гистологическое исследование почек пациентов с острым повреждением почек показало тяжелый острый некроз канальцев и инфильтрацию лимфоцитов, макрофагов и выраженные агрегаты эритроцитов. Вирусоподобные частицы также были видны в почках, что свидетельствует о прямом влиянии вирусной инфекции на дисфункцию почек [35, 36]. Поражение клубочков сочетается с коагулопатией и развитием гиалиновых тромбов в капиллярных петлях клубочков, дилатацией просвета канальцев с образованием микро-

кист и интерстициальным воспалением. Поражение печени. При анализе аутопсийного материала нами, как правило, обнаруживалась увеличенная в размерах печень, с гладкой поверхностью, на разрезе глинистого вида. Гистологически определяется большое количество апоптотных телец, увеличение числа двухъядерных гепатоцитов и признаки жировой дистрофии гепатоцитов Поджелудочная железа. В одном из исследований в качестве вероятного механизма развития «острого диабета» у пациентов с SARS было предложено опосредованное SARS-CoV повреждение β-клеток поджелудочной железы. Однако, коронавирус не фигурирует в списке вирусов, вовлеченных в этиопатогенез сахарного диабета 1-го типа, SARS-CoV (и, возможно, SARS-CoV-2), может быть потенциальным триггером для развития СД, тип 1.

Помимо прямого повреждения β-клеток, происходят изменения в аутоантигенах и последующее иммуноопосредованное разрушение β-клеток. Кроме того, инфицирование окружающей экзокринной поджелудочной железы SARS-CoV и SARS-CoV-2 может вызвать случайную гибель β-клеток путем высвобождения фактора некроза опухоли-α (TNFα) и интерферона-γ.

Щитовидная железа. Исследование, проведенное во время вспышки SARS в 2003 году, показало, что уровень сывороточных Т3 и Т4 у пациентов с SARS был ниже по сравнению с контролем как в острой, так и в выздоравливающей фазах. Аутопсийное исследование у пациентов с SARS показало выраженное разрушение фолликулярных и парафолликулярных клеток щитовидной железы. Разрушение фолликулярных клеток будет проявляться как низкий уровень Т3 и Т4; повреждение парафолликулярных клеток теоретически приведет к низкому уровню сывороточного кальцитонина, что может являться вероятным механизмом остеонекроза головки бедренной кости, наблюдаемого у выздоровевших пациентов с SARS.

Поражение органов иммунной системы. В норме первым шагом эффективного клиренса любых вирусных частиц является обнаружение фрагментов вирусных нуклеиновых кислот. Это осуществляется через паттерн-распознающие рецепторы клеток, которые активируются чужеродными патогенами. Толл-подобные рецепторы-3 (TLR-3) распознают двухспиральную РНК, полученную путем вирусной репликации. При макроскопическом исследовании лимфатических узлов, морфологически отмечалось истощение лимфоидной ткани. В парабронхиальных лимфатических узлах имело место стирание рисунка и исчезновение лимфоидных фолликулов. Сосуды были полнокровные, встречались тромбы и кровоизлияния. Аналогичные изменения имели место и в селезенке. Однако COVID-19 не реплицируется в лимфоцитах, поэтому пока неизвестно, является ли снижение количества лимфоцитов результатом прямого действия вируса. Лимфопения может быть как результатом апоптоза, так и часть панцитопении, вызванной цитокиновым штормом. Нарушение апоптоза и аутофагия, вероятно, являются проявлениями прямого повреждающего действия вируса. Наряду с этим указанные изменения могут являться проявлением синдрома активации макрофагов (гемофагического лимфогистиоцитоза). Мужская репродуктивная система. COVID-19 вызывает вирусный орхит, характеризующийся широко распространенным разрушением половых клеток, небольшим количеством сперматозоидов в семенных канальцах или их отсутствием, утолщенной базальной мембраной и инфильтрацией лейкоцитов. Осаждение IgG в семенных канатиках отражает иммунный ответ.

Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) играют ключевую роль в патогенезе COVID-19. Следовательно, клетки с повышенной экспрессией АПФ-2 являются потенциальной мишенью вирусной инвазии. Среди разных тканей организма семенники показывают почти самый высокий уровень мРНК АПФ-2. Если вирус вызывает повреждение этих клеток, это может повлиять на процесс сперматогенеза, который может представлять риск для мужской фертильности. Данные аутопсий позволили показать особенности патологических процессов в разных органах, некоторые из них косвенно указывают на цитопатическое действие вируса (лимфоцитарный пневмонит, лимфоцитарный миокардит, тиреоидит де Кервена, лимфоцитарный адреналит). Однако описанные патологические процессы развиваются также не без участия цитокинового шторма, нарушений свертывания и, возможно, под влиянием лекарственной терапии. Выводы. Не выявлено каких-либо патоморфологических особенностей, которые отличали бы инфекцию SARS-Cov-2 от ее родственников SARS-Cov и MERS и классических иммунотромбозов. К сожалению, коронавирус поражает все органы и системы, и имеет свои органы-мишени – кишечник, головной мозг, сердце и легкие. Несвоевременная диагностика потенциально летальных изменений в органах и системах приводит к увеличению количества осложнений, в том числе и полиорганной недостаточности. К сожалению, все люди умирают одинаково, поэтому необходимы новые, возможно инвазивные методы для наиболее информативной диагностики, например, прижизненная аутопсия органов, с целью верификации раннего иммунотромбоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27(3):325–8.
2. Jatin Machhi, Jonathan Herskovitz, Ahmed M. Senan, Debashis Dutta, Barnali Nath, Maxim D. Oleynikov, Wilson R. Blomberg, Douglas D. Meigs, Mahmudul Hasan, Milankumar Patel, Peter Kline, Raymond

- Chuen-Chung Chang, Linda Chang, Howard E. Gendelman, and Bhavesh D. Kevadiya. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15:359-386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
3. Qin Liu, Kaiyuan Xu, Xiang Wang, Wenmei Wang. From SARS to COVID-19: What lessons have we learned? *G Model JIPH-1424*; No. of Pages 8
4. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy, Brown, Richard S. Vander Heide. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine* doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5
5. Gorbalenya AE, Krupovic M, Mushegian A, et al (2020) The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nat Microbiol* 5:668–674.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus I, Research T (2020b) A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733
7. Dong E, Du H, Gardner L 2020 An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 20:533–534.
8. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy, Brown, Richard S. Vander Heide. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine* doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8:420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
10. Giovanni Riva, Vincenzo Nasillo, Enrico Tagliafico, Tommaso Trenti, Patrizia Comoli and Mario Luppi. COVID-19: more than a cytokine storm Riva et al. *Critical Care* (2020) 24:549 https://doi.org/10.1186/s13054-020-03267-1
11. Е. А. Коган, Ю. С. Березовский, Д. Д. Проценко, Т. Р. Багдасарян, Е. М. Грецов, С. А. Демура Г. А. Демяшкин, Д. В. Калинин, А. Д. Куклева, Э. В. Курилина, Т. П. Некрасова, Н. Б. Парамонова, А. Б. Пономарев, С. Г. Раденска-Лоповок, Л. А. Семенова, А. С. Тертычный Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина.* 2020;6(2):8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(1):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
13. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–8.
14. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(5):533–546. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007
15. Хлынова О. В., Карпунина Н. С., Василец Л. М. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;180(8): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9.
16. Burgueno Juan F., Reich A., Hazime Het al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD. *Inflamm Bowel Dis*; 2020;26(6):797–808. doi: 10.1093/ibd/izaa085
17. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research.* 2020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
18. Wong S. H., Lui R. N., Sung J. J. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 25. doi:10.1111/jgh.15047.
19. Nation Health Commission of the People's Republic of China, February 19, (in Chinese) Notice on the Issuance of COVID-19 Protocol (Trial Seventh Edition); 2020 <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294>

- a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml.
20. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395(10224):e39.
21. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
22. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020; Mar 18. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
23. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362(9393):1353–8.
24. Paul C. Cremer, MD. SARS-CoV-2 and myocardial injury: Few answers, many questions. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE* 2020;87(9).
25. Jamie SY Ho a , Ching-Hui Sia b,c, Mark YY Chan b,c , Weiqin Lin b,c , Raymond CC Wong. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart & Lung*, 2020;49:681–685.
26. George Anderson and Russel J. Reiter. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. 2020; 30(3): e2109.
27. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020. doi:10.23812/20-Editorial-Kritas
28. Komarowska I., Coe D., Wang G. Hepatocyte growth factor receptor c-Met instructs T cell cardiotropism and promotes cell migration to the heart via autocrine chemokine release. *Immunity*. 2015;42:1087–1099.
29. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188–195.
30. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(5):259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8.
32. Linder D, Fitzek A, Brauninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020; Jul 27. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
33. Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct; 20(10): 1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
34. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849
35. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Ren L, Wu Y, Chen Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv*, 2020.
36. Jatin Machhi, Jonathan Herskovitz, Ahmed M. Senan, Debashis Dutta, Barnali Nath, Maxim D. Oleynikov, Wilson R. Blomberg, Douglas D. Meigs, Mahmudul Hasan, Milankumar Patel, Peter Kline, Raymond Chuen-Chung Chang, Linda Chang, Howard E. Gendelman, and Bhavesh D. Kevadiya. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020; 15:359–386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
37. Vincent J-L, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:430–2.
38. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46:8468.
39. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular

implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:751–3.

40. Hayek SS, Brenner SK, Azam TU, Shadid HR, Anderson E, Berlin H, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3513.

41. Damien Contou, Radj Cally, Florence Sarfati, Paul Desaint, Megan Fraissé and Gaëtan Plantefève. Causes and timing of death in critically ill COVID-19 patients. Contou et al. *Crit Care* (2021) 25:79 <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03492-x>

42. Хлынова О. В., Карпунина Н. С., Василец Л. М. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9

43. Seth J. Kligerman, MD, Teri J. Franks, MD, Jeffrey R. Galvin, MD *Review Radiographics.* 2013 Nov-Dec;33(7):1951-75. doi:10.1148/rg.337130057. PMID: 24224590

44. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003;31(4 suppl):S285–S295.

45. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128:525–32.

46. Ketcham SW, Sedhai YR, Miller HC, Bolig TC, Ludwig A, Co I, et al. Causes and characteristics of death in patients with acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24:391.

47. Arentz M., Yim E., Klaff L. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323:1612–1614.

48. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–8.

REFERENCES

1. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27(3):325–8.

2. Jatin Machhi, Jonathan Herskovitz, Ahmed M. Senan, Debashis Dutta, Barnali Nath, Maxim D. Oleynikov, Wilson R. Blomberg, Douglas D. Meigs, Mahmudul Hasan, Milankumar Patel, Peter Kline, Raymond Chuen-Chung Chang, Linda Chang, Howard E. Gendelman, and Bhavesh D. Kevadiya. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15:359-386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5

3. Qin Liu, Kaiyuan Xu, Xiang Wang, Wenmei Wang. From SARS to COVID-19: What lessons have we learned? *G Model JIPH-1424*; No. of Pages 8

4. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy, Brown, Richard S. Vander Heide. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans.

The *Lancet Respiratory Medicine* doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5

5. Gorbalenya AE, Krupovic M, Mushegian A, et al (2020) The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nat Microbiol* 5:668–674.

6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus I, Research T (2020b) A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733

7. Dong E, Du H, Gardner L 2020 An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 20:533–534.

8. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy, Brown, Richard S. Vander Heide. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine* doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5

9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L,

- Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8:420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
10. Giovanni Riva, Vincenzo Nasillo, Enrico Tagliafico, Tommaso Trenti, Patrizia Comoli and Mario Luppi. COVID-19: more than a cytokine storm Riva et al. *Critical Care* (2020) 24:549 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03267-w>
11. E. A. Kogan, Ju. S. Berezovskij, D. D. Procenko, T. R. Bagdasarjan, E. M. Grecov, S. A. Demura G. A. Demjashkin, D. V. Kalinin, A. D. Kukleva, Je. V. Kurilina, T. P. Nekrasova, N. B. Paramonova, A. B. Ponomarev, S. G. Radenska-Lopovok, L. A. Semenova, A. S. Tertychnyj Patologicheskaja anatomija infekcii, vyzvannoj SARS-CoV-2 [Pathological anatomy of SARS-CoV-2 infection]. *Sudebnaja medicina*. 2020;6(2):8–30 (in Russian).
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(1):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
13. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8.
14. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(5):533–546. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007
15. Hlynova O. V., Karpunina N. S., Vasilec L. M. COVID-19 i porazhenie vnutrennih organov: chto my znaem, vyhodja na plato? [COVID-19 and internal organ damage: what do we know when we reach a plateau?]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2020;180(8): 4–9. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9
16. Burgueno Juan F., Reich A., Hazime H et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD. *Inflamm Bowel Dis*; 2020;26(6):797–808. doi: 10.1093/ibd/izaa085
17. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research*. 2020. doi: 10.1161/ CIRCRESAHA.120.317055
18. Wong S. H., Lui R. N., Sung J. J. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 25. doi:10.1111/jgh.15047.
19. Nation Health Commission of the People's Republic of China, February 19, (in Chinese) Notice on the Issuance of COVID-19 Protocol (Trial Seventh Edition); 2020 <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
20. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395(10224):e39.
21. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
22. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020; Mar 18. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
23. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362(9393):1353–8.
24. Paul C. Cremer, MD. SARS-CoV-2 and myocardial injury: Few answers, many questions. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE* 2020;87(9).
25. Jamie SY Ho a , Ching-Hui Sia b,c, Mark YY Chan b,c , Weiqin Lin b,c , Raymond CC Wong. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart & Lung*, 2020;49:681–685.
26. George Anderson and Russel J. Reiter. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. 2020; 30(3): e2109.
27. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020. doi:10.23812/20-Editorial-Kritas
28. Komarowska I., Coe D., Wang

- G. Hepatocyte growth factor receptor c-Met instructs T cell cardiotropism and promotes cell migration to the heart via autocrine chemokine release. *Immunity*. 2015;42:1087–1099.
29. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188–195.
30. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(5):259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8.
32. Linder D, Fitzek A, Brauninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020; Jul 27. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
33. Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct; 20(10): 1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
34. Zabožlaev F.G., Kravchenko Je.V., Galljamova A.R., Letunovskij N.N. Patologičeskaja anatomija legkih pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Predvaritel'nyj analiz autopsijnyh issledovanij [Pathological anatomy of the lungs in the new coronavirus infection (COVID-19)]. *Kliničeskaja praktika*. 2020;11(2):21–37. (in Russian). doi: 10.17816/clinpract34849
35. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Ren L, Wu Y, Chen Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv*, 2020.
36. Jatin Machhi, Jonathan Herskovitz, Ahmed M. Senan, Debashis Dutta, Barnali Nath, Maxim D. Oleynikov, Wilson R. Blomberg, Douglas D. Meigs, Mahmudul Hasan, Milankumar Patel, Peter Kline, Raymond Chuen-Chung Chang, Linda Chang, Howard E. Gendelman, and Bhavesh D. Kevadiya. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020; 15:359–386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
37. Vincent J-L, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:430–2.
38. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46:8468.
39. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:751–3.
40. Hayek SS, Brenner SK, Azam TU, Shadid HR, Anderson E, Berlin H, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3513.
41. Damien Contou, Radj Cally, Florence Sarfati, Paul Desaint, Megan Fraissé and Gaëtan Plantefève. Causes and timing of death in critically ill COVID-19 patients. Contou et al. *Crit Care* (2021) 25:79 <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03492-x>
42. Hlynova O. V., Karpunina N. S., Vasilec L. M. COVID-19 i porazhenie vnutrennih organov: chto my znaem, vyhodja na plato? [COVID-19 and internal organ damage: what do we know when we reach a plateau?] *Jeksperimental'naja i kliničeskaja gastrojenterologija*. 2020;180(8): 4–9. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9
43. Seth J. Kligerman, MD, Teri J. Franks, MD, Jeffrey R. Galvin, MD *Review Radiographics*. 2013 Nov-Dec;33(7):1951-75. doi:10.1148/rg.337130057. PMID: 24224590
44. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003;31(4 suppl):S285–S295.
45. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128:525–32.
46. Ketcham SW, Sedhai YR, Miller HC,

Bolig TC, Ludwig A, Co I, et al. Causes and characteristics of death in patients with acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. Crit Care. 2020;24:391-47.

Arentz M., Yim E., Klaff L. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020;323:1612–1614.

48. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46:846–8.

Сведения об авторах

Кузнецов Олег Геннадиевич;
Доцент кафедры судебной медицины и
медицинского права
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО;
Кандидат медицинских наук;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
osuzneczovoleg@yandex.ru

Кучеренко Елена Александровна;
Ассистент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
e.a.kucherenko07@mail.ru

Непомнящий Николай Вадимович;
Студент лечебного факультета №1, 6 курс
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
silvakolya645@gmail.com

УДК 616.831.9-002+579.869.1:616.9:578.834.1]-053.2

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ЛИСТЕРИОЗНОГО МЕНИНГИТА НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У РЕБЕНКА

Поляхова Ю.Н.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»,
г.Донецк, ДНР

Отделение интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ№1
г.Донецка, ДНР

Резюме. В работе проведен анализ литературы по поводу поражения ЦНС *L.monocytogenes*. Акцентировано внимание на проблеме назначения адекватной стартовой антибактериальной терапии и использовании гормональных препаратов. Рассмотрен клинический случай развития листериозного менингита у подростка на фоне сниженного иммунитета в результате инфицирования SARS-CoV-2. Основная проблема назначения стартовой адекватной антибактериальной терапии заключается в том, листериоз не проявляется какими-либо специфическими симптомами, а такие антибактериальные препараты как цефалоспорины и хинолоны являются неэффективными против *L.Monocytogenes*. В то время как целесообразность использования дексаметазона при бактериальных поражениях ЦНС доказана, открытым остается вопрос назначения дексаметазона у лиц с листериозным менингитом. По данным исследований, представленных в статье, как только *L. monocytogenes* будет идентифицирована, дексаметазон необходимо отменить, так как эффективность препарата в этом случае остается недоказанной. *L. monocytogenes* - редкая причина менингоэнцефалита у ранее здоровых, иммунокомпетентных детей и взрослых. Однако на фоне спровоцированного иммунитета, манифестация и течение менингоэнцефалита в результате инфицирования *L. Monocytogenes* могут быть быстрыми и агрессивными. Ранняя диагностика и адекватное лечение необходимы для достижения наилучшего результата. В настоящее время возможность проведения ПЦР с определением возбудителя – это вариант быстрой диагностики и как следствие, назначения в ранние сроки адекватного антибактериального лечения ампициллином или в комбинации с аминогликозидами. Необходимо иметь больше данных и клинических исследований с целью оптимизации лечения листериозного поражения ЦНС, а также учитывать настоящую эпидемиологическую обстановку и развитие гипервоспалительного ответа как у детей, так и у взрослых.

Ключевые слова: *Listeria monocytogenes*, бактериальный менингит, листериоз ЦНС, COVID-19, SARS-CoV-2, менингоэнцефалит.

DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE OF LISTERIOSIS MENINGITIS IN THE BACKGROUND OF A SEVERE COVID-19 INFECTION IN A CHILD

Polyakhova Yu.N.

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky», Donetsk, DPR
Department of Intensive Care for Children with Infectious Pathology, Central City Clinical
Hospital No. 1, Donetsk, DPR

Abstract. The paper analyzes the literature on the lesion of the central nervous system *L. monocytogenes*. Attention is focused on the problem of prescribing an adequate starting antibacterial therapy and the use of hormonal drugs. A clinical case of the development of listeriosis meningitis in an adolescent against the background of reduced immunity as a result of infection with SARS-CoV-2 is considered. The main problem in prescribing adequate initial antibiotic therapy is that listeriosis does not manifest any specific symptoms, and antibacterial drugs such as cephalosporins and quinolones are ineffective against *L. monocytogenes*. While the feasibility

of using dexamethasone for bacterial lesions of the central nervous system has been proven, the question of who prescribes dexamethasone in patients with listerious meningitis remains open. According to the studies presented with the article, as soon as *L. monocytogenes* is identified, dexamethasone must be canceled, since the effectiveness of the drug in this case remains unproven. *L. monocytogenes* is a rare cause of meningoencephalitis in previously healthy, immunocompetent children and adults. However, against the background of provoked immunity, the manifestation and course of meningoencephalitis as a result of infection with *L. monocytogenes* can be rapid and aggressive. Early diagnosis and adequate treatment are essential for best results. Currently, the possibility of performing PCR with the identification of the pathogen is an option for rapid diagnosis and, as a consequence, the appointment of adequate antibacterial treatment with ampicillin or in combination with aminoglycosides in the early stages. It is necessary to have more data and clinical studies in order to optimize the treatment of listeria lesions of the central nervous system, as well as take into account the current epidemiological situation and the development of a hyperinflammatory response in both children and adults.

Key words: *Listeria monocytogenes*, bacterial meningitis, listeriosis of the central nervous system, COVID-19, SARS-CoV-2, meningoencephalitis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, на фоне достаточно сложной эпидемиологической обстановки в условиях пандемии необходимо обращать внимание не только на течения новой коронавирусной инфекции, но и на манифестацию и развитие иных инфекционных заболеваний в организме, ослабленном в результате заражения SARS-CoV-2. COVID-19 имеет множество клинических проявлений, которые на фоне тяжелого течения заболевания могут «сливаться» с началом иного инфекционного процесса. Помимо развития респираторных нарушений в результате тяжелой пневмонии, среди симптомов выделяют: длительную фебрильную лихорадку, нарушение общего самочувствия (головная боль, снижение аппетита, слабость, сонливость), расстройства желудочно-кишечного тракта (рвота, жидкий стул, абдоминальные боли), вовлечение в процесс лимфоидной ткани (лакунарная ангина), неврологические нарушения в виде грубой очаговой и общемозговой неврологической симптоматики на фоне ишемического инфаркта головного мозга, болезнь Кавасаки, высыпания на коже, лимфопения и высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Данное разнообразие симптомов и вариабельность их комбинаций говорит о том, что у детей, наряду с классическим течением COVID-19, имеет место мультисистемный воспалительный синдром, вовлекающий

в процесс наиболее спровоцированные и «слабые» органы и системы. В нашей практике возникла проблема дифференциальной диагностики тяжелого течения коронавирусной инфекции, сопровождающейся поражением центральной нервной системы с возможностью развития бактериального менингита на фоне мультисистемного воспалительного ответа. Таким образом актуальным остается вопрос о распознавании инфекционных заболеваний ЦНС с учетом иммуносупрессии на фоне пандемии COVID-19. В статье рассмотрен случай манифестации листериозного менингита на фоне мультисистемного воспалительного ответа у подростка. При поступлении у ребенка присутствовала общемозговая патологическая симптоматика и во время клинического поиска были рассмотрены варианты развития коронавирусной инфекции с ишемическим или геморрагическим инфарктом головного мозга, а также вирусный менингит. После того как в результате анализа ликвора методом ПЦР был выделен возбудитель *Listeria monocytogenes* встал вопрос о проблеме диагностики данной патологии в реалиях текущей эпидемиологической обстановки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ литературы по поводу поражения центральной нервной системы (ЦНС) *L.monocytogenes* и акцентирование внимания на проблеме назначения

адекватной стартовой антибактериальной терапии и использовании гормональных препаратов. Так же будет рассмотрен клинический случай развития листериозного менингита у подростка на фоне сниженного иммунитета в результате инфицирования SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдение и анализ клинического случая проходил на базе отделения интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией. В период с сентября 2020 года по июль 2021 в отделение поступали дети разных возрастных групп с подозрением на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 и наличием общемозговой и очаговой симптоматики на фоне мульти-системного воспалительного ответа. Под описание клинического наблюдения попал случай подростка, который перенес микст-инфекцию. Причинами предварительного диагноза COVID-19 послужили: эпидемиологический анамнез (контакт с людьми перенесшими респираторную инфекцию), результаты лабораторных исследований (положительный результат серологического исследования, лимфопения, нейтрофилез, высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, значительно повышенные острофазовые показатели), наличие высокой лихорадки, вовлечение в процесс различных систем. У пациента регулярно проводили клинический анализ крови, мочи и биохимический анализ крови. Также проводился динамический контроль санации ликвора и снижение уровня маркеров воспаления в крови. Рутинно при поступлении были взяты бактериологические посевы из зева и кал на кишечную группу. По показаниям проведена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки. С целью диагностики нейроинфекции был исследован ликвор на определение возбудителя методом ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подросток, мальчик пятнадцати лет. Поступил в отделение интенсивной терапии в тяжелом состоянии с жалобами на непостоянную выраженную

головную боль, повышение температуры тела до 41,0°C, рвоту на высоте лихорадки, слабость, озноб, аносмию. Заболевание началось с вышеописанных симптомов, за два дня до момента поступления. В анамнезе накануне заболевания у подростка – употребление алкоголя и табачных изделий, а также контакт с родственником, переносившим респираторную инфекцию на протяжении двух недель. На следующий день после манифестации симптомов, обратились за медицинской помощью в инфекционное отделение, куда пациент был госпитализирован. Получал иммуностимулирующие препараты (ингавирин, гриппферон), низкие дозы глюкокортикоидов (дексаметазон), нестероидные противовоспалительные средства (анальгин, цефекон, парацетамол, нимесулид), а также димедрол, папаверин. Лихорадка с трудом поддавалась купированию. После незначительного снижения, отмечались подъемы температуры до 40,5-41,00С. На высоте лихорадки усилилась головная боль, тошнота, появилась гиперестезия. Менингеальные знаки: ригидность мышц затылка - сомнительная, нижний симптом Брудзинского - положительный. Сознание оставалось ясным. В связи с нарастающей общемозговой симптоматикой и интоксикационным синдромом был переведен в отделение интенсивной терапии. При поступлении в отделение интенсивной терапии обращали на себя внимание положительные симптомы Кернига и нижний симптом Брудзинского, ригидность мышц затылка отсутствовала. Подросток был вял, сонлив, гиподинамичен. Отмечены гипертрофия небных миндалин 2 степени, гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, зернистость задней стенки глотки, затрудненное дыхание через носовые ходы. При перкуссии грудной клетки – ясный легочный звук с притуплением в межлопаточной области, аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание. Так же имел место лабильный пульс: в положении лежа частота сердечных сокращений составляла 55 в минуту, сидя достигала 95 ударов в минуту. В остальном по органами и системам без особен-

ностей. В клиническом анализе крови при поступлении лейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (п/я 47%), высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, лимфопения (4%). После люмбальной пункции был получен прозрачный ликвор под высоким давлением, в клиническом анализе ликвора отмечена белково-клеточная диссоциация, 80% клеток составляли нейтрофилы. Обращали на себя внимание резко повышенные острофазовые показатели: Д-димер 1019 нг/мл, прокальцитонин 3,87 нг/мл, ферритин 440 нг/мл, С-реактивный белок 191,97 мг/л. Было назначено следующее лечение: цефепим, ванкомицин, ацикловир, флуконазол, гепарин (100 ЕД/кг 6 раз в сутки), дексаметазон (8 мг/8 мг/4 мг) с постепенным снижением дозы, инфузионная терапия. На фоне проводимого лечения в течении двух дней фебрильная лихорадка была купирована, однако более активными стали жалобы на головную боль, тошноту, периодически отмечалась рвота. Через 5 дней от момента поступления, появился частый малопродуктивный кашель, аускультативно над легкими выслушивалось жесткое дыхание и сухие хрипы. По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки патологических изменений не выявлено. Учитывая результаты клинического анализа крови (наличие лимфопении и высокого нейтрофильно-лимфоцитарного индекса), а также высокий уровень маркеров воспаления принято решения обследовать ребенка на наличие новой коронавирусной инфекции. Методом ПЦР в мазках со слизистой рото- и носоглотки на коронавирус в день поступления и через 7 дней SARS-CoV-2 не обнаружена. На 14й день от начала заболевания проведен «Ecotest rapid diagnostic test COVID-19 IgM/IgG к SARS-Cov-2», обнаружены Ig M. При серологическом исследовании ликвора обнаружены IgM к *Listeria monocytogenes* 1/2a и *Listeria monocytogenes* 4b. После получения данных о наличии листериоза ЦНС произведена замета антибактериальной терапии на меропенем, гентамицин. После отмены гентамицина, ребенок получил курс клин-

дамицина. Так же в терапию был включен плановый прием НПВС (диклоберл), квамател. Отмечалась брадикардия до 40 ударов в минуту, с целью купирования которой пациент получал эуфиллин. На фоне проводимого лечения к десятому дню пребывания в отделении интенсивной терапии состояние ребенка значительно улучшилось: регрессировал интоксикационный синдром и патологическая неврологическая симптоматика, температура тела не повышалась, тошноты и рвоты не было, улучшился аппетит, кашель стал более влажным, отходила вязкая слизистая мокрота. Сохранялись жалобы на периодическую, неинтенсивную головную боль. Была проведена люмбальная пункция с целью контроля в динамике – на 12й день ликвор санирован. В клиническом анализе крови положительная динамика в виде снижения лейкоцитоза и уменьшения сдвига формулы до юных форм. Так же в динамике на 12й день пребывания в стационаре значительно снизился уровень острофазовых белков: Д-димер 285 нг/мл, ферритин 254 нг/мл, С-реактивный белок 5,98 мг/л. Подросток был переведен в инфекционное отделение общего профиля на 16 день с диагнозом «COVID 19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Листериоз с поражением нервной системы. Листериозный менингит».

Бактериальный менингит - это заболевание с высокими показателями заболеваемости и смертности. Среди взрослого населения заболеваемость, по оценкам, составляет от 1,4 до 2,6 на 100 000 взрослых [1, 2, 3, 4]. *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis* являются наиболее частыми возбудителями бактериального менингита как у детей, так и у взрослых, вызывая 80% всех случаев менингита во всем мире [5, 6]. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) является третьей по частоте причиной бактериального менингита и обнаруживается примерно в 5% случаев [1]. Менингит, вызванный *L. monocytogenes*, чаще всего встречается у пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом, но иногда встречается у здоровых молодых людей и детей. [2, 3, 7].

До 10% всех случаев листериоз осложняется менингитом или менингоэнцефалитом. Наряду с интоксикацией, лихорадкой, увеличением лимфатических узлов, гепатолиенальным синдромом, появляются положительные менингеальные знаки в сочетании и гиперрефлексией и гиперестезией. Возможно формирование очаговых поражений черепных нервов (птоз, анизокория, страбизм, параличи). Ликвор может быть прозрачным или мутным, вытекает под повышенным давлением, отмечается увеличение белка, цитоз смешанного (нейтрофильно-лимфоцитарного) характера.

Известны следующие пути листериозного поражения ЦНС: 1. Внеклеточная *L.monocytogenes* (свободная или связанная с циркулирующими клетками) может распознавать рецепторы на барьерных клетках и проникать через них InLA, InIB, Vip; 2. Механизм троянского коня – циркулирующие лейкоциты, инфицированные листериями, могут проникать через гемато-энцефалический барьер, доставляя их в ЦНС.

Листериозный менингит следует предполагать у пациентов с бактериальным менингитом, в случае отсутствия ответа на стандартную антибактериальную терапию [8]. Проблема назначения стартовой адекватной антибактериальной терапии заключается в том, что листериоз не проявляется какими-либо специфическими симптомами, а многие группы широко используемых противомикробных препаратов, например, цефалоспорины [9] и хинолоны [10], являются неэффективными против *L.Monocytogenes*.

В исследовании Choi M H et al. 2018 года 31,0 % пациентов изначально получали лечение по схемам на основе ампициллина или пенициллина, тогда как 69 % получали эмпирические схемы, включая цефалоспорины и хинолоны. Большинство пациентов, получавших неадекватные начальные эмпирические схемы, были немедленно переведены на антибиотики к которым чувствительна *L. Monocytogenes* (в среднем в течении двух дней), такие как ампициллин или пенициллин. Смена антибактериальной тера-

пии существенно улучшала динамику заболевания. Следовательно, необходимо тщательно подходить к выбору стартовой эмпирической антибактериальной терапии против *L. monocytogenes* в группах высокого риска развития листериоза, а именно у пациентов пожилого возраста и лиц с ослабленным иммунитетом [11].

В исследованиях Blanco S. et al. 1999 сравнивали количество бактерий, наблюдаемое у необработанных песчанок на пятый день, с количеством бактерий, полученным из органов песчанок, обработанных антибиотиками. Амоксициллин, ко-тримоксазол и рифампицин были наиболее бактерицидными антибиотиками *in vivo*. При применении этих антибиотиков наблюдалась доза-реакция с быстрым уменьшением количества бактерий в селезенке, печени и ЦНС. Имипенем был менее активен в ЦНС, чем амоксициллин. Ванкомицин и цiproфлоксацин малоактивны или вовсе не проявляют никакой активности. Сообщается, что ванкомицин активен против листериоза с бактериемией, но результаты данного исследования убедительно свидетельствуют о том, что ванкомицин вряд ли будет эффективен у пациентов с листериозом ЦНС. Цiproфлоксацин был слабо активен в селезенке, печени и ЦНС, вероятно, из-за его высокой минимальной подавляющей концентрации и слабой внутриклеточной активности против *L. monocytogenes*. *In vivo* была проверена эффективность трех комбинаций: амоксициллин и ко-тримоксазол, амоксициллин и гентамицин, рифампицин и ко-тримоксазол. Гентамицин существенно не улучшал антибиотическую активность амоксициллина в ЦНС. Точно так же ко-тримоксазол и рифампицин лишь незначительно улучшили бактерицидную активность амоксициллина или ко-тримоксазола, соответственно. Результаты, полученные с помощью данной модели ромбэнцефалита у песчанок, воспроизводящей основные черты листериоза человека, убедительно свидетельствовали о том, что амоксициллин, ко-тримоксазол и рифампицин можно безопасно использовать у людей в монотерапии или в комбинации. [12].

Помимо вопроса об адекватности и своевременности антибактериальной терапии, открытым остается вопрос об использовании дексаметазона при листериозе с поражением ЦНС.

Терапия дексаметазоном успешно применяется в качестве дополнительного лечения пневмококкового и менингококкового менингита у взрослых, что приводит к улучшению прогноза. [1, 13, 14]. В педиатрической практике дексаметазон (для предотвращения нейросенсорной тугоухости) назначается в дозе 0,15 мг/кг/массы каждые 4:00 в первые 2 дня. Первая доза дексаметазона вводится за 10-30 минут до первого введения антибиотика.

Однако были высказаны опасения по поводу безопасности дексаметазона при бактериальном менингите, вызванном возбудителями, отличными от *S. pneumoniae*. Некоторые руководства рекомендуют прекратить дополнительный прием дексаметазона, если культивируются другие патогены, кроме *S. pneumoniae* [1, 6, 14].

Данные исследования Merel M. Koortmans et al. 2013 года показывают, что дексаметазон широко назначается пациентам с менингитом *L. monocytogenes* в Нидерландах. Препарат был назначен 71% включенных пациентов в период с 2006 по 2012 год, и большинство пациентов получали рекомендованную дозу, начиная с первого введения антибиотиков. Неблагоприятных исходов в когорте пациентов, которым проводилась терапия дексаметазоном, отмечено не было. Тем не менее у лиц, инфицированных *L. monocytogenes* б типа, отмечалось более тяжелое течение заболевания и худшие прогнозы, несмотря на введение дексаметазона. Исходя из результатов исследования, кажется разумным прекратить прием дексаметазона, если выявлен *L. monocytogenes*. Поскольку дополнительный дексаметазон полезен для большинства пациентов с бактериальным менингитом, его следует назначать всем пациентам с подозрением на бактериальный менингит. Однако, как только *L. monocytogenes* будет идентифицирована, дексаметазон необходимо отменить, так как его эффективность в дан-

ном случае остается недоказанной [15].

В представленном выше клиническом наблюдении, подростку были назначены цефалоспорины, как стартовая антибактериальная терапия и дексаметазон (8 мг/ 8 мг/ 4 мг). Трудность дифференциальной диагностики заключалась в обострении эпидемической ситуации на фоне новой коронавирусной инфекции. Имелась в виду вероятность развития у ребенка мультисистемного воспалительного ответа в результате течения инфекции COVID-19, а так же полиморфизма клинических симптомов среди которых высокий риск поражения ЦНС. После полученных данных о наличии поражения ЦНС *L. Monocytogenes*, была произведена смена антибактериальной терапии на гентамицин, отмечена положительная динамика в состоянии и клинических анализах. В связи с подтвердившейся коронавирусной инфекцией, дексаметазон ребенок продолжил получать.

ВЫВОДЫ

Целью работы выступило описание клинического случая и трудностей диагностики поражений ЦНС на фоне мультисистемного воспалительного синдрома при коронавирусной инфекции. Акцентируя внимание, что COVID-19 может протекать с развитием вирусного менингоэнцефалита, геморрагического или ишемического инфарктов головного мозга, не стоит упускать из вида возможность манифестации бактериального поражения ЦНС (например, листериозный менингит) на фоне иммуносупрессии. *L. monocytogenes* - редкая причина менингоэнцефалита у ранее здоровых, иммунокомпетентных детей и взрослых. Однако на фоне спровоцированного иммунитета, начало и течение менингоэнцефалита в результате инфицирования *L. Monocytogenes* могут быть быстрыми и агрессивными. Ранняя диагностика и адекватное лечение необходимы для достижения наилучшего результата. К сожалению, адекватная терапия может быть отложена, и важно, чтобы листериозный менингит не упускался из вида в клинической практике и его развитие было рассмотрено в тех случаях, когда

при инфекциях ЦНС, на фоне применения стандартной стартовой антибактериальной терапии цефалоспоридами состояние пациента не улучшается и когда в ликворе определяется грамположительная флора. В настоящее время возможность проведения ПЦР с определением возбудителя – это вариант быстрой диагностики и как следствие, назначения в ранние сроки адекватного антибактериального лечения ампициллином или в комбинации с аминогликозидами. В то время как целесообразность использования дексаметазона при бактериальных

поражениях ЦНС доказана, открытым остается вопрос назначения дексаметазона у лиц с листериозным менингитом. По последним данным назначение дексаметазона не влияло на исход заболевания, а основным предиктором ухудшения состояния было инфицирование *L. Monocytogenes* 6 типа. Необходимо иметь больше данных и клинических исследований с целью оптимизации лечения листериозного поражения ЦНС, а также учитывать настоящую эпидемиологическую обстановку и развитие гипервоспалительного ответа как у детей, так и у взрослых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1849-59.
2. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77: 313-36.
3. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 1-9.
4. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2016-25.
5. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet.* 2012; 380: 1703-11.
6. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 467-92.
7. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993; 16: 689-702.
8. Disson O., Lecuit M. Virulence. 2012; 3: 2: 213.
9. Bertrand S, Jayssens PJ, Ide M, Dierik K, Boyen F, Vanderpass J, et al. Diversity of food chain origin in Belgium between 1985 and 2014. *PLoS One.* 2016; 11: e0164283.
10. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. Expert opinion. *Drug Saf.* 2013; 12 :497–505.
11. Choi MH, Park YJ, Kim M, Seo YH, Kim YA, Choi JY, Yong D, Jeong SH, Lee K. Increased incidence of listeriosis and clinical outcomes associated with infections. *Ann Lab Med.* Март 2018; 38 (2): 102-109.
12. S. Blanot, C. Boumaila and P. Berche. Intracerebral activity of antibiotics against *Listeria monocytogenes* during experimental rhombencephalitis. *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* 1999; 44 (4): 565–568.
13. Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology.* 2012; 79: 1563-9.
14. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1267-84.
15. M. M. Koopmans, M. C. Brouwer, M. W. Bijlsma, S. Bovenkerk, W. Keijzers, A. van der Ende, D. van de Beek. *Listeria monocytogenes* Sequence Type 6 and Increased Rate of Unfavorable Outcome in Meningitis: Epidemiologic Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2013; 57 (2): 247–253. <https://doi.org/10.1093/cid/cit250>

REFERENCES

1. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis, *N Engl J Med.* 2004; 351: 1849-59.
2. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77: 313-36.
3. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 1-9.
4. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2016-25.
5. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet.* 2012; 380: 1703-11.
6. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 467-92.
7. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993; 16: 689-702.
8. Disson O., Lecuit M. Virulence. 2012; 3: 2: 213.
9. Bertrand S, Jayssens PJ, Ide M, Dierik K, Boyen F, Vanderpass J, et al. Diversity of *Listeria monocytogenes* strains of clinical and food chain origin in Belgium between 1985 and 2014. *PLoS One.* 2016; 11: e0164283.
10. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert opinion. Drug Saf.* 2013; 12 :497–505.
11. Choi MH, Park YJ, Kim M, Seo YH, Kim YA, Choi JY, Yong D, Jeong SH, Lee K. Increased incidence of listeriosis and clinical outcomes associated with infections. *Ann Lab Med.* Март 2018; 38 (2): 102-109.
12. S. Blanot, C. Boumaila and P. Berche. Intracerebral activity of antibiotics against *Listeria monocytogenes* during experimental rhombencephalitis. *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* 1999; 44 (4): 565–568.
13. Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal Neurology. 2012; 79: 1563-9.
14. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1267-84.
15. M. M. Koopmans, M. C. Brouwer, M. W. Bijlsma, S. Bovenkerk, W. Keijzers, A. van der Ende, D. van de Beek. *Listeria monocytogenes* Sequence Type 6 and Increased Rate of Unfavorable Outcome in Meningitis: Epidemiologic Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2013; 57 (2): 247–253. <https://doi.org/10.1093/cid/cit250>

Сведения об авторах

Поляхова Юлия Николаевна;
Врач анестезиолог детский отделения
интенсивной терапии для детей с
инфекционной патологией ЦГКБ№1
г.Донецка;
Адрес: ул. Розы Люксембург, 46, Донецк,
83000
Электронный адрес: May.Jl@mail.ru

УДК 616.8-005

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Хасуева А.У., Слепушкин В.Д.

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Россия, Владикавказ

Резюме. Представленное в статье исследование является весьма актуальным, поскольку затрагивает важную проблему, такую как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Одной из ведущих причин развития ОНМК различного генеза является нарушение осмолярности плазмы, чему и посвящено данное исследование.

Цель исследования: проанализировать роль натрия и глюкозы в патогенезе возникновения отека головного мозга у пациентов с ОНМК различного генеза. **Материалы и методы.** 78 пациентов в возрасте 45-65 лет, у которых установлен диагноз геморрагического или ишемического инсульта. Определяли уровень альдостерона, мозгового натрийуретического пептида (BNP), осмолярность плазмы крови, концентрация ионов натрия, глюкозы. Уровень сознания определяли по шкале Глазго Кома и по показателям БИС-спектрального мониторинга. Отек головного мозга оценивался по результатам МРТ-обследования.

Результаты и обсуждение. У пациентов с геморрагическим инсультом отек головного мозга связан в острейший период с гиперосмолярным синдромом вследствие гипергликемии, а к 3 суткам – за счет гипернатриемии. На 5-е сутки заболевания снижение осмолярности плазмы крови коррелировало с уровнем сознания ($r+0,69$) и с уменьшением степени отека головного мозга. У пациентов с ишемическим инсультом отек головного мозга объяснялся гипернатриемическим гиперосмолярным синдромом, который, в свою очередь, является предиктором неблагоприятного исхода.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что причиной отека головного мозга у пациентов с ОНМК геморрагического или ишемического характера является гиперосмолярный синдром.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF CEREBRAL EDEMA IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL DISORDERS OF VARIOS GENESIS

Khasueva A.U., Slepushkin V.D.

FSBEI HE «North Ossetian State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Vladikavkaz

Abstract. The research presented in the article is very relevant, since it touches on an important problem, such as acute cerebrovascular accident (ACVI). One of the leading reasons for the development of ACVA of various origins is a violation of plasma osmolarity, which is the subject of this study. Purpose of the study: to analyze the role of sodium and glucose in the pathogenesis of cerebral edema in patients with ACVA of various origins.

Materials and methods. 78 patients aged 45-65 years diagnosed with hemorrhagic or ischemic stroke. Determined the level of aldosterone, brain natriuretic peptide (BNP), osmolarity of blood plasma, concentration of sodium ions, glucose. The level of consciousness was determined by the Glasgow Coma scale and by the indicators of BIS-spectral monitoring. Cerebral edema was assessed by the results of an MRI examination.

Results and discussion. In patients with hemorrhagic stroke, cerebral edema is associated in the most acute period with hyperosmolar syndrome due to hyperglycemia, and by day

3 - due to hypernatremia. On the 5th day of the disease, the decrease in blood plasma osmolarity correlated with the level of consciousness ($r + 0.69$) and with a decrease in the degree of cerebral edema. In patients with ischemic stroke, cerebral edema was attributed to hypernatremic hyperosmolar syndrome, which, in turn, is a predictor of poor outcome. **Conclusion.** The results obtained allow us to conclude that the cause of cerebral edema in patients with stroke of hemorrhagic or ischemic nature is hyperosmolar syndrome.

Основной причиной развития коматозного состояния у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения является нарушение осмолярности плазмы крови – как в сторону повышения (гиперосмолярность), так и в сторону снижения (гипоосмолярность) [1]. В наших исследованиях было показано, что у пациентов с нарушением мозгового кровообращения геморрагического генеза развивается гиперосмолярный синдром за счет гипернатриемии [2]. Причиной нарушения обмена натрия у больных с инсультами могут быть в результате изменения секреции альдостерона и/или мозгового натрийуретического пептида [3]. Не исключено, что в ряде случаев у больных с различными видами инсульта нарушения осмолярности крови могут быть спровоцированы гипергликемией. Выяснению данных вопросов и посвящено настоящее исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать роль эндокринных изменений, натрия и глюкозы в патогенезе возникновения отека головного мозга у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения различного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 78 пациентов в возрасте 45-65 лет (50,2±3,9 лет) обоего пола (72% - женщин, 28% - мужчин), у которых установлен диагноз геморрагического инсульта (1 группа -38 пациентов) или ишемического (2 группа- 40 пациентов) инсульта. В исследование не включались пациенты с сопутствующим сахарным диабетом и с почечной патологией. В образцах крови, взятых в утренние часы в 1,3 и 5 сутки, определялись: уровень альдостерона, мозгового натрийуретического пептида (BNP), осмолярность плазмы крови, концентрация ионов натрия, глюкозы.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 10,0 (StatSoft, США). Уровень сознания определяли по шкале Ком Глазго и по показателям БИС-спектрального мониторинга. Отек головного мозга оценивался по результатам МРТ-обследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ** В обеих группах пациентов с первых по пятые сутки регистрировалась гиперосмолярность плазмы крови, значения которой постепенно убывали к 5-м суткам, хотя и не достигали референтных значений: 1 сутки – 364,6±6,2 ; 3 сутки – 342,7±4,1; 5 сутки – 318,4± 2,0 мосм/л. Величина гиперосмолярности прямо коррелировала с уровнем сознания ($r=+0,61$). В 1 сутки у пациентов первой группы основной вклад в гиперосмолярность (348,8±3,0 мосм/л) вносила гипергликемия, которая составляла 22,4±2,2 ммоль/л. Концентрация натрия в плазме крови регистрировалась на уровне 147,0±1,1 ммоль/л. Значения BNP были в пределах референтных значений, альдостерона – на 12% выше референтных величин ($P>0,05$). Уровень сознания пациентов был в пределах 4-5 баллов по шкале Ком Глазго или по показателям БИС-монитора – 10,5±1,5. На 3 сутки уровень глюкозы под влиянием, в том числе, и инсулинотерапии снижался, составляя в среднем 8,1±0,9 ммоль/л. Повышались значения концентрации ионов натрия в плазме крови, составляя 153,4±1,1 ммоль/л ($P<0,05$). Уровень альдостерона был выше на 42% от референтных значений ($P<0,05$). Концентрация BNP определялась в пределах нормальных величин. Значения осмолярности составляли 334,2±2,3 мосм/л, что объяснялось гипернатриемией за счет гиперсекреции альдостерона. Уровень сознания по шкале Глазго Кома регистрировались в пределах 7-8 баллов, по значениям БИС-мони-

тора $-19,6 \pm 2,0$. По данным МРТ исследования отмечалось уменьшение степени отека вещества головного мозга. На 5-е сутки уровень сознания регистрировался по шкале Ком Глазго в пределах 11-12 баллов, по показателям БИС-монитора — $67,5 \pm 3,1$. Данные МРТ-исследования свидетельствовали об уменьшении степени отека головного мозга. Осмолярность плазмы крови составляла $311,8 \pm 2,1$ мосм/л, что было статистически не значимо от референтных значений ($P > 0,05$). Концентрация глюкозы составляла $6,1 \pm 0,4$ ммоль/л, ионов натрия — $147,9 \pm 1,0$ ммоль/л. Уровень альдостерона снизился и был на 11% выше референтных величин ($P > 0,05$). Концентрация BNP колебалась в пределах нормальных величин. Таким образом, у пациентов с геморрагическим инсультом патогенез отека головного мозга связан в острейший период с гиперосмолярным синдромом вследствие преимущественно гипергликемии. К третьим суткам гиперосмолярность объяснялась преимущественно гипернатриемией за счет возрастания секреции альдостерона. На пятые сутки заболевания снижение осмолярности плазмы крови коррелировало с уровнем сознания ($r = 0,69$) и с показателями данных МРТ-обследования, указывающего на уменьшение степени отека головного мозга. У пациентов 2 группы (ишемический инсульт) в 1-е сутки осмолярность плазмы крови регистрировалась на уровне $362,8 \pm 5,3$ мосм/л ($P < 0,001$) и объяснялась гипернатриемией — $169,9 \pm 4,0$ ммоль/л ($P < 0,001$). Уровень глюкозы в плазме крови составлял $6,0 \pm 0,4$ ммоль/л. Концентрация альдостерона составляла 68% от нормальных значений, концентрация BNP была ниже референтных величин на 36%. Уровень сознания по шкале Ком Глазго составлял 5-6 баллов, по БИС-монитору — $11,8 \pm 1,2$. Данные МРТ обследования указывали на выраженный отек головного мозга. На 3-и сутки заболевания осмолярность плазмы крови снижается, составляя $340,2 \pm 2,0$ мосм/л ($P < 0,01$), что объясняется снижением плазменной концентрации ионов натрия до $145,8 \pm 2,1$ ммоль/л. Содержа-

ние альдостерона снижалось до 42%, а уровень BNP повышался, хотя и оставался ниже референтных значений на 22%. Уровень сознания пациентов составлял по шкале Ком Глазго 8-10 баллов, по показателям БИС-монитора — $40,5 \pm 1,2$. На 5-е сутки течения ишемического инсульта осмолярность плазмы крови у пациентов составляла $307,8 \pm 1,3$ мосм/л ($P > 0,05$). Концентрация ионов натрия в плазме крови равнялась $148,9 \pm 1,9$ ммоль/л. Содержание альдостерона в крови было увеличенным на 10%, а содержание BNP — снижено на 8% от граничных величин ($P > 0,05$). МРТ-обследование указывало на уменьшение отека головного мозга. Таким образом, полученные результаты показывают, что у пациентов с наличием ишемического инсульта отек головного мозга объяснялся гиперосмолярным синдромом, обусловленным гипернатриемией или, иначе говоря — гипернатриемическим гиперосмолярным синдромом, который является предиктором неблагоприятного исхода как у пациентов с ишемическим инсультом [В.Е. Ершов с соавт., 2017], так и у пациентов после оперативных вмешательств на головном мозге [С.А. Маркин, Парфенов, 1976; Р.Н. Ходов, В.Д. Слепушкин, 2015]. В основе патогенеза данного синдрома лежит увеличение секреции альдостерона и уменьшением секреции мозгового натрийуретического пептида (BNP).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что причиной отека головного мозга у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения геморрагического или ишемического характера является гиперосмолярный синдром. У пациентов с геморрагическим инсультом причиной повышения осмолярности в острейший период объясняется гипергликемией, тогда как у пациентов с ишемическим инсультом — гипернатриемией. Увеличение натрия плазмы крови является следствием повышения секреции альдостерона и снижения секреции мозгового натрийуретического пептида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амчеславский В.Г., Мошкин А.В., Маневич А.З., Адеев Е.В. Дискриминанта осмолярности при оценке состояния больных, требующих интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология. 1984;6: 37-41.
2. Chazueva A.U., Slepoushkin V.D. Blood plasma osmolarity changes as the reason of consciousness impairment in patients with strokes. Process Management and Scientific Developments. Birmingham, United Kingdom. Novotel Birmingham Centre. 2020: 6:127-130.
3. Ершов В.И., Айжанова А.А., Чирков А.Н., Назаров А.М., Гончар-Зайкин А.П. Клинико-прогностические аспекты нарушений водно-электролитного гомеостаза в острейшем периоде ишемического инсульта. Вестник интенсивной терапии. 2017; 4: 53-57.
4. Маркин С.А., Парфенов А.Л. Гиперосмолярная кома как причина тяжелых состояний у нейрохирургических больных. Тезисы докладов II Всесоюзного съезда нейрохирургов. М.; 1976:595-596.
5. Ходов Р.Н., Слепушкин В.Д. Мозговой натрийуретический пептид как вероятный фактор оценки прогноза в послеоперационном периоде у пациентов с острой травмой головного мозга. Новое в хирургии, анестезиологии и реаниматологии: материалы международной научно-практической конференции. 2015. Цхинвал; 2015: 121-122.

REFERENCES

1. Amcheslavskij V.G., Moshkin A.V., Manevich A.Z., Adeev E.V. Diskriminanta osmoljarnosti pri ocenke sostojanija bol'nyh, trebujushih intensivnoj terapii [The discriminant of osmolarity in assessing the condition of patients requiring intensive care]. Anesteziologija i reanimatologija. 1984;6: 37-41 (in Russian).
2. Chazueva A.U., Slepoushkin V.D. Blood plasma osmolarity changes as the reason of consciousness impairment in patients with strokes. Process Management and Scientific Developments. Birmingham, United Kingdom. Novotel Birmingham Centre. 2020: 6:127-130.
3. Ershov V.I., Ajzhanova A.A., Chirkov A.N., Nazarov A.M., Gonchar-Zajkin A.P. Kliniko-prognosticheskie aspekty narushenij vodno-jelektrolitnogo gomeostaza v ostrejsšem periode ishemicheskogo insul'ta [Clinical and prognostic aspects of violations of water-electrolyte homeostasis in the acute period of ischemic stroke]. Vestnik intensivnoj terapii. 2017; 4: 53-57 (in Russian).
4. Markin S.A., Parfenov A.L. Giperosmoljarnaja koma kak prichina tjazhelyh sostojanij u nejrohrurgicheskix bol'nyh [Hyperosmolar coma as a cause of severe conditions in neurosurgical patients]. Tezisy dokladov II Vsesojuznogo s#ezda nejrohrurgov [Abstracts of the II All-Union Congress of Neurosurgeons]. M.; 1976:595-596 (in Russian).
5. Hodov R.N., Slepushkin V.D. Mozgovoj natrijureticheskij peptid kak verojatnyj faktor ocenki prognoza v posleoperacionnom periode u pacientov s ostroj travmoj golovnogogo mozga [Brain natriuretic peptide as a probable factor in assessing the prognosis in the postoperative period in patients with acute brain injury]. Novoe v hirurgii, anesteziologii i reanimatologii: materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii [New in surgery, anesthesiology and resuscitation: materials of the international scientific and practical conference]. 2015. Tskhinval; 2015: 121-122 (in Russian).

Сведения об авторах

Хасуева Альбина Умаровна;
Аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ;
Адрес: 362019 Республика Северная Осетия-Алания, г.Владикавказ, ул.Пушкинская, 40
Электронный адрес: bumerang703@mail.ru

Слепушкин Виталий Дмитриевич;
Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ;
Доктор медицинских наук;
Заслуженный деятель науки РФ, профессор;
Адрес: 362019 Республика Северная Осетия-Алания, г.Владикавказ, ул.Пушкинская, 40
Электронный адрес: sogma@minzdrav.alania.gov.ru