

## ИНФУЗИОННЫЕ АНТИГИПОКСАНТЫ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ

Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### Infusion Antihypoxants in Children with Critical Conditions

Yu. S. Aleksandrovich, K. V. Pshenisnov

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Гипоксия и повреждение митохондрий является ключевым звеном патогенеза и танатогенеза при критическом состоянии, что свидетельствует о необходимости ее профилактики и максимально быстрого устранения. *Цель исследования* — провести анализ эффективности и безопасности применения инфузионных антигипоксантов у детей в критическом состоянии на основании результатов научных исследований. *Материалы и методы.* В анализ включены доступные исследования, посвященные инфузионной терапии у детей и работы по использованию инфузионных антигипоксантов у взрослых за период с 2005 по 2013 г. Поиск проводили в медицинских базах PubMed и Cochrane Library при наличии свободного доступа к публикации. *Результаты исследования.* В анализ было включено 70 исследований. Представлена патофизиология и патобиохимия гипоксии критических состояний у детей, детально рассмотрены современные принципы ее коррекции путем инфузионной терапии. Особое внимание уделено анализу исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности растворов янтарной кислоты у детей. Продемонстрированы основные показания и противопоказания для их использования. *Заключение.* Применение инфузионных антигипоксантов у детей на основе субстратов цикла Кребса (малат, сукцинат) является эффективной и перспективной методикой интенсивной терапии и коррекции гипоксии критических состояний, как у взрослых, так и у детей. Учитывая, что работы по применению инфузионных антигипоксантов у детей в настоящее время немногочисленны, необходимо проведение дальнейших исследований. *Ключевые слова:* инфузионная терапия, дети, антигипоксанты, сукцинат, янтарная кислота.

Hypoxia and mitochondrial damage are a key component of the pathogenesis and tanatogenesis of a critical condition, suggesting the need for its prevention and maximally rapid elimination. *Objective:* to analyze the efficacy and safety of infusion antihypoxants used in critically ill children from the results of researches. *Materials and methods.* Available investigations dealing with infusion therapy in children and papers on the use of infusion antihypoxants in adults in 2005 to 2013 were sought in the medical databases PubMed and Cochrane Library with their free availability and analyzed. *Results.* The analysis included 70 trials. The pathophysiology and pathobiochemistry of hypoxia in critically ill children are given; the current principles of its correction by infusion therapy are considered in detail. Particular emphasis is placed on trials evaluating the efficacy and safety of succinic acid solutions in children. Main indications for and contraindications to their use are demonstrated. *Conclusion.* The use of Krebs cycle substrate-based infusion antihypoxants (malate, succinate) is an effective and promising procedure for the intensive therapy and correction of hypoxia in both adults and children with critical conditions. Considering the fact that papers on the use of infusion antihypoxants in children are scanty, there is a need for further investigations. *Key words:* infusion therapy, children, antihypoxants, succinate, succinic acid.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-3-59-74

Критические состояния являются основной причиной неблагоприятных и летальных исходов многих заболеваний детского возраста, среди которых основными являются нейроинфекции, травматические поражения центральной нервной системы, отравления, острые хирургические заболевания органов брюшной полости и сепсис [1–6].

Ежегодно в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии нуждаются более 230 000 детей.

Critical illness is a the major cause of unfavorable outcomes and deaths in all children's diseases. The latter include neuroinfections, traumatic damages of the central nervous system, poisonings, acute surgical abdominal disorders and sepsis [1–6].

Annually more than 230 000 children require treatment in intensive care and reanimation units representing more than 6% of all children admitted to hospitals. Moreover, children under the age of 1 year require the hos-

Адрес для корреспонденции:

Александрович Юрий Станиславович  
E-mail: Jalex1963@mail.ru

Correspondence to:

Aleksandrovich Yuriy Stanislavovich  
E-mail: Jalex1963@mail.ru

Это составляет более 6% от всех детей, поступивших в стационары, при этом дети в возрасте до года нуждаются в госпитализации в ОРИТ в 10–25 раз чаще по сравнению с пациентами других возрастных групп, что свидетельствует о необходимости постоянного повышения качества оказания реанимационной помощи детям с использованием всех возможных ресурсов [6].

Критическое состояние — это крайняя степень любой, в том числе ятрогенной патологии, при которой требуется искусственное замещение или поддержка жизненно важных функций организма в связи с выраженными нарушениями механизмов ауторегуляции [7–10].

Основным ключевым звеном патогенеза любого критического состояния является гипоксемия и гипоксия, степень выраженности которых и определяют исход заболевания, независимо от природы первичного повреждающего фактора [1–5, 9–11].

Гипоксия имеет место практически при любом критическом состоянии, причем это характерно как для начальных стадий патологического процесса, так и для его терминальной фазы. Гипоксия является обязательным условием гибели клетки и организма человека в целом [8, 9, 12–14].

Значение острой гипоксии для повреждения клетки усиливается и тем фактором, что, независимо от ее вида (гипоксическая, дыхательная, гемическая и др.), при длительном существовании она рано или поздно перейдет в тканевую, что приведет к системным нарушениям доставки и потребления кислорода и гибели организма [7, 12–15].

В клинической практике наиболее частой причиной развития гипоксии являются заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, лежащие в основе дыхательной и циркуляторной гипоксии [3, 5, 16].

Если в основе дыхательной гипоксии лежит недостаточное поступление кислорода извне и нарушения его диффузии на уровне альвеоло-капиллярного барьера, то основанием развития циркуляторной гипоксии являются нарушения перфузии в системе микроциркуляции, основными из которых являются ишемия и стаз [7, 12, 15, 16]. В основе гибели клетки, на фоне длительно сохраняющейся гипоксии, лежит дисфункция митохондрий. На начальном этапе, при гипоксии любого генеза в митохондриях уменьшается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования. Это приводит к значительному снижению запасов аденозинтрифосфорной кислоты и увеличению концентрации аденозиндин- и монофосфата, что и лежит в основе снижения функциональных возможностей клетки.

Уменьшение коэффициента АТФ/АДФ + АМФ приводит к активации фермента фосфофруктокиназы, что способствует увеличению скорости реакций анаэробного гликолиза.

На данном этапе происходит адаптация клетки к гипоксии и энергетический баланс стабилизируется, однако это сопровождается истощением запасов гликогена и увеличением концентрации лактата в клетке.

пигитализации к ICRU 10–25 раз чаще в сравнении с пациентами других возрастных групп. Это указывает на необходимость постоянного улучшения качества оказания реанимационной помощи детям с использованием всех возможных ресурсов [6].

Критическое состояние — это крайняя степень любой патологии (включая ятрогенную), которая требует замены или искусственной поддержки жизненно важных функций организма из-за выраженных нарушений механизмов ауторегуляции [7–10].

Основными звеньями патогенеза критического состояния являются гипоксемия и гипоксия. Степень тяжести состояния определяет исход заболевания независимо от природы первичного повреждающего фактора [1–5, 9–11].

Гипоксия встречается почти при любом критическом состоянии. Это верно как для начальных стадий патологического процесса, так и для его терминальной фазы. Гипоксия является обязательным условием гибели клетки и организма человека в целом [8, 9, 12–14].

Гипоксия имеет место практически при любом критическом состоянии, причем это характерно как для начальных стадий патологического процесса, так и для его терминальной фазы. Гипоксия является обязательным условием гибели клетки и организма человека в целом [8, 9, 12–14].

Значение острой гипоксии для повреждения клетки усиливается и тем фактором, что, независимо от ее вида (гипоксическая, дыхательная, гемическая и др.), при длительном существовании она рано или поздно перейдет в тканевую, что приведет к системным нарушениям доставки и потребления кислорода и гибели организма [7, 12–15].

В клинической практике наиболее частой причиной развития гипоксии являются заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, лежащие в основе дыхательной и циркуляторной гипоксии [3, 5, 16].

Если в основе дыхательной гипоксии лежит недостаточное поступление кислорода извне и нарушения его диффузии на уровне альвеоло-капиллярного барьера, то основанием развития циркуляторной гипоксии являются нарушения перфузии в системе микроциркуляции, основными из которых являются ишемия и стаз [7, 12, 15, 16]. В основе гибели клетки, на фоне длительно сохраняющейся гипоксии, лежит дисфункция митохондрий. На начальном этапе, при гипоксии любого генеза в митохондриях уменьшается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования. Это приводит к значительному снижению запасов аденозинтрифосфорной кислоты и увеличению концентрации аденозиндин- и монофосфата, что и лежит в основе снижения функциональных возможностей клетки.

Уменьшение коэффициента АТФ/АДФ/АМФ приводит к активации фермента фосфофруктокиназы, что способствует увеличению скорости реакций анаэробного гликолиза.

На данном этапе происходит адаптация клетки к гипоксии и энергетический баланс стабилизируется, однако это сопровождается истощением запасов гликогена и увеличением концентрации лактата в клетке.

Лактат и фосфаты накапливаются в цитоплазме и крови, что приводит к системному и внутриклеточному лактацидозу. При аэробных условиях лактат может быть полностью окислен, но при анаэробном метаболизме лактацидоз становится причиной гибели клетки, так как усиливает прогрессирование кислотоза. С одной стороны, кислотоза является защитной реакцией, так как снижает алкалоз, что приводит к стабилизации мембран. С другой стороны, кислотоза вызывает денатурацию белков, приводя к дистрофии гранул, что является первичной морфологической манифестацией острой гипоксии.

Накопление лактата и фосфатов в цитоплазме клетки и крови приводит к тому, что возникает внутриклеточный и системный лактат-ацидоз. В аэробных условиях лактат может быть окислен до конца, однако в условиях анаэробного метаболизма лактат-ацидоз становится причиной гибели клетки, обусловленной прогрессирующим ацидозом.

С одной стороны, ацидоз является защитной реакцией, так как приводит к стабилизации клеточных мембран, а с другой — может стать причиной денатурации некоторых белков и зернистой дистрофии, которая является первичным морфологическим проявлением острой гипоксии.

Кроме этого, одним из негативных последствий внутриклеточного лактат-ацидоза является угнетение одного из основных ферментов гликолиза — фосфофруктокиназы (ФФК), что, в свою очередь, приводит к усугублению уже имеющегося дефицита энергии и замыкает порочный круг энергодефицита.

Одним из ключевых факторов патогенеза энергодефицита клетки, возникающего на фоне острой гипоксии, является угнетение деятельности градиент-создающих систем клетки, основной из которых является натрий-калиевый насос.

Следствием угнетения функции натрий-калиевого насоса является гипокалигемия, гиперкалиемия и уменьшение потенциала покоя клетки. В результате уменьшения потенциала покоя положительный поверхностный заряд, свойственный нормальным клеткам, уменьшается и даже может меняться на отрицательный. Приобретая отрицательный поверхностный заряд, многие клетки становятся менее устойчивыми к агрегации и адгезии, что может стать причиной таких типовых патологических процессов, как сладж эритроцитов и формирование белых тромбов, лежащих в основе нарушений тканевой перфузии и тканевой гипоксии [17, 18].

Кроме этого, частичная утрата потенциала покоя лежит в основе снижения возбудимости клеток и нарушений межклеточных контактов, что отмечается уже на поздних стадиях гипоксии. Клиническим примером описанных патологических процессов является угнетение функций центральной нервной системы и кома у новорожденных, развившаяся на фоне перенесенной асфиксии в родах тяжелой степени [19–21].

Угнетение функции калий-натриевого насоса является причиной увеличения концентрации натрия внутри клетки, что приводит к их гипергидратации и набуханию. Морфологическим проявлением гипоксии на этой стадии является «мутное набухание», а при дальнейшем прогрессировании патологического процесса — «баллонная дистрофия» [12, 15, 16].

Вышеизложенные механизмы повреждения клетки, а именно — внутриклеточная гипергидратация, являются обратимой стадией некробиоза, когда целенаправленная интенсивная терапия может предотвратить глубокое повреждение клеточных структур и угнетение функциональной активности клетки.

Одним из повреждающих факторов острой и длительно сохраняющейся гипоксии является увеличение

One of the negative consequences of intracellular lactic acidosis is an inhibition of one of the main glycolysis enzymes — phosphofruktokinase (PFK), which in its turn leads to further increase of already existing energy deficit. Thus one is facing up to the vicious circle of the energy crisis.

One of the key factors in the pathogenesis of cell energy deficiency is the inhibition of gradient-generating cell systems activity. The main molecular mechanisms involves the sodium-potassium pump.

As a result of the inhibition of the sodium-potassium pump concentration of potassium in cells is decreasing whereas in blood hyperkalemia is defined that results in decreased resting potential of the cells. While decreasing the resting potential of the cell the normally positive cell surface charge decreases and may even be changed to negative. Because of acquiring a negative surface charge many cells become less resistant to aggregation and adhesion, which may cause such typical pathological processes as sludge of red blood cells and the formation of white blood clots. These processes underlie tissue perfusion disorders and tissue hypoxia [17, 18].

In addition to that a partial loss of the resting potential is the basis of reduction of cell excitability and abnormalities within the intercellular contacts, which could be observed lately in hypoxia. A central nervous system depression of different degrees in newborns after severe labor asphyxia may serve as a clinical example of the described pathological processes [19–21].

Inhibition of the sodium-potassium pump function causes an increase in intracellular sodium concentration. This causes cell hyperhydration and swelling. Morphological manifestation of hypoxia at this stage is «cloudy swelling». And with further progression of the pathological process the «ballooning degeneration» appears [12, 15, 16].

The described mechanism of cell damage, namely intracellular hyperhydration, represents a reversible stage of necrobiosis. At this point a targeted intensive therapy can prevent cell damage and inhibition of cellular functions.

One of the damaging factors in acute and long-lasting hypoxia is an increase of intracellular concentration of ionized calcium [7, 12, 13, 16, 22, 23]. Calcium is not just an electrolyte but represents a powerful second messenger, the excess of which is highly toxic to the cells. The normal intracellular concentration of calcium cations is maintained at a constant level due to the mechanisms of cytoplasmic calcium inactivation (ATP-dependent calcium pump, sodium-calcium exchange mechanism). These mechanisms quickly stabilize the cation concentration inside the cell removing it from the cytosol and sequestering it in calcisomes and mitochondria [23].

The initial increased intracellular calcium concentration is caused by a deficiency of energy for the calcium-magnesium pump. Since the hypoxia progresses calcium enters the cell not only through the calcium channels of the outer membrane, but also from intracellular reservoirs and through the damaged cell membrane; these events lead to significant increase of calcium concentration [7, 12, 15, 16, 23].

## Guidelines for the practitioner

концентрации ионизированного внутриклеточного кальция [7, 12, 13, 16, 22, 23].

Кальций в данном случае выступает не просто как электролит, а как мощный вторичный мессенджер, избыток которого крайне токсичен для клетки. В норме концентрация ионизированного кальция внутри клетки поддерживается на постоянном уровне за счет мощных механизмов инактивации цитоплазматического кальция (АТФ-зависимый кальциевый насос, натрий-кальциевый обменный механизм), которые быстро стабилизируют концентрацию этого катиона внутри клетки, удаляя его из цитозоля, связывая и секвестрируя его в кальцисомах и митохондриях [23].

Увеличение концентрации внутри клетки вначале обусловлено дефицитом энергии для работы кальций-магниевого насоса, однако затем, при углублении гипоксии, кальций попадает в клетку не только через входные кальциевые каналы наружной мембраны, но и из его внутриклеточных резервуаров, а также через поврежденные клеточные мембраны, что и приводит к критическому нарастанию его концентрации [7, 12, 15, 16, 23].

Избыток кальция активирует ядерные эндонуклеазы, фрагментирующие дезоксирибонуклеиновую кислоту, что является ключевым звеном необратимого повреждения клетки как при насильственной, так и при ее естественной гибели. Кроме этого, избыток кальция приводит к угнетению синтеза аденозинтрифосфата и активации процессов свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов и белков [7, 12, 15, 16, 23–25].

При необратимом повреждении клетки митохондрии захватывают значительные количества кальция, что приводит к инактивации их ферментов, денатурации белков и стойкой утрате способности к продукции АТФ даже при адекватном поступлении кислорода извне и восстановлении нормального кровотока, что делает эту стадию некролиза практически необратимой [7, 12, 15, 16].

Таким образом, дефицит энергии, внутриклеточный лактат-ацидоз, дисбаланс электролитного состава и увеличение концентрации ионизированного кальция внутри клетки являются ключевыми звеньями клеточной гибели на фоне острой гипоксии [14, 25].

Завершая обсуждение повреждающих механизмов гипоксии, следует подчеркнуть, что она оказывает негативное воздействие не только на клетку, но и на весь организм в целом, являясь ключевым звеном патогенеза синдрома полиорганной дисфункции или недостаточности как у детей, так и у взрослых, порождая дисбаланс механизмов ауторегуляции и вызывая расстройство кровообращения, гемостаза, инициацию апоптоза, прогрессирование органной дисфункции и развитие иммунодефицита [7–10, 26, 27].

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что основной задачей врача анестезиолога-реаниматолога, оказывающего помощь пациенту в критическом состоянии, является предотвращение или максимально быстрое устранение проявлений гипоксемии и гипоксии [28–31].

Основными методами коррекции гипоксемии и устранения гипоксии являются респираторная под-

Excess of calcium cations activate the nuclear endonucleases that fragments the DNA. This is a key element for irreversible cell damage in both violent and natural cell deaths. Besides, an excess of calcium leads to inhibition of the adenosine triphosphate synthesis and activation of free radical oxidation and peroxidation of lipids and proteins [7, 12, 15, 16, 23–25].

When irreversible damage to a cell occurs, mitochondria capture significant amounts of calcium resulting in inactivation of its enzymes, denaturation of proteins and persistent loss of ability to produce ATP, even when an adequate supply of oxygen from the outside is provided and a normal blood flow is reestablished. This stage of necrobiosis is considered as an irreversible one [7, 12, 15, 16].

Thus, the energy deficit, intracellular lactic acidosis, electrolyte imbalance and increasing concentration of ionized calcium inside the cell are the key elements of the cell death because of acute hypoxia [14, 25].

Concluding the discussion of the hypoxia damaging mechanisms, it should be emphasized that it has a negative impact on a whole body. Hypoxia is the main inducer of pathogenesis of multiple organ dysfunction or failure syndrome in children and adults. It creates imbalance of autoregulation mechanisms and causes circulatory disorders, hemostasis, apoptosis initiation, progression, organ dysfunction and development of immunodeficiency [7–10, 26, 27].

Proceeding from the above, it can be argued that the main task of an anesthesiologist-resuscitator assisting a patient in critical illness is to prevent manifestations of hypoxemia and hypoxia or to eliminate them as quickly as possible [28–31].

The main methods of hypoxemia correction and hypoxia elimination include respiratory support (oxygen therapy, mechanical ventilation), infusion therapy, blood transfusion and catecholamine support. It should be mentioned that all of these strategies of intensive care should be applied comprehensively; otherwise, the effect would be minimal or not achieved at all [3–5, 7, 26, 29].

This is due to the fact that an adequate supply of oxygen from the outside does not mean that it is adequately transported through the body and is adequately accepted by tissues and cells. This is evidenced in the well known words of Robert Macintosh, the one of the founders of modern anesthesiology: «There is enough oxygen in God's fair air: we should only manage to bring it to the patient.»

Thus, the main goal of any treatment of patients with critical illness is not only to provide an adequate supply of oxygen, but also to ensure its transportation to cells throughout the body, as well as to maintain optimal conditions for its utilization.

As stated above, any hypoxia regardless its cause is always accompanied by mitochondrial respiratory chain damage and severe energy crisis. Even if the amount of the inhaled oxygen is sufficient, a cell is not able to consume and utilize it. This is why it is necessary to introduce additional energy substrates capable to restore the functioning of the mitochondrial respiratory chain and support the vital activity of the whole cell [7, 12, 15, 16, 24, 25, 31, 32].

держка (кислородотерапия, искусственная вентиляция легких), инфузионная терапия, катехоламиновая поддержка и гемотранфузия, при этом следует отметить, что все указанные стратегии интенсивной терапии должны применяться комплексно, поскольку в противном случае эффект терапии будет минимальным или вообще не будет достигнут [3–5, 7, 26, 29].

Это связано с тем, что достаточное поступление кислорода извне еще отнюдь не означает его адекватного транспорта на системном уровне и адекватного потребления на уровне тканей и клеток. Об этом свидетельствует и широко известное изречение одного из основоположников современной анестезиологии Роберта Макинтоша: «В добром Божьем воздухе достаточно кислорода: надо только суметь довести его до больного».

Таким образом, главная задача терапии любого критического состояния — это не только обеспечение адекватного поступления кислорода, но и его транспорта к клеткам, а также поддержание оптимальных условий для его утилизации.

Как уже говорилось выше, любая гипоксия, независимо от причины ее возникновения, сопровождается повреждением дыхательной цепи митохондрий и выраженным энергодефицитом, поэтому даже при достаточном поступлении кислорода клетка не способна его использовать, что свидетельствует о необходимости введения дополнительных энергетических субстратов, способных восстановить функционирование дыхательной цепи митохондрий и поддержать жизнедеятельность клетки в целом [7, 12, 15, 16, 24, 25, 31, 32].

Именно поэтому в последние годы было создано достаточно большое количество препаратов для инфузии, обладающих цитопротекторным действием, на которых мы и остановимся более подробно [33, 34].

Основным действующим веществом всех инфузионных растворов, обладающих цитопротекторным и антигипоксическим эффектом, являются субстраты цикла Кребса (фумарат или сукцинат), обеспечивающие перенос протонов на цитохромы дыхательной цепи клетки [34].

Одним из первых в клинической практике появился «Мафусол», содержащий фумаровую кислоту. Основным показанием для назначения «Мафусола» являются гиповolemия, гипоксия различного генеза, интоксикация, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу.

В то же время, одним из существенных недостатков этого раствора, не позволяющим его использовать у детей, является высокая концентрация натрия (280 ммоль/л) и гиперосмолярность (410 мОсм/л), что может сопровождаться рядом побочных и негативных эффектов, обусловленных гипернатриемией.

Следует отметить, что о необходимости сбалансированности натрия и других электролитов говорил еще М. С. Маслов в 1928 году. В частности, в своей монографии «Основы учения о ребенке и особенностях его заболеваний» он пишет: «Наиболее существенным для организма является не простое присутствие определенных количеств минеральных солей, а правильный минераль-

That is why in recent years a plenty of new pharmaceuticals for infusion with cytoprotective effects have been suggested. Now we shall discuss them in details [33, 34].

The main active ingredient of all solutions for infusions with cytoprotective and antihypoxic effect are the substrates of the Krebs cycle (fumarate or succinate), which provide proton transfer to the cytochromes of the respiratory chain in cells [34].

One of the first solutions to appear in clinical practice was «Mafusol», a drug which contains fumaric acid. The main indications for «Mafusol» are hypovolemia, hypoxia of different genesis, intoxication, acute ischemic stroke.

At the same time one of the significant disadvantages of this solution is a high concentration of sodium (280 mmol/l) and hyperosmolarity (410 mOsm /l). This prevents it from using in children because it may be accompanied by a number of side effects and adverse effects caused by hypernatremia.

It should also be mentioned that the necessity of balancing the sodium and other electrolytes was discussed by Maslov M. S. far back in 1928. In particular, in his book «Foundations of the studying of the child and the specifics of his illness» he wrote: «The most important for the body is not a mere presence of certain amounts of mineral salts but the correct mineral proportion, the balance of ions. In the body there is no permanent ionic equilibrium set for ever. As transmineralisation occurs the tissue reactivity changes. And vice versa, when the organism's excitability changes, the body acts toward the establishing a new equilibrium» [35].

In one of the studies devoted to the peculiarities of infusion therapy of severe traumatic brain injury the authors concluded that the optimal solutions to be employed in children are balanced infusions [36].

The study included 42 patients with severe traumatic brain injury. Nineteen of them (95%) were included in the first group, where only 0.9% sodium chloride solution was used and 13 patients (65%) got into the second group and were administered a balanced solution. In order to evaluate the efficacy and safety of infusion therapy, a presence of hyperchloraemic metabolic acidosis was estimated. The latter was less evident in patients for whom the balanced electrolyte solution was prescribed. The difference was statistically significant compared to the first group. There were no significant adverse effects on the intracranial pressure regardless of the type of solution, as there were no significant differences found between groups. There was also an absence of significant differences in the frequency of deaths between the two groups.

Currently the most commonly used antihypoxant infusion is «Sterofundin». The latter represents a balanced electrolyte solution with malate as an antihypoxant component [34].

In a paper by Gorbatyh S. V. et al. (2010) the positive effects of «Sterofundin isotonic» was demonstrated as a component of a complex intensive care of patients with central nervous system disorders. In particular, it was shown that the use of this solution contributes to the nor-

## Guidelines for the practitioner

ный состав, равновесие ионов. В организме нет постоянного, раз навсегда установленного ионного равновесия; подобно тому, как вместе с трансминерализацией наступает изменение реактивной способности тканей, так и наоборот, при изменении раздражимости организм старается установить новое свое равновесие» [35].

В одной из последних работ, посвященных особенностям инфузионной терапии при тяжелой черепно-мозговой травме, авторы также приходят к заключению, что оптимальными растворами для применения у детей являются сбалансированные инфузионные среды [36].

В исследование было включено сорок два пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой, из которых девятнадцать (95%) вошли в первую группу, где использовался только 0,9% раствор хлорида натрия и тринадцать (65%) — во вторую, где применялся сбалансированный раствор. С целью оценки эффективности и безопасности инфузионной терапии оценивалось наличие гиперхлоремического метаболического ацидоза, который был менее выражен в группе пациентов, где использовался сбалансированный электролитный раствор, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями первой группы. Существенных негативных эффектов на показатели внутричерепного давления, независимо от типа используемого раствора, выявлено не было, о чем свидетельствует отсутствие значимых различий между группами. Значимые различия по частоте летальных исходов также отсутствовали.

В настоящее время с целью коррекции гиповолемии и острой гипоксии наиболее широко используют такой инфузионный антигипоксикант, как «Стерофундин». «Стерофундин» является сбалансированным электролитным раствором, в состав которого в качестве антигипоксиканта входит малат. В работе Горбатов С. В. и соавт. (2010) были продемонстрированы положительные эффекты «Стерофундина изотонического» в комплексной интенсивной терапии пациентов с заболеваниями центральной нервной системы. В частности, было отмечено, что использование этого раствора способствует нормализации электролитного состава плазмы крови и сокращению времени на приготовление лекарственных инфузионных сред на основе различных препаратов [37]. Единственным недостатком этого раствора является высокая концентрация ионов хлора, что также может усугубить уже имеющийся метаболический ацидоз, который характерен практически для любого критического состояния, особенно если учесть, что большинство кристаллоидных растворов, по уровню pH являются кислыми (табл. 1).

В настоящее время в ряде работ было показано, что массивная инфузия кристаллоидных растворов может стать причиной тяжелого гиперхлоремического ацидоза, что особенно следует учитывать в педиатрической практике, поскольку резервы бикарбонатной буферной системы у детей крайне ограничены [38–41].

В работе Shaw A.D. et al. (2012), в которой оценивалась частота развития различных осложнений на фо-

malization of the electrolyte balance of the blood plasma and to the reduction of time needed for preparing medicinal infusion solutions based on different drugs [37].

The only disadvantage of this solution is the high concentration of chloride ions, which can also increase the already existing metabolic acidosis. This is typical for any critical condition, especially if you bear in mind that most of crystalloid solutions have acidic pH level (Table 1).

By nova days it has been shown in a number of studies that a massive infusion of crystalloid solutions may cause severe hyperchloremic acidosis. This should be taken into consideration, especially in pediatric practice, since reservoirs of the bicarbonate buffer system in children are very limited [38–41].

Thus, Shaw A.D. et al. (2012) estimated the frequency of various complications occurrence while infusions of 0.9% sodium chloride and balanced solutions containing calcium ions were administered. They showed that the mortality rate in patients for whom only 0.9% sodium chloride was used, was 5.6% that was significantly higher than the mortality in the second group of patients administered with a balanced electrolyte solution (2.9%). The differences found between the two groups were statistically significant [40].

Furthermore, one or more serious complications were observed in patients for whom the «physiological» sodium chloride was used (33,7 vs 23%;  $p < 0.001$ ). Post-surgery nosocomial infection ( $p = 0.006$ ), development of acute renal failure requiring renal replacement therapy ( $p < 0.001$ ), lack of electrolytes ( $p = 0.046$ ) and necessity of acidosis correction ( $p = 0.02$ ) were also more common in the group of patients administered with 0.9% sodium chloride solution.

According to these results the authors concluded that administration of balanced crystalloid solutions containing calcium solutions were beneficial for patients undergoing major surgery and significantly reduced the mortality.

In some cases infusion of calcium-containing solutions resulted in undesirable effects and provoked further calcium reperfusion paradox. Besides, in most cases patients undergoing large surgical procedures received antibacterial therapy of which the ceftriaxone was prescribed most commonly. However, the latter was not compatible with infusion fluids containing calcium. Adding ceftriaxone to these solutions may result in formation of precipitates of ceftriaxone calcium salts, which can cause kidney damage and renal failure.

One of the modern infusion antihypoxants is «Polyoxifumarin». However, its use is also limited in pediatric patients because of its hyperosmolarity (410 mOsm/l) and imbalance. It should also be mentioned that the main active substance in «Polyoxifumarin» is polyethylene glycol which is a synthetic colloid and might be a point of concern mostly in adult patients with critical illness [42–48].

Studies employing the «Polyoxifumarin» infusion in pediatric patient were rare and in a limited number of patients [43, 48].

In particular, in a study performed by Selivanov E. A. et al. (2010) «Polyoxifumarin» was demonstrated to be

### Характеристика pH кристаллоидных растворов. Crystalloid solution pH level.

Solution	pH
Blood plasma	7,35–7,45
0,9% Sodium Chloride	6,0
Ringer's solution	6,0
Sterofundin isotonic	4,6–5,4
Sterofundin G5	3,0–5,0
Reamberin	6,0–8,0

**Примечание.** Solution – раствор; Blood plasma – плазма крови; Sodium Chloride – раствор хлорида натрия; Ringer's solution – раствор Рингера; Sterofundin isotonic – стерофундин изотонический; Sterofundin – стерофундин; Reamberin – реамберин.

не инфузии 0,9% раствора натрия хлорида и сбалансированного раствора, содержащего ионы кальция, было продемонстрировано, что летальность в группе пациентов, где использовался только 0,9% раствор хлорида натрия, составила 5,6%, что было существенно выше показателей второй группы пациентов, где применялся сбалансированный электролитный раствор (2,9%). Выявленные различия между группами явились статистически значимыми [40].

Кроме этого, необходимо отметить, что одно из более серьезных осложнений отмечались в группе пациентов, где использовался «физиологический» раствор хлорида натрия 33,7 vs 23%;  $p < 0,001$ ).

Присоединение послеоперационной нозокомиальной инфекции ( $p = 0,006$ ), развитие острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии ( $p < 0,001$ ), дефицит электролитов ( $p = 0,046$ ) и необходимость в коррекции ацидоза ( $p = 0,02$ ) также чаще отмечалась в группе, где использовался 0,9% раствор хлорида натрия.

На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что использование сбалансированных кристаллоидных растворов, содержащих растворы кальция, обладает положительным эффектом у пациентов, нуждающихся в обширных хирургических вмешательствах, и приводит к существенному снижению летальности.

В то же время нельзя не отметить, что в ряде случаев использование кальций-содержащих растворов может сопровождаться нежелательными эффектами и спровоцировать усугубление кальциевого реперфузионного парадокса. Кроме этого, следует отметить, что в большинстве случаев всем пациентам с обширными хирургическими вмешательствами проводится антибактериальная терапия, причем чаще всего используется цефтриаксон, который несовместим с инфузионными средами, содержащими кальций. Разведение цефтриаксона этими растворами может сопровождаться образованием преципитатов кальциевых солей цефтриаксона, что может стать причиной поражения почек и развития почечной недостаточности.

Одним из современных инфузионных антигипоксантов является и полиоксифумарин, однако его использование также ограничено в педиатрической практике в силу его гиперосмолярности (410 мОсм/л) и несбалансированности. Также следует отметить, что основным

helpful for resolving the hypovolemia in children, normalization of the acid-base balance and electrolyte balance with no side-effects [43].

The study included 40 pediatric patients requiring elective surgery that caused blood loss so that colloidal solutions had to be used. The studied group of patients included children aged from 1.5 to 16 years, the volume of blood loss was  $12 \pm 1,5$  ml/kg of body weight. The average volume of infusions was  $11 \pm 0,9$  ml/kg of body weight and varied from 4 ml/kg to about 20 ml/kg. Based on these results it was concluded that «Polyoxifumarin» has a hemodynamic effect, comparable to other colloid solutions based on gelatins and hydroxyethylstarches.

Similar results were obtained in the study performed by Lekmanova A. U. et al. (2010) where «Polyoxifumarin» was used for infusion therapy in infants with severe thermal injury [48].

A number of experimental studies with the aim to evaluate the efficiency of polyethylene glycol also demonstrated its positive effects [49, 50].

In particular, it was shown that polyethylene glycol conjugated to human serum albumin (HSA-PEG) has a beneficial effect on cardiac function compared to usually used colloidal plasma substitutes. Besides, the improvement of the heart function due to increasing blood volume because of the PEG-HSA helped maintaining and recovering homeostasis, improving survival prognosis, functional recovering and a significant decrease of a blood loss. Thus, it allowed doctors to reduce the expected blood deficiency and significantly decrease the rate of complications and mortality.

At the same time while using the synthetic colloids, we should not forget about the sad historical experience of administering synthetic colloids based on polyvinylpyrrolidone, the first of which was «Periston».

«Periston» was synthesized by a well-known German chemist Walter Reppe in 1939 on the basis of formaldehyde and acetylene. The derived polymer had a molecular weight of 20–35 kDa and had quite a big number of free polar groups, which allowed it to retain water inside the vessels. Similar solutions have been derived in many countries, but as soon as it started being used in clinical practice, immediately a significant adverse effects of the drug came to light, which led to the renunciation of its administration.

One of the most serious side effects of solutions based on polyvinylpyrrolidone is their ability to accumu-

## Guidelines for the practitioner

действующим веществом полиоксифумарина является полиэтиленгликоль — синтетический коллоид, применение которого в педиатрической практике в настоящее время требует проведения дальнейших исследований, хотя в ряде работ и были показаны его положительные эффекты, но в большей степени это касается взрослых пациентов в критическом состоянии [42–48].

Работы, посвященные использованию «Полиоксифумарина» у детей, единичны и носят предварительный характер [43–48].

В частности, в исследовании, выполненном Селивановым Е. А. соавт., было продемонстрировано, что использование «Полиоксифумарина» приводит к устранению гиповолемии у детей, способствует нормализации показателей кислотно-основного состояния и электролитного баланса и не сопровождается побочными эффектами [43].

В исследование было включено 40 пациентов детского возраста, нуждающихся в плановых хирургических вмешательствах, сопровождавшихся кровопотерей, что потребовало назначения коллоидных растворов. В исследуемую группу пациентов вошли дети в возрасте от 1,5 до 16 лет, объем кровопотери составил  $12 \pm 1,5$  мл/кг массы тела. Средний объем инфузии составил  $11 \pm 0,9$  мл/кг массы тела и колебался в пределах от 4 мл/кг до 20 мл/кг. На основании полученных результатов были сделаны выводы, что «Полиоксифумарин» обладает гемодинамическим эффектом, сопоставимым с другими коллоидными растворами на основе желатины и гидроксиэтилкрахмалов.

Подобные результаты были получены и в работе А. У. Лекманова и соавт. (2010), где полиоксифумарин использовался для проведения инфузионной терапии у детей раннего возраста с тяжелой термической травмой [48].

В ряде зарубежных исследований, посвященных оценке эффективности использования полиоксифумарина у детей, также были продемонстрированы его положительные эффекты [49, 50].

В частности, было показано, что полиэтиленгликоль, конъюгированный с сывороточным альбумином человека (ПЭГ-САЧ), оказывал благоприятное влияние на сердечную функцию по сравнению с традиционными коллоидными плазмозаменителями. Кроме этого, улучшение работы сердца при увеличении объема крови с помощью ПЭГ-САЧ способствовало поддержанию и восстановлению гомеостаза, улучшению прогноза выживаемости, функциональному восстановлению и значительному уменьшению расхода крови, позволяя, таким образом, частично сократить ожидаемый дефицит крови и значительно снизить частоту осложнений и смертность.

В то же время, при использовании синтетических коллоидных растворов не следует забывать о печальном историческом опыте применения синтетических коллоидов на основе поливинилпирролидона, первым из которых был «Перистон».

«Перистон» был синтезирован известным немецким химиком Вальтером Реппе в 1939 году на основе

late in the cells of the mononuclear phagocyte system for many years. This can cause immunosuppression and carcinogenesis. Additionally, because of having a pronounced ability to form complexes with other substances such solutions may decrease the effect of some therapeutic drugs.

The main way of excretion for polyvinylpyrrolidone solutions is via kidneys. While passing through the glomeruli, it gets into the tubular system of nephrons. This leads to a diuretic effect and may cause damage of the tubular epithelium of the nephrons. Generally it is refers to low-molecular solutions. This is because there is a restriction for their usage in pediatric practice. In particular, the daily dose of these drugs should not exceed 5.6 ml/kg, and the children of the first year of life can not get them at all.

In addition, it is hardly not to note a high probability of anaphylactic reactions while using polyvinylpyrrolidone solutions because the latter promote of direct mast cell degranulation.

Thus, the only relative indication for infusion solutions based on polyvinylpyrrolidone in children is intoxication due to low molecular weight toxins with a relatively low specific apparent volume of distribution, which means that there is a presence of clinically significant free fraction of substance in plasma [51].

In practice, the only solution based on polyvinylpyrrolidone is «Gemodez», which is a 6% solution of a synthetic colloid in pilyonic solution. The average molecular weight of polyvinylpyrrolidone in the solution is 12.6 kDa, although there are molecules which weight varies from about 5 kDa to 45 kDa in the solution.

Nowadays the «Gemodez» solution is prohibited in clinical practice, but there was created a new drug known as «Neogemodez», it has the average molecular weight of 8 kDa [52].

The main differences between «Neogemodez» and «Gemodezu» are only that «Neogemodez» is less reactogenic, has stronger rheological and diuretic effects and quickly leaves the body of the patient. But the risk of kidney damage and immune suppression remains and that is why we still can not use it in critically ill children.

Side effects of polyvinylpyrrolidone derivatives are typical for solutions based on polyethylene glycol, so their use today is possible only in the absence of other more effective and safer alternative drugs.

One of the intravenous infusions with a complex effect, which is quite widely applied in pediatric practice is «Reamberin». It is an infusion antihypoxant based on succinate or succinic acid. It has a strong cytoprotective effect which was evidenced in a sufficiently big number of studies, provided both in adults and in children.

In particular, this medicine is widely used in neurology, toxicology, abdominal surgery, cardiology, etc. [5, 55–59].

In children it is widely used while inflammatory diseases of the abdominal cavity and peritonitis occur, as well as purulent-septic diseases. The treatment results in devolution of sepsis, hypovolemia elimination, normalization of the blood system and acid-base status [3–5, 29].

формальдегида и ацетилена. Полученный полимер имел молекулярную массу 20–35 кДа и обладал достаточно большим количеством свободных полярных группировок, что позволяло удерживать воду в сосудистом русле. Аналогичные растворы были созданы во многих странах, однако как только его стали использовать в клинической практике, сразу были отмечены существенные негативные эффекты препарата, что привело к отказу от его применения.

Одним из наиболее серьезных побочных эффектов растворов на основе поливинилпирролидона является их кумуляция в клетках системы мононуклеарных фагоцитов на долгие годы, что может стать причиной иммуносупрессии и канцерогенеза. Кроме этого, обладая выраженной способностью образовывать комплексы с другими веществами, эти растворы могут стать причиной нивелирования терапевтического действия ряда препаратов.

Основной путь выведения растворов пировинилпирролидона представлен почками, при этом пройдя через клубочки, он попадает в тубулярную систему нефрона, что приводит к диуретическому эффекту и может стать причиной повреждения канальцев эпителия нефрона. В большей степени это присуще низкомолекулярным растворам, что лежит в основе ограничения их использования в педиатрической практике. В частности, суточная доза этих препаратов не должна превышать 5–6 мл/кг, а у детей первого года жизни их использовать вообще нельзя.

Кроме этого, нельзя не отметить и высокую вероятность развития анафилактических реакций при использовании растворов пировинилпирролидона, поскольку они способствуют прямой дегрануляции тучных клеток.

Таким образом, единственным относительным показанием для использования инфузионных растворов на основе поливинилпирролидона у детей является интоксикация, обусловленная низкомолекулярными токсинами со сравнительно малым удельным кажущимся объемом распределения, то есть при наличии клинически значимой свободной фракции вещества в плазме [51].

В отечественной практике единственным препаратом на основе поливинилпирролидона является «Гемодез», который представляет собой 6% раствор синтетического коллоида в полионном растворе, при этом средняя молекулярная масса поливинилпирролидона составляет 12,6 кДа, хотя в растворе присутствуют как молекулы с массой около 5 кДа, так и 45 кДа.

В настоящее время его использование в клинической практике запрещено, однако был создан новый препарат, известный под названием «Неогемодез», средний молекулярный вес которого составляет 8 кДа [52]. Основное отличие «Неогемодеза» от «Гемодеза» заключается лишь в том, что он менее реактогенен, имеет более выраженный реологический и диуретический эффекты и максимально быстро покидает организм пациента, хотя риск повреждения почек и имму-

Furthermore, it was demonstrated that «Reamberin» helps preventing the development of perioperative hypothermia in both children and adults [57, 58].

It should also be noted that, despite the fact that the drug is approved only for use in children older than one year, there is a number of papers that evidence the efficacy and safety of «Reamberin» in neonatal practice [19, 60].

In particular, the work performed by Lazarev V. V. et al (2003) demonstrated that using «Reamberin» in neonates requiring surgery greatly reduces the time of postanesthetic depression. The drug was administered, intravenously, slowly – being given during two minutes, a dose of 2 ml/kg was given twice with a 10 minutes interval after the first administration, 10 minutes before the end of surgery [60].

The results of a study by Volodin N. N. et al (2005) also demonstrated positive effects of indications of infusion solutions based on succinate in newborns with perinatal hypoxia [19].

The study included 40 neonates who were administered «Reamberin» intravenously in a dose of 5 ml/kg (75 mg/kg/s of sodium succinate) within 5 days. The authors found that the use of infusion solutions based on sodium succinate provides a strong cerebroprotective effect in newborns with perinatal hypoxia. It should be mentioned that the cerebroprotective effects of «Reamberin» were mostly pronounced if it was administered early (in the first 12 hours), regardless of gestational age. Side effects were not reported even in preterm infants.

Based on these results the authors concluded that systemic antihypoxia and antioxidant effects of «Reamberin» can significantly reduce the duration of mechanical ventilation and reduce the incidence of complications associated with its use. In addition, the use of «Reamberin» significantly reduces the incidence of periventricular leukomalacia in preterm infants requiring mechanical ventilation and intensive care.

Similar results showing cerebroprotective effects of infusion succinate solutions were obtained in a study performed by Rogatkin S. O. and co-workers [20].

The study included 120 preterm infants with gestational age from 28 to 36 weeks, born in critical condition and in need of intensive care after the immediate primary resuscitation.

The main group where «Citoflavin» was used (the main active ingredient of «Citoflavin» is succinate) included 61 children. And there were 59 infants in the control group. The «Citoflavin» infusion was started within the first 2–4 hours after birth at a dose of 2 ml/kg. The plasma concentrations of a number of neurospecific proteins (GFAP, NSE, MBP) were measured as one of criteria in order to evaluate the effectiveness of the therapy.

The authors found that in children from the first group, who received «Citoflavin», a rapider normalization of CBS, pO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> and faster elimination of lactic acidosis were registered. This was statistically significant fact that correlated with reduction in the severity and frequency of ischemic and hemorrhagic lesions of the CNS.

## Guidelines for the practitioner

носупрессии по-прежнему остается, что не позволяет его использовать у детей в критическом состоянии.

Побочные эффекты производных поливинилпирролидона характерны и для растворов на основе полиэтиленгликоля, поэтому их использование сегодня возможно только при отсутствии других более эффективных и безопасных альтернативных препаратов.

Одним из инфузионных препаратов комплексного действия, который нашел достаточно широкое применение в педиатрической практике, является «Реамберин» — инфузионный антигипоксикант на основе сукцината или янтарной кислоты, обладающий выраженным цитопротекторным эффектом, что доказано в достаточно большом количестве исследований как у взрослых, так и у детей [54].

В частности, препарат широко используется в неврологии, токсикологии, абдоминальной хирургии, кардиологии и др. [5, 55–59].

У детей он достаточно широко используется при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и перитонитах, гнойно-септических заболеваниях, что сопровождается регрессированием септического процесса, устранением гиповолемии, нормализацией показателей системы крови и кислотно-основного состояния [3, 5, 29].

Кроме этого, было продемонстрировано, что «Реамберин» позволяет предотвратить развитие периоперационной гипотермии как у детей, так и у взрослых [57, 58].

Также следует отметить, что несмотря на то, что препарат разрешен для использования только у детей старше года, есть ряд работ, свидетельствующих об эффективности и безопасности использования «Реамберина» и в неонатальной практике [19, 60].

В частности, в работе, выполненной В. В. Лазаревым и др., (2003) было продемонстрировано, что использование «Реамберина» у новорожденных, нуждающихся в хирургических вмешательствах, способствует значительному снижению времени посленаркозной депрессии. Препарат вводился дважды внутривенно медленно в течение двух минут в дозе 2 мл/кг с интервалом в 10 мин после первого введения, за 10 мин до окончания оперативного вмешательства [60].

В исследовании, выполненном Н. Н. Володиным и др. (2005), были получены результаты, свидетельствующие о положительном влиянии инфузионных растворов на основе сукцината и у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию [19].

В исследование вошло 40 новорожденных, которым вводили «Реамберин» внутривенно в дозе 5 мл/кг (75 мг/кг/с сукцината натрия) в течение 5 дней. Авторами было выявлено, что применение инфузионных растворов на основе сукцината натрия оказывает достоверный церебропротекторный эффект у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. При этом следует отметить, что церебропротекторные свойства «Реамберина» были наиболее выражены при его раннем применении (в первые 12 часов), независимо от срока гестации. Побочных эффектов даже у недоношенных новорожденных отмечено не было.

Besides, significantly lower levels of neurospecific blood proteins were recorded in the children of the main group in comparison to the children from the control group, indicating that the drug has also the cerebroprotective effect.

One of the most widely discussed issues in pediatric anesthesiology is the problem of an onset of cognitive impairment in children in the postoperative period. This indicates that such children are in need of preventive measures and an appropriate corrective therapy.

It was very clearly demonstrated in numerous studies by professor Ovezova A. M. and other authors that anesthesia in children can cause cognitive impairments of different severity levels and this may have a negative impact on the child's developing brain [61–63].

One of the ways to solve this problem is administering various drugs with cerebroprotective effect within the perioperative period, some of which are infusion solutions based on succinic acid.

Ovezov A.M. et al. (2010) administered 20 ml of «Citoflavin» diluted in 5% glucose solution to adult patients who underwent laparoscopic cholecystectomy under a total intravenous anesthesia immediately after the carboxyperitoneum was performed with a speed of 4.5 ml/min [62]. «Citoflavin» helped gaining a positive effect in a period of postanesthetic rehabilitation, providing neuroprotection and significant reduction (in half) of the time needed to wake up, the time of extubation, orientation and readiness for being transferred to another unit (1.6 times less).

The use of discussed methods to prevent cognitive impairment is possible in pediatric patients. The authors of this publication ascertained this ability of the drug many times./ However, further research is needed in order to widespread the use of infusion solutions based on succinic acid in routine practice of pediatric departments of anesthesiology, reanimation and intensive care.

The study performed by Lazarev V. V. et al. (2001) might serve as another argument for the latter suggestion. Their work evaluated the effectiveness of the «Reamberin» use for early activation of children after anesthesia [64]. The study included 91 children who were randomly assigned into two groups, main and control groups. The age of children varied from 1 year to 14 years. All the children were undergoing elective surgeries; the risk of anesthesia was from 1 to 3 points of ASA scale.

The patients of the main group were administered intravenously «Reamberin» bolus at a dose of 4 ml/kg. The calculated volume of the solution was divided into two administrations, every 10 minutes, the duration of each being 2–3 minutes. The first administration was made ten minutes before the end of the operation; the second time went with the end of surgery (with the last skin stitch).

According to the clinical indicators and the BIS-index it was shown that the use of «Reamberin» at a stage of waking up from anesthesia leads to a shortening the period of awakening of patients, may reduce the time of recovery of motor activity and adequate respiration, accelerates the brain functions recovery.

На основании полученных результатов авторами были сделаны выводы о том, что системное антигипоксическое и антиоксидантное действие «Реамберина» позволяет существенно сократить продолжительность искусственной вентиляции легких и снизить частоту осложнений, связанных с его применением. Кроме этого, применение «Реамберина» достоверно снижает частоту возникновения перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных новорожденных, нуждающихся в проведении ИВЛ и интенсивной терапии.

Аналогичные результаты, свидетельствующие о церебропротекторных эффектах инфузионных растворов сукцината, были получены и в исследовании, выполненном Рогаткиным С. О. и соавторами [20].

В исследование было включено 120 недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–36 недель, родившихся в тяжелом состоянии и нуждавшихся в проведении интенсивной терапии после оказания первичной реанимационной помощи.

В основную группу, где использовался «Цитофлавин», основным действующим веществом которого является сукцинат, вошел 61 ребенок, а в контрольную — 59 новорожденных. Инфузию «Цитофлавина» начинали в первые 2–4 часа после рождения в дозе 2 мл/кг. Одним из критериев эффективности терапии была оценка концентрации в плазме крови ряда нейроспецифических белков (GFAP, NSE, MBP).

Авторами было выявлено, что в основной группе новорожденных, получавших «Цитофлавин», была отмечена более быстрая нормализация показателей КОС,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$  и устранение лактат-ацидоза, что явилось статистически значимым и соответствовало снижению тяжести и частоты развития ишемических и геморрагических поражений ЦНС. Кроме этого, были отмечены достоверно более низкие уровни нейроспецифических белков в крови по сравнению с детьми контрольной группы, что свидетельствовало о церебропротективном эффекте препарата.

Одной из наиболее широко обсуждаемых проблем в педиатрической анестезиологии является развитие когнитивных нарушений у детей в послеоперационном периоде, что свидетельствует о необходимости проведения их профилактики и соответствующей корригирующей терапии.

В многочисленных исследованиях профессора А. М. Овезова и других авторов было абсолютно четко продемонстрировано, что анестезия у детей может стать причиной когнитивных нарушений различной степени тяжести, что может оказать негативное влияние на развивающийся мозг ребенка [61–63].

Одним из путей решения данной проблемы является использование различных препаратов, обладающих церебропротекторным эффектом, в периоперационном периоде, одними из которых являются и инфузионные растворы на основе янтарной кислоты.

Овезов А. М. и соавт. (2010) вводили 20 мл цитофлавина, разведенного в 5%-м растворе глюкозы взрослым пациентам, которым была выполнена лапароско-

One of the indications for the succinic acid solutions in pediatric anesthesiology is the prevention and treatment of perioperative hypothermia.

In a study by Alexandrovich Y. S. et al. (2012) it was found that «Reamberin» has a significant positive effect on the peripheral body temperature. This gives a permit to recommend the solution for a widespread use in clinical practice in order to prevent and treatment of intraoperative hypothermia [57].

One of the most serious complications of any critical condition in children is a severe dehydration and metabolic acidosis requiring rapid correction.

For many years a solution of sodium bicarbonate was used in children for the correction of metabolic acidosis, which for the first time was employed in pediatrics by Howland J. and Marriott MW in 1916 when treating the diarrhea in children.

However, in recent years many data have been obtained indicating a high risk of side effects and negative reactions during a treatment with a sodium hydrogencarbonate solution. This fact restricts its the administration [21, 65–73].

One of the negative effects of sodium bicarbonate solution is a high risk of hypernatremia, a paradoxical increase of intracellular acidosis. The decrease of intracellular pH in cardiomyocytes that may take place leads to a significant reduction of cardiac output, arterial hypotension and worsening of coronary blood flow [69–72].

Several studies have shown that infusions of sodium hydrogencarbonate solutions are followed by respiratory depression and decrease of cerebral blood flow [21, 68].

Thus, the indications for medical correction of metabolic acidosis with solutions of sodium bicarbonate are currently becoming more and more poor. And the preferences are given to the methods of gas exchange correction, oxygenation correction and maintenance of an adequate cardiac output.

One of the promising methods of the metabolic acidosis correction as a part of a complex intensive therapy of acute intestinal infections in children is an infusion of succinate solutions.

In a study by Ploskireva A. A. et al (2012) a high efficiency of «Reamberin» as a method of correction of dehydration, metabolic acidosis and intoxication in children with acute intestinal infection was demonstrated [74].

Summarizing the discussion of the effects of infusion solutions based on succinic acid, the following conclusions could be made:

1. The infusions based on succinic acid are balanced and fully correspond to the composition of blood plasma.
2. Succinic acid solutions have no negative effect on the performance of acid-base status since their administration is not accompanied with development of hyperchloremic metabolic acidosis.
3. Succinic acid-based medicines for intravenous administration can be employed at any stage of the treatment process starting at the pre-hospital emergency medical care level.

## Guidelines for the practitioner

пическая холецистэктомия в условиях тотальной внутривенной анестезии сразу после наложения карбоксиперитонеума со скоростью 4,5 мл/мин [62].

Использование цитофлавина положительно влияло на течение периода посленаркозной реабилитации, оказывая нейропротективное действие и достоверно сокращая время пробуждения в 2 раза, а сроки экстубации, ориентированности и готовности больных к переводу — в 1,6 раза.

Применение подобных методов профилактики когнитивных нарушений возможно и в педиатрической практике, в чем не раз убеждались авторы данной публикации, однако необходимо проведение дальнейших исследований для широкого использования инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в рутинной деятельности педиатрических отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

О справедливости вышеизложенного свидетельствует и работа, выполненная Лазаревым В. В. и соавт. (2001), где оценивалась эффективность использования «Реамберина» для ранней активации детей после анестезии [64].

В исследование был включен 91 ребенок, случайным образом распределенные на две группы: основную и контрольную. Возраст детей был от 1 года до 14 лет. Всем детям были выполнены плановые хирургические вмешательства, риск анестезии по шкале ASA составил 1–3 балла.

Пациентам основной группы вводили внутривенно, болюсно раствор «Реамберина» в дозе 4 мл/кг. Рассчитанный объем раствора был разделен на два введения, каждое в течение 2–3 минут, с интервалом в 10 минут. Первое введение было осуществлено за десять минут до окончания операции, второе по времени соответствовало окончанию оперативного вмешательства (наложение последнего шва на кожу).

На основании данных клинических показателей и BIS-индекса было установлено, что использование «Реамберина» на этапе выхода из анестезии приводит к укорочению периода пробуждения пациентов, сокращению времени восстановления двигательной активности и адекватного дыхания, ускорению восстановления функций головного мозга.

Одним из показаний для назначения растворов янтарной кислоты в педиатрической анестезиологии является профилактика и лечение периоперационной гипотермии.

В работе Александровича Ю. С. и соавт. (2012), было выявлено, что «Реамберин» оказывает существенное положительное влияние на показатели периферической температуры тела, что позволяет его рекомендовать для широкого использования в клинической практике для профилактики и устранения интраоперационной гипотермии [57].

Одним из наиболее грозных осложнений практически любого критического состояния у детей является дегидратация тяжелой степени и метаболический ацидоз, требующий своевременной коррекции.

4. The main indications for succinic acid solutions in pediatric patients are acute intestinal infections, inflammatory diseases of the abdominal organs, poisoning and early postoperative period.

5. Application of succinic acid solutions in children leads to elimination of hypovolemia, normalization of electrolyte balance and correction of acid-base status disorders.

На протяжении многих лет для коррекции метаболического ацидоза у детей использовался раствор натрия гидрокарбоната, который был впервые применен Howland J. и Marriott M. W. в 1916 году при лечении диареи у детей.

Однако в последние годы были получены многочисленные данные, свидетельствующие о высоком риске побочных эффектов и негативных реакций на фоне применения раствора натрия гидрокарбоната [21, 65–73].

Одним из негативных эффектов растворов натрия гидрокарбоната является высокий риск развития гипернатриемии, парадоксальное увеличение внутриклеточного ацидоза, при этом снижение внутриклеточного pH в кардиомиоцитах приводит к значительному снижению сердечного выброса, артериальной гипотензии и ухудшению коронарного кровотока [69–72].

В ряде работ было показано, что инфузия растворов натрия гидрокарбоната сопровождается угнетением дыхания и уменьшением мозгового кровотока [21, 68].

Таким образом, показания к медикаментозной коррекции метаболического ацидоза с помощью растворов натрия гидрокарбоната в настоящее время все более и более сужаются, при этом предпочтение отдается методам коррекции газообмена, оксигенации и поддержания адекватного сердечного выброса.

Одним из перспективных методов коррекции метаболического ацидоза в комплексной интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей является использование инфузионных растворов сукцината.

В частности, в исследовании Плоскирева А. А. и др. (2012), была продемонстрирована высокая эффективность «Реамберина» с целью коррекции дегидратации, метаболического ацидоза и интоксикации у детей с острой кишечной инфекцией [74].

Основным и, пожалуй, единственным абсолютным противопоказанием для использования инфузионных растворов янтарной кислоты у детей является прогрессирующая внутричерепная гипертензия и отек головного мозга при отсутствии возможности мониторинга внутричерепного давления.

Завершая обсуждение эффектов инфузионных растворов на основе янтарной кислоты, можно сделать следующие выводы:

1. Инфузионные растворы на основе янтарной кислоты являются сбалансированными и практически полностью соответствуют составу плазмы крови.

2. Растворы янтарной кислоты не оказывают негативного влияния на показатели кислотно-основ-

ного состояния, поскольку их введение не сопровождается развитием гиперхлоремического метаболического ацидоза.

3. Препараты янтарной кислоты для внутривенного введения могут использоваться на всех этапах лечебного процесса, включая и догоспитальный этап скорой медицинской помощи.

4. Основными показаниями для назначения растворов янтарной кислоты в педиатрической практике

являются острые кишечные инфекции, воспалительные заболевания органов брюшной полости, отравление и ранний послеоперационный период.

5. Использование растворов янтарной кислоты у детей сопровождается регрессированием гиповолемии, нормализацией электролитного баланса и коррекцией нарушений кислотно-основного состояния.

## Литература

1. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18–22.
2. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 18–23.
3. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2010: 320.
4. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Современные принципы инфузионной терапии в педиатрической практике. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 1 (3): 54–58.
5. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Анестезия в педиатрии. Пособие для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2013: 160.
6. Randolph A.G., Gonzales C.A., Cortellini L., Yeh T.S. Growth of pediatric intensive care units in the United States from 1995 to 2001. *J. Pediatr.* 2004; 144 (6): 792–798. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.03.019>. PMID: 15192628
7. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. М.: МЕДпресс-Информ; 2006: 568.
8. Румянцев С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Федин А.И., Силина Е.В. Критические состояния в клинической практике. М.: Медицинская книга; 2010: 640.
9. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988: 287.
10. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. М.: Медицина; 1994: 368.
11. Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В., Кузовлев А.Н., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Черныш А.М. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 52–60.
12. Крыжановский Г.Н. (ред.). Дизрегуляторная патология. Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина; 2002: 632.
13. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пшениснов К.В., Нурмагамбетова Б.К. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 62–67.
14. Guyette F.X., Gomez H., Suffoletto B., Quintero J., Mesquida J., Kim H.K., Hostler D., Puyana J.C., Pinsky M.R. Prehospital dynamic tissue oxygen saturation response predicts in-hospital lifesaving interventions in trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72 (4): 930–935. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31823d0677>. PMID: 22491607
15. Зайчик А.Ш., Чурилов П.П. Основы общей патологии. Часть I. Основы общей патофизиологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 1999: 624.
16. Недашковский Э.В., Кузьков В.В. (ред.). Базовый курс анестезиолога. Учебное пособие. Архангельск: Северный Гос. мед. университет; 2010: 224.
17. Токмакова Т.О., Пермякова С.Ю., Киселёва А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 74–78.
18. Schumacker P.T., Samsel R.W. Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology. *Crit. Care Clin.* 1989; 5 (2): 255–269. PMID: 2650817
19. Володин Н.Н., Розаткин С.О., Людовская Е.В. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации. *Вопросы гинекол. акушерс. перинатол.* 2005; 1: 20–25.
20. Розаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Маргания М.Ш., Серова Н.Д. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журн. неврологии и*

## References

1. Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya i korrektsiya metabolicheskikh rasstroistv u bolnykh s tyazhelymi otravleniyami metadonom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 18–22. [In Russ.]
2. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Andrianov A.Yu., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Okislitelnyy distress i ego korrektsiya reamberinom u bolnykh s ostrym otravleniem smesyu psikhotropnykh veshchestv. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Oxidative distress and its correction with reamberin in patients with acute poisoning by a mixture of psychotropic substances. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 18–23. [In Russ.]
3. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Pshenisnov K.V. Intensivnaya terapiya infektsionnykh zabolevaniy u detei. [Intensive therapy for infectious diseases in children]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb; 2010: 320. [In Russ.]
4. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Pshenisnov K.V. Sovremennye printsiipy infuzionnoi terapii v pediatricheskoi praktike. [Current principles of infusion therapy in pediatric practice]. *Rossiyskiy Vestnik Detskoi Khirurgii, Anestezologii i Reanimatologii*. 2011; 1 (3): 54–58. [In Russ.]
5. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Gordeev V.I. Anesteziya v pediatrii. Posobie dlya vrachei. [Anesthesia in pediatrics. A manual for physicians]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb; 2013: 160. [In Russ.]
6. Randolph A.G., Gonzales C.A., Cortellini L., Yeh T.S. Growth of pediatric intensive care units in the United States from 1995 to 2001. *J. Pediatr.* 2004; 144 (6): 792–798. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.03.019>. PMID: 15192628
7. Zilber A.P. Etyudy kriticheskoi meditsiny. [Sketches of critical medicine]. Moscow: MEDpress-Inform; 2006: 568. [In Russ.]
8. Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Afanasyev V.V., Fedin A.I., Silina E.V. Kriticheskie sostoyaniya v klinicheskoi praktike. [Critical states in clinical practice]. Moscow: Meditsinskaya Kniga; 2010: 640.
9. Ryabov G.A. Gipoksiya kriticheskikh sostoyanii. [Hypoxia in critical conditions]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 287. [In Russ.]
10. Ryabov G.A. Sindromy kriticheskikh sostoyanii. [Syndromes of critical conditions]. Moscow: Meditsina Publishers; 1994: 368. [In Russ.]
11. Moroz V.V., Golubev A.M., Afanasyev A.V., Kuzovlev A.N., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Chernysh A.M. Stroenie i funktsiya eritrotsita v norme i pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The structure and function of a red blood cell in health and critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (1): 52–60.
12. Kryzhanovskiy G.N. (red.). Dizregulyatsionnaya patologiya. Rukovodstvo dlya vrachei i biologov. [Dysregulatory pathology. A guide to physicians and biologists]. Moscow: Meditsina Publishers; 2002: 632. [In Russ.]
13. Parshin E.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenisnov K.V., Nurmagambetova B.K. Pokazateli kislorodnogo statusa kak markery disfunktsii pochek u novorozhdennykh v kriticheskoi sostoyanii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (2): 62–67. [In Russ.]
14. Guyette F.X., Gomez H., Suffoletto B., Quintero J., Mesquida J., Kim H.K., Hostler D., Puyana J.C., Pinsky M.R. Prehospital dynamic tissue oxygen saturation response predicts in-hospital lifesaving interventions in trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72 (4): 930–935. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31823d0677>. PMID: 22491607
15. Zaichik A.Sh., Churilov P.P. Osnovy obshchei patologii. Chast 1. Osnovy obshchei patofiziologii. [Fundamentals of general pathology. Chapter I. Fundamentals of general pathophysiology]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb; 1999: 624. [In Russ.]
16. Nedashkovskiy E.V., Kuzkov V.V. (red.). Bazoviy kurs anesteziologa. Uchebnoe posobie. [An anesthesiologist's basic course. A text-book]. Arkhangel'sk: Severnyi Gosudarstvennyi Meditsinskiy Universitet; 2010: 224. [In Russ.]

## Guidelines for the practitioner

- психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (1): 27–32. PMID: 21350408
21. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. т.2. М.: МЕДпресс-Информ; 2006: 656.
  22. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. М.: Бином; 2011: 256.
  23. Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Мавропуло Т.К. Водно-электролитные и эндокринные нарушения у детей раннего возраста. СПб.: Информ-Навигатор; 2013: 920.
  24. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Рудольф В. Биохимия человека. т.1. М.: Мир; 1993: 204.
  25. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. Соросовский образов. журнал. 2000; 6 (12): 13–19.
  26. Верещачин Е.И., Кондаков В.И., Кохно В.Н., Шмаков А.Н. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии. Учебное пособие. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ; 2012: 488.
  27. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: Сотис; 1997: 718.
  28. Де Souza К.К. Периоперационная инфузионная терапия в педиатрии. Рос. журн. анест. интенс. терапии. 1999; 2: 60–63.
  29. Гордеев В.И. Практикум по инфузионной терапии в педиатрической реанимации. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2011: 112.
  30. Козек-Лангенеккер С. Терапия коллоидными плазмозаменителями. 1-е изд. Бремен: UNI-MED; 2012: 78.
  31. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Гусева О.Г., Лямин А.Ю., Харламова И.Е., Магилевец А.И. Ранняя диагностика критических постперфузионных расстройств кровообращения. Общая реаниматология. 2012; 8 (3): 25–30.
  32. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.; 1999: 400.
  33. Гельфанд Б.Р. (ред.). Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине. Руководство для врачей. М.: МИА; 2009: 256.
  34. Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови. Справочник для врачей. 2-е изд. СПб.: Человек; 2005: 160.
  35. Маслов М.С. Основы учения о ребенке и особенностях его заболевания. т.1. Ленинград: Практическая медицина; 1928: 466.
  36. Roquilly A., Loutrel O., Cinotti R., Rosenczweig E., Flet L., Mahe P.J., Dumont R., Marie Chupin A., Peneau C., Lejus C., Blanloeil Y., Volteau C., Asehmoune K. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R77. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12686>. PMID: 23601796
  37. Горбатовых С.В., Павлова Е.В., Лившиц М.И., Попов В.Е., Воронюк Г.М. Опыт применения раствора «стерофундин изотонический» в комплексной терапии у тяжело больных детей с нейрохирургической патологией. *Вестн. интенс. терапии.* 2010; 3: 50–53.
  38. Ломиворотов В.В., Фоминский Е.В., Непомнящих В.А. Использование гипертонического раствора хлорида натрия при операциях в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (2): 61–66.
  39. Eisenhut M. Adverse effects of rapid isotonic saline infusion. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91 (9): 797. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.100123>. PMID: 16923868
  40. Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Scherer L.A., Duan M., Schermer C.R., Kellum J.A. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann. Surg.* 2012; 255 (5): 821–829. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31825074f5>. PMID: 22470070
  41. Volta C.A., Trentini A., Farabegoli L., Manfrinato M.C., Alvisi V., Dallochio F., Marangoni E., Alvisi R., Bellini T. Effects of two different strategies of fluid administration on inflammatory mediators, plasma electrolytes and acid/base disorders in patients undergoing major abdominal surgery: a randomized double blind study. *J. Inflamm. (Lond).* 2013; 10 (1): 29. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-9255-10-29>. PMID: 24059479
  42. Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга. Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. СПб.; 2007: 58.
  43. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Баиндурявили А.Г., Юркевич О.И., Ульрих Г.Э. Опыт применения полиоксифумарина для лечения гиповолемии у детей. *Биомедицинский журнал Medline.ru.* 2010; 11: 1–11.
  44. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Канаев П.А. Полиоксифумарин - кровезаменяющий раствор полифункционального действия: новые возможности протившоковой терапии. Мат-лы Всерос. конф. с междунар. участием «Современные аспекты лечения термической травмы». СПб.; 2011.
  45. Сенчик К.Ю., Гриценко В.В., Чуфаров В.Н., Дойников Д.Н., Мочалов О.Ю., Юрлова Г.Г., Мирошкина В.М., Щербак Т.И. Первый опыт
  17. Tokmakova T.O., Permyakova S.Yu., Kiseleva A.V., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. Monitoring mikrotsirkulyatsii v kriticheskikh sostoyaniyakh: vozmozhnosti i ogranicheniya. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения. *General Reanimatology.*] 2012; 8 (2): 74–78. [In Russ.]
  18. Schumacker P.T., Samsel R.W. Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology. *Crit. Care Clin.* 1989; 5 (2): 255–269. PMID: 2650817
  19. Volodin N.N., Rogatkin S.O., Lyudovskaya E.V. Lechenie detei, pere-nesshikh perinatalnyu gipoksiyu v period rannei neonatalnoi adaptatsii. [Treatment of infants undergoing perinatal hypoxia during early neonatal adaptation]. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii.* 2005; 1: 20–25. [In Russ.]
  20. Rogatkin S.O., Volodin N.N., Degtyareva M.G., Grebennikova O.V., Marganiya M.Sh., Serova N.D. Sovremennye podkhody k tserebroprotektornoj terapii nedonoshennykh novorozhdennykh v usloviyakh otdeleniya reanimatsii i intensivnoi terapii. [Current approaches to cerebroprotective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova.* 2011; 111 (1): 27–32. PMID: 21350408. [In Russ.]
  21. Shabalov N.P. Neonatologiya. Uchebnoe posobie. т.2. [Neonatology. Text-book. vol. 2]. Moscow: MEDpress-Inform; 2006: 656. [In Russ.]
  22. Faller D.M., Shilds D. Molekulyarnaya biologiya клетки. [Molecular biology of the cell]. Moscow: Binom; 2011: 256.
  23. Ivanov D.O., Surkov D.N., Mavropulo T.K. Vodno-elektrolitnye i endokrinnye narusheniya u detei rannego vozrasta. [Water-electrolyte and endocrine disorders in infants]. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator; 2013: 920. [In Russ.]
  24. Marri R., Grenner D., Meies P., Rudolf V. Biokhimiya chelovera. т.1. [Human biochemistry. vol. 1]. Moscow: Mir; 1993: 204. [In Russ.]
  25. Vladimirov Yu.A. Svobodnye radikaly v biologicheskikh sistemakh. [Free radicals in biological systems]. *Sorosovskiy Obrazovatelnyy Zhurnal.* 2000; 6 (12): 13–19. [In Russ.]
  26. Vereshchagin E.I., Kondakov V.I., Kokhno V.N., Shmakov A.N. Klinicheskaya fiziologiya v intensivnoi pediatrii. [Clinical physiology in intensive pediatrics. Tutorial]. Novosibirsk: Sibmedizdat NGMU; 2012: 488. [In Russ.]
  27. Papayan A.V., Savenkova N.D. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. [Clinical nephrology of childhood]. Sankt-Peterburg: Sotis; 1997: 718. [In Russ.]
  28. De Souza K.K. Perioperatsionnaya infuzionnaya terapiya v pediatrii. [Perioperative infusion therapy in pediatrics]. *Rossiyskiy Zhurnal Anesteziologii i Intensivnoi Terapii.* 1999; 2: 60–63. [In Russ.]
  29. Gordeev V.I. Praktikum po infuzionnoi terapii v pediatricheskoi reanimatsii. [Tutorial on infusion therapy in pediatric resuscitation]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb.; 2011: 112. [In Russ.]
  30. Kozek-Langenekker S. Terapiya kolloidnymi plazmozamenitelyami. 1-e izd. [Therapy with colloidal plasma substitutes. 1st ed.]. Bремен: UNI-MED; 2012: 78. [In Russ.]
  31. Krichevskiy L.A., Rybakov V.Yu., Guseva O.G., Lyamin A.Yu., Kharlamova I.E., Magilevets A.I. Rannaya diagnostika kriticheskikh postperfuzionnykh rasstroystv krovoobrashcheniya. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Early diagnosis of critical postperfusion circulatory disorders. *General Reanimatology.*] 2012; 8 (3): 25–30. [In Russ.]
  32. Markova I.V., Afanasyev V.V., Tsybulkin E.K. Klinicheskaya toksikologiya detei i podrostkov. [Clinical toxicology of children and adolescents]. Sankt-Peterburg: 1999: 400. [In Russ.]
  33. Gelfand B.R. (red.). Infuzionno-transfuzionnaya terapiya v klinicheskoi meditsine. Rukovodstvo dlya vrachei. [Infusion-transfusion therapy in clinical medicine. A guide for physicians]. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2009: 256. [In Russ.]
  34. Baryshev B.A. Krovезаменители. Komponenty krovi. Spravochnik dlya vrachei. 2-izd. [Blood substitutes. Blood components. Handbook for physicians. 2nd ed.]. Sankt-Peterburg: Chelovek; 2005: 160. [In Russ.]
  35. Maslov M.S. Osnovy ucheniya o rebenke i osobennostyakh ego zabolevaniya. т.1. [The essentials of teaching on the child and the specific features of his disease. vol.1]. Leningrad: Prakticheskaya Meditsina; 1928: 466. [In Russ.]
  36. Roquilly A., Loutrel O., Cinotti R., Rosenczweig E., Flet L., Mahe P.J., Dumont R., Marie Chupin A., Peneau C., Lejus C., Blanloeil Y., Volteau C., Asehmoune K. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R77. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12686>. PMID: 23601796
  37. Gorbatykh S.V., Pavlova E.V., Livshits M.I., Popov V.E., Voronyuk G.M. Opyt primeneniya rastvora «sterofundin izotonicheskiy» v kompleksnoi terapii u tyazhelo bolnykh detei s neirokhirurgicheskoi patologiei. [Experience in using «Sterofundin isotonic» solution in complex therapy for severe cases of children with neurosurgical pathology]. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2010; 3: 50–53. [In Russ.]

- применения коллоидного кровезаменителя антигипоксического действия полиоксифумарина в качестве основы кардиоплегического раствора при операциях в условиях искусственного кровообращения. Мат-лы науч. конф. «Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии». СПб.; 2001.
46. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д., Фадеев Р.В., Гипарович М.А., Юсифов С.А., Столярков И.К., Пшенкина Н.Н. Использование антигипоксических инфузионных растворов в хирургии. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2011; 6 (1): 87–91.
  47. Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Фадеев Р.В. Использование антигипоксических инфузионных растворов для профилактики и лечения послеоперационного панкреатита при панкреатодуоденальной резекции. *Биомедицинский журнал Medline.ru*. 2010; 11: 284–290.
  48. Лекманов А.У., Астамиров М.К., Селиванов Е.А., Слетнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. Применение полиоксифумарина для лечения детей раннего возраста с термической травмой. *Трансфузиология*. 2010; 11 (2): 5–10.
  49. Chatpun S., Cabrales P. Effects on cardiac function of a novel low viscosity plasma expander based on polyethylene glycol conjugated albumin. *Minerva Anesthesiol*. 2011; 77 (7): 704–714. PMID: 21709658
  50. Chatpun S., Nacharaju P., Cabrales P. Improving cardiac function with new-generation plasma volume expanders. *Am.J. Emerg. Med*. 2013; 31 (2): 54–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2012.05.031>. PMID: 22867830
  51. Лебединский К.М. (ред.). Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. СПб.: Человек; 2012: 1076.
  52. Приказ Росздравнадзора от 24.05.2005 №1100-Пр/05 «Об аннулировании государственной регистрации лекарственных средств, содержащих поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600 +/- 2700 - Повидон в качестве действующего вещества и исключении их из Государственного реестра лекарственных средств».
  53. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Глуценко А.В. Реамберин в программе интенсивной терапии у пациентов с распространенным перитонитом. *Новости хирургии*. 2013; 21 (5): 58–64.
  54. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и её применение в медицине. *Нефрология*. 2014; 18 (2): 33–41.
  55. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2012; 2 (2): 92–99.
  56. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Интраоперационная инфузионная терапия у детей. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 3 (2): 58–65.
  57. Александрович Ю.С., Юрьев О.В., Пшениснов К.В., Красносельский К.Ю. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей. *Эксперим. клин. фармакология*. 2012; 75 (5): 39–43. PMID: 22834129
  58. Красносельский К.Ю., Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Лосев Н.А. О возможности управления интраоперационной терморегуляцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 3: 33–35. PMID: 17684988
  59. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики). *Неотложная медицина*. 2014; 2: 32–36.
  60. Лазарев В.В., Михельсон В.А., Хелинская И.А., Агавелян Э.Г., Кошко О.В., Сафронова Л.А., Болтунова Б.С., Румянцева С.А. Первый опыт применения реамберина в анестезиологическом обеспечении новорожденных. *Детская хирургия*. 2003; 6: 34–38.
  61. Овезов А.М., Бразина С.В., Прокошев П.В. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2010; 169 (2): 64–67. PMID: 20552794
  62. Becke K., Schreiber M., Philippi-Hühne C., Strauß J., Engelhard K., Sinner B. Anesthesia-induced neurotoxicity: statement of the scientific working groups for pediatric anesthesia and neuroanesthesia. *Anaesthesist*. 2013; 62 (2): 101–104. <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-013-2143-4>. PMID: 23400713
  63. Nemergut M.E., Aganga D., Flick R.P. Anesthetic neurotoxicity: what to tell the parents? *Paediatr. Anaesth*. 2014; 24 (1): 120–126. <http://dx.doi.org/10.1111/pan.12325>. PMID: 24283891
  64. Лазарев В.В., Хелинская И.А., Цытин Л.Е., Михельсон В.А. Применение реамберина для ранней активизации после анестезии у детей. *Эксперим. клин. фармакология*. 2011; 74 (6): 10–13. PMID: 21870768
  65. Finberg L. The relationship of intravenous infusions and intracranial hemorrhage – a commentary. *J. Pediatr*. 1977; 91 (5): 777–778. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(77\)81040-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(77)81040-8). PMID: 909018
  66. Graf H., Leach W., Arieff A.I. Metabolic effects of sodium bicarbonate in hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am. J. Physiol*. 1985; 249 (5 Pt 2): F630–F635. PMID: 2998202
  67. Kette F., Weil H.H., von Planta M., Gazmuri R.J., Rackow E.C. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation. *Circulation*. 1987; 75 (1): 10–14. PMID: 3031111
  68. Lomivorotov V.V., Fominsky E.V., Nepomnyashchikh V.A. Ispolzovanie gipertonicheskogo rastvora natriya pri operatsiyakh v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Use of hypertonic sodium chloride solution at surgery under extracorporeal circulation. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (2): 61–66. [In Russ.]
  69. Eisenhut M. Adverse effects of rapid isotonic saline infusion. *Arch. Dis. Child*. 2006; 91 (9): 797. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.100123>. PMID: 16923868
  70. Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Scherer L.A., Duan M., Schermer C.R., Kellum J.A. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann. Surg*. 2012; 255 (5): 821–829. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31825074f5>. PMID: 22470070
  71. Volta C.A., Trentini A., Farabegoli L., Manfrinato M.C., Alvisi V., Dalocchio F., Marangoni E., Alvisi R., Bellini T. Effects of two different strategies of fluid administration on inflammatory mediators, plasma electrolytes and acid/base disorders in patients undergoing major abdominal surgery: a randomized double blind study. *J. Inflamm. (Lond)*. 2013; 10 (1): 29. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-9255-10-29>. PMID: 24059479
  72. Protokoly diagnostiki i lecheniya ostrykh khirurgicheskikh zabolevaniy organov bryushnoi polosti. Assotsiatsiya khirurgov Sankt-Peterburga. Sankt-Peterburgskiy NII skoroi pomoshchi im. I.I. Dzhanlidze. [Protocols for the diagnosis and treatment of acute surgical abdominal diseases. Association of Surgeons of Saint Petersburg. I.I. Dzhanlidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care]. Sankt-Peterburg; 2007: 58. [In Russ.]
  73. Selivanov E.A., Slepneva L.V., Alekseyeva N.N., Khmylova G.A., Baidurashvili A.G., Yurkevich O.I., Ulrikh G.E. Opyt primeniya polioksifumarina dlya lecheniya gipovolemii u detei. [Experience with polyoxyfumarin used for the treatment of hypovolemia in children]. *Biomeditsynsky Zhurnal Medline.ru*. 2010; 11: 1–11. [In Russ.]
  74. Selivanov E.A., Slepneva L.V., Alekseyeva N.N., Khmylova G.A., Kanayev P.A. Polioksifumarin – krovезameshchayushchy rastvor polifunktsionalnogo deistviya: novye vozmozhnosti protivoshokovoi terapii. Materialy Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennyye aspekty lecheniya termicheskoi travmy». [Polyoxyfumarin is a multifunctional blood substitute solution: New possibilities for antishock therapy. Proceedings of the All-Russian Conference with international participation on Current Aspects of Treatment for Thermal Injury]. Sankt-Peterburg; 2011. [In Russ.]
  75. Senchik K.Yu., Gritsenko V.V., Chufarov V.N., Doimikov D.N., Mochalov O.Yu., Yurlova G.G., Miroshkina V.M., Shcherbak T.I. Pervyy opyt primeniya kolloidnogo krovезameshitelya antigipoksicheskogo deistviya polioksifumarina v kachestve osnovy kardioplegicheskogo rastvora pri operatsiyakh v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya. Materialy nauchnoi konferentsii «Aktualnye problemy anestezologii, reanimatologii i intensivnoi terapii». [First experience with the antihypoxic colloidal blood substitute polyoxyfumarin as a cardioplegic solution base during surgery under extracorporeal circulation. Proceedings of the Scientific Conference on Topical Problems of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care]. Sankt-Peterburg; 2001. [In Russ.]
  76. Sofronov G.A., Selivanov E.A., Khanovich M.D., Fadееv R.V., Giparovich M.A., Yusifov S.A., Stolyarov I.K., Pshenkina N.N. Ispolzovanie antigipoksantnykh infuzionnykh rastvorov v khirurgii. [Use of antihypoxant infusion solutions in surgery]. *Vestnik Natsionalnogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra Imeni N.I. Pirogova*. 2011; 6 (1): 87–91. [In Russ.]
  77. Khanovich M.D., Selivanov E.A., Fadееv R.V. Ispolzovanie antigipoksantnykh infuzionnykh rastvorov dlya profilaktiki i lecheniya posleoperatsionnogo pankreatita pri pankreatoduodenalnoy rezektzii. [Use of antihypoxant infusion solutions for the prevention and treatment of postoperative pancreatitis during pancreatoduodenal resection]. *Biomeditsynsky Zhurnal Medline.ru*. 2010; 11: 284–290. [In Russ.]
  78. Lekmanov A.U., Astamirov M.K., Selivanov E.A., Slepneva L.V., Alekseyeva N.N., Khmylova G.A. Primenenie polioksifumarina dlya lecheniya detei rannego vozrasta s termicheskoi travmoy. [Use of polyoxyfumarin for the treatment of infants with thermal injury]. *Transfuziologiya*. 2010; 11 (2): 5–10. [In Russ.]
  79. Chatpun S., Cabrales P. Effects on cardiac function of a novel low viscosity plasma expander based on polyethylene glycol conjugated albumin. *Minerva Anesthesiol*. 2011; 77 (7): 704–714. PMID: 21709658
  80. Chatpun S., Nacharaju P., Cabrales P. Improving cardiac function with new-generation plasma volume expanders. *Am.J. Emerg. Med*. 2013; 31 (2): 54–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2012.05.031>. PMID: 22867830
  81. Лебединский К.М. (ред.). Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. [Blood circulation and anesthesia. Evaluation and correction of systemic hemodynamics during surgery and anesthesia]. Sankt-Peterburg: Chelovek; 2012: 1076. [In Russ.]
  82. Приказ Росздравнадзора от 24.05.2005 №1100-Пр/05 «Об аннулировании государственной регистрации лекарственных средств,

## Guidelines for the practitioner

- tation. *Circulation*. 1990; 81 (5): 1660–1666. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.81.5.1660>. PMID: 2158865
68. Lokesh L., Kumar P., Murki S., Narang A. A randomized controlled trial of sodium bicarbonate in neonatal resuscitation-effect on immediate outcome. *Resuscitation*. 2004; 60 (2): 219–223. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2003.10.004>. PMID: 15036741
  69. Lou H.C., Lassen N.A., Fris-Hansen B. Decreased cerebral blood flow after administration of sodium bicarbonate in the distressed newborn infant. *Acta Neurol. Scand.* 1978; 57 (3): 239–247. PMID: 665145
  70. Ostera E.M.Jr., Odell G.B. The influence of bicarbonate administration on blood pH in a «closed system»: clinical implications. *J. Pediatr.* 1972; 80 (4): 671–680. PMID: 4481958
  71. Papile L.A., Burstein J., Burstein R., Koffler H., Koops B. Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusion and cerebral intraventricular hemorrhage. *J. Pediatr.* 1978; 93 (5): 834–836. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)81096-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(78)81096-8). PMID: 568656
  72. Simmons M.A., Adcock E.W. 3rd, Bard H., Battaglia F.C. Hyponatremia and intracranial hemorrhage in neonates. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291 (1): 6–10. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197407042910102>. PMID: 4832417
  73. Synnes A.R., Chien L.Y., Peliowski A., Baboolal R., Lee S.K.; Canadian NICU Network. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J. Pediatr.* 2001; 138 (4): 525–531. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.111822>. PMID: 11295716
  74. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Жуцкова С.Н., Бондарева А.В., Тхакучинова Н.Х. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Инфекционные болезни*. 2012; 10 (1): 50–55.
- Поступила 25.12.2013**
- 
67. Kette F., Weil H.H., von Planta M., Gazmuri R.J., Rackow E.C. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation. *Circulation*. 1990; 81 (5): 1660–1666. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.81.5.1660>. PMID: 2158865
  68. Lokesh L., Kumar P., Murki S., Narang A. A randomized controlled trial of sodium bicarbonate in neonatal resuscitation-effect on immediate outcome. *Resuscitation*. 2004; 60 (2): 219–223. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2003.10.004>. PMID: 15036741
  69. Lou H.C., Lassen N.A., Fris-Hansen B. Decreased cerebral blood flow after administration of sodium bicarbonate in the distressed newborn infant. *Acta Neurol. Scand.* 1978; 57 (3): 239–247. PMID: 665145
  70. Ostera E.M.Jr., Odell G.B. The influence of bicarbonate administration on blood pH in a «closed system»: clinical implications. *J. Pediatr.* 1972; 80 (4): 671–680. PMID: 4481958
  71. Papile L.A., Burstein J., Burstein R., Koffler H., Koops B. Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusion and cerebral intraventricular hemorrhage. *J. Pediatr.* 1978; 93 (5): 834–836. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)81096-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(78)81096-8). PMID: 568656
  72. Simmons M.A., Adcock E.W. 3rd, Bard H., Battaglia F.C. Hyponatremia and intracranial hemorrhage in neonates. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291 (1): 6–10. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197407042910102>. PMID: 4832417
  73. Synnes A.R., Chien L.Y., Peliowski A., Baboolal R., Lee S.K.; Canadian NICU Network. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J. Pediatr.* 2001; 138 (4): 525–531. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.111822>. PMID: 11295716
  74. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Zhuchkova S.N., Бондарева А.В., Тхакучинова Н.Х. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей. [Current approaches to intensive therapy for acute enteric infections in children]. *Инфекционные болезни*. 2012; 10 (1): 50–55. [In Russ.]
- Submitted 25.12.2013**
- 
- soderzhashchikh polivinilpirrolidon nizkomolekulyarnyi meditsinsky 12600 +/- 2700 – Povidon v kachestve deistvuyushchego veshchestva i isklucheniikh iz Gosudarstvennogo reestra lekarstvennykh sredstv. [Federal service on surveillance in healthcare (Roszdravnadzor) decree from 24.05.2005 №1100-Pr/05 «On abolition of the state registration of drugs containing low-molecular medical polyvinylpyrrolidone 12600 +/-2700 – Povidon as an active ingredient and their exception from the State Register of drugs»]. [In Russ.]
53. Orlov Yu.P., Lukach V.N., Glushchenko A.V. Reamberin v programme intensivnoi terapii u patsientov s rasprostranennym peritonitom. [Reamberin in the intensive therapy program in patients with generalized peritonitis]. *Novosti Khirurgii*. 2013; 21 (5): 58–64. [In Russ.]
  54. Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. Yantarnaya kislota i ee primeneniye v meditsine. [Succinic acid and its application in medicine]. *Нефрология*. 2014; 18 (2): 33–41. [In Russ.]
  55. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Gordeev V.I. Intensivnaya terapiya diabeticheskogo ketoatsidoza u detei. [Intensive therapy for diabetic ketoacidosis in children]. *Rossiyskiy Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii*. 2012; 2 (2): 92–99. [In Russ.]
  56. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Gordeev V.I. Intraoperatsionnaya infuzionnaya terapiya u detei. [Intraoperative infusion therapy in children]. *Rossiyskiy Vestnik Detskoi Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii*. 2013; 3 (2): 58–65. [In Russ.]
  57. Aleksandrovich Yu.S., Yuryev O.V., Pshenishnov K.V., Krasnoselsky K.Yu. Intraoperatsionnaya korrektsiya narusheniikh temperaturnogo gomeostaza u detei. [Intraoperative correction of temperature homeostasis disturbances in children]. *Ekspirimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012; 75 (5): 39–43. PMID: 22834129. [In Russ.]
  58. Krasnoselsky K.Yu., Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Losev N.A. O vozmozhnosti upravleniya intraoperatsionnoi termoregulyatsiei. [Possibilities of controlling intraoperative thermoregulation]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2007; 3: 33–35. PMID: 17684988. [In Russ.]
  59. Pshenishnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Primeneniye rastvorov suksinatov v kompleksnoi intensivnoi terapii diabeticheskogo ketoatsidoza u detei (sluchai iz praktiki). [Succinate solutions' application as a part of complex intensive therapy of diabetic ketoacidosis in children]. *Neotlozhnaya Meditsina*. 2014; 2: 32–36. [In Russ.]
  60. Lazarev V.V., Mikhelson V.A., Khelimsкая I.A., Agavelyan E.G., Koshko O.V., Safronova L.A., Boltunova B.S., Rummyantseva S.A. Perviy opyt primeneniya reamberina v anesteziologicheskoy obespechenii novorozhdennykh. [First experience with reamberin in neonatal anesthesiological maintenance]. *Detskaya Khirurgiya*. 2003; 6: 34–38. [In Russ.]
  61. Ovezov A.M., Bragina S.V., Prokoshchev P.V. Tsitoflavin pri totalnoi vnutrivnennoi anestezii. [Cytosflavin in total intravenous anesthesia]. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*. 2010; 169 (2): 64–67. PMID: 20552794. [In Russ.]
  62. Becke K., Schreiber M., Philippi-Hufne C., Strauß J., Engelhard K., Sinner B. Anesthesia-induced neurotoxicity: statement of the scientific working groups for pediatric anesthesia and neuroanesthesia. *Anaesthesist*. 2013; 62 (2): 101–104. <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-013-2143-4>. PMID: 23400713
  63. Nemergut M.E., Aganga D., Flick R.P. Anesthetic neurotoxicity: what to tell the parents? *Paediatr. Anaesth.* 2014; 24 (1): 120–126. <http://dx.doi.org/10.1111/pan.12325>. PMID: 24283891
  64. Lazarev V.V., Khelimsкая I.A., Tsypin L.E., Mikhelson V.A. Primeneniye reamberina dlya rannei aktivizatsii posle anestezii u detei. [Reamberin administration for early postnarcosis recovery in children]. *Ekspirimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2011; 74 (6): 10–13. PMID: 21870768. [In Russ.]
  65. Finberg L. The relationship of intravenous infusions and intracranial hemorrhage – a commentary. *J. Pediatr.* 1977; 91 (5): 777–778. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(77\)81040-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(77)81040-8). PMID: 909018
  66. Graf H., Leach W., Arieff A.I. Metabolic effects of sodium bicarbonate in hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am. J. Physiol.* 1985; 249 (5 Pt 2): F630–F635. PMID: 2998202