

УПРЕЖДАЮЩАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ОРГАНОВ

Т. И. Конарева¹, Е. Е. Байкова¹, Ю. П. Малышев²

¹ НИИ — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Россия, 350086 г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

² Кубанский Государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4

Proactive Complex Hormone Therapy in the Clinical Guideline for the Managing the Potential Donor Organs in Brain-Dead Donors

T. I. Konareva¹, E. E. Baykova¹, U. P. Malyshev²

¹ S.V. Ochapovsky Research Institute of Krasnodar Regional Hospital №1, Ministry of Health of Krasnodar Region, 167, 1 May Str., Krasnodar 350086, Russia

² Kuban State Medical University, 4, Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia

Цель исследования: улучшить состояние гемодинамики и газообмена у потенциальных доноров органов сочетанием L-тироксина и трийодтиронина, метилпреднизолона, десмопрессина ацетата и инсулина.

Материалы и методы. Обследованы 98 потенциальных доноров с подтвержденным диагнозом «смерть мозга». После тяжелой черепно-мозговой травмы было 43 человека (1-я группа), после острого нарушения мозгового кровообращения — 55 человек (2-я группа). Методом простой рандомизации 1-ю и 2-ю группы разделили на подгруппы: основные ($n=18$ и $n=30$, соответственно, получившие L-тироксин, трийодтиронин и десмопрессин внутрь), и контрольные ($n=25$ и $n=25$, соответственно, не получившие эти препараты). Проводили: прямое измерение систолического, диастолического и среднего артериального давления, центрального венозного давления, частоты сердечных сокращений; определяли значения Na^+ и K^+ , pH, PaCO_2 и темп мочеотделения, содержание в крови свободного трийодтиронина и тирокина.

Результаты. В ходе интенсивной терапии у доноров обеих групп в контрольных подгруппах доза норадреналина и допмина значимо не изменилась, а в основных — на фоне гормонотерапии уменьшилась, что значимо для кровоснабжения органов. У потенциальных доноров в контрольных подгруппах не отмечено достоверных изменений артериального давления, что ожидаемо без коррекции основного обмена. В основных подгруппах выявлено его повышение, несмотря на снижение дозы вазопрессоров. В основных подгруппах, несмотря на экзогенное введение, Т3 остался на нижней границе значений нормы, а Т4 повысился. На фоне гормонотерапии установлено улучшения гемодинамики и газообмена, что важно для органного кровотока. Отторжение трансплантатов у реципиентов из контрольных подгрупп доноров значимо чаще, чем от доноров основных подгрупп.

Заключение. Дозы норадреналина и допмина на фоне гормонотерапии значимо снижаются, гемодинамика и газообмен улучшаются. В интенсивной подготовке доноров органов возможно использование гормонов щитовидной железы и гипофиза, назначаемых внутрь.

Ключевые слова: смерть мозга; гормонотерапия; трансплантация

Goal of study: to improve hemodynamics, respiratory exchange and metabolism of potential donor organs by using combination of L-thyroxine, triiodothyronine, methylprednisolone, desmopressin acetate and insulin.

Material and Methods: The clinical study included 98 potential donors (PD) with confirmed diagnosis of brain death. Brain-dead PD were divided into two groups: the 1st group included 43 PD with traumatic brain injury; the 2nd group included 55 PD with a stroke. PD from the 1st and 2nd groups were divided into two subgroups: main sub-group ($n=18$ and $n=30$) included those who received L-thyroxine, triiodothyronine and desmopressin.

Адрес для корреспонденции:

Елена Байкова
E-mail: elena_baikova@mail.ru

Correspondence to:

Mrs. Elena Baykova
E-mail: elena_baikova@mail.ru

pressin orally; control sub-group ($n=25$ and $n=25$) included those who did not receive these drugs. Hemodynamics, electrolytes, biochemical parameters, respiratory exchange and free triiodothyronine and thyroxine in blood were determined during the study.

Results and discussion: In the course of the intensive therapy in control subgroups of both groups of PD the doses of noradrenalin and dopamine were not changed. However, the doses of noradrenalin and dopamine were decreased significantly in main subgroups of both groups during the course of the hormone therapy. There were no significant changes in hemodynamics in PD from both control subgroups, whereas in main groups hemodynamics parameters were decreased due to hormone therapy. Significant changes of blood pressure were observed in the main subgroups. Despite exogenous administration, in the main subgroups T3 remained at the lower limit of norm, whereas T4 increased. Improved hemodynamics and gas exchange were revealed in PD following hormone therapy that was important for the blood flow in organs. Following transplantation, in recipients of organs from control subgroup of PD the rejections of the transplants were significantly more frequent than rejections of organs from PD which comprized the main subgroup receiving hormones.

Conclusion. Hormone administration to brain-dead PD with confirmed brain death led to significantly reduced doses of noradrenalin and dopamine and improved hemodynamics and gas exchange parameters. Oral administration of thyroid and hypophysis hormones to PD with confirmed brain death seems feasible.

Key words: *transplantation; hormone administration; brain death*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-62-70

Введение

В настоящее время трансплантация органов широко внедрена в клиническую практику [1]. Это обусловлено большой численностью людей молодого и среднего возраста с терминальными стадиями заболеваний разных органов. Для обеспечения благоприятного исхода операции у реципиента необходимо оптимизировать условия качественной подготовки потенциальных доноров с целью сохранения необходимой перфузии в пересаживаемых органах до, во время и после трансплантации. Клетке требуется соблюдение определенных условий жизнедеятельности, основные из которых в целостном организме обеспечиваются гемодинамикой и постоянством внутренней среды организма. Поэтому гемодинамика, кислотно-щелочное состояние и водно-электролитный баланс являются основными точками приложения интенсивной терапии потенциальных доноров с установленным диагнозом «смерть мозга».

Основными причинами развития «смерти мозга» являются черепно-мозговая травма, нарушения мозгового кровообращения, постигипоксическое или постаноксическое повреждение ЦНС. В основе развития «смерти мозга» лежит отек и нарушения перфузии структур головного мозга [2]. Повреждение структур головного мозга потенциальных доноров ведет к нарушению функционирования гипоталамо-гипофизарной системы [3], при этом мы получаем истинный центральный гипотиреоз.

Тиреоидные гормоны действуют практически на все ткани организма. Их основные эффекты — это регуляция энергетического, белкового, углеводного и жирового обмена, положительное хроно- и инотропное действие, стимуляция резорбтивных процессов в костях, активация катаболизма инсулина, приводящая к развитию гипергликемии, уси-

Introduction

Currently, organ transplantation is widely employed in clinical practice [1]. This is due to a large number of young and middle-aged people with end-stage diseases of various organs. To ensure a favorable result of the operation of the recipient there is a need in optimizing the qualitative preparation conditions of potential donors (PD) in order to maintain the necessary perfusion of transplanted organs before and after transplantation. Cells are required to comply with certain conditions of life, the main of which are provided in the whole body by hemodynamics and constant internal environment of the body. Therefore, hemodynamics, acid-base balance, fluid balance and electrolyte balance represent the main requirements for intensive therapy of PD with an established diagnosis of «brain death».

The main causes of «brain death» include traumatic brain injury, cerebrovascular accidents, or posthypoxic damage to the central nervous system. In «brain death» brain structures are swelling and perfusion is destructed [2]. Damage to the structures of the brain of PD leads to alterations of the functioning of hypothalamo-pituitary system [3], which results in true central hypothyroidism.

Thyroid hormones affect almost all body tissues. Their main effects include regulation of the energy and metabolism of proteins, carbohydrates and fat, positive chrono- and inotropic effect, stimulation of bone resorption processes, activation of the catabolism of insulin leading to the development of hyperglycemia, strengthening the processes of gluconeogenesis and glycogenolysis, stimulation of erythropoiesis [4]. However, a need for the thyroid hormone replacement therapy of braindead PD is controversial because there is no markers of hypothalamus safety in brain death. Clinical studies have

ление процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, стимуляция эритропоэза [4]. Однако необходимость терапии тиреоидными гормонами при диагнозе «смерть мозга» является спорной, так как нет маркеров сохранности гипоталамуса при этом состоянии. Клинические исследования показали, что гипоталамические и функции аденогипофиза сохраняются в определенной степени в течение некоторого периода после смерти мозга [5].

Для стабилизации гемодинамики потенциальных доноров органов гормональная терапия была предложена в начале 1980-х годов кардиохирургами из университета Кейптауна. Они были обеспокоены тем, что примерно 20% донорских сердец оказались непригодными для трансплантации [6]. Это привело к серии экспериментов на животных [7]. Затем данный вид терапии начали применять у потенциальных доноров. По крайней мере, четыре группы исследователей впоследствии показали положительный эффект гормональной терапии при нестабильной гемодинамике [8–12]. После проведения стандартной интенсивной терапии (респираторная поддержка, инфузионная терапия и оптимизация электролитного баланса) 52 донора не соответствовали критериям, необходимым для пересадки сердца (имели низкое среднее артериальное давление, повышенное центральное венозное давление, нарушения работы левого желудочка на фоне высоких доз вазопрессоров). После заместительной гормональной терапии (метилпреднизолон 15 мг/кг внутривенно болюсно, трийодтиронин 4 мг со скоростью 3 мг/ч внутривенно, вазопрессин 1 ЕД внутривенно болюсно и после этого 1,5 ЕД в час, инсулин 1 ЕД в час) 44 из 52-х потенциальных доноров были готовы стать донорами сердца. Тридцатидневная выживаемость реципиентов составила 89% и ни один из пяти умерших не погиб из-за сердечной недостаточности [11]. Из Университета Темпл первоначально сообщили об обследовании шести [9], а затем о 22 потенциальных донорах [8], которые имели нарушения функции левого желудочка, нуждавшихся в высоких дозах вазопрессоров. Каждый из них получил трийодтиронин (Т3) 0,6 мг внутривенно болюсно. У всех 22-х доноров наблюдали улучшение сердечной и сосудистой функции одновременно со значительным снижением доз вазопрессоров. В 17-и из 22-х случаев трансплантация оказалась успешной [8].

В Лос-Анджелесе изучили 19 потенциальных доноров с установленной смертью мозга, у которых наблюдали нестабильность гемодинамики (среднее артериальное давление ниже 70 мм рт. ст., несмотря на адекватную инфузионную терапию и использование инотропной поддержки) [10]. Была проведена гормональная терапия метилпреднизолоном (2 г), левотироксином (20 мг внутривенно болюсно, с последующим введением

shown that hypothalamic and anterior pituitary functions are preserved to a certain level after the brain death [5].

To stabilize the hemodynamics of PD, a hormone therapy was proposed in the early 1980s by surgeons from the University of Cape Town. They concerned that approximately 20% of the hearts were not suitable for transplantation [6]. This resulted in a series of experiments with the animals [7]. Then this kind of therapy began to be applied to brain-dead PD. At least four groups of researchers subsequently showed a positive effect of hormone therapy for unstable hemodynamics in this patients' group [8–12]. After the standard intensive care (respiratory support, infusional therapy and optimization of electrolyte balance) 52 donors did not correspond criteria established for a heart transplantation (PD exhibited too low average arterial pressure, too high central venous pressure, alterations of a left ventricle due to high doses of vasopressors). After hormone replacement therapy (methylprednisolone 15 mg / kg i.v. bolus, triiodothyronine 4 mg, 3 mg / hr intravenous, vasopressin 1 IU intravenous bolus and then 1.5 IU per hour, 1 IU insulin per hour), 44 of 52 PD became prepared for donating heart. Thirty day-survival of recipients was 89%, and none of the five deceased recipients died because of a heart failure [11]. Temple University was the first reported a survey of six [9], and then 22 PD [8], who had left ventricular dysfunction and received high doses of vasopressors. Each PD received 0.6 mg intravenous bolus Triiodothyronine (T3). All 22 donors exhibited improved cardiac and vascular functions simultaneously with significant decreasing of doses of vasopressors. As a result, 17 of 22 transplantations were successful [8].

In Los Angeles 19 PD with established brain death experienced instable hemodynamics (mean arterial pressure below 70 mm Hg. with adequate fluid infusion and use the inotropic support) [10]. They underwent hormonal therapy with methylprednisolone (2 g), levothyroxine (20 mg intravenous bolus at a rate of 10 mg/h), and insulin (20 IU, administered with 50% dextrose). During 2 hours in 11 of 19 PD it became possible to reduce the dose of inotropic support, and in 4 h all donors underwent this support at a reduced dose. In 10 donors the vasopressors were abolished [10], and 33 organs were successfully transplanted from these prepared PD.

The University of Pennsylvania reported 91 cases of brain death, and all these patients received bolus levothyroxine (T4) followed by prolonged intravenous infusion [11]. 57% of these patients received vasopressin and 40% PD received steroids. Vasopressor support was significantly reduced in a group of patients receiving T4.

In the literature there are studies refusing the necessity of a hormonal therapy of PD. Data from

со скоростью 10 мг/ч), и инсулином (20 ЕД на 50% декстрозе). В результате в течение 2 ч у 11 из 19-и доноров удалось снизить дозу инотропной поддержки, и в течение 4 ч — у всех доноров. У 10-и доноров вазопрессоры были отменены [10], от них пересажены 33 органа.

Из Университета Пенсильвании сообщили о 91-м случае смерти мозга, все потенциальные доноры получили болюсно левотироксин (Т4) с последующим длительным внутривенным введением [11]. 57% из потенциальных доноров получали вазопрессин и 40% — стероиды. У получающих Т4 удалось значительно снизить вазопрессорную поддержку.

В литературе имеются также сообщения, опровергающие целесообразность гормональной терапии. Данные из университета Кейптауна о преимуществах гормональной терапии не получили всеобщего признания, в частности, из-за опубликованных исследований, в которых не у всех доноров с установленным диагнозом «смерть мозга» наблюдали низкий уровень тиреоидных гормонов, а значит, по мнению авторов, не было оснований для гормонотерапии. Не всегда при смерти мозга у доноров наблюдалось полное отсутствие функций гипофиза, что можно объяснить анатомическим и функциональным разграничением его зон, и не всегда есть возможность измерить связанный Т3, не все доноры были гемодинамически нестабильны [8, 10, 11] и польза от терапии Т3/Т4 может оказаться минимальной. При этом не исключен вариант неадекватной дозировки препаратов. Нельзя отрицать значение нарушений регуляции работы эндокринной системы, однако многие авторы либо не рекомендуют рутинное применение заместительной гормонотерапии [13–15], либо используют минимальные дозы гормонов [16].

Противоречивые мнения, а также отсутствие в литературе четких указаний о времени начала и пути введения (внутривенные формы L-тироксина натрия, трийодтиронина гидрохлорида и десмопрессина ацетата в России не зарегистрированы) гормонов побудили нас изучить возможности упреждающей комплексной гормонотерапии с целью предупреждения развития нарушений органного кровообращения, закономерно развивающихся при исходе критических состояний.

Цель исследования: улучшить состояние гемодинамики и газообмена у потенциальных доноров органов сочетанием L-тироксина и трийодтиронина, метилпреднизолона, десмопрессина ацетата и инсулина.

Материал и методы

В исследование включены 98 потенциальных доноров, доставленных в стационар в состоянии комы III (по шкале ком Глазго — 3 бала). Критерии включения: возраст от 18 до 55 лет, отсутствие сопутствующих за-

the University of Cape Town describing the benefits of hormonal therapy did not received general recognition, probably because of published studies, in which not all donors with diagnosis of «brain death» exhibited low levels of thyroid hormones, and therefore, in authors' view, there was no reason for the hormone administration. This can be explained by the anatomically and functionally delimited zones within the pituitary gland, not always there was an opportunity to determine the related T3 in PD, not all PD were hemodynamically unstable [8, 10, 11] that minimized the benefits of therapy with T3 / T4. In addition, a variant of inadequate dosages cannot be excluded. It is impossible also to fully reject alterations in regulation of the endocrine system, however, many authors either do not recommend routine use of hormone replacement therapy [13–15], or employ the minimized doses [16].

Conflicting opinions, as well as absence of published precise requirements for the beginning of a therapy and preferable route of administration of hormones (intravenous forms of L-thyroxine sodium, triiodothyronine hydrochloride and desmopressin acetate had not been registered in Russia) encouraged authors to study the possibilities of a proactive comprehensive hormonal therapy to prevent alterations of an organ blood flow that is naturally developing at the outcome of the critical illness.

Goal of study: to improve hemodynamics, respiratory exchange and metabolism for donor organs in PD by using a combination of L-thyroxine, triiodothyronine, methylprednisolone, desmopressin acetate and insulin.

Materials and Methods

The study includes 98 donors admitted to the hospital in a coma III (Glasgow coma scale — 3 points). Inclusion criteria were: age between 18 and 55 years, the absence of concomitant diseases of the cardiovascular system and thyroid gland, confirmed diagnosis of «brain death» [17], voluntary agreement of relatives to participate in the study. Depending on the nature of damage PD were divided into two groups: the 1st group included 43 donors (44%) with severe traumatic brain injury; the 2nd group included 55 donors (56%) following acute cerebrovascular accident. Donors of the 1st group were subdivided into two subgroups by simple randomization: main subgroup ($n=18$) included those PD who received L-thyroxine sodium 200 mg/day, triiodothyronine hydrochloride 50 mg/day orally and desmopressin acetate 120 mcg/day orally; control subgroup ($n=25$) included PD who did not receive these drugs. Thyroid hormones are well absorbed in the gastrointestinal tract [4], so we decided, that the most appropriate route of a drug administration is peroral one. Analogical separation was conducted in the 2nd group of patients (Table 1). Methylprednisolone, 1 g/day, intravenously, and insulin administered under the the blood glucose level control were prescribed to all PD.

After restoration and stabilization of hemodynamics by vasopressors (noradrenaline and/or dopamin) and on

Таблица 1. Варианты повреждений мозга, вызвавшие состояние комы III.
Table 1. Variants of brain injury which provoked coma III.

Subgroups	Number of patients with different nosology in groups		Total
	TBI	ACA	
Main	18	30	48
Control	25	25	50
Total	43	55	98

Примечание. Здесь и для табл. 2–5: Subgroups -подгруппы; Main — основная; Control — контрольная. Total — всего; Nosology in groups — нозология в группах; TBI — черепно-мозговая травма; ACA — острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. TBI — traumatic brain injury; ACA — acute cerebrovascular accident.

болеваний сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы, диагноз «смерть мозга», подтвержденный соответственно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2001 г. N 460 «Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 17 января 2002 г., регистрационный N 3170) [17].

Потенциальных доноров разделили на группы в зависимости от характера повреждения: 1-я — 43 (44%) человека в состоянии смерти мозга на фоне тяжелой черепно-мозговой травмы; 2-я — 55 (56%) — на фоне острого нарушения мозгового кровообращения. Доноров 1-й группы разделили методом простой рандомизации, предполагающей равновероятное распределение испытуемых, на подгруппы: основную ($n=18$) — получившие в протоколе интенсивной терапии L-тироксин натрия 200 мг/сут и трийодтиронина гидрохлорид 50 мг/сут внутрь, десмопрессина ацетат 120 мкг/сут внутрь, и контрольную ($n=25$) — не получившие эти препараты. Тиреоидные гормоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте [4], поэтому мы считали уместным способ введения препарата per os. Аналогичное разделение было проведено и во 2-й группе (табл. 1). Метилпреднизолон 1 г/сут внутривенно и инсулин в зависимости от уровня глюкозы крови назначали всем.

При поступлении, а также после стабилизации гемодинамики вазопрессорами (норадреналин и/или допамин) и на фоне гормонотерапии (основные подгруппы) проводили: прямое измерение систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего (АДср) артериального давления, центрального венозного давления (ЦВД), частоты сердечных сокращений (ЧСС); определение в плазме крови содержания общего белка, гемоглобина (Hb), мочевины, креатинина, Na^+ и K^+ , pH, PaCO_2 , BE, темпа мочеотделения и фракции выброса левого желудочка. У доноров опытных подгрупп исследовали свободный трийодтиронин (Т3, норма 0,92–2,79 нмоль/л) и тироксин (Т4, норма 58–161 нмоль/л) иммуно-химико-люминесцентным методом.

Результаты статистически обработаны (Statistika 6), представлены медианой и диапазоном значений процентов 25–75%.

Результаты и обсуждение

Исходные показатели между группами значимо не различались.

После введения L-тироксина, трийодтиронина и десмопрессина у потенциальных доноров с ЧМТ содержание Т3 практически достигло зна-

the background of hormonal therapy (only in the main subgroup) the following direct measurements were carried out: the systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean (MAP) arterial pressure, central venous pressure (CVP), heart rate (HR); determination of total protein level in the blood plasma, hemoglobin (Hb), urea, creatinine, Na^+ and K^+ , pH, PaCO_2 , BE and urinary flow rate and left ventricular ejection fraction (EF) were carried out. Patients of the first group were examined for free triiodothyronine (T3 normal level 0,92–2,79 nmol/L) and thyroxine (T4, normal level 58–161 nmol/L) by luminescent immunochemistry assay.

Results were statistically processed (Statistica 6) and presented as medians and s 25–75% percentiles.

Results and Discussion

Baseline characteristics between the groups were not significantly different.

After the administration of L-thyroxine, triiodothyronine and desmopressin to donors with TBI the level of T3 almost reached the lower limit of norm (baseline — 0.805 (0.5900–0.9800), after the hormone administration — 0.905 (0.7600–1.050) nmol/L) and T4 increased from 62.2 (52.70–86.70) to 68.15 (52–900–91–300) nmol/L ($P<0.05$). In PD with stroke hormonotherapy resulted in increased T3 values from 0.905 (0.7100–1.0100) to 0.94 (0.680–1.170) nmol/L ($P<0.05$), whereas T4 levels remained unchanged: day 1 it was 70.9 (49.80–91.30) nmol/L, on day 2 — 70.9 (51.90–91.3) nmol/L. It is known that T3 is mainly synthesized in the liver and kidneys from T4, and different stress conditions that cause organ disfunction, alter this synthetic process [19]. As a result, regulation of ATP production in mitochondria is altered.

On the first day of observation the donors of the 1st and the 2nd groups required vasopressor support by noradrenaline and/or dopamine.

In the course of intensive therapy the dose of noradrenaline and dopamine for TBI donors of the control subgroup did not change significantly, but in the main subgroup on the background of hormone therapy the doses of noradrenaline and dopamine decreased: from 0.175 (0.05–0.25) to 0.075 (0.030–0.100) mcg/kg•min ($P<0.05$) and from 6 (5.0–10.0) to 5 (0–7.0) mcg/kg•min ($P<0.05$). When evaluating the changes of doses of vasopressors for CVA donors

Таблица 2. Показатели гемодинамики у больных с черепно-мозговой травмой.
Table 2. Hemodynamics in group of patients with acute cerebrovascular accident.

Parameters	Values of parameters in subgroups on the days of study			
	Main (n=18)		Control (n=25)	
	1 st	2 nd	1 st	2 nd
SAP, mm Hg	118 (104–124)	129* (121–140)	120 (114–135)	128 (112–134)
DAP, mm Hg	66 (58–78)	75* (72–79)	70 (60–76)	75 (66–79)
MAP, mm Hg	82 (73–93)	95* (90–100)	86 (78–95)	93 (85–96)
HR, per min	102 (76–114)	94 (88–100)	102 (92–115)	94 (88–100)
CVP, mm Hg	6 (4–6)	9* (7–11)	7 (5–9)	10* (9–12)
ER, %	55 (52–55)	55 (54–55)	55 (50–55)	55 (53–55)
Hb, g/l	105 (81,0–129,0)	99 (91,0–108,0)	102 (93,0–115,0)	101 (91,0–111,0)

Примечание. Здесь и для табл. 3–5: Parameters – параметры; Values of parameters in subgroups on the days of study – значения параметров в подгруппах по дням исследования [X (min–max)]. Здесь и для табл. 4: расшифровку аббревиатур см. в материалах и методах; SAP, mm Hg – АДс, мм рт. ст.; DAP – АДд; MAP – АДср; HR, per min – ЧСС в мин; CVP – ЦВД; ER – фракция выброса; Hb, g/l – гемоглобин (г/л). * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-го и 2-го дней.

Note. For Tables 2–5: Values of parameters are represented as [X (min–max)]. For Tables 2, 4: for the meanings of abbreviations refer to materials and methods. * – $P < 0.05$ comparing the 1st and the 2nd days.

чений нижней границы нормы (исходно – 0,805 (0,5900–0,9800), после введения – 0,905 (0,7600–1,050) нмоль/л), а Т4 – повысилось с 62,2 (52,70–86,70) до 68,15 (52,900–91,300) нмоль/л ($p < 0,05$). У потенциальных доноров с ОНМК на фоне гормонотерапии содержание Т3 значимо повысилось с 0,905 (0,7100–1,0100) до 0,94 (0,680–1,170) нмоль/л ($p < 0,05$), а Т4 – осталось без изменений, а именно – в первые сутки наблюдения составляло 70,9 (49,80–91,30) нмоль/л, во вторые – 70,9 (51,90–91,3) нмоль/л. Известно, что Т3 синтезируется в основном в печени и почках из Т4, а дисстресс, вызывающий органную дисфункцию, нарушает этот процесс [19]. В результате страдает регуляция образования АТФ в митохондриях.

В первые сутки наблюдения потенциальные доноры 1-й и 2-й группы требовали вазопрессорной поддержки норадреналином и/или допмином.

В ходе интенсивной терапии у доноров с ЧМТ в контрольной подгруппе доза норадреналина и допмина значимо не изменилась, а в основной – на фоне гормонотерапии уменьшилась соответственно с 0,175 (0,05–0,25) до 0,075 (0,030–0,100) мкг/кг•мин ($p < 0,05$) и с 6 (5,0–10,0) до 5 (0–7,0) мкг/кг•мин ($p < 0,05$). У доноров с ОНМК при оценке изменений доз вазопрессоров в контрольной подгруппе не было выявлено значимых изменений, а в основной, как и у доноров с ЧМТ, дозы уменьшились соответственно с 0,10 (0,070–0,200) до 0,05 (0,050–0,100) мкг/кг•мин ($p < 0,05$) и с 6,5 (5,00–9,00) до 5 (0–6,0) мкг/кг•мин ($p < 0,05$). Можно полагать, что обнаруженные изменения связаны с модуляцией угнетенного на фоне комы III основного обмена, что возможно вызвано комплексной гормонотерапией. Факт снижения дозы бета-агонистов у потенциальных доноров важен в связи с тем, что их высокие дозы, как правило, приводят к нежелательной вазоконстрикции в органах и истощению содержания аденозинтрифосфата в миокарде [18]. Результаты, полученные у

in the control subgroup, no significant changes were identified. However, for the main subgroup of donors, as well as for TBI donors, the doses decreased from 0.10 (0.070–0.200) to 0.05 (0.050–0.100) mcg/kg•min ($P < 0.05$) and from 6.5 (5.00–9.00) to 5 (0–6.0) mcg/kg•min ($P < 0.05$). We can assume that the observed changes are associated with the modulation of basal metabolism depressed on the background of a coma III. It is possible due to the complex hormonal therapy. Actual beta-agonists dose reduction in PD is important in view of the fact that their high doses tend to cause unwanted vasoconstriction in organs and ATP depletion in the myocardium [18]. The results obtained in PD are presented in Table 2.

As it is evident from the Table 2, no reliable changes in blood pressure and HR were observed in donors with TBI of the control subgroup that was expected without correction of basal metabolism. 30-percent CVP increase was only observed possibly due to the massive infusion therapy.

With the aid of proactive complex hormone therapy, the improving the hemodynamics and gas exchange was established in PD with TBI that was important for the PD organs blood flow. Hypotension is a frequent consequence of the brain death that can compromise the perfusion of organs potentially suitable for transplantation. Depending on the genesis, infusion therapy, vasopressin or series of inotropic drugs can be used for treatment of hypotension [20]. Application of the proposed variant of hormonal therapy increased SAP by 8.5%, DAP by 12%, MAP – by 13.7%, CVP by 33%. As a result of intensive treatment it became possible to prevent a decline in ejection fraction.

Table 3 summarizes the changes in the rest of the evaluated parameters in the control subgroup with TBI on day 1 of observation. For example, the decreases in levels of Na⁺ (to 5.3%), protein (to 15%), urea (to 32%) and creatinine to (8%) were noticed that may be explained by hemodilution.

Таблица 3. Показатели метаболизма у больных с черепно-мозговой травмой.
Table 3. Metabolism in group of patients with traumatic brain injury.

Parameters	Values of parameters in subgroups on the days of study			
	Main (n=18)		Control (n=25)	
	1 st	2 nd	1 st	2 nd
Na ⁺ , mmol/l	155 (147.1–167.7)	154 (141.8–156.7)	151 (143.5–166.3)	143* (138.3–159.1)
K ⁺ , mmol/l	3.5 (3.21–4.02)	3.9* (3.74–4.50)	3.5 (3.31–3.84)	3.8 (3.62–3.90)
Total protein	54.9 (48.82–60.60)	51.3 (44.87–54.40)	55.6 (44.02–59.70)	47.3* (42.00–52.60)
Urea, mmol/l	6.1 (4.70–8.35)	4.9 (3.65–8.41)	6.3 (4.69–7.70)	4.3* (3.47–7.10)
Cretinine, mkmol/l	103.6 (88.30–129.20)	90.1 (76.30–99.60)	92.6 (73.00–128.70)	85.1* (68.30–115.90)
PaCO ₂ , mm Hg	36.9 (33.30–41.00)	39.3 (35.30–41.10)	35.2 (33.60–41.60)	39.2 (35.70–42.00)

Примечание. Здесь и для табл. 5: Total protein, g/l – общий белок, г/л; Urea, mmol/l – мочевины, ммоль/л; Cretinine, mkmol/l – креатинин, мкмоль/л.

Note. For Tables 2, 4: for the meanings of abbreviations refer to materials and methods. * – $P < 0,05$ comparing the 1st and the 2nd – days.

пациентов основной и контрольной подгруппы, представлены в таблице 2.

Как видно из табл. 2, у доноров с ЧМТ в контрольной подгруппе достоверных изменений артериального давления и ЧСС не отметили, что было ожидаемо без коррекции основного обмена. Наблюдали только повышение ЦВД на 30%, что, вероятно, обусловлено проведенной массивной инфузионной терапией.

Гипотензия является частым следствием смерти ствола мозга и компрометирует перфузию потенциально пригодных для трансплантации органов. Она может быть следствием сниженного симпатического тонуса, несахарного диабета, холодового диуреза или дисфункции сердца. В зависимости от генеза для лечения гипотензии используют инфузионную поддержку, вазопрессин или препараты инотропного ряда [20]. При применении предложенного варианта гормонотерапии АДс повысилось на 8,5%, АДд на 12%, АДср – на 13,7%, ЦВД на 33%. В результате интенсивного лечения удалось предотвратить снижение фракции выброса.

В таблице 3 представлены изменения остальных оцениваемых параметров у потенциальных доноров с ЧМТ по отношению к 1-му дню наблюдения, например, снижение в контрольной подгруппе содержания Na⁺ на 5,3%, общего белка на 15%, мочевины на 32% и креатинина на 8%, что можно объяснить гемодилюцией.

При этом, как видно из таблицы 3, у потенциальных доноров основной подгруппы содержание Na⁺ и белка значимо не изменилось, а K⁺ – повысилось на 11%.

Как видно из таблицы 4, в контрольной подгруппе потенциальных доноров с ОНМК отметили повышение диастолического артериального давления на 10%, ЧСС на 9% и ЦВД на 20%, снижение концентрации гемоглобина на 11%. При этом произошло снижение показателя общего белка на 11% (табл. 5). Повысилась концентрация K⁺ на 10%. Наблюдали также достоверное снижение содержания креатинина на 12%, что можно

Therefore, as it can be seen from the Table 3, the level of Na⁺ and the protein was not significantly changed, and levels of K⁺ cations was increased up to 11%.

Data from Table 4 demonstrate that PD with stroke from the control subgroup exhibited increased diastolic blood pressure to 10%, HR to 9% CVP to 20% and decreased levels of hemoglobin (to 11%) and K⁺ (to 10%). There was a reduction in common protein to 11% (Table 5). The decreasing creatinine level to 12% was observed, probably, because of hemodilutionsimilarly to the effect described for post-TBI group of PD.

Donors of the main subgroup with a stroke experienced increasing in CVP (+37.5%). The level of Na⁺ decreased to 5.8%, and K⁺ – increased to 12.5%. The level of common protein was decreased to 5.8%. Ejection fraction was not significantly changed.

It should be noted that the number of transplanted kidneys from PDs of main subgroup (n=48) was 37, of which only one recipient was transferred to dialysis because of transplant rejection. Nine recipients, to whom kidneys were transplanted from donors of a control subgroup (n=50), were transferred to dialysis because of the transplant rejection. The differences between groups were significant when compared to the main subgroup ($P < 0.05$, Fischer Exact Test)

Conclusion

On the background of proactive comprehensive hormonal therapy designated to prevent the expected metabolic and hormonal disturbances in PD prior to transplantation, in the group of donors with TBI the level of T3 approached to the lower limit of norm, and in the group of donors with a stroke it was normal. T4 in both groups remained within the normal range. Doses of norepinephrine and dopamine were significantly reduced (in TBI PD group, by 47% and 17%, respectively, and in stroke PD group – by 50% and 23%, respectively); hemodynamics and gas

Таблица 4. Показатели гемодинамики у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.
Table 4. Hemodynamics in group of patients with acute cerebrovascular accident.

Parameters	Values of parameters in subgroups on the days of study			
	Main (n=30)		Control (n=25)	
	1 st	2 nd	1 st	2 nd
SAP (mm Hg)	121 (113–136)	128 (121–135)	118 (110–130)	125 (121–135)
DAP (mm Hg)	74 (67–78)	76 (70–81)	68 (61–80)	75* (73–85)
MAP (mm Hg)	90 (83–96)	93 (88–97)	85 (78–97)	92 (89–102)
HR (in min)	89 (80–110)	95 (84–105)	100 (92–115)	92* (81–98)
CVP (mm Hg)	5 (5–7)	7* (7–10)	8 (5–10)	10* (9–11)
ER (%)	55 (50–55)	55 (53–55)	55 (54–55)	55 (54–55)
Hb (g/l)	125 (104,0–140,0)	120 (102,0–126,0)	129 (108,0–137,0)	115* (97,0–124,0)

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-го и 2-го дней.

Note. * – $P < 0.05$ comparing the 1st and the 2nd days.

Таблица 5. Показатели метаболизма у больных с нарушениями мозгового кровообращения.
Table 5. Metabolism in group of patients with acute cerebrovascular accident.

Parameters	Values of parameters in subgroups on the days of study			
	Main (n=30)		Control (n=25)	
	1 st	2 nd	1 st	2 nd
Na ⁺ , mmol/l	156 (146.0–164.4)	149* (142.4–151.0)	156 (141.6–170.6)	151 (144.9–161.0)
K ⁺ , mmol/l	3.6 (2.97–3.71)	4.0* (3.69–4.30)	3.6 (3.33–3.86)	3.9* (3.50–4.10)
Total protein, g/l	60.7 (56.40–65.64)	57.2* (54.50–61.27)	61.2 (53.60–72.80)	54.2* (50.09–60.20)
Urea, mmol/l	6.0 (4.50–9.21)	5.8 (3.94–7.47)	6.1 (4.70–9.13)	5.1 (4.10–7.04)
Cretinine, umol/l	89.3 (77.80–152.80)	96.7 (75.20–122.70)	107.9 (79.30–139.00)	94.7* (79.10–120.60)
PaCO ₂ , mm Hg	37.6 (32.90–40.40)	38.8 (36.60–43.00)	36.2 (32.80–41.30)	38.1 (36.40–41.40)

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-го и 2-го дней.

Note. * – $P < 0.05$ comparing the 1st and the 2nd days.

объяснить гемодилюцией, как и в подгруппе пациентов с ЧМТ.

У потенциальных доноров основной подгруппы с ОНМК наблюдали только увеличение ЦВД на 37,5%. При этом концентрация Na⁺ снизилась на 5,8%, а K⁺ – повысилась на 12,5%. Обнаружено снижение показателя общего белка на 5,8%. Фракция выброса достоверно не изменилась.

Следует отметить, что число пересаженных почек от доноров основных подгрупп ($n=48$) составило 37, из них только 1 реципиент вследствие отторжения трансплантата был переведен на гемодиализ. 9-и реципиентам, которым были пересажены почки от доноров контрольных подгрупп ($n=50$), из-за отторжения трансплантата потребовался гемодиализ, т. е. значительно чаще, чем от доноров основной подгруппы (значимость различий долей (процентов) по критерию углового преобразования Фишера, $p < 0,05$).

Заключение

На фоне упреждающей комплексной гормонотерапии, направленной на предупреждение ожидаемых метаболических и гормональных

exchange was improved; Na⁺ level became closer to normal, and levels of K⁺ and PaCO₂ were normalized; the rate of reduction of the level of the serum protein was decreased (in the group of TBI PD group 2.3-fold and in the stroke PD group – 2-fold). Therefore, the intensive therapy of PD might include perorally prescribed thyroid hormones.

нарушений, в протоколе подготовки доноров органов: уровень ТЗ при ЧМТ приближается к нижней границе нормы, а при ОНМК – нормализуется; Т4 как при ЧМТ, так и ОНМК остается в пределах нормальных значений; дозы норадреналина и допмина значительно снижаются (при ЧМТ соответственно на 47 и 17%, при ОНМК – на 50 и 23%); гемодинамика и газообмен улучшаются; содержание Na⁺ приближается к нормальным значениям, а K⁺ и PaCO₂ – нормализуются; скорость снижения концентрации общего белка уменьшается (при ЧМТ в 2,3 раза и ОНМК – в 2 раза). При подготовке доноров органов возможно использование гормонов щитовидной железы и гипофиза, назначаемых внутрь.

Литература

1. Хубутия М.Ш., Рык А.А., Киселев В.В., Александрова И.В., Гришин А.В., Годков М.А., Клычникова Е.В., Шаверина Н.В., Согрешилин С.С., Титова Г.П., Боровкова Н.Б. Энтеральное питание в составе комплексного лечения пациента после трансплантации тонкой кишки.

References

1. Khubutiya M.S., Ryk A.A., Kiselev V.V., Aleksandrova I.V., Grishin A.V., Godkov M.A., Klychnikova E.V., Shavrina N.V., Sogreshilin S.S., Titova G.P., Borovkova N.V. Enteralnoe pitaniye v sostave kompleksnogo lecheniya patsienta posle transplantatsii tonkoi kishki. *Obshchaya Reanimatologiya*.

Guidelines for Practitioner

- Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 43–57. DOI:10.15360/1813-9779-2014-1-43-57
2. Кондратьева Е.А., Ярошецкий А.И. Смерть мозга. В кн.: *Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. (ред.)*. Интенсивная терапия. Национальное руководство. т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 403–405.
 3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая Волна; 2012: 1216.
 4. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.)*. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 752.
 5. *Mori K., Shingu K., Nakao S.* Смерть мозга. В кн.: *Миллер Р.* Анестезия Рональда Миллера. т.4. СПб.: Человек; 2015: 3237–3258.
 6. *Cooper D.K., Wicomb W.N., Novitzky D.* Cardiac transplantation following storage of the donor heart by a portable hypothermic perfusion system: the initial clinical experience. *Clin. Transpl.* 2006: 552–554. PMID: 18365429
 7. *Gramm H.J., Meinhold H., Bickel U., Zimmermann J., von Hammerstein B., Keller F., Dennhardt R., Voigt K.* Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation.* 1992; 54 (5): 851–857. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199211000-00016>. PMID: 1332223
 8. *Howlett T.A., Keogh A.M., Perry L., Touzel R., Rees L.H.* Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy. *Transplantation.* 1989; 47 (5): 828–834. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-198905000-00016>. PMID: 2718243
 9. *Jeevanandam V.* Triiodothyronine: spectrum of use in heart transplantation. *Thyroid.* 1997; 7 (1): 139–145. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1997.7.139>. PMID: 9086582
 10. *Jeevanandam V., Todd B., Regillo T., Hellman S., Eldridge C., McClurken J.* Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13 (4): 681–687. PMID: 7947885
 11. *McCann S.M., Antunes-Rodrigues J., Franci C.R., Anselmo-Franci J.A., Karanth S., Rettori V.* Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000; 33 (10): 1121–1131. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X200001000001>. PMID: 11004712
 12. *Novitzky D.* Selection and management of cardiac allograft donors. *Curr. Opin. Cardiol.* 1996; 11 (2): 174–182. <http://dx.doi.org/10.1097/00001573-199603000-00011>. PMID: 8736689
 13. *Novitzky D., Mi Z., Sun Q., Collins J.F., Cooper D.K.* Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2014; 98 (10): 1119–1127. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000187>. PMID: 25405914
 14. *Novitzky D., Wicomb W.N., Cooper D.K., Rose A.G., Fraser R.C., Barnard C.N.* Electrocardiographic, hemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon. *J. Heart Transplant.* 1984; 4: 63–69.
 15. *Powner D.J., Hendrich A., Lagler R.G., Ng R.H., Madden R.L.* Hormonal changes in brain dead patients. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (7): 702–708. PMID: 2194745
 16. *Salim A., Vassiliu P., Velmahos G.C., Sava J., Murray J.A., Belzberg H., Asensio J.A., Demetriades D.* The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch. Surg.* 2001; 136 (12): 1377–1380. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.136.12.1377>. PMID: 11735863
 17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2001 г. № 460 «Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 17 января 2002 г., регистрационный № 3170). *Здравоохранение*. 2002; 3.
 18. *Wheeldon D.R., Potter C.D., Oduro A., Wallwork J., Large S.R.* Transforming the «unacceptable» donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14 (4): 734–742. PMID: 7578183
 19. *Zuppa A.F., Nadkarni V., Davis L., Adamson P.C., Helfaer M.A., Elliott M.R., Abrams J., Durbin D.* The effect of a thyroid hormone infusion on vasopressor support in critically ill children with cessation of neurologic function. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (11): 2318–2322. PMID: 15640648
 20. *Нираджан Н., Дагги М.* Смерть мозга. В кн.: *Основы интенсивной терапии. Руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA)*. Русская версия журнала Update in Anaesthesia. 2014: 419–423.
- [Enteral feeding as a part of combination treatment in a patient after small intestine transplantation. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (1): 43–57. (In Russ.) DOI:10.15360/1813-9779-2014-1-43-57. [In Russ.]
2. *Kondratyeva E.A., Yaroshetsky A.I.* Smert mozga. V kn.: *Gelfand B.R., Saltanov A.I. (red.)*. Intensivnaya terapiya. Natsionalnoe rukovodstvo. t.1. [Brain death. In: *Gelfand B.R., Saltanov A.I. (eds.)*. Intensive therapy. National guidelines. v.1]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 403–405. [In Russ.]
 3. *Mashkovskiy M.D.* Lekarstvennye sredstva. 16-e izd. [Drugs.16-th ed.]. Moscow: Novaya Volna; 2012: 1216. [In Russ.]
 4. *Dedov I.I., Melnichenko G.A. (red.)*. Endokrinologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. [Endocrinology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 752. [In Russ.]
 5. *Mori K., Shingu K., Nakao S.* Smert mozga. V kn.: *Miller R.* Anesteziya Ronald Miller. t.4. [Brain death. In: *Miller R.* Miller's anaesthesia. v.4]. Sankt-Peterburg: Chelovek; 2015: 3237–3258. [In Russ.]
 6. *Cooper D.K., Wicomb W.N., Novitzky D.* Cardiac transplantation following storage of the donor heart by a portable hypothermic perfusion system: the initial clinical experience. *Clin. Transpl.* 2006: 552–554. PMID: 18365429
 7. *Gramm H.J., Meinhold H., Bickel U., Zimmermann J., von Hammerstein B., Keller F., Dennhardt R., Voigt K.* Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation.* 1992; 54 (5): 851–857. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199211000-00016>. PMID: 1332223
 8. *Howlett T.A., Keogh A.M., Perry L., Touzel R., Rees L.H.* Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy. *Transplantation.* 1989; 47 (5): 828–834. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-198905000-00016>. PMID: 2718243
 9. *Jeevanandam V.* Triiodothyronine: spectrum of use in heart transplantation. *Thyroid.* 1997; 7 (1): 139–145. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1997.7.139>. PMID: 9086582
 10. *Jeevanandam V., Todd B., Regillo T., Hellman S., Eldridge C., McClurken J.* Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. *J. Heart Lung Transplant.* 1994; 13 (4): 681–687. PMID: 7947885
 11. *McCann S.M., Antunes-Rodrigues J., Franci C.R., Anselmo-Franci J.A., Karanth S., Rettori V.* Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000; 33 (10): 1121–1131. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X200001000001>. PMID: 11004712
 12. *Novitzky D.* Selection and management of cardiac allograft donors. *Curr. Opin. Cardiol.* 1996; 11 (2): 174–182. <http://dx.doi.org/10.1097/00001573-199603000-00011>. PMID: 8736689
 13. *Novitzky D., Mi Z., Sun Q., Collins J.F., Cooper D.K.* Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2014; 98 (10): 1119–1127. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000187>. PMID: 25405914
 14. *Novitzky D., Wicomb W.N., Cooper D.K., Rose A.G., Fraser R.C., Barnard C.N.* Electrocardiographic, hemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon. *J. Heart Transplant.* 1984; 4: 63–69.
 15. *Powner D.J., Hendrich A., Lagler R.G., Ng R.H., Madden R.L.* Hormonal changes in brain dead patients. *Crit. Care Med.* 1990; 18 (7): 702–708. PMID: 2194745
 16. *Salim A., Vassiliu P., Velmahos G.C., Sava J., Murray J.A., Belzberg H., Asensio J.A., Demetriades D.* The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch. Surg.* 2001; 136 (12): 1377–1380. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.136.12.1377>. PMID: 11735863
 17. Prikaz Ministerstva zdravookhranenia Rossiiskoi Federatsii ot 20 dekabrya 2001 goda № 460 «Ob utverzhenii Instruksii po konstatatsii smerti cheloveka na osnovanii diagnoza smerti mozga» (zaregistrovan Ministerstvom yustitsii Rossiiskoi Federatsii 17 yanvary 2002 goda, registratsionnyy № 3170). *Zdravoookhraneniye*. 2002; 3.
 18. *Wheeldon D.R., Potter C.D., Oduro A., Wallwork J., Large S.R.* Transforming the «unacceptable» donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14 (4): 734–742. PMID: 7578183
 19. *Zuppa A.F., Nadkarni V., Davis L., Adamson P.C., Helfaer M.A., Elliott M.R., Abrams J., Durbin D.* The effect of a thyroid hormone infusion on vasopressor support in critically ill children with cessation of neurologic function. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (11): 2318–2322. PMID: 15640648
 20. *Niradjan N., Daggi M.* Smert mozga. V kn.: *Osnovy intensivnoi terapii. Rukovodstvo Vsemirnoi Federatsii Obshchestv anesteziologov (WFSA)*. Russkaya versiya zhurnala Update in Anaesthesia. [Brain death. In: *Basics of intensive therapy. Manual of the World Federation of anesthesiologists (WFSA)*. Russian version of the Update in Anaesthesia]. 2014: 419–423. [In Russ.]

Поступила 11.01.16

Submitted 11.01.16