

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

М. А. Бабаев, А. А. Еременко, Л. И. Винницкий, К. А. Бунятыян

Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского РАМН,
отделение кардиореанимации и интенсивной терапии, Москва

Causes of Multiple Organ Dysfunction During Cardiosurgical Operations under Extracorporeal Circulation

M. A. Babayev, A. A. Yeremenko, L. I. Vinnitsky, K. A. Bunyatyan

Department of Cardiac Resuscitation and Intensive Care, Academician B. V. Petrovsky Russian Surgery Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования. Выявление возможных причин возникновения полиорганной недостаточности (ПОН) в послеоперационном периоде у больных после операций в условиях ИК, на основе изучения уровня и баланса про- и противовоспалительных цитокинов. **Материалы и методы.** Исследование базируется на обследовании 162 пациентов, которым были выполнены операции на сердце и грудном отделе аорты. Исследовались уровни интерлейкинов: ИЛ – 6, 8, 10 однофазным иммуноферментным анализом по методу ELISA. **Результаты.** ПОН при операциях в условиях ИК встречается в 5,7%, при этом летальность составляет 55,6%. Основными причинами возникновения ПОН являются: длительный ИК в сочетании с кровотечением – 23%, массивное кровотечение – 16%, периоперационный инфаркт миокарда и кардиогенный шок – 15%, длительный ИК – 12%, синдром острого повреждения легких – 12%, ДВС-синдром – 10%, аллергические и анафилактические реакции – 9%, внутрисосудистый гемолиз – 6%. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов значительно повышается у всех пациентов после операций в условиях ИК, вне зависимости от наличия ПОН в послеоперационном периоде. У больных с ПОН отмечается дисбаланс между про- и противовоспалительными пулами цитокинов, за счет преобладания активности провоспалительного звена системного ответа. При массивной кровопотере (более 20 мл/кг), у больных с ПОН, организм реагирует снижением обеих пулов цитокинов, При отсутствии ПОН отмечено параллельное увеличение как про- так и противовоспалительных цитокинов. Степень изменения уровня цитокинов зависит от объема кровопотери. При длительном ИК (более 170 мин), у пациентов с ПОН, индекс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов увеличивается, за счет повышения уровня цитокинов обеих пулов. Увеличение противовоспалительных цитокинов выражено при этом сильнее. У больных без ПОН значения обеих групп интерлейкинов достоверно не изменяется при увеличении длительности ИК. **Ключевые слова:** синдром полиорганной недостаточности, системная воспалительная реакция, интерлейкины 6, 8, 10, искусственное кровообращение, операции на сердце и грудном отделе аорты.

Objective: to reveal possible causes of postoperative multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in patients after surgery under extracorporeal circulation (EC), by measuring the level and balance of pro- and anti-inflammatory cytokines. **Subjects and methods.** The investigation enrolled 162 patients who had undergone operations on the heart and thoracic aorta. The levels of interleukins (IL)-6, IL-8, and IL-10 were determined by ELISA. **Results.** At surgery under EC, MODS was encountered in 5.7%, mortality was 55.6%. The principal causes of MODS were prolonged EC concurrent with bleeding (23%), massive hemorrhage (16%), perioperative myocardial infarction and cardiogenic shock (15%), prolonged EC (12%), acute lung injury (12%), disseminated intravascular coagulation (10%), allergic and anaphylactic reactions (9%), and intravascular hemolysis (6%). The levels of pro- and anti-inflammatory cytokines were substantially increased in all the patients after surgery under EC irrespective of the presence of MODS in the postoperative period. The patients with MODS displayed pro- and anti-inflammatory cytokine imbalance due to a preponderance of the proinflammatory activity of a systemic response. During massive hemorrhage (more than 20 ml/kg), the patients with MODS exhibited a reduction in the two pools of cytokines. In the absence of MODS, there was a parallel increase in both pro- and anti-inflammatory cytokines. The magnitude of a change in the level of cytokines is related to the volume of blood loss. During prolonged EC (more than 170 min), the patients with MODS had a higher pro- and anti-inflammatory cytokine ratio due to the elevated

levels of both pools, but the elevation of anti-inflammatory cytokines was more pronounced. In the patients without MODS, the values of both groups of interleukins were significantly unchanged with longer duration of EC. **Key words:** multiple organ dysfunction syndrome, systemic inflammatory reaction, interleukins 6, 8, 10, extracorporeal circulation, operations on the heart and thoracic aorta.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Бабаев Максим Александрович
E-mail: maxbabayev@mail.ru

Одним из наиболее грозных осложнений после операций в условиях ИК является сочетание недостаточности функций различных органов и систем — синдром полиорганной недостаточности [1, 2].

Летальность при ПОН у данной группы больных регистрируется в более чем в 50% случаев и пока не имеет тенденции к снижению [3–6].

В настоящее время следует признать доказанным, что пусковым механизмом многообразных причин развития ПОН, после операций в условиях ИК является системная воспалительная реакция (СВР) («Whole body inflammatory reaction after cardiopulmonary bypass»). Возможные причины возникновения послеоперационной полиорганной недостаточности достаточно многообразны, несмотря на однотипность патологических изменений и особенностей этиологического фактора [4–6].

Целью настоящего исследования явилось выявление возможных причин возникновения ПОН в послеоперационном периоде у больных после операций в условиях ИК, на основе изучения уровня и баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Материалы и методы

Исследование базируется на обследовании 162-х пациентов, оперированных в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН с 1999 г. по 2004 г. Среди них 125 мужчин (77%) и 37 женщин (23%) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст — 52±2,4 г.).

Пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: шунтирование коронарных артерий (КШ) — 38%, протезирование различных отделах аорты — 26%, протезирование клапанов сердца — 17%, корректирующие операции на клапанах и коронарных артериях — 19%. Оперативные вмешательства были выполнены в условиях искусственного кровообращения в гипотермическом и нормотермическом режиме. Исследовались уровни интерлейкинов: ИЛ — 6, 8, 10. Определение проводили однофазным иммуноферментным анализом по методу ELISA с использованием наборов фирмы «BioSource International» (Бельгия) на спектрофотометре E-Liza Mat 3000 фирмы «DRG» (США). Полученные данные обрабатывали методами параметрической статистики с помощью программы Biostat.

Результаты и обсуждение

Анализ причин возникновения ПОН после операций с искусственным кровообращением. В табл. 1 по-

казаны основные причины возникновения ПОН после операций в условиях ИК. Как видно из табл. 1, преимущественное значение для возникновения ПОН имеет период длительного ИК с массивным интраоперационным кровотечением. При этом осложнении объем кровопотери и длительности ИК у больных с ПОН (4,2±0,82 л и 269±36 мин) были достоверно ($p \leq 0,03$) выше, чем у пациентов без ПОН (1,6±0,1 л и 128±11,1 мин).

У пациентов с ПОН период ИК (222±10 мин) был достоверно ($p \leq 0,03$) длиннее, чем у пациентов без развития ПОН (128±11,1 мин).

При массивном кровотечении у больных с ПОН объем кровопотери составлял 6,16±1,14 л, у больных без ПОН 1,2±0,9 л ($p \leq 0,03$).

Инфаркт миокарда наблюдался только у пациентов после КШ. В 46,7% случаев инфаркт миокарда (ИМ) осложнился кардиогенным шоком.

Признаки ДВС-синдрома чаще отмечались у пациентов с явлениями геморрагии. Объем интраоперационной кровопотери у больных с ДВС-синдромом был выше, чем у других групп пациентов, кроме больных с длительным ИК в сочетании с массивной кровопотерей и изолированным кровотечением ($p < 0,05$).

Гемолиз в плазме крови более 150 мг % у больных с операциями на аорте встречался в 44,4% случаях, у больных с приобретенными пороками сердца — в 11,1%, а у пациентов после КШ — в 22,2%. В 20% случаев гемолиз встречался у пациентов с ДВС-синдромом, в 28,5% — у пациентов с массивным кровотечением и в 22,2% — при анафилактической реакции.

Анафилактические шоки сочетались с повышенным объемом кровопотери, что было достоверно ($p = 0,04$) выше, чем у больных с аллергическими реакциями. Длительность ИК была на уровне верхних границ средних значений.

Изолированное острое повреждение лёгких (ОПЛ) встречается наиболее часто (33,3%) у больных с массивным кровотечением, при кардиогенном шоке — в 22,2%, при возникновении анафилактических реакций — в 22,2, и в 11,1% случаев у больных с развитием ДВС — синдрома и гемолиза.

Описанные выше причины приводят к активации СВР, одним из проявлений которой является стимуляция выработки про- и противовоспалительных цитокинов, а также нарушение их баланса.

Таблица 1

Причины возникновения СПОН в послеоперационном периоде после операций в условиях ИК

Причины	%
Длительность ИК в сочетании с кровопотерей	23,3
Длительность ИК	11,7
Массивное кровотечение	15,8
Инфаркт миокарда (ИМ)	6,7
Кардиогенный шок (КГШ)	5,8
ДВС-синдром	10
Гемолиз	5,8
Аллергические реакции	5,8
Анафилактический шок	3,3
Острое повреждение легких (ОПЛ)	11,7

Активация системной воспалительной реакции при операциях в условиях искусственного кровообращения. На рис. 1 показан уровень про- и противовоспалительных цитокинов после операций с ИК.

Анализ результатов показал, что после оперативного вмешательства уровень как провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов достоверно ($p < 0,05$) повышается по сравнению с нормальными значениями.

При рассмотрении соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в группах пациентов с развитием ПОН и без него получены следующие данные (табл. 2). Как видно из табл. 2 индекс про- и противовоспалительных интерлейкинов максимален в группе с ПОН. Он выше практически в 2–3 раза, чем в группе больных с послеоперационными осложнениями без последующего развития полиорганной дисфункции.

На рис. 2 и 3 показано сравнение уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных с ПОН и без ПОН, при кровотечении и длительном ИК. Как видно из диаграммы 2, у пациентов с интраоперационной кровопотерей более 20 мл/кг при развитии ПОН, уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 были значительно выше нормальных значений, но при этом достоверно ($p < 0,05$) были меньше, чем у пациентов с равным объемом кровопотери без последующего развития ПОН.

В группе больных с кровотечением менее 20 мл/кг при исследовании содержания ИЛ-6 отмечалась прямо противоположная картина. Уровень ИЛ-6 у больных с ПОН был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов без ПОН. При этом концентрация противовоспалительного ИЛ-10 достоверно не отличалась.

У больных с ПОН при увеличении объема кровопотери отмечается достоверное снижение уровня ИЛ-6 и ИЛ-10. У больных без наличия ПОН уровни интерлейкинов достоверно увеличиваются при нарастании объема кровопотери.

У пациентов с ПОН при ИК более 170 мин отмечались достоверно более высокие значения ИЛ-6, чем у больных без ПОН. Уровень ИЛ-10 был, наоборот, меньше в группе пациентов с ПОН, по сравнению с пациентами без ПОН.

При ИК менее 170 мин, у больных с ПОН и без ПОН, уровень ИЛ-6 достоверно не отличался. Значения ИЛ-10 были достоверно выше у пациентов без ПОН.

У больных с ПОН при увеличении продолжительности времени ИК уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 достоверно увеличивается. У больных без ПОН достоверных изменений показателей интерлейкинов при увеличении длительности ИК не получено.

При сравнении уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 у пациентов с ИК более 170 мин и массивным кровотечением более 20 мл/кг получены следующие данные. У больных с

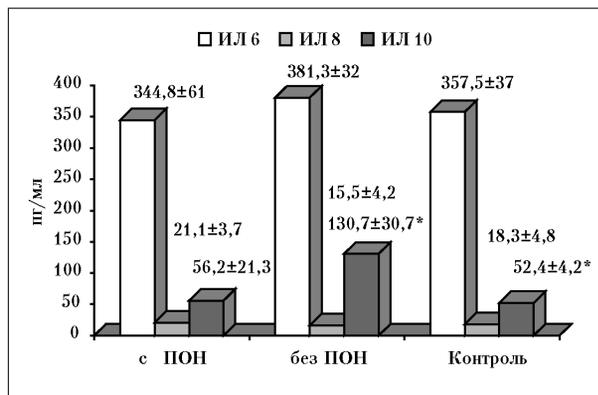


Рис. 1. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов после операций с ИК.

Здесь и на рис. 2 и 3: * – $p < 0,05$ у пациентов с ПОН и без ПОН; # – $p < 0,05$ между группами осложнений.

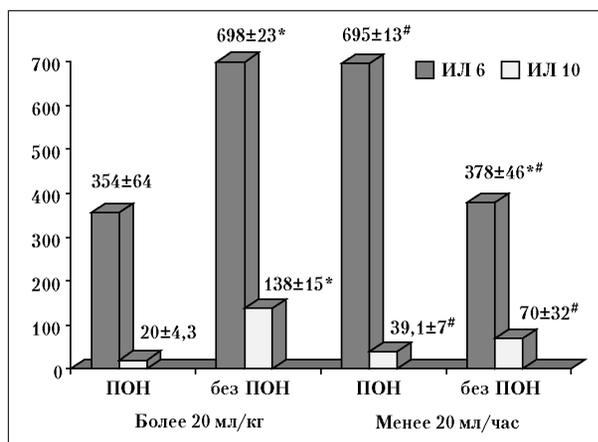


Рис. 2. Сравнение уровня цитокинов у пациентов при ПОН и без ПОН при различных объемах кровопотери.

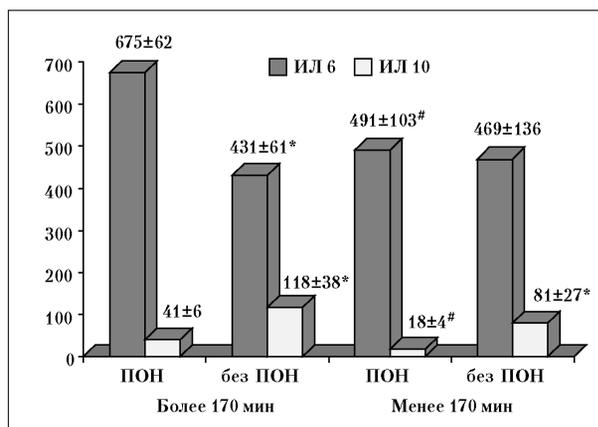


Рис. 3. Сравнение уровня цитокинов у пациентов с ПОН и без ПОН в зависимости от длительности ИК.

Таблица 2

Показатель	Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов	
	С ПОН	Без ПОН
ИЛ-6 / ИЛ-10	6,2	2,9
ИЛ-8 / ИЛ-10	0,4	0,1

Показатель	Кровотечение более 20 мл/кг		Кровотечение менее 20 мл/кг	
	ПОН	Без ПОН	ПОН	без ПОН
ИЛ-6 / ИЛ-10	17,6	5	17,8	5
	ИК более 170 мин		ИК менее 170 мин	
	ПОН	Без ПОН	ПОН	без ПОН
	16,6	3,6	26,96	5,8

ПОН уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 был достоверно ниже у пациентов с массивной кровопотерей, чем у больных с длительным периодом ИК.

У пациентов без развития полиорганной дисфункции концентрация ИЛ-6 достоверно выше у пациентов с массивной кровопотерей, чем у больных с длительным ИК. По содержанию ИЛ-10 у пациентов без ПОН достоверных изменений не получено.

При изучении баланса про- и противовоспалительных интерлейкинов выявлено, что у больных с ПОН и без ПОН соотношение цитокинов не зависит от объема кровопотери (табл. 3).

У пациентов с разной длительностью ИК показатель баланса интерлейкинов значительно снижается при наличии ПОН у больных с более продолжительным ИК. Однако, из полученных данных видно, что у больных с ПОН, при увеличении объема кровотечения показатели ИЛ-6 и ИЛ-10 снижаются практически в 2 раза. При возрастании длительности ИК эти же показатели увеличиваются в 1,5 и 2 раза, соответственно.

При изучении корреляционной взаимосвязи получены достоверные результаты при сравнении объема кровопотери и длительности ИК соотношением ИЛ-6/ИЛ-10 ($r=0,79$, $p=0,002$, $r=0,869$, $p=0,000$).

Проведено сравнение уровня цитокинов между пациентами с длительным ИК в сочетании с кровотечением, больными с массивной кровопотерей и пациентами с продолжительностью ИК более 170 мин.

В группе пациентов с длительным ИК и массивным кровотечением достоверных изменений уровней цитокинов у больных с ПОН и без ПОН не получено.

У пациентов с ПОН при массивном кровотечении уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 был достоверно ($p=0,05$) ниже, чем у пациентов при длительном ИК и кровотечении.

У больных с ПОН при длительном ИК более 170 мин, уровень ИЛ-6 был достоверно ($p=0,05$) выше, чем у пациентов с ПОН при длительном ИК в сочетании с кровотечением. Уровень ИЛ-10 достоверно не отличался между этими группами.

Наиболее распространенными осложнениями, приводящими к развитию ПОН, являются длительный период ИК, массивная кровопотеря, ДВС-синдром, развитие внутрисосудистого гемолиза, развитие острого повреждения легких, аллергические реакции и инфаркт миокарда, в особенности сопровождающийся кардиогенным шоком [4]. Данные осложнения встречались в наших исследованиях от 6 до 25% случаев, что соответствует данным отечественной и зарубежной литературы [3–6].

По данным многих литературных источников длительность ИК является важным компонентом в развитии послеоперационных осложнений, приводящих к ПОН. В группе больных с длительным ИК, продолжительность ИК была в 2,2 раза больше, чем в других исследуемых группах. В комбинации с интраоперационной кровопотерей, составившей от 25 до 30 мл/кг, данная группа пациентов была самой многочисленной по возникновению ПОН в послеоперационном периоде.

Одним из серьезных осложнений после операций в условиях ИК являются кровотечения, обусловленные нарушениями гемостаза и техническими особенностями оперативного вмешательства. Клинически значимая геморрагия, по данным различных авторов, встречается у 5–25% больных [7].

В группе пациентов с массивной кровопотерей ее объем в среднем составил от 40 до 50 мл/кг. Такой уровень геморрагии неизбежно приводил к развитию ПОН.

СВР имеет место при любом оперативном вмешательстве, но операции в условиях ИК составляют отдельную специфическую группу. В нашем исследовании уровень как про- так и противовоспалительных цитокинов после оперативного вмешательства был значительно повышен. Объяснением этому может служить то, что при кардиоваскулярных операциях помимо хирургической травмы, происходит контакт крови с оксигенатором, элементами АИК, развитие ишемии-реперфузии, повышение уровня эндотоксина в крови. Все эти факторы служат активаторами СВР. Клинически это может вызывать в послеоперационном периоде нарушение оксигенирующей функции легких и/или функции миокарда, почек, печени, головного мозга, гемостаза, отек тканей, нарушение сосудистого тонуса и т. д. [7–13].

Одним из основных провоспалительных цитокинов является ИЛ-6. Достоверно повышенный уровень ИЛ-6, по сравнению с нормальными значениями, у больных с ПОН, у пациентов с интра- и послеоперационными осложнениями без развития ПОН и у пациентов со стабильным послеоперационным периодом свидетельствует о том, что сама интраоперационная травма в условиях ИК приводит к значительной активации провоспалительного звена СВОО [11, 14, 15].

В литературе высказывается мнение о том, что степень тяжести послеоперационных осложнений в условиях активации СВР зависит не только от увеличения противовоспалительных цитокинов, но и синтеза противовоспалительных цитокинов. Уровень противовоспалительного ИЛ-10, так же достоверно повышался после операции, по сравнению с нормальными значе-

ниями. Однако, в отличие от провоспалительных цитокинов, ИЛ-10 достоверно отличается у больных с разным послеоперационным течением. У пациентов с развитием послеоперационного ПОН уровень ИЛ-10 достоверно ниже, чем у пациентов без ПОН, так же его уровень достоверно не отличается от уровня цитокина у больных контрольной группы. Данный факт, позволяет предположить, что это может быть связано с подавлением ответной реакции на воспаление у больных с ПОН и недостатком выработки противовоспалительных цитокинов.

Полученные данные демонстрируют тот факт, что в генезе развития тяжелых нарушений в послеоперационном периоде на фоне активации СВР существенное значение занимает дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами.

Соотношение между уровнями ИЛ-6 к ИЛ-10 было значительно выше у пациентов с ПОН, по сравнению с больными без ПОН. Данный факт свидетельствует, что у пациентов с послеоперационной полиорганной недостаточностью выброс провоспалительных цитокинов преобладает над выбросом противовоспалительных факторов. Данный дисбаланс приводит к дальнейшей активации воспалительного звена системного ответа, с последующим поражением тканей и систем органов.

Более низкие значения ИЛ-6 и ИЛ-10 у пациентов с ПОН, при наличии массивной кровопотери, по сравнению с пациентами без ПОН, по видимому связаны с истощением запасов данных цитокинов и подавлением их выработки. Данный факт, так же может быть подтвержден тем, что у больных с менее выраженной кровопотерей отмечается прямо противоположная реакция. У больных с ПОН уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 повышается. У больных без наличия ПОН, при объеме кровотечения менее 20 мл/кг, уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 был достоверно меньше, чем у пациентов с кровотечением более 20 мл/кг. Данные результаты, по нашему мнению, можно трактовать следующим образом. На фоне массивной кровопотери, без последующего появления ПОН, организм более активно реагирует на повреждающий фактор.

Соотношение ИЛ-6 к ИЛ-10 у больных без ПОН, показывает, что параллельное увеличение и снижение уровней цитокинов происходит в зависимости от объема кровопотери. Снижение уровней про- и противовоспалительных интерлейкинов при нарастании объема кровопотери у больных с ПОН и прямо противоположная реакция у пациентов без ПОН, позволяют думать о снижении активности обоих звеньев цитокиновой реакции при массивном кровотечении.

Как описывалось выше, длительность периода ИК имеет существенное значения для течения послеоперационного периода. Наличие того факта, что у пациентов с ПОН при ИК больше 170 мин, уровень ИЛ-6 был выше, а ИЛ-10 ниже, чем у пациентов без ПОН, может позволять говорить о том, что при наличии ПОН более выражена реакция провоспалительного пула цитоки-

нов. При отсутствии развития ПОН в послеоперационном периоде значительно сильнее проявляется противовоспалительный ответ.

Отсутствие достоверных изменений ИЛ-6 у больных с ПОН и без ПОН и достоверно более высокие значения ИЛ-10 у пациентов без ПОН, при длительности ИК менее 170 мин, позволяют говорить о большей активности противовоспалительного пула интерлейкинов при данной длительности ИК.

Эти данные подтверждаются и показателем баланса между ИЛ-6 и ИЛ-10. Индекс ИЛ-6/ИЛ-10 у пациентов без ПОН был ниже, чем у больных с ПОН, как в группе с ИК более 170 мин, так и при ИК менее 170 мин. Увеличение длительности ИК приводит к увеличению обоих звеньев цитокиновой цепи при ПОН.

В нашей работе мы сопоставляли уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных в группах с длительным ИК, кровотечением и длительным ИК в сочетании с массивным кровотечением.

Основным выводом, полученном при сравнении этих групп пациентов, является то, что при «изолированном» массивном кровотечении, происходит значительное снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10, чем у пациентов с длительным ИК и комбинацией длительного ИК и кровотечения. Снижение уровня ИЛ-6 в группе с массивным кровотечением и его увеличение в группе с длительным ИК, по сравнению с длительным ИК и кровотечением, позволяет думать о более выраженном влиянии массивного кровотечения на развитие ПОН.

Необходимо отметить, что типичные процессы активации СВР наблюдаемые при операциях с ИК, имеют определенные особенности, связанные с характером осложнений, приведших к их развитию, и с типом оперативного вмешательства.

Выводы

1. ПОН при операциях в условиях ИК встречается в 5,7%, при этом летальность составляет 55,6%. Основными причинами возникновения ПОН являются: длительный ИК в сочетании с кровотечением – 23%, массивное кровотечение – 16%, периоперационный инфаркт миокарда и кардиогенный шок – 15%, длительный ИК – 12%, синдром острого повреждения легких – 12%, ДВС-синдром – 10%, анафилактические реакции – 9%, внутрисосудистый гемолиз – 6%.

2. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов значительно повышается у всех пациентов после операций в условиях ИК, вне зависимости от наличия ПОН в послеоперационном периоде. У больных с ПОН отмечается дисбаланс между про- и противовоспалительными пулами цитокинов, за счет преобладания активности провоспалительного звена системного ответа.

3. При массивной кровопотере (более 20 мл/кг), у больных с ПОН, организм реагирует снижением обеих пулов цитокинов, При отсутствии ПОН отмечено

параллельное увеличение как про- так и противовоспалительных цитокинов. Степень изменения уровня цитокинов зависит от объема кровопотери.

4. При длительном ИК (более 170 мин), у пациентов с ПОН, индекс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов увеличивается, за счет повы-

шения уровня цитокинов обеих пулов. Увеличение противовоспалительных цитокинов выражено при этом сильнее. У больных без ПОН значения обеих групп интерлейкинов достоверно не изменяется при увеличении длительности ИК.

Литература

1. *Зильбер А. Н.* Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика. Актуал. проблемы медицины критич. состояний 2000; 7: 71–91.
2. *Еременко А. А., Бунятян К. А., Виницкий Л. И., Сидоренко Я. В.* Раннее энтеральное питание при синдроме полиорганной недостаточности у кардиохирургических больных. Вестн. интенс. терапии 2003; 1: 59–64.
3. Активация системного воспалительного ответа организма при операциях в условиях искусственного кровообращения и методы его снижения у кардиохирургических больных. Пособие для врачей. Коллектив авторов. Медицина; 2005. 26.
4. Руководство по кардиоанестезиологии. Бунятян А. А., Трекова Н. А. (ред.). М.: Медицинское информационное агентство; 2005. 686.
5. *Шевченко О. П., Хубутия М. Ш., Чернова А. В. и соавт.* Молекулярные и клеточные механизмы развития осложнений после искусственного кровообращения. Трансплантология и искусственные органы 1996; 3: 49–55.
6. *Ярустовский М. Б.* Современные технологии экстракорпоральной терапии в лечении полиорганной недостаточности. Здравоохранение и медицинская техника 2006; 4: 46–48.
7. *Онищенко Н. А., Маремшанов А. М., Сусков О. И. и соавт.* Взаимосвязь иммунного дисбаланса с развитием органных дисфункций у кардиохирургических больных при осложненном течении послеоперационного периода. Анестезиология реаниматология 2002; 6: 45–49.
8. *Лейдерман И. Н.* Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы. Вестн. интенс. терапии 1999; 2: 8–13.
9. *Руднов В. А.* Сепсис. Терминология, патогенез, оценка тяжести и интенсивная терапия (современные представления). Вестн. интенс. терапии 1997; 3–4: 33–36, 40–45.
10. *Bone R. C.* Shock, sepsis and organ failure: Third Wiggers Bernard Conference – Cytokine Network. Schlag G. et al. (eds.). 1993. 293–306.
11. *Bulter J., Rucker G. M., Westaby S.* Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 1993; 55 (2): 552–559.
12. *Baue A. E.* Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome and the systemic inflammatory response syndrome – where do we stand? Shock 1994; 2 (6): 385–397.
13. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med. 1992; 20 (6): 864–874.
14. *Ackerman M. H.* The systemic inflammatory response, sepsis, and multiple organ dysfunction: new definitions for an old problem. Crit. Care Nurs. Clin. North Am. 1994; 6 (2): 243–250.
15. Multiple organ dysfunction and failure. Pathophysiology and clinical implications. Virginia Huddleston. 1996. 458.

Поступила 25.01.10

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук, защищенные после 01 июля 2004 года без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.