

«СТРЕСС-ОТВЕТ» ОРГАНИЗМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АНЕСТЕЗИИ В ОНКОХИРУРГИИ

А. О. Соловьев^{1,2}, В. Т. Долгих¹, О. В. Леонов², О. В. Корпачева¹

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

² Омский областной клинический онкологический диспансер,
Россия, 644013, Омск-13, ул. Завертяева, д. 9

«Stress-Response» of the Organism During Oncosurgery Depending on Different Types of Anesthesia

A. O. Solovyev^{1,2}, V. T. Dolgikh¹, O. V. Leonov², O. V. Korpacheva¹

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

² Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary,
9, Zavertyaev Str., Omsk-13 644013, Russia

Цель исследования: изучить выраженность стрессовой реакции организма во время операций на толстой кишке путем определения концентрации «стрессовых гормонов» и уровня гликемии в условиях различных видов анестезий.

Материалы и методы. Пациентов, перенесших резекционные операции на толстой кишке по поводу злокачественных заболеваний, разделили на 2 группы: основную ($n=57$) и группу сравнения ($n=35$). В основной группе проводили мультимодальную анестезию, включавшая неглубокую симпатическую блокаду в сочетании с поверхностной ингаляционной анестезией. В группе сравнения была проведена ингаляционно-внутривенная анестезия на основе системного введения фентанила в условиях миоплегии и инсуффляции севофлюрана. В трех исследовательских точках (перед индукцией в анестезию, в травматичный момент операции и в момент окончания операции) в сыворотке крови определяли содержание инсулина, адреналина, норадреналина, дофамина, кортизола и глюкозы. Проверка статистических гипотез проведена с помощью непараметрических методов, данные обработаны с использованием программы Statistica-6.

Результаты. В группе сравнения во 2-й и 3-й точках отметили значительное увеличение содержания в сыворотке крови кортизола и катехоламинов. В основной группе эти показатели не превышали нормативных значений. Содержание инсулина в основной группе было повышено в 1-й и 2-й точках, а в конце операции — понижено по отношению к группе сравнения. Гликемический профиль оказался практически идентичным с тенденцией к гипергликемии в группе сравнения.

Заключение. На основании полученных результатов можно утверждать, что мультимодальная анестезия обладает большим стресс-протективным действием во время травматичных операций. Соотношение значений инсулина и глюкозы в группах указывает на способность мультимодальной анестезии предупреждать послеоперационную инсулинорезистентность.

Ключевые слова: рак толстой кишки; мультимодальная анестезия; стресс; кортизол; инсулин; адреналин; норадреналин; дофамин; глюкоза

Objective: to investigate the severity of the stress response of the organism during surgery on the colon because of a tumor by determining the level of stress hormones and glucose depending on various types of anesthesia.

Materials and methods. Patients who have undergone resection surgery because of the colon malignancy were divided into two groups: the study group ($n=57$) and comparison group ($n=35$). In the study group a multimodal anesthesia was performed that included a shallow sympathetic blockade in combination with surface inhalation anesthesia. In the comparison group inhalation-intravenous anesthesia was performed on the basis of systemic

Адрес для корреспонденции:

Андрей Соловьев
E-mail: solovevand@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Andrei Solovev
E-mail: solovevand@mail.ru

administration of fentanyl when accompanied by myoplegia and sevoflurane insufflation. The levels of insulin, epinephrine, norepinephrine, dopamine, cortisol and glucose in serum were evaluated during three periods of the study: prior to the induction of anesthesia, at the traumatic moment of operation and at the end of the surgery. Statistical hypothesis testing was performed using non-parametric methods and the data were processed with the aid of Statistica 6 software.

Results. A significant increase of the level of cortisol and serum catecholamines was observed in comparison group during the 2nd and 3rd stages. In the study group, these indicators did not exceed standard values. Insulin level was higher in the study group during the 1st and 2nd stages compared to the comparison group. Insulin level at the end of the surgery was lower in the study group. The glycemic profiles were almost identical with hyperglycemia trend in the comparison group.

Conclusion. Multimodal anesthesia provided most protective effect against stress during traumatic surgeries. The ratio of glucose and insulin values in groups demonstrate the capability of a multimodal anesthesia to prevent post-operative insulin resistance.

Key words: colon cancer; multimodal anesthesia; stress by a surgery; cortisol; insulin; adrenalin; noradrenaline; dopamine; glucose

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-56-65

Введение

Хирургическое вмешательство от малоинвазивных до обширных комбинированных операций сопровождается нарушением целостности тканей [1, 2]. Из зоны повреждения путем прямой симпатической афферентации по цепи «трандукция-трансмиссия» происходит активация оси «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников». Через несколько минут параллельно начинает формироваться местный воспалительный процесс вследствие первичной альтерации тканей (клеток) с выделением клеточных медиаторов воспаления пептидной природы [3]. Цитокины (включая белки острой фазы) — основные представители системы «воспаление/провоспаление», разбалансировка которой приводит к их выходу из зоны поражения в сосудистое русло [2, 4, 5]. Комбинация реакций симпатического отдела вегетативной нервной системы с последующим или почти параллельным цитокиновым выбросом приводит к формированию сосудистых и метаболических реакций, которые определяют многокомпонентный ответ организма, являющийся его защитной реакцией, обозначаемой «хирургическим стресс-ответом» [1, 3, 6]. При этом в условиях затянувшегося, либо вышедшего за пределы физиологической нормы, «стресс-ответа» (в форме дистресса) обуславливает разбалансировку принципа обратной связи выработки гормонов (например, адренкортикотропный гормон — кортизол) [7]. Выраженность ответной реакции организма зависит также от тяжести повреждения (травматичности и длительности операции), способности самого организма модулировать афферентные стимулы на уровне задних рогов спинного мозга (активация локальных тормозных нейронов, супраспинальных тормозных структур), задействовать эндогенные опиоиды и норадренергические тор-

Introduction

Any surgery from minimally invasive to vast combined operations are accompanied by alterations of the integrity of tissues [1, 2]. Activation of the 'hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis comes from the damaged area by direct sympathetic afferent signaling along the transduction-transmission chain. Simultaneously, the local inflammation responses start to form after a few minutes due to alterations in primary tissues (cells) with the release of cellular mediators of inflammation peptide [3]. Cytokines (including acute phase proteins) — are the main representatives of the «inflammation/proinflammation» system, which are released from the affected area into the bloodstream causing cytokine imbalance [2, 4, 5]. The combination of reactions of the sympathetic part of the autonomic nervous system followed by cytokine release leads to the formation of vascular and metabolic reactions that defines multicomponent response of the organism, which is a protective response of the body, referred to as 'surgical stress response [1, 3, 6]. In the context of protracted or physiologically abnormal stress response (in the form of distress), it causes imbalance in hormones feedback mechanism (e.g., adrenocorticotrophic hormone — cortisol) [7]. Intensity of responses also depends on the severity of injury (trauma, duration of the operation), the ability of the organism to modulate afferent stimuli at the level of the posterior horns of the spinal cord (the activation of local inhibitory neurons, supraspinal inhibitory structures), and to use endogenous opioids and noraadrenergic inhibitory pathways [6, 8]. At the same time, there is sensitization with possible primary hyperalgesia as an alteration of peripheral modulation, and the phenomenon of 'inflation' as changing the central modulation during frequent excitation of nociceptor-neuron complex [8]. Powerful and

мозные пути [6, 8]. В то же время при повторном частом возбуждении комплекса «ноцицептор-нейрон» возникает сенситизация с возможной первичной гипералгией как нарушением периферической модуляции и феноменом «взвинчивания» как нарушением центральной модуляции [8]. Мощный и затянувшийся стресс (дистресс) пагубно влияет на течение заболевания. Система оценки выраженности «стресс-ответа», особенно в условиях различных вариантов анестезий и проста, и сложна одновременно. Ограничение перцепции в условиях «выключенного» сознания и отсутствия эмоциональной окраски боли в сочетании с «нормальными» показателями стандартного набора мониторируемых во время операции параметров (неинвазивное АД с интервалом 5 мин, пульсоксиметрия, капнография в сочетании с фотоплетизмографией) иногда создает иллюзию благополучия. При более глубоком мониторинге выявляются гемодинамические особенности профиля анестезии в виде «дрейфа» общего периферического сопротивления, ударного объема и частоты сердечных сокращений, призванных обеспечить адекватный минутный объем кровообращения [9]. Если неинвазивная оценка параметров центральной гемодинамики доступна многим анестезиологам, то лабораторная оценка «стресс-ответа» — преимущественно удел крупных исследовательских центров. Определение уровня кортизола, катехоламинов, глюкозы, инсулина давно является признанным способом оценки напряжения симпатoadренальной системы, хотя изначально их роль рассматривалась в контексте послеоперационного катаболизма [10, 11]. В результате многогранной стимуляции формируется «стресс-ответ», выраженность которого, в том числе, зависит от уровня стрессовых катаболических гормонов, влияющих на содержание инсулина в крови и определяющих гликемический профиль на разных этапах лечения [12, 13]. Различные виды анестезий в практике хирургии колоректального рака имеют различную способность влиять на выраженность «стресс-ответа» как путем воздействия на симпатическую афферентацию, так и напрямую, воздействуя на супраспинальные центры (многообразие сбалансированных, комбинированных и прочих вариантов анестезий на основе системного введения анальгетиков). На сегодняшний день большое количество исследований показывает возможное положительное влияние на результаты лечения тех вариантов анестезий, которые имеют в своем составе элементы симпатической блокады различной глубины [2, 14–16]. Однако слабым звеном этих исследований является многообразие локальных анестетиков, их концентраций, способов и уровней введения, наличие и

protracted stress (distress) adversely affects the disease course and treatment outcome. The evaluation system of the 'stress response' expression is easy and difficult at the same time, especially in the context of various anesthesia options. Limitation of perception in a 'switched off' consciousness and lack of emotional coloration of pain in conjunction with the 'normal' rates of the standard set of parameters monitored during operation (non-invasive blood pressure at intervals of 5 minutes, pulsoxymetry, capnography combined with photoplethysmography) sometimes create the illusion of prosperity. More detailed monitoring reveals hemodynamic features of anesthesia profile in form of total peripheral resistance drift, stroke volume and heart rate, which are intended to ensure an adequate minute volume [9]. While non-invasive evaluation of central hemodynamic parameters is accessible to many anesthesiologists, laboratory evaluation of 'stress response' is mostly for large research centers only. Determining the levels of cortisol, catecholamines, glucose and insulin has long been a recognized way of assessing the tension of the sympathetic-adrenal system, although their role has been originally considered within the context of postoperative catabolism [10, 11]. 'Stress-response' is formed as a result of this versatile stimulation. The severity of 'stress-response' depends on the level of stress catabolic hormones, influencing the insulin content in blood and glycemic profile during different stages of treatment [12, 13]. Different types of anesthesia in the practice of colorectal cancer surgery differentially affect the severity of the 'stress response' through sympathetic afferentation and by affecting the supraspinal centers directly (the variety of well-balanced, combined and other variants of anesthesia based on the systemic administration of analgesics). To date, a large amount of studies shows a possible positive effect on the treatment outcome of those variants of anesthesia, which have in their composition elements of various degrees of sympathetic blockade [2, 14–16]. However, a weak point of these studies is the variety of local anesthetics, their concentrations, methods and levels of administration, diversity of frequently administered «off-label» adjuvants. In addition, the majority of studies are related to traumatology and orthopedics, and perhaps often the results are applied to abdominal surgery without any reason. It is necessary to investigate the severity of the «stress response» of organism during surgery on the colon malignancies under multimodal anesthesia, including a shallow sympathetic blockade and anesthesia based on system analgesia.

Objectives: to investigate the severity of the stress response of the organism during surgery on the colon by determining the level of stress hormones and blood glucose under various types of anesthesia.

разнообразие адъювантов (зачастую используемых «off label»). Кроме того, большинство исследований относится к травматологии и ортопедии и, возможно, зачастую результаты экстраполируются на абдоминальную хирургию без особых на то оснований. Цель исследования — изучить выраженность стрессовой реакции организма во время операций на толстой кишке путем определения уровня стрессовых гормонов и гликемии в условиях различных видов анестезий.

Материал и методы

За период с 2011 по 2013 гг. в Омском областном клиническом онкологическом диспансере обследовали 92 больных в возрасте от 57 до 74 лет, получавших хирургическое лечение по поводу новообразований толстой кишки. Исследование было одобрено этическим комитетом, больные были информированы о предстоящих операции и анестезии и дали письменное согласие. Все пациенты имели риск анестезии 3 класса (ASA). Из исследования были исключены пациенты с кровопотерей более 500 мл (аспирационно-гравиметрический метод) и пациенты, получавшие инотропную поддержку, имевшие сахарный диабет. Также были исключены пациенты, перенесшие эндоскопические вмешательства. Все пациенты были выписаны из стационара без оценки длительности пребывания. Гендерное разделение пациентов не проводили. Больные были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. Пациенты группы сравнения ($n=35$) в качестве анестезиологического пособия получали комбинированную ингаляционно-внутривенную анестезию в условиях миоплегии и ИВЛ. Всем больным назначали вечером накануне операции седативный препарат перорально и подкожно (далтепарин 2500 МЕд). В день операции премедикация состояла из антигистаминного препарата (димедрол 20 мг в/м) и препарата для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений (вводился цефтриаксон 1 г за 40 мин до разреза кожи). Индукцию в анестезию осуществляли внутривенным болюсным введением раствора фентанила 0,0014 мг/кг и пропофола-липура 2,14 мг/кг (B. Braun, Germany). Миоплегию проводили листеноном (2,5 мг/г) и пипекурониумом (0,06 мг/кг). Анестезию поддерживали дробным введением фентанила (0,003–0,004 мг/кг/час) на фоне ингаляции севофлюрана (МАК до 1) по методике low flow с потоком свежих газов не менее 0,5 л/час. ИВЛ проводили с контролем по объему, с FiO_2 40% аппаратом Аэспайр (Дж. Электрик, США). Контролировали уровень АД, ЧСС, капнограмму, глубину нейромышечного блока и ЭКГ, при этом BIS-мониторинг не проводили.

У пациентов основной группы ($n=57$) в качестве анестезиологического пособия применили мультимодальную анестезию. Премедикация была аналогичной. В операционной катетеризировали эпидуральное пространство на уровне Т7–Т8 с проведением катетера (B. Braun, Germany) краниально на 4 см. Выполняли общепринятые тесты верификации нахождения катетера в эпидуральном пространстве с обязательным введением 40 мг 2% раствора лидокаина. В качестве локального анестетика использовали

Materials and Methods

During the period from 2011 to 2013 in the Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary 92 patients, 57 to 74 years old, were examined. Patients with colon cancer were treated by a surgery. The study was approved by the ethics committee; the patients were informed about the upcoming surgery and anesthesia and provided the written informed consent. All patients had anesthesia risk of 3rd class (ASA). Patients with a blood loss of over 500 ml (as determined by an aspiration-gravimetric method), and patients who received inotropic support, or those who suffered from diabetes were excluded from the study. Endoscopic interventions were excluded. All patients were discharged from the hospital without any assessment of the duration of stay. There was no gender preferential for inclusion into the study group. The patients were divided into 2 groups: study group and comparison group. Patients of comparison group ($n=35$) received a combined inhalation-intravenous anesthesia under myoplegia and mechanical ventilation as an anesthesia care. All patients received oral sedative drugs and 2500 IU of dalteparin subcutaneously the evening before the surgery. On the day of operation premedication was prescribed that included anti-histamines (diphenhydramine 20 mg intramuscularly, IM) and treatment for prevention of infectious and inflammatory complications (ceftriaxone 1 g administered 40 minutes before skin incision). Induction of anesthesia was performed by intravenous bolus administration of solution of fentanyl (0.0014 mg/kg) and propofol-lipuro (2.14 mg/kg) (B. Braun, Germany). Myoplegia was performed with listenon (2.5 mg/g) and pipercuronium (0.06 mg/kg). Anesthesia was maintained by fractional introducing of fentanyl (0.003–0.004 mg/kg/h) with sevoflurane inhalation (MAC to 1) based on the low flow technique with the fresh gas flow (at least 0.5 l/h). Ventilation was carried out with Aespire (J. Electricians, USA) with control by volume and 40% FiO_2 . We controlled the blood pressure, heart rate, capnogram, the depth of neuromuscular block, and the ECG without BIS-monitoring.

Multimodal analgesia applied to patients of study group ($n=57$) as an anesthesia care. Premedication was similar. Epidural space was catheterized in the operating room at the T7–T8 level with navigation of the catheter (B. Braun, Germany) cranially up to 4 cm. Standard tests of verification of the catheter presence in the epidural space were carried out with the obligatory introduction of 40 mg of 2% lidocaine. As a local anesthetic, 50 mL of ternary mixture (0.2% solution of ropivacaine (AstraZeneca) up to 50 ml, 2 ml of fentanyl 0.005% and 0.1 ml of adrenaline 0.1%) was employed. In all cases, the delivery system was represented by a Spase Com (B. Braun, Germany) pumping station. The initial infusion rate was 10 ml/h. Fentanyl (0.1 mg) was administered once before the skin incision. Later the anesthesia was maintained by continuous infusion of local anesthetic with the sevoflurane inhalation according to the scheme with a lower MAC (to 0.5). Myoplegia was also carried out, as well as in the comparison group. Infusion therapy was performed using a balanced isotonic Sterofundin in a dose of 7–8 ml/kg/h. The mean duration of surgery in the study group was 85 minutes and 90 minutes in the comparison group. Study points were defined as 10–15 minutes before induction of anesthesia, the

50 мл трехкомпонентной смеси — ропивакаин 0,2% раствор (AstraZeneca) до 50 мл., фентанил 0,005% 2 мл и адреналин 0,1% 0,1 мл. Средством доставки во всех случаях была насосная станция Spase Com (B. Braun, Germany). Начальная скорость инфузии составляла 10 мл/час. Фентанил (0,1 мг) вводили системно однократно перед разрезом кожи. В дальнейшем анестезию поддерживали постоянной инфузией локального анестетика на фоне ингаляции севофлюрана по указанной схеме с меньшей МАК (до 0,5). Миоплегию проводили так же, как и в группе сравнения. Инфузионную терапию осуществляли сбалансированным изотоническим препаратом стерофундин в дозе 7–8 мл/кг/час. Средняя длительность операции в основной группе составляла 85 мин, в группе сравнения 90 мин. Исследовательскими точками были определены: 10–15 мин до индукции в анестезию (1-я точка); момент ревизии брюшной полости и тракции кишечника как наиболее травматичный (2-я точка); и окончание операции (3-я точка). Изучение раннего послеоперационного периода в указанных группах не входило в задачи данного исследования. Определяли уровень инсулина и кортизола при помощи автоматического анализатора IMMULITE 1000 (USA) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных реагентов (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. UK). Содержание адреналина, норадреналина, дофамина в плазме определяли стандартным методом иммуноферментного анализа при помощи микропланшетного фотометра Multiskan FC (Finland) с использованием стандартных наборов (3 CATELISA, Germany). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-6. Характер распределения в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также построения гистограмм и частотного анализа. Поскольку исследуемые показатели не подчинялись закону нормального (гауссовского) распределения, то для проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (для сравнения двух независимых выборок) и Вилкоксона (для сравнения двух зависимых выборок), количественные данные представляли в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице и на рисунке. До операции статистически значимых различий изучаемых показателей между группами не выявлено, а в момент операции и после нее имелись существенные различия. Установлены статистически значимые различия изученных показателей в динамике наблюдений (1-я, 2-я, 3-я точки) по обеим группам (таб.).

Концентрация кортизола во 2-й исследовательской точке (момент операции) в основной группе оказалась статистически значимо ниже (на 21,1%), чем в группе сравнения, в которой отмечалось увеличение этого показателя на 38,2% по сравнению с исходным, что превышало верх-

abdomen revision and intestinal traction, as the most traumatic moment, and the end of operation. The study of early postoperative period in these groups is beyond the scope of this study. Cortisol and insulin levels were determined by ELISA with automatic analyzer IMMULITE 1000 (USA) using standard reagents (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. UK). Adrenaline, noradrenaline, dopamine in the plasma was determined by ELISA with a microplate photometer Multiskan FC (Finland) using standard kits (3 CATELISA, Germany). Statistical data processing was performed in Statistica-6 program. The distribution of a number of variations was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test, as well as histograms and frequency analysis. Because the studied parameters were not the subject of normal (Gaussian) distribution, the nonparametric Mann-Whitney test (for comparison of two independent samples) and Wilcoxon (to compare two dependent samples) were employed for testing the statistical hypothesis, and quantitative data were expressed as median (*Me*) and interquartile amplitude.

Results and Discussion

The results are presented in the table and figure. Before surgery, there were no statistically significant differences in studied parameters between groups. At the time of and after the surgery the statistically significant differences during the observation (1st, 2nd, 3rd study points) were defined (Table).

As shown in the Table, cortisol level at the 2nd study point (the time of a surgery) in the study group was significantly lower (21.1%) than in the comparison group that demonstrated an increase in this parameter by 38.2% compared to a baseline exceeding the upper normal values. At the 3rd study point (at the end of operation), the cortisol level in the comparison group had a tendency to further increase (by 46.8% compared to baseline), and in the study group hypercortisolemia was not observed. The difference between groups was 32.3%.

Insulin level in the 2nd study point was significantly higher (by 21.5%) in the study group than in the comparison group. The level of adrenaline in the 2nd study point was lower than the initial one by 35.9% for patients of the study group, whereas in the comparison group it was higher by 35.9% exceeding 2-fold the level of adrenaline of the study group patients. At the end of operation (3rd study point) the level of adrenaline continued to increase in the comparison group, and the same indicator in the study group decreased (the difference was 65.8%).

Level of norepinephrine in serum before the induction of anesthesia in both groups did not differ significantly. At the traumatic moment of the operation there was a significant growth of this indicator (by 40.1%) in the comparison group and a decrease in the study group (by 21.2%) compared to a baseline. At the end of the operation (3rd study point) in both groups norepinephrine levels remained at the level of the 2nd study point. Level of dopamine in the

«Стресс-ответ» организма при различных видах обезболивания при операциях по поводу рака толстого кишечника, Me (QL; QH).

«Stress-response» of the organism with various types of anesthesia during surgery for colon cancer, Me (LQ; HQ).

Test indicators	Values of indicators on study stages					
	Befor operation		Traumatic moment of operation		After operation	
	Groups of patients					
	Study (n=57)	Comparison (n=35)	Study (n=57)	Comparison (n=35)	Study (n=57)	Comparison (n=35)
Cortisol, µg/dl (5–25 µg/dl)	22.1 (14.8; 23.7)	18.1 (14.7; 22.2)	23.1 (20.5; 25.4)	29.3 (26.1; 34.9)***	23.0 (16.3; 27.0)	34.0 (29.7; 36.5)**
Insulin, µU/ml (2–28.4 µU/ml)	7.73 (5.05; 12.50)	6.30 (3.92; 8.76)	7.90 (4.0; 12.95)	6.20 (4.18; 7.29)*	6.43 (4.50; 11.70)	7.08 (5.10; 9.83)
Adrenalin, pg/ml (<100 pg/ml)	85.85 (71.05; 94.75)	88.4 (54.3; 100.0)	55.0 (22.45; 61.13)#	112.0 (83.5; 122.1)****	42.3 (33.4; 53.8)#	124.0 (110.0; 136.3)****
Norepinephrine, pg/ml (<600 pg/ml)	355.0 (309.5; 415.0)	360.0 (303.8; 410.1)	293.0 (228.5; 319.0)#	601.2 (520.0; 698.5)*****	290.0 (249.0; 347)	513.3 (470.0; 606.1)***
Dopamine, pg/ml (<100 pg/ml)	50.0 (43.0; 63.9)	40.2 (36.4; 55.2)	36.9 (33.0; 41.4)**	108.0 (89.2; 116.0)*****	34.6 (25.0; 37.9)	116.0 (91.1; 157.9)***
Glucose, mmol/L	5.60 (5.10; 6.10)	5.50 (4.80; 6.13)	6.70 (5.40; 7.20)**	7.20 (7.0; 8.25)	6.90 (5.50; 7.50)***	7.10 (6.55; 7.60)

Note: * – differences between the groups were statistically significant at $P<0.05$; ** – $P<0.01$; *** – $P<0.001$ (Mann-Whitney test for paired comparisons of independent samples); # – differences in comparison to the previous stage of the study are statistically significant at $P<0.05$; ## – $P<0.01$; ### – $P<0.001$ (Wilcoxon test for paired dependent samples). Me – median (50%), QL – lower (25%) QU – upper (75%) quartile (in brackets). Standard values and the dimension of parameters are given in parentheses.

Примечание: Test indicators – исследуемый показатель. Здесь и для рисунка: Cortisol, µg/dl – кортизол, мкг/дл; Insulin, µU/ml – инсулин, мкМЕ/мл; Adrenalin, pg/ml – адреналин, пг/мл; Norepinephrine, pg/ml – норадреналин, пг/мл; Dopamine, pg/ml – дофамин, пг/мл; Glucose, mmol/L – глюкоза, ммоль/л; Study stages – этапы исследования; Befor operation – до операции; Traumatic moment of operation – травматичный момент операции; After operation – после операции; Groups of patients – группы больных; Study – основная; Comparison – сравнения. * – различия между группами статистически значимы при $p<0.05$; ** – $p<0.01$; *** – $p<0.001$ (критерий Манна-Уитни для парного сравнения независимых выборок); # – различия в сравнении с показателями предыдущей точки исследования статистически значимы при $p<0.05$; ## – $p<0.01$; ### – $p<0.001$ (критерий Вилкоксона для парного сравнения зависимых выборок). Me – медиана (50%), QL – нижний (25%), QU – верхний (75%) квартили (указаны в скобках). Нормативные значения и размерность показателей указаны рядом в скобках.

ние значения нормы. В 3-й исследовательской точке (окончание операции) концентрация кортизола в группе сравнения имела тенденцию к дальнейшему повышению (увеличение на 46,8% по сравнению с исходным), а в основной группе гиперкортизолемиа не наблюдалась. Разница между группами составила 32,3%.

Содержание инсулина во 2-й исследовательской точке в основной группе было статистически значимо выше (на 21,5%), чем в группе сравнения. Концентрация адреналина во 2-й исследовательской точке у пациентов основной группы была ниже исходной на 35,9%, а в группе сравнения – выше на 35,9%, превышая в 2 раза содержание адреналина у пациентов основной группы. По окончании операции (3-я исследовательская точка) в группе сравнения продолжалось увеличение концентрации адреналина, а у пациентов основной группы – снижение (разница составила 65,8%).

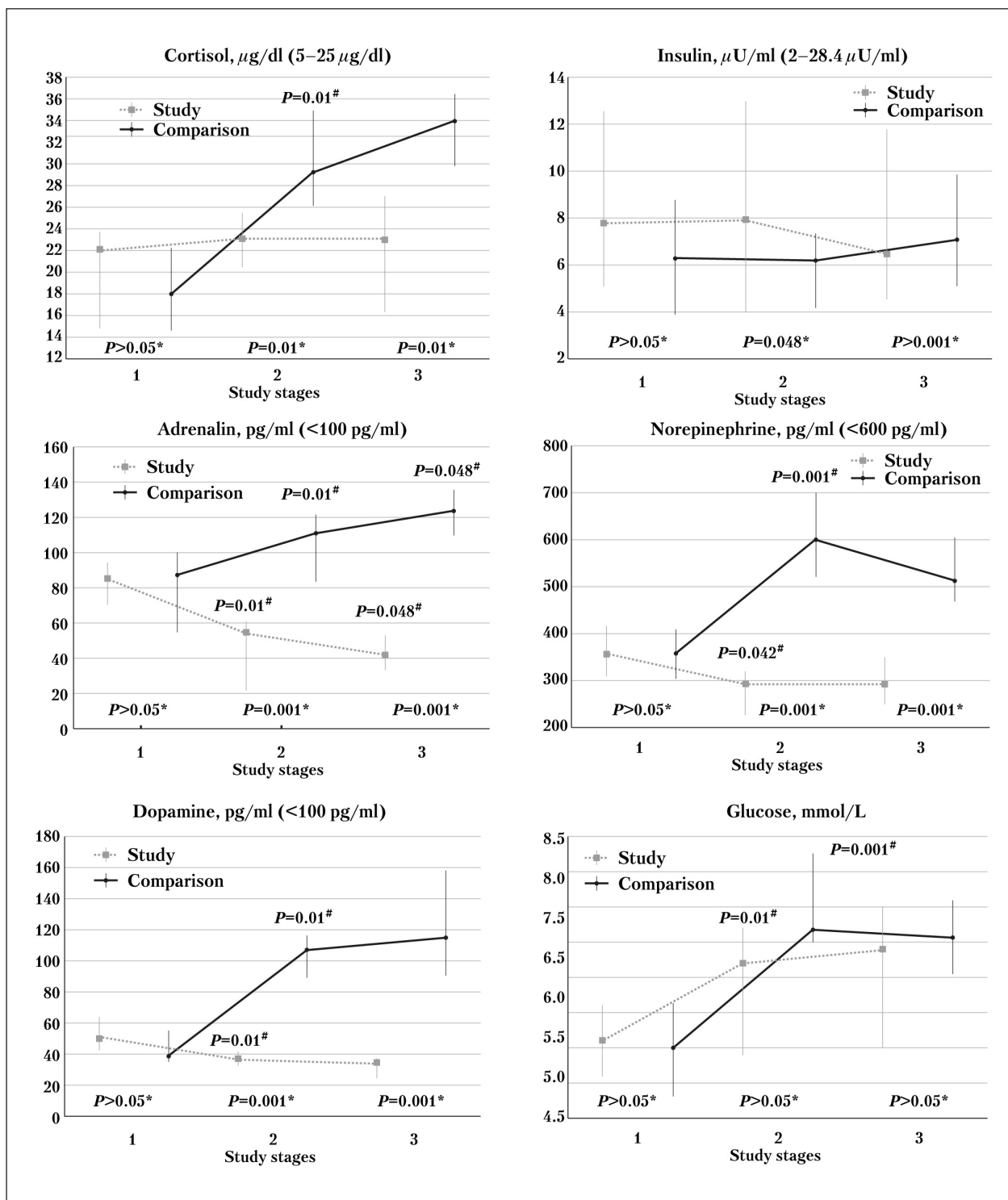
Концентрация норадреналина в сыворотке перед индукцией в анестезию в обеих группах статистически значимо не различалась. В травматичный момент операции по сравнению с исходным в группе сравнения отмечали существенный рост данного показателя (на 40,1%), а у пациентов основной группы – снижение (на 21,2%). По

traumatic moment of operation for patients of the study group, compared to baseline, decreased by 26.2%, while for patients of the comparison group this indicator increased 2.7-fold. After the operation, the level of dopamine in both groups did not change.

Level of glucose in serum of patients of the study group and the comparison group during the traumatic moments of operations significantly exceeded the initial values by 16.4 and 23.6%, respectively. After the operation, the level of glucose in both groups did not change demonstrating persistence of hyperglycemia.

Therefore, the study of 'stress' hormones, insulin and glucose indicates activation of 'hypothalamic-pituitary-adrenal cortex' system under the stress caused by a traumatic surgical procedure in cancer patients. Hypercortisolemia in the comparison group at the traumatic moment of operation is explained by the fact that the targets of systemic anesthesia-analgesia are supraspinal structures. Lack of hypercortisolemia at this moment in the study group demonstrates the reliable prevention of sympathetic afferentation from the injury site, even with a low concentration of local anesthetic solution. Further dynamics of cortisol level increases at the end of the operation confirms previous point of view. Cortisol, as a major adaptive regulator of 'stress

Problems of Anesthesiology



Оценка «стресс-ответа» организма при различных видах обезболивания при операциях по поводу рака толстого кишечника, Me (QL; QH).

Evaluation of «stress-response» of the organism under various types of anesthesia during surgery for colon cancer, Me (LQ; HQ).

Note: 1 – Befor operation; 2 – Traumatic moment of operation; 3 – After operation. * – the comparison between the groups (Mann-Whitney test for paired comparison of independent samples); # – the comparison with the previous stage of the study (Wilcoxon test for paired comparison of dependent samples), the null hypothesis is rejected at $P < 0.05$. Me – median (50%), QL – lower (25%) QU – the upper (75%) quartile. Standard values and the dimension of parameters are given in parentheses.

Примечание: 1 – до операции; 2 – травматичный момент операции; 3 – после операции. * – сравнения между группами (критерий Манна-Уитни для парного сравнения независимых выборок); # – сравнения с показателями предыдущей точки исследования (критерий Вилкоксона для парного сравнения зависимых выборок), нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0.05$. Me – медиана (50%), QL – нижний (25%) QU – верхний (75%) квантили. Нормативные значения и размерность показателей указаны в скобках.

окончании операции (3-я исследовательская точка) у пациентов обеих групп содержание норадреналина оставалось на уровне 2-й точки наблюдения. Концентрация дофамина в травматичный момент операции у пациентов основной группы по сравнению с исходным снижалась на 26,2%, а у пациентов группы сравнения — увеличивалась в 2,7 раза. После операции концентрация дофамина в обеих группах не изменялась.

Содержание глюкозы в сыворотке крови пациентов основной группы и группы сравнения в травматичный момент операции статистически значимо превышало исходные значения на 16,4 и 23,6% соответственно. После операции содержание глюкозы в обеих группах не изменялось — сохранялась гипергликемия.

Таким образом, исследование «стрессовых» гормонов, инсулина и глюкозы свидетельствует об активации системы «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников» в условиях стресса, вызванного достаточно травматичным хирургическим вмешательством у онкологических больных. Гиперкортизолемиа в травматичный момент операции в группе сравнения объясняется точкой приложения компонентов системной анестезии-аналгезии — это супраспинальные структуры. Отсутствие гиперкортизолемиа в этот момент в основной группе свидетельствует о надежном предотвращении симпатической афферентации из места повреждения даже при применении слабо концентрированного раствора локального анестетика. Дальнейшая динамика кортизолемиа по окончании операции подтверждает предыдущую точку зрения. Кортизол, будучи основным адаптивным регулятором «стресс-ответа» [12], является, кроме того, важнейшим гормоном катаболизма [7]. Высокий уровень сывороточного кортизола, с одной стороны, способствует активации глюконеогенеза [17], а с другой — ингибирует периферическую утилизацию глюкозы стресс-зависимым образом, подавляя ее захват и использование в периферических тканях путем дискоординации (вплоть до появления необратимого дефекта) работы рецептора «инсулин/внутриклеточный сигнальный путь» [7].

Одним из важнейших признаков выраженности «стресс-ответа» на повреждение является изменение концентрации плазменных катехоламинов. Гиперкатехоламинемия (преимущественно за счет адреналина) в группе сравнения в травматичный момент и дальнейший ее рост, показанный в нашем исследовании, указывают на неспособность системного введения препаратов для анестезии предотвращать симпатическую афферентацию с последующим «стресс-ответом». В то же время отсутствие «дрейфа» содержания катехоламинов в основной группе указы-

response' [12], is also the most important catabolic hormone [7]. The high level of serum cortisol, on one hand, contributes to the activation of gluconeogenesis [17], and on the other hand, inhibits peripheral glucose disposal in stress-dependent manner, suppressing its capture and utilization in peripheral tissues by uncoordinated (up to irreversible defect) insulin receptor — intracellular signaling [7].

One of the major signs of the severity of the «stress response» to injury is the level of plasma catecholamines. Hypercatecholaminemia (mainly due to adrenaline) in the comparison group at the traumatic time and further growth of indicators point to the failure of systemic administration of drugs for anesthesia to prevent sympathetic afferentation followed by «stress response». At the same time, the absence of catecholamine level drift in the study group indicates the ability of multimodal anesthesia to prevent hypermetabolic response to stress [18].

The main reason for insulin resistance (the key anabolic hormone) is considered to be a high level of serum cortisol, which indirectly promotes gluconeogenesis in the later period presumably due to the amino acids of skeletal muscle proteins. Dynamics of insulin levels in our patients suggest the ability of multimodal anesthesia to maintain a high level of insulin in serum at traumatic moment in conjunction with the lack of hyperglycemia. To ensure a stable glycemic profile after operation in patients with an epidural catheter less insulin is needed. Thereby, the multimodal anesthesia prevents possible insulin resistance. Postoperatively even a slight hyperglycemia may contribute to unfavorable outcome after surgery on the colon (the results of a retrospective analysis of more than 7,500 colectomies) [19].

Thus, the effectiveness of various methods of anesthesia can be judged by hormonal background of intraoperative period, but these studies are quite time-consuming and expensive for anesthesiologists to use on a daily basis. Based on these data it can be argued that multimodal anesthesia is more effective method for traumatic surgery on the colon than modern inhalation-intravenous anesthesia [20, 21]. Interrupting sympathetic afferentation from the injury site, multimodal anesthesia reduces the severity of metabolic reactions to surgical stress and thereby has a stress-limiting and stress-modeling effect [22, 24].

вает на способность мультимодальной анестезии предотвращать гиперметаболическую реакцию на стресс [18].

Основной причиной резистентности к инсулину (ключевому анаболическому гормону) считается высокая концентрация сывороточного кортизола, который опосредованно способствует глюконеогенезу в более поздний период за счет

аминокислот белков скелетной мускулатуры. Динамика содержания инсулина у наших пациентов свидетельствует о способности мультимодальной анестезии поддерживать его более высокую концентрацию в сыворотке в травматичный момент на фоне отсутствия гипергликемии. Для обеспечения стабильного гликемического профиля после операции пациентам, имевшим эпидуральный катетер, необходима меньшая концентрация инсулина. Таким образом, мультимодальная анестезия профилактит возможную резистентность к инсулину. В послеоперационном периоде даже незначительная гипергликемия может способствовать неблагоприятному исходу после оперативных вмешательств на толстой кишке (результаты ретроспективного анализа более 7500 колэктомий) [19].

Литература

1. Горобец Е.С. Мультимодальная комбинированная анестезия при выполнении травматичных хирургических вмешательств. М.: Медицинская технология; 2011: 1–31.
2. Weledji E.P., Assob J.C. The systemic response to surgical trauma—a review. *East Cent. Afr. J. Surg.* 2012; 17 (2): 3–12.
3. Weledji E.P. Cytokines and postoperative hyperglycaemia: from Claude Bernard to enhanced recovery after surgery. *Int. J. Surg. Res.* 2014; 3 (1): 1–6. <http://dx.doi.org/10.5923/j.surgery.20140301.01>
4. Adas G., Kemik A., Adas M., Koc B., Gurbuz E., Akcakaya A., Karahan S. Metabolic and inflammatory responses after ERCP. *Int. J. Biomed. Sci.* 2013; 9 (4): 237–242. PMID: 24711760
5. Weledji E.P. Citokines and metabolic response to surgery. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2014; 5 (2): 1–5. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000197>
6. Овечкин А.М. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012; 6 (1): 32–40.
7. Burton D., Nicholson G., Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Crit. Care Pain.* 2004; 4 (5): 144–147. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaccaccp/mkh040>
8. Венугопал К., Свами М. Физиология боли. В кн.: Недашковский Э.В., Кузьков В.В. Базовый курс анестезиолога. Архангельск: Северный ГМУ; 2010: 113–116.
9. Киров М.Ю., Кузьков В.В. Оптимизация гемодинамики в периоперационном периоде: обзор литературы. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* 2012; 9 (5): 56–66.
10. Moore F.D. Metabolism care of the surgical patients. Philadelphia: WB Saunders; 1959: 1011.
11. Campbell C.J. Metabolic care of the surgical patient. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1960; 42 (8): 1454.
12. Lehrke M., Broedl U.C., Biller-Friedmann I.M., Vogeser M., Henschel V., Nassau K., Göke B., Kilger E., Parhofer K.G. Serum concentration of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit. Care.* 2008; 12 (6): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7152>. PMID: 19087258
13. Cwik J. Postoperative considerations of neuroaxial anesthesia. *Anesthesiol. Clin.* 2012; 30 (3): 433–443. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2012.07.005>. PMID: 22989587
14. Kehlet H. Role neural stimuli and pain. Mediators of sepsis. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1992: 196–203.
15. Kehlet H. Effect of pain relief on the surgical stress response. *Reg. Anesth.* 1996; 21 (6 Suppl): 35–37. PMID: 8956419
16. Guay J., Choi P.T., Suresh S., Albert N., Kopp S., Pace N.L. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of cochrane systematic reviews. *Anesth. Analg.* 2014; 119 (3): 716–725. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000339>. PMID: 24977635
17. Lin B., Morris D., Chou J. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha accessory factor required for activation of glucose-6-phosphatase gene transcription by glucocorticoids. *DNA Cell. Biol.* 1998; 17 (11): 967–974. PMID: 9839806
18. Leboeuf B., Renold A., Cahill G.F. Studies of rat adipose tissue in vitro. Further effects of cortisol on glucose metabolism. *J. Biol. Chem.* 1962; 237: 988–991. PMID: 14463331

Таким образом, определяя гормональный фон интраоперационного периода, можно судить об эффективности тех или иных методов анестезии, однако эти исследования достаточно длительны и дорогостоящи для применения в повседневной работе анестезиолога. На основании полученных данных можно утверждать, что мультимодальная анестезия является более эффективным методом при травматичных операциях [20, 21] на толстой кишке, чем современная ингаляционно-внутривенная анестезия. Прерывающая симпатическую афферентацию из места повреждения, мультимодальная анестезия уменьшает выраженность метаболических реакций на хирургический стресс [22, 24] и таким образом обладает стресс-лимитирующим и стресс-моделирующим действием.

References

1. Gorobets E.S. Multimodalnaya kombinirovannaya anesteziya pri vypolnenii travmatichnykh khirurgicheskikh vmeshetelstv. [Multimodal combined anesthesia in traumatic surgical procedures]. Moscow: Meditsinskaya Tekhnologiya; 2011: 1–31. [In Russ.]
2. Weledji E.P., Assob J.C. The systemic response to surgical trauma — a review. *East Cent. Afr. J. Surg.* 2012; 17 (2): 3–12.
3. Weledji E.P. Cytokines and postoperative hyperglycaemia: from Claude Bernard to enhanced recovery after surgery. *Int. J. Surg. Res.* 2014; 3 (1): 1–6. <http://dx.doi.org/10.5923/j.surgery.20140301.01>
4. Adas G., Kemik A., Adas M., Koc B., Gurbuz E., Akcakaya A., Karahan S. Metabolic and inflammatory responses after ERCP. *Int. J. Biomed. Sci.* 2013; 9 (4): 237–242. PMID: 24711760
5. Weledji E.P. Citokines and metabolic response to surgery. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2014; 5 (2): 1–5. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000197>
6. Ovechkin A.M. Klinicheskaya patofiziologiya i anatomiya ostroi boli. [Clinical pathophysiology and anatomy of acute pain]. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Ostroi Boli.* 2012; 6 (1): 32–40. [In Russ.]
7. Burton D., Nicholson G., Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Crit. Care Pain.* 2004; 4 (5): 144–147. <http://dx.doi.org/10.1093/bjaccaccp/mkh040>
8. Venugopal K., Svami M. Fiziologiya boli. V kn.: Nedashkovskiy E.V., Kuzkov V.V. Bazoviy kurs anesteziologa. [The physiology of pain. In: *Nedashkovskiy E.V., Kuzkov V.V. Basic course of anesthesiologist.* Arkhangelsk: Severnyi GMU; 2010: 113–116. [In Russ.]
9. Kirov M.Yu., Kuzkov V.V. Optimizatsiya gemodinamiki v perioperatsionnom periode: obzor literatury. [Hemodynamic optimization in perioperative period: literature review]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2012; 9 (5): 56–66. [In Russ.]
10. Moore F.D. Metabolism care of the surgical patients. Philadelphia: WB Saunders; 1959: 1011.
11. Campbell C.J. Metabolic care of the surgical patient. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1960; 42 (8): 1454.
12. Lehrke M., Broedl U.C., Biller-Friedmann I.M., Vogeser M., Henschel V., Nassau K., Göke B., Kilger E., Parhofer K.G. Serum concentration of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit. Care.* 2008; 12 (6): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7152>. PMID: 19087258
13. Cwik J. Postoperative considerations of neuroaxial anesthesia. *Anesthesiol. Clin.* 2012; 30 (3): 433–443. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2012.07.005>. PMID: 22989587
14. Kehlet H. Role neural stimuli and pain. Mediators of sepsis. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1992: 196–203.
15. Kehlet H. Effect of pain relief on the surgical stress response. *Reg. Anesth.* 1996; 21 (6 Suppl): 35–37. PMID: 8956419
16. Guay J., Choi P.T., Suresh S., Albert N., Kopp S., Pace N.L. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of cochrane systematic reviews. *Anesth. Analg.* 2014; 119 (3): 716–725. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000339>. PMID: 24977635
17. Lin B., Morris D., Chou J. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha accessory factor required for activation of glucose-6-phosphatase gene transcription by glucocorticoids. *DNA Cell. Biol.* 1998; 17 (11): 967–974. PMID: 9839806

19. Carli F., Mayo N., Klubien K., Schricker T., Trudel J., Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery. *Anesthesiology*. 2002; 97 (3): 540–549. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200209000-00005>. PMID: 12218518
20. Шарипова В.Х. Применение регионарных методов обезболивания в сочетании с общей анестезией при экстренных торакальных оперативных вмешательствах. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 34–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-34-44>
21. Ледяйкин В.И., Пятаев Н.А. Влияние эпидуральной анальгезии на гемодинамику и маркеры стресса при ортопедических операциях у детей. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 27–31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-3-27>
22. Любошевский П.А., Забусов А.В. Влияние регионарной анестезии на метаболические и воспалительные изменения при абдоминальных операциях. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 31–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-31>
23. Борисов Д.Б., Крылов О.В., Поскотин И.Р., Капинос А.А., Тюрятин А.А., Шевелев А.В., Казакевич Е.В. Выбор метода периоперационного обезболивания при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 39–43. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-39>
24. Горобец Е.С., Груздев В.Е., Зотов А.В., Типисев Д.А., Шин А.Р. Мульти-модальная комбинированная анестезия при травматичных операциях. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (3): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-45>
18. Leboeuf B., Renold A., Cahill G.F. Studies of rat adipose tissue in vitro. Further effects of cortisol on glucose metabolism. *J. Biol. Chem.* 1962; 237: 988–991. PMID: 14463331
19. Carli F., Mayo N., Klubien K., Schricker T., Trudel J., Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery. *Anesthesiology*. 2002; 97 (3): 540–549. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200209000-00005>. PMID: 12218518
20. Sharipova V.Kh. Primenenie regionalnykh metodov obezbolivaniya v sochetanii s obshchei anesteziie pri ekstrennykh torakalnykh operativnykh vmeshatelstvakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Use of a combination of regional and general anesthesia during emergency thoracic surgery. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 34–44. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-34-44>. [In Russ.]
21. Ledyaikin V.I., Pyataev N.A. Vliyaniye epiduralnoi analgezii na gemodinamiku i markery stressa pri ortopedicheskikh operatsiyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of epidural analgesia on hemodynamics and stress markers in children during orthopedic surgery. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (3): 27–31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-3-27>. [In Russ.]
22. Lyuboshevsky P.A., Zabusov A.V. Vliyaniye regionalnoi anesteziie na metabolicheskie i vospalitelnye izmeneniya pri abdominalnykh operatsiyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of regional anesthesia for restriction of metabolic and inflammatory changes during abdominal surgery. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (2): 31–34. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-2-31>. [In Russ.]
23. Borisov D.B., Krylov O.V., Poskotinov I.R., Kapinos A.A., Tyuryapin A.A., Shevelev A.V., Kazakevich E.V. Vybor metoda perioperatsionnogo obezbolivaniya pti totalnom endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Choice of a perioperative analgesia mode during hip joint replacement. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (1): 39–43. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-39>. [In Russ.]
24. Gorobets E.S., Gruzdev V.E., Zotov A.V., Tipisev D.A., Shin A.R. Multimodalnaya kombinirovannaya anesteziya pri travmatichnykh operatsiyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Multimodal combined anesthesia during traumatic operations. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (3): 45–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-45>. [In Russ.]

Поступила 11.11.15

Submitted 11.11.15



НСР

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СОВЕТ
по РЕАНИМАЦИИ

Курсы Европейского совета по реанимации

Курсы по навыкам оказания помощи
при внезапной сердечной смерти проводятся
на регулярной основе
в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
совместно с Российским Национальным советом по реанимации
и Европейским советом по реанимации

Контактное лицо – директор курса,
д. м. н. Кузовлев Артем Николаевич
Тел.: 8 (926) 188-76-41

E-mail: artemkuzovlev@gmail.com
www.niiorramn.ru/council/courses.php

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2
Сайт НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского – www.niiorramn.ru