



20. Naven X., Lavx A., Suissa A. et al. Effects of zinc and interferon – $\gamma$  on impaired natural killer cell activity in Crohns disease. Trace elements in Medicine, 1993; 10: 39-43.
21. Кудрин А.В., Скальный А.В. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. Обзор литературы. Микроэлементы в медицине, 2001; 2 (2): 31-39.
22. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение. Микроэлементы в медицине, 2001; 2(1): 2-5.
23. Велданова М.В. Проблемы дефицита йода с позиции врача. Проблемы эндокринологии, 2001; 5: 10-13.
24. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Профилактика зубной эндемии на территориях с сочетанным воздействием химических факторов технологического и природного генеза. Гигиена и санитария, 2004; 1: 12-17.
25. Карчевский Л.Н., Маторова Н.И., Прусакова А.В. и др. Взаимосвязь экологических факторов и йод-дефицита у детей промышленных центров Байкальского региона. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2004; 2: 148-152.
26. Шейбак М.П. Биологическая роль и перспективы использования цинка в перинатологии. <http://www.mednovosti.ru>
27. Щеплягина Л.А. Дефицит цинка и атопический дерматит. <http://medi.ru>
28. Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. М.: Медицина, 1986; 478.
29. Табаку А., Чумай А. Содержание микроэлементов в волосах дошкольников. Микроэлементы в медицине, 2001; 2(1): 58-60.

## ИММУНИТЕТ И ОПЕРАЦИОННАЯ ТРАВМА

**А.Д.Сепбаева**

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова,  
Алматы, Казахстан

Операционная травма, боль, анестезия приводят к перестройке гемодинамики, метаболическим и иммунным нарушениям, предрасполагающим к развитию послеоперационных гнойно-септических осложнений [1, 2, 3, 4, 5]. Механизм, через который хирургический стресс индуцирует иммуносупрессивное состояние, связан с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической нервной системы с увеличением выработки АКТГ и стероидных гормонов. Следствием данных изменений является подавление деятельности лимфоидных органов, вплоть до их инволюции. При выраженных стрессовых воздействиях концентрация кортикостероидов достигает величин, вызывающих апоптоз лимфоцитов и значительную лимфопению за счет Т и В-клеток [6,7]. Под действием хирургической травмы происходит увеличение сывороточных супрессорных факторов, что также приводит к резкому угнетению иммунной реактивности [8].

Запуск провоспалительных иммунных реакций или системной воспалительной реакции происходит опосредованно через активацию клеток врожденного иммунитета. Это сопровождается компенсаторными противоспалительными и иммуносупрессивными изменениями. Соотношение про- и противоспалительных цитокинов и другие качественные и количественные перестройки в иммунной системе определяют течение послеоперационного периода, заживление послеоперационных ран и развитие септических осложнений [9]. Мощный выброс провоспалительных цитокинов в первичном очаге повреждения может привести к неадекватности системной гемодинамики и тяжелым метаболическим нарушениям. Запускаемая цитокинами воспалительная реакция

и индуцированная операцией иммуносупрессия ассоциируются с повышением частоты респираторного дистресс-синдрома взрослого типа (РДС взрослых), развитием септических осложнений [10, 11, 12, 13, 14]. Особо важное значение имеют такие цитокины, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ). Они несут основную ответственность за внепеченочную манифестацию острой фазы воспаления, которая проявляется высокой температурой и тахикардией. ИЛ-1 напрямую действует на центры гипоталамуса, контролируемые температуру тела. Продукция ФНО и ИЛ- $1\beta$ , приводит к стимуляции других цитокинов, включая ИЛ-6 [15, 16]. ИЛ-6 регулирует печеночный компонент острой фазы с выбросом белков острой фазы, в частности С-реактивного белка [17]. Уровень С-реактивного белка повышается от 4 до 12 часа после операции, с пиком концентрации от 24 до 72 часов. Повышенные концентрации С-реактивного белка регистрируются в течение 2 недель. Циркуляция других острофазовых белков, включая плазменный амилоид А, прокальцитонин, С3 компонент комплемента, гаптоглобин, также сопровождается повышением их уровня в сыворотке крови в раннем послеоперационном периоде, что свидетельствует о развитии системной воспалительной реакции [18, 19, 20]. Увеличение уровня ИЛ-6 ассоциируется с повышением уровня нейтрофильной эластазы и ее влиянием на полиморфноядерные лейкоциты, вследствие чего усиливается пролиферация клеток предшественников гранулоцитарной или макрофагальной линий [21]. В исследованиях Shenkin A. и Mokart D. повышение уровня ИЛ-6 коррелирует с длительностью оперативного вмешательства и послеоперационной ИВЛ, а также со степенью тяжести



повреждения тканей [22, 23]. Высокий уровень ИЛ-6 отмечен после реконструктивных операций на брюшной аорте и колоректальных операций; значительно меньшие концентрации регистрируются при использовании лапароскопической техники [24, 25, 26, 27]. Выявлена корреляционная связь между высокими концентрациями ИЛ-6 и процентом послеоперационных осложнений [15]. Снижение уровня ИЛ-6 отмечено при использовании регионарной анестезии, высоких доз альфентанила или под действием глюкокортикоидов. Однако применение гормонов может привести к хирургическим осложнениям, в частности, к расхождению послеоперационных швов и медленному заживлению раны [26].

В раннем послеоперационном периоде ИЛ-6 может проявлять и противовоспалительные эффекты, влияя на уменьшение активности фактора некроза опухоли и ИЛ-1 в то время, когда повышается уровень растворимых рецепторов ИЛ-1R и растворимого рецептора к ФНО [28]. Связывание провоспалительных цитокинов с рецепторами приводит к ослаблению провоспалительной реакции. Не менее важную роль в развитии острой фазы воспаления играет стимуляция ИЛ-6 высвобождения простагландина E2 макрофагами, как мощного эндогенного иммунодепрессанта [26]. Эффект простагландина заключается в снижении деления Т-клеток, подавлении продукции ИЛ-2 и уменьшения рецепторов к ИЛ-2. К тому же, через активацию внутриклеточного цикла аденозинмонофосфата простагландин E2 способствует снижению воспалительного ответа через контроль синтеза макрофагами фактора некроза опухоли (ФНО) и ИЛ1 $\beta$ . Простагландин E2 также стимулирует освобождение мощного противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [29]. Это приводит к противовоспалительному эффекту, дисбалансу цитокинов и в клинике проявляется как компенсаторный противовоспалительный синдром [22]. Он характеризуется снижением уровня провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12, интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), и увеличением уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, и ИЛ-1RA [22, 30, 31].

Функциональные дефекты фагоцитарной активности нейтрофилов в раннем послеоперационном периоде связаны с угнетением бактерицидных систем фагоцитов и механизмов кислородзависимой бактерицидности [6]. Отмечено снижение активности моноцитов с нарушением экспрессии HLA – DR рецептора, что нарушает процесс представления антигенов [32]. Снижение экспрессии HLA-DR отражается на способности индуцировать специфический антиинфекционный иммунитет и повышает риск развития септических осложнений [33]. Это угнетение функций моноцитов происходит при участии ИЛ-10. Индуцированная ЛПС продукция цитокинов возвращается к исходному уровню под действием антител, нейтрализующих ИЛ-10. Доказательством может служить выработка ТФР- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Возрастание плазменного уровня трансформирующего фактора роста- $\beta$  (маркер депрессии презентации антигенов макрофагами) отмечено после хирургической операции [29, 34]. Хирургическая травма приводит к нарушению функционального состояния врожденного иммунного гомеостаза и проявляется снижением CD4 $^+$  и CD8 $^+$  Т-лимфоцитов. Депрессия Т-лимфоцитов коррели-

рует с длительностью операции, интраоперационной потерей жидкости и может приводить к вторичному нарушению регуляции с апоптозом клеток. Delogu G. продемонстрировал значительное увеличение частоты апоптоза CD4 $^+$  и CD8 $^+$  Т-клеток через 24 часа после операции. Выявлена корреляционная связь между апоптозом CD8 $^+$  Т-клеток и увеличением частоты инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [35]. По данным Platt M.P., снижение абсолютного количества лимфоцитов, Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса отмечено в первые шесть часов послеоперационного периода. Длительность этих сдвигов сохранялась в течение 48 часов [7]. Развитие послеоперационной иммуносупрессии связано также с дисфункцией Т-хелперов. При этом две субпопуляции хелперов Th-1 и Th-2 контролируют посредством цитокинов клеточный (ИФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$ , ИЛ-2) и гуморальный иммунитет (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и др.) Проявлением саморегуляции иммунной системы является ингибирование Т-хелперами 1 типа Т-хелперов 2 типа, и наоборот. Нарушения в этой системе также лежат в основе многих послеоперационных осложнений [6]. Продукция противовоспалительных цитокинов клетками Th-2 типа, включая и ИЛ-10 в острую фазу воспаления в раннем послеоперационном периоде длится в течение 10 дней. Послеоперационная иммуносупрессия усугубляется переливанием крови, которое инициирует изменение фенотипа Th2 и характеризуется падением количества лимфоцитов, снижением презентации антигена, высвобождением кортизола и растворимых рецепторов ФНО [36, 37].

В отношении основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в послеоперационном периоде отмечено их содружественное снижение [38, 39]. У детей в отношении концентрации IgA и IgG выявлены небольшие отклонения от нормы, однако отмечено возрастание IgM во всех возрастных группах [40].

В целом у детей как и у взрослых, в раннем послеоперационном периоде отмечено нарастание количества лейкоцитов, изменения в лейкоцитарной формуле и в количественном составе лимфоцитов. Значительно снижается абсолютное число лимфоцитов, общее количество Т-клеток, В-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров при отсутствии изменений иммунорегуляторного индекса [7, 41].

Однако по данным Puri P., у новорожденных детей в ответ на операционную травму данные изменения отсутствуют [42]. В исследованиях других авторов установлено, что длительность и характер иммунных нарушений зависят от возраста пациента и более выраженные и продолжительные отклонения выявлены именно в периоде новорожденности (в течение 3-х недель после операции) и короче у детей старшей возрастной группы (в течение 1 недели после операции) [40].

Выводы сделанные по результатам этих исследований, достаточно спорны и противоречивы. Отсутствие согласованных данных, возможно, объясняется гетерогенностью изучаемых групп пациентов, различной патологией, недостаточной стандартизацией хирургических процедур, большими различиями в обширности и тяжести хирургического повреждения тканей, использованием разных анестезиологических методик.



На фоне иммуносупрессивного действия операционной травмы и исходной незрелости иммунной системы новорожденного ребенка необходимо также принимать во внимание, что интраоперационные потери жидкости ведут к активации симпатoadrenalной системы с последующей вазоконстрикцией артерий и вен. Снижение капиллярного кровотока ведет к повышению гидростатического давления. Местные микроциркуляторные изменения характеризуются лейкоцитарной инфильтрацией эндотелия кровеносных сосудов. Это приводит к повышению капиллярной проницаемости, нарушению кровотока и развитию полиорганной недостаточности (ПОН). Нарушение микроциркуляции во время оперативных вмешательств приводит к ослаблению тканевых барьеров, в том числе и барьера желудочно-кишечного тракта с транслокация условно-патогенной флоры в кровоток. [43]. Важным направлением в решении этой проблемы является разработка способов ранней диагностики инфекционных осложнений, до появления клинических признаков, которые в частности у новорожденных неспецифичны или могут отсутствовать.

Для снижения частоты инфекционных осложнений необходим поиск оптимальных способов предоперационной подготовки с разработкой режимов рациональной антибиотикопрофилактики и терапии с внедрением в клиническую практику новых диагностических и терапевтических подходов.

Маркерами системного воспаления с позиции современной иммунологии принято считать изменение уровня провоспалительных цитокинов, белков острой фазы в сыворотке крови, изменения в лейкоцитарной формуле. В последние годы высокую диагностическую значимость приобретает изменение уровня прокальцитонина в сыворотке крови как одного из новейших маркеров системного воспалительного ответа.

Определение уровней ПКТ в сыворотке и плазме крови, по данным разных авторов, может использоваться для диагностики сепсиса и септического шока, для дифференциальной диагностики лихорадки инфекционного или неинфекционного генеза, для мониторинга эффективности проводимого лечения, для ранней диагностики хирургических осложнений в послеоперационном периоде [44, 45]. Повышение уровня прокальцитонина после травмы и геморрагического шока связывают с транслокацией бактерий или бактериальных продуктов, вызванной снижением перфузии кишечника. Ряд авторов полагает, что исследование концентрации прокальцитонина в динамике до и после оперативного вмешательства у новорожденных позволит своевременно оценить степень воспалительного ответа на микробную нагрузку и провести соответствующие профилактические мероприятия для предупреждения развития гнойно-септических осложнений у новорожденных в раннем послеоперационном периоде на фоне их иммунологической незрелости [43].

#### **Влияние анестетиков на функцию иммунной системы**

Все изученные виды анестезии подавляют иммунные реакции. В исследованиях Devlin E.G. установлено, что компоненты анестезии для снятия состояния тревоги, патологических рефлексов и снижения порога болевой чувствительности, об-

ладают супрессивным влиянием на пролиферацию Т-лимфоцитов [46]. Woods G.M. и Griffiths D.M выявили снижение активности натуральных киллеров (NK) под действием ингаляционных анестетиков - закиси азота, галотана, энфлурана. [47]. Применение закиси азота в течение нескольких дней приводит к угнетению костного мозга и лейкопении. Закись азота может также приводить к развитию мегалобластной анемии, влияя на функцию витамина В12. Дроперидол и фентанил не обладают токсическим эффектом на костный мозг *in vivo*. Исследования на экспериментальных животных показали, что тиопентал и другие барбитураты, широко используемые в медицине, снижают количество лейкоцитов, но не влияют лейкоцитарную формулу. Лейкопеническим эффектом обладает и комбинация этиomidата и фентанила. Сочетание тиопентала и метоксифлурана снижает количество лейкоцитов у овец, но при использовании тиопентала и галотана такого эффекта не отмечено. Оба метода анестезии приводят к относительному лимфоцитозу. Пролонгированная анестезия с энфлураном в течение 5-7 часов приводит к незначительному лейкоцитозу и повышению количества лимфоцитов в периферической крови. Схожие тенденции в отношении лейкоцитов обнаружены при анестезии галотаном, но без изменения количества лимфоцитов. Могут наблюдаться разнообразные эффекты в отношении количественного и качественного состава лейкоцитов, изменений в лейкоцитарной формуле при различной комбинации анестезиологических агентов (Salo M. 1988, 1989, 1990).

Все анестетики задерживают элиминацию бактерий. Тиопентал, пропофол, кетамин, мидазолам снижают нейтрофильный и моноцитарный кислород-зависимый механизм бактерицидности с развитием дыхательного взрыва и нарушением процессов моноцитарного фагоцитоза. Хотя, по данным Heller A., тиопентал, пропофол, мидазолам и кетамин влияют на клиренс кишечной палочки и процессы фагоцитоза в полиморфноядерных лейкоцитах *in vitro* только в больших количествах, тиопентал же может ингибировать дыхательный взрыв и в терапевтических концентрациях. Результаты данного исследования свидетельствуют о незначительном влиянии анестетиков, рекомендуемых для общей анестезии, на иммунную систему [48]. Schneemilch C.E. выявил ингибирование пролиферации мононуклеаров и снижение уровня растворимого рецептора для ИЛ-2 (ИЛ-2Р) под действием тиопентала, при этом эффект был дозозависимым. Пропофол вызывает подобные реакции только в очень высоких концентрациях. Сочетание суфентанила или фентанила не могло компенсировать ингибиторный эффект тиопентала, а иногда и усугубляло его. Комбинация тиопентала или закиси азота с севораном приводила к уменьшению иммуносупрессивного действия этих анестетиков [49]. Малые дозы кетамина, используемые для индукции анестезии приводили к снижению секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО) и не влияли на уровень ИЛ-2. [50]. Было доказано, что внутривенное капельное введение морфина здоровым добровольцам приводит к снижению цитотоксичности NK-клеток [51]. Несомненно, большинство препаратов для проведения общей анестезии, угнетает функции иммунокомпетентных клеток, но нельзя забывать, что и сама операционная



травма и болевые реакции приводят к значительным иммунным сдвигам. По данным некоторых авторов, препараты, применяющиеся для общей анестезии (за исключением очень больших доз наркотических анальгетиков), не могут полностью блокировать стрессовую реакцию, а использование эпидуральной анестезии и последующая эпидуральная анальгезия способствуют сохранению гуморального и клеточного иммунитета, однако и местные анестетики в высоких концентрациях обладают свойством непосредственно угнетать активность лейкоцитов [52, 53, 54].

#### Заключение.

Факт иммуносупрессивного влияния хирургического и анестезиологического стресса достаточно подробно описан в литературе, однако реакции незрелой системы иммунитета новорожденного

ребенка, в ответ на стрессовые воздействия, особенно в период ранней адаптации, остаются практически неосвоенными. До сих пор не изучено как изменяются показатели клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных детей в ответ на операционную травму. Не ясно имеет ли прогностическую ценность тест на прокальцитонин как маркер, отражающий воспалительную реакцию на микробную нагрузку в интраоперационном периоде, какие эффекты может оказать применение иммуноглобулинов для внутривенного введения в профилактических и лечебных целях у новорожденных детей с хирургической патологией. Эти и многие вопросы особенностей реакции новорожденного ребенка в ответ на операционную травму требуют своего дальнейшего изучения.

#### Литература:

1. Соловьев Г.М., Петрова И.В., Ковалев С.В. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний. М. 1987.
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. *Анналы хирургической гепатологии*. 1990; 2: 100-110.
3. Kelbel I., Weiss M. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14 (6): 685-691.
4. Schneemilch G.E., Schilling T., Bank U. *Clin Anaesthesiol* 2004; 18 (3):493-507.
5. Slade M.S., Simmcis R.L., Yinis E. *Greenbrtg J. Surgery* 1975; 78: 363-372.
6. Гришина Т.И. Андрология и генитальная хирургия. 2000; 2: 14-20.
7. Platt M.P., Lovat P.E., Watson J.G., Aynsley-Green A. *J.Pediatr. Surg.* 1989; 24 (9): 884-887.
8. Красовская Т.В., Белобородова Н.В. Хирургическая инфекция у новорожденных. М. Медицина, 1993: 51.
9. Volk H.D., Reinke P., Brausch D. et al. *Intensive Care Med.* 1996; 22:474-481.
10. Angele MK, Faist E. *Crit Care.* 2002; 6:298-305.
11. Ertel W., Keel M., Bonaccio M. et al. *J Trauma* 1995;39:879-885.
12. Faist E., Schinkel C., Zimmer S. *World J Surg.* 1996; 20:454-459.
13. Neidhardt R., Keel M., Steckholzer U. et al. *J Trauma* 1997; 42:863-870.
14. Niamh Ni Choileain, MD; H. Paul Redmond, MCh, FRCSI. *Arch Surg.* 2006; 141:1132-1140.
15. Baigrie R.J., Lamont P.M., Kwiatkowski D., Dallman M.J., Morris P.J. *Br J Surg.* 1992; 79: 757-760.
16. Desborough J.P. *Br J Anaesth.* 2000; 85:109-117.
17. Baumann H, Gauldie J. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
18. Casl M.T., Coen D., Simie D. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1996; 34: 31-35.
19. Dehne M.G., Sablotzki A., Hoffmann A., Muhling J., Dietrich F.E., Hempelmann C. *Burns* 2002; 28: 535-542.
20. Spies M, Wolf S.E., Barrow R.E., Jeschke M.G., Herndon D.N. *Crit Care Med.* 2002; 30:83-88.
21. Botha A.J., Moore F.A., Moore E.E., Sauaia A., Banerjee A., Peterson V.M. *J Trauma* 1995; 39:411-417.
22. Mokart D., Capo C., Blanche J.L. et al. *Br J Surg.* 2002; 89:1450-1456.
23. Shenkin A., Fraser W.D., Series J. et al. *Lymphokine Res.* 1989; 8:123-127.
24. Cruickshank A.M., Fraser W.D., Burns H.J., Van Damme J., Shenkin A. *Clin Sci.* 1990; 79:161-165.
25. Kloosterman T., von Bloomberg B.M., Borgstein P., Cuesta M.A., Scheper R.J., Meijer S. *Surgery* 1994; 115:424-428.
26. Sheeran P., Hall G.M. *Br J Anaesth.* 1997; 78:201-219.
27. Ueo H., Honda M., Adachi M., et al. *Am J Surg.* 1994; 168:358-360.
28. Tilg H, Trehu E, Atkins M.B., Dinarello C.A., Mier J.W. *Blood* 1994; 83:113-118.
29. Ayala A., Lehman D.L., Herdon C.D., Chaudry I.H. *Arch Surg.* 1994; 129:1172-1178.
30. Biffl W.L., Moore E.E., Moore F.A., Peterson V.M. *Ann Surg.* 1996; 224:647-664.
31. Ogata M., Okamoto K., Kohiyama K. et al. *Crit Care Med.* 2000; 28:3166-3170.
32. Docke W.D., Radow F., Syrbe U. et al. *Nat Med.* 1997; 3: 678-681.
33. Rubanen P., Surcel H.M. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991; 35:453-456.
34. Hafez H.M., Berwanger C.S., Lintott P. et al. *J Vasc Surg.* 2000; 31: 520-531.
35. Delogu G., Moretti S., Antonucci A. et al. *Arch Surg.* 2000; 135:1141-1147.
36. Iwagaki H., Yagi T., Urushihara N. et al. *Hepatogastroenterology* 200; 48:1351-1354.
37. Klein H.G. *Anesthesiology* 1999; 91:861-865.
38. Асланян А.А., Мунтян С.А. *Клиническая хирургия* 1999; 8: 10-13.
39. Ertel W., Faist E., Nestle C. et al. *Arch. Surg.* 1989; 124 (12): 1437-1442.
40. Kurz R., Pfeiffer K.P., Sauer H. *Infection* 1983; 11 (2):104-113.
41. Mollitt D.L., Steele R.W., Marmer D.J. *J Pediatr Surg.* 1984; 19 (6):818-822.
42. Puri P., Reen D.J., Browne O. et al. *Arch Dis Child.* 1979; 54 (8): 599-603.
43. Белобородова Н.В., Попов Д.А., Шаталов К.В. Сб. Бактериальные инфекции в стационаре. М. 2005; 138-144.
44. Meisner M. Berlin : *Brahms Diagnostica* 1996; 3-41.
45. O'Connor E., Venkatesh B., Lipman, J., Mashongonyika C., Hall J. *Critical Care and Resuscitation* 2001; 3:236-243.
46. Devlin E.G., Clarke R.S., Mirakhor R.K., McNeil TA. *Br. J. Anesth.* 1994; 73: 315-317.
47. Woods G.M., Griffiths D.M. *Br. J. Anaesth.* 1986; 58:535-539.
48. Heller A., Heller S., Blecken S., Urbaschek R., Koch T. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998; 42 (5):518-526.
49. Schneemilch C.E., Hachenberg T., Ansoerge S., Ittenson A., Bank U. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22 (8):616-623.
50. Beilin B., Rusabrov Y., Shapira Y., Roytblat L. et al. *Br J Anaesth.* 2007; 99 (4):522-527.
51. Yeager M.I., Colacchio T.A., Yu T.C., et al. *Anesthesiology.* 1995; 83:500-508.
52. Шифман Е.М. Сб. Актуальные проблемы медицины критических состояний. Петрозаводск 1997.
53. Cullen B.F., van Belle G. *Anesthesiology* 1975;43(5):563-569.
54. Gasporoni A., Clardelli L., Deamici D. et al. *Pediatric Anesthesia.* 2002;12 (1): 59-64.