

На правах рукописи

КАРЕЛОВ

Алексей Евгеньевич

**ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТРЕССА
ПРИ ПУРИНЕРГИЧЕСКОЙ АНАЛЬГЕЗИИ**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

14.00.16 – патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2004

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» МЗ и СР РФ.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Зайчик Альберт Михайлович

доктор медицинских наук Лебединский Константин Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Кондратьев Анатолий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор Николаев Валентин Иванович

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ и СР РФ.

Защита диссертации состоится 17 января 2005 года в 10 часов на заседании Диссертационного Совета Д.208.087.02 при ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия» МЗ и СР РФ (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия» МЗ и СР РФ (194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16).

Автореферат разослан декабря 2004 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета,

доктор медицинских наук, профессор

В.Г. Мазур

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Любое оперативное вмешательство вызывает в организме целый ряд ответных реакций, проявляющихся в виде воспаления в месте травмы и системных проявлений. Изменения обнаруживаются в нейроэндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной системах и метаболизме (Buckingham J.C., 1985; Weissman C., 1990; Desborough J.P., 2000).

После первых работ Hans Selye, в 1930-е гг. впервые описавшего неспецифический острый адаптационный синдром, стресс стал предметом активного изучения специалистов различных областей биологии и медицины. Стресс-синдром был изучен и определен как состояние, при котором появляются острые изменения функционирования нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, репродуктивной систем, вызванные повреждающими (стрессовыми) агентами и направленные на интеграцию защитных механизмов (Selye H., 1936a, 1936b; Hoен S. et al., 2002). Идентичность реакции организма на травму с острым адаптационным синдромом позволяет считать комплексный ответ на операционное вмешательство хирургическим или оперативным стрессом.

Но даже сегодня стремительное развитие анестезиологии оставляет нерешенным вопрос о модели идеальной анальгезии, способной абсолютно обезопасить организм от мощного ноцицептивного раздражения во время оперативного вмешательства. Использование современных методик анальгезии/анестезии (высокие дозы опиатов, комбинация общей анестезии с региональными блоками, упреждающая анальгезия) не позволяет предотвратить ни нейроэндокринную, ни, тем более, иммунологическую активацию и потому не может считаться оптимальным решением (Weissman C. et al., 1988; Desborough J.P., 2000).

Открытие новой физиологической роли пуринов – их участия в передаче и модуляции ноцицептивного сигнала – раскрыло широкие возможности применения аденозина и его производных в качестве анальгетических препаратов (Sollevi A., 1992; Segerdahl M. et al., 1995, 1996, 1997; Zarate E. et al., 1999; Fukunaga A.F. et al., 2003). Особенности фармакологических и физиологических эффектов этого класса соединений позволяют предположить, что включение пуринов в схему анестезии позволит обеспечить более качественную защиту организма от хирургической агрессии. Более того, аденозин и его фосфорилированные производные, обладая широким комплексом вегетативных эффектов, способны оказывать разностороннее защитное действие, рамки которого не ограничиваются только антиноцицептивным эффектом (Ralevic V. et al., 1998).

Сегодня можно говорить о значительном прогрессе в изучении патофизиологии хирургического стресса. Считается, что степень его выраженности может служить оценочной характеристикой эффективности анестезии как антистрессовой защиты (Groschke H. et al., 1978; Chernow B. et al., 1987; Reis F.M. et al., 1996a; 1996b; Yamauchi H. et al., 1998; Kudoh A. et al., 2001; Fukuda K. et al., 2003). В литературе можно встретить большое

количество параметров, предложенных в качестве критерия оценки выраженности стресса и, таким образом, в прикладном аспекте – правильности выбора метода анестезии.

В то же время, несмотря на нарастающий поток публикаций, посвященных проблеме оперативного стресса, в доступной литературе сегодня отсутствуют данные о влиянии пуриновой анальгезии на нейрогуморальный и метаболический ответ организма на хирургическое вмешательство. Таким образом, исследование особенностей реакции организма в ответ на хирургическую травму в условиях пуринергической анальгезии представляется практически важной задачей.

Цель исследования – оценить влияние активации пуриновых рецепторов в составе анальгетического компонента анестезии на проявления хирургического стресса.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить эффективность пуринергической анальгезии в качестве самостоятельного метода антиноцицептивной защиты пациентов при оперативных вмешательствах различного объема.
2. Сравнить степень выраженности хирургического стресса при использовании пуринергической анальгезии с таковой на фоне традиционной опиоидной анальгезии фентанилом.
3. Оценить возможность использования и место инфузии пуринов в качестве дополнения к традиционной опиоидной анальгезии.
4. Оценить уровень клинической безопасности инфузии пуринов во время операций, в особенности большого объема и продолжительности.
5. На основе анализа данных литературы и результатов исследования сопоставить значимость различных критериев (маркеров) стрессового ответа, выделив среди них доминирующие.

Научная новизна работы заключается в описании и анализе патофизиологических особенностей хирургического стресса при оперативных вмешательствах различного объема на фоне общей анестезии с использованием в качестве анальгетического компонента внутривенной инфузии пуринов. Показано, что с точки зрения основного целевого показателя – уровня антистрессовой защиты – пуринергическая анальгезия не имеет существенных отличий от более традиционной опиоидной, отличаясь в то же время значительным своеобразием вегетативных эффектов, что позволяет использовать ее как полезное дополнение к опиоидной анальгезии. Впервые выдвигается положение о том, что интенсивность аэробного энергетического обмена играет ведущую роль среди доступных клиническому анализу критериев выраженности хирургического стресса.

Практическая значимость работы заключается в детальном анализе нового метода хирургического обезболивания, в силу простоты и высокой клинической безопасности ценного для практического здравоохранения. Показаны его высокая эффективность и надежность, подробно описана техника применения, возможные ошибки и осложнения, меры их профилактики и купирования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методика пуриновой анальгезии, сочетающая центральное и периферическое воздействие через систему пуриновых рецепторов, обладает мощным стресс-протективным эффектом и способна обеспечить адекватное развитие компенсаторных реакций на всех этапах операции и послеоперационного периода.
2. Хирургический стресс при обезболивании пуринами существенно не отличается от такового при фентаниловой анальгезии, а по некоторым показателям протекает более благоприятно.
3. Интенсивность аэробного энергетического обмена является относительно доступным и высокоинформативным оценочным параметром выраженности хирургического стресса.

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинического материала, строгим соблюдением его однородности, выбором современных методов исследования и статистического анализа, точным описанием условий получения результатов, обеспечивающим их воспроизводимость.

Реализация работы. Результаты внедрены в практику отделений анестезиологии и реанимации Центральной Медико-санитарной части № 122 МЗ РФ, Городского центра хирургии органов эндокринной системы Санкт-Петербурга, Городского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга, используются в лекциях и семинарах по анестезиологии со слушателями Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, со студентами, клиническими ординаторами и интернами Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, в работе со слушателями факультета повышения квалификации при академии.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на 417, 435, 440, 457, 480 заседаниях научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов г. Санкт-Петербурга (1999-2004), на VII Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2000 г.), на I съезде анестезиологов-реаниматологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2001 г.), на конференции «Э.К. Цыбульский и развитие неотложной помощи детям» (Санкт-Петербург, 2004 г.), на I Европейском семинаре «Лечение без боли» (Санкт-Петербург, 2004 г.).

Структура и объем диссертации. Работа включает введение, 4 главы (обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты исследования, обсуждение полученных данных), заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы (461 источник). Текст изложен на 158 страницах, иллюстрирован 23 таблицами и 1 рисунком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положен анализ 185 наблюдений, из которых 152 пациента составили собственно группы исследования (112 женщин и 40 мужчин), а 33 человека – две дополнительные группы. Пациентам основных

групп в 1998–2003 гг. выполнены резекции желудка по Billroth - II по поводу язвенной болезни (РЖ-группа – 52 человека) и лапароскопические холецистэктомии по поводу ЖКБ (ЛХ-группа – 100 женщин) под общей анестезией с использованием в качестве анальгетика в основной группе аденозинтрифосфата натрия (АТФ-На) (п-подгруппа – 30 человек в РЖ-группе и 50 – в ЛХ-группе: в сумме 80) и в контрольной – фентанила (ф-подгруппа – 22 человека в РЖ-группе и 50 – в ЛХ-группе; суммарно 72 наблюдения). Средний возраст пациентов РЖ-группы равнялся ($57,8 \pm 8,7$) лет (от 37 до 86), ЛХ-группы – ($49,2 \pm 11,7$) лет (от 16 до 76). У пациентов дополнительных подгрупп исследовали безопасность длительной инфузии АТФ-На.

В работу включались пациенты, отнесенные к I–III классам функционального состояния ASA, не имеющих противопоказаний к применению во время анестезии препаратов, указанных в протоколе и/или тяжелой сопутствующей патологии.

Пациенты в спаренных подгруппах статистически не различались по возрасту, сопутствующей патологии и длительности операции. Пациенты, потребовавшие по ходу анестезии изменения протокола ее ведения, исключались из исследования.

Исследования центральной гемодинамики (ЦГ), метаболического статуса, функциональных показателей деятельности дыхательной системы, параметров биомеханики дыхания проводились на пациентах РЖ-группы. Средняя продолжительность операции составила (167 ± 18) мин вариациями от 135 до 225 мин. У пациенток ЛХ-группы анализировали эндокринный ответ по плазменной концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, нарушения углеводного и пуринового метаболизма посредством определения концентраций глюкозы и мочевой кислоты в плазме, соответственно, количественные изменения лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови и температурной кривой, а также средние значения темпа инфузии плазмозамещающих растворов. Средняя продолжительность операции составила (59 ± 15) мин с вариациями от 35 до 85 мин.

Схема премедикации была стандартной, за исключением того, что в порядке упреждающей анальгезии использовали схему, направленную на подавление локальной реакции воспаления: за 5–10 мин до индукции анестезии внутривенно вводили растворы ϵ -аминокапроновой кислоты ($60\text{--}80 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$), дексаметазона ($0,2\text{--}0,3 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) и анальгина ($25\text{--}40 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) или кетопрофена ($0,6\text{--}0,9 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$), за исключением не получивших ни одной инъекции глюкокортикоидов 14 больных, у которых оценивали гормональный ответ. В п-подгруппах обеих групп 1% раствор АТФ-На начинали вводить за 10 мин до начала наркоза в темпе $17\text{--}35 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$. В группе из 40 оперированных, у которых изучали изменения углеводного обмена, не применяли ни растворы глюкозы, ни препараты, влияющие на углеводный метаболизм.

Методика анестезии отличалась лишь способом анальгезии; остальные компоненты общей анестезии в каждой из спаренных подгрупп были одинаковыми.

Индукция анестезии у всех больных включала в себя диазепам ($0,1-0,2 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$; в РЖ-группе – $0,25-0,35 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ в качестве единственного гипнотика). В ЛХ-группе использовали пропофол ($2-2,5 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) или тиопентал- Na ($5-7 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$). Интубацию трахеи выполняли после орошения глотки и голосовых складок 2 мл 2% раствора лидокаина и введения миорелаксантов – дитилина ($2-2,5 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ с прекураризацией 1 мг ардуана) и/или ардуана ($0,05-0,06 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$). В ф-подгруппах перед интубацией вводили фентанил в дозе $1,5-2 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}$. ИВЛ проводили с ориентацией на нормовентиляцию.

Интраоперационное обезбоживание в п-подгруппах обеспечивали объемно-дозированным введением АТФ- Na в темпе $17-70 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$, а в ф-подгруппах – фентанила в темпе $0,09-0,11 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$. Пациенты всех групп получали ингаляцию смеси закиси азота с кислородом (2,5–3:1). Темп введения АТФ- Na на этапах доступа и мобилизации увеличивали до $50 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$, а на восстановительном, – как и в отношении фентанила, – снижали до 1/3 от исходных цифр. Миорелаксанты и м-холинолитики вводили по показаниям.

Инфузию препарата аденозина прекращали непосредственно перед транспортировкой пациента из операционной. Данные заключительного этапа фиксировали после прекращения инфузии фентанила, но не АТФ- Na , через 3–5 мин после восстановления самостоятельного дыхания.

После операции обезбоживание обеспечивали внутримышечным введением либо промедола по 20 мг , либо нестероидного противовоспалительного средства (анальгина по 1000 мг или кетопрофена по 100 мг) по потребности. Температурную кривую оценивали в ЛХ-группе у пациенток, обезболивавшихся только введением кетопрофена по стандартизированной схеме: 1-я инъекция – через 4 ч после окончания операции, 2-я – через 6 ч после предыдущей инъекции, 3-я – через 10 ч; 2 последующие – через 12 ч, 2 последние – на ночь.

Для каждой из спаренных групп составляли отдельный протокол ведения общей анестезии, который впоследствии вносился в электронную форму и анализировался с помощью программ статистической обработки.

Частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию гемоглобина (SpO_2), среднее артериальное давление (срАД) определяли с помощью многофункциональных мониторов «Sirecust-1260» и «Sirecust-732» (Siemens, Германия) или «Viridia» (Hewlett Packard, США). С помощью реомонитора «Диамант М» (Диамант, Россия) по методу М.И. Тищенко измеряли ударный (УОК) и минутный (МОК) объемы крови и рассчитывали ударный (УИ) и сердечный (СИ) индексы, а также индексы общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) и мощности левого желудочка (ИМЛЖ). Как опции мониторинга параметров ИВЛ наркозным аппаратом «Servoventilator-900С» (Siemens, Швеция) определяли дыхательный объем (V_T), минутный объем дыхания (V_E), пиковое (P_{peak}) и среднее внутригрудное (P_{mean}) давление, а также давление плато (P_{plateau}). По общепринятым формулам рассчитывали статический комплаенс легких и грудной клетки (С), аэродинамическое сопротивление бронхов (R) и объем мертвого пространства

дыхательных путей ($V_D\text{CO}_2$). С помощью газовых мониторов «Сарномас-Ultima» (Instrumentarium, Финляндия) измеряли фракцию кислорода на вдохе ($F_I\text{O}_2$) и на выдохе ($F_E\text{O}_2$) и фракцию углекислого газа на вдохе ($F_I\text{CO}_2$), выдохе в среднем ($F_E\text{CO}_2$) и в конце выдоха ($E_T\text{CO}_2$); интенсивность аэробного энергетического обмена (MR) рассчитывали методом непрямой калориметрии.

С целью стандартизации сравниваемых у больных РЖ-группы параметров ЦГ их фиксировали по следующим этапам операции и анестезии: I этап – фоновые данные, II этап – после индукции анестезии, III этап – после разреза кожи, IV этап – в конце мобилизации удаляемых тканей, V этап – во время формирования анастомоза, VI этап – перед декураризацией и экстубацией. В ходе лапароскопической холецистэктомии было выделено 3 момента взятия образцов крови для определения концентраций кортизола и АКТГ в плазме: I этап – перед операцией, II этап – после отделения желчного пузыря от ложа (т.е. в конце этапа мобилизации, по аналогии с IV этапом РЖ-группы), III этап – после наложения последнего шва на кожу, но до пробуждения.

Капиллярную кровь для анализа клеточного состава, венозную – концентрации глюкозы и мочевой кислоты забирали утром в день операции, к концу 1-х, 2-х и 3-х суток. Анализ клеточного состава периферической крови выполняли методом визуализации под микроскопом с подсчетом в камере Горяева, концентрацию глюкозы плазмы определяли глюкозооксидазным методом, концентрацию мочевой кислоты – по методу Marimont и London.

Температурные кривые составляли по средним значениям после 3-х кратного измерения поверхностной температуры тела электронным термометром «AND-501» (A&D Ltd., Япония) не менее, чем через 3,5 ч после введения кетопрофена.

Концентрации в плазме гормонов определяли с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе «Multiscan MS» (Labsystems Ltd., Финляндия). Уровня АКТГ исследовали тест-системой фирмы «Diagnostic System Laboratories Ltd.» (США), кортизола – тест-системой «СтероидИФА-кортизол» («Алкор-био», Россия). Кровь забирали с помощью вакуумных систем «Vacutainer» (Великобритания), содержащих ЭДТА, из вен руки. После центрифугирования в течение 15 мин со скоростью $3000 \text{ об}\cdot\text{мин}^{-1}$ отделенную плазму помещали в пробирки Eppendorf и хранили до момента анализа в морозильной камере при температуре -75°C .

Все перечисленные приборы и тест-системы разрешены к использованию соответствующими департаментами Минздрава РФ и имеют метрологические сертификаты Госстандарта РФ.

Исходным материалом для математической обработки служил компьютерный архив данных, для накопления которого использовалась ПЭВМ с процессором Pentium-III («Intel», США). После заполнения матрицы данные РЖ-группы перекодировали и обсчитывали в формате среды интерпретации «MatLab» (MathWorks Inc., США), а для ЛХ-группы – в формате электронных таблиц «Microsoft Excel» (Microsoft Inc., США) и в программе для статистической обработки «Statistika» (StatSoft Inc., США). Для анализа

использовали только непараметрические статистические критерии – критерий инверсий Уилкоксона и коэффициент линейной корреляции Пирсона.

Таблица 1

Виды, методы и объемы исследований

№	Виды исследований	Показатели	Кол-во
1	2	3	4
1	Обзор литературы	Анализ данных современной литературы	461
2	Исследование центральной гемодинамики	Определение показателей центральной гемодинамики методом реографии в периоперационном периоде	52
3	Исследование аэробного энергетического метаболизма	Определение показателей для расчета аэробного энергетического метаболизма методом непрямой калориметрии	52
4	Исследование параметров биомеханики внешнего дыхания	Определение величин давлений и объемов для расчета параметров биомеханики внешнего дыхания	52
5	Исследование эндокринного ответа	Определение концентраций кортизола и АКГГ в венозной крови методом ИФА	14
6	Исследование лейкоцитарной и тромбоцитарной реакции	Определение количества и соотношения фракций лейкоцитов и числа тромбоцитов периферической крови в периоперационном периоде	28
7	Исследование гликемической реакции	Определение концентрации глюкозы в венозной крови в периоперационном периоде	40
8	Исследование изменений уровня мочевого кислоты	Определение концентрации мочевой кислоты в венозной крови в периоперационном периоде	29
9	Исследование температурной реакции	Измерение температуры тела в периоперационном периоде	51
10	Исследование объема инфузионной поддержки	Расчет объема инфузии во время операции и корреляционный анализ темпа введения анальгетиков и средней скорости инфузии	15

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Часть пациентов, в количестве 33 человек, прошедших первичный отбор, выбыла из исследования по разным причинам, непосредственная связь которых с инфузией АТФ-На зарегистрирована в 5 случаях.

Современные представления об ответной реакции на операционную травму придают исключительное значение вызванным этой травмой гормональным изменениям. Статистическая обработка значений концентрации

кортизола и АКТГ и их соотношения не показала достоверной разницы при сравнении между ЛХп- и ЛХф-подгруппами ни на одном из этапов (табл. 2). Таким образом, анализ эндокринного ответа на операцию не выявил разницы в антистрессовой активности между АТФ-На и фентанилом.

Таблица 2

Динамика концентраций кортизола, АКТГ и их соотношения в плазме

Этап	Подгруппа	Кортизол, <i>нмоль·л⁻¹</i>	АКТГ, <i>пг·мл⁻¹</i>	Соотношение АКТГ/ кортизол
I этап	АТФ-На	453,13±227,43	10,50±5,61	0,027±0,017
	Фентанил	599,83±412,52	11,50±5,24	0,023±0,010
II этап	АТФ-На	938,63±310,08	83,13±65,19	0,101±0,094
	Фентанил	977,17±339,95	36,83±22,00	0,037±0,020
III этап	АТФ-На	937,00±303,87	78,88±60,12	0,085±0,075
	Фентанил	1052,83±372,51	40,00±28,28	0,047±0,050

Повышенное внимание к реакции системы кровообращения на операцию связано с тем, что в подавляющем большинстве случаев именно нарушения гемодинамики вносят решающий вклад в неблагоприятные исходы.

В табл. 3 представлена динамика показателей ЦГ во время операции и анестезии. Фоновое состояние в обеих подгруппах характеризовались нормодинамическим режимом кровообращения с несколько повышенным значением сосудистого тонуса без статистической достоверной разницы в значениях выброса и ИОПСС. Различие ЧСС между подгруппами объясняется тем, что пациенты с исходно невысокой частотой намеренно не включались в пуриновую подгруппу из-за возможного усугубления брадикардии; таким образом, исследование не является слепым, что нередко в клинических работах. На II этапе операции четко проявилось кардиодепрессивное действие фентанила: СИ оказался достоверно ниже в РЖф-подгруппе при достоверно более низкой ЧСС и практически равных ИОПСС, что указывает на отсутствие компенсации. Достоверная разница также выявлена на IV этапе: ИМЛЖ и сРАД стали выше в РЖф-подгруппе, хотя первые два этапа характеризовались более высокими значениями этих показателей в РЖп-подгруппе. Показатели ЦГ на III, V и VI этапах операции достоверно не различались.

Анализ данных исследования ЦГ при резекции желудка показал, что методы обезболивания дают различные, имеющие характерные черты, типы гемодинамической реакции. По сравнению с фентаниловой анальгезией при пуриновом обезболивании в ответ на ноцицептивное раздражение выявлен более сглаженный гемодинамический профиль, что отразилось в меньшей степени депрессии миокарда и статистически достоверной разнице СИ между подгруппами на наиболее спокойном (II) этапе и в меньшей стимуляции системы кровообращения на наиболее агрессивном (IV) этапе, когда различия между подгруппами достигли границы достоверности по интегральным показателям – сРАД и ИМЛЖ. Интересно отметить, что выход за рамки так называемой «стресс-нормы» отмечен только для ИМЛЖ в РЖф-подгруппе на

Таблица 3

Изменения показателей центральной гемодинамики во время операции

Параметры	Анальгетик	Этапы операции		
		I	II	III
ЧСС, <i>мин⁻¹</i>	АТФ-На	78,8±5,2*	98,4±11,6*	91,5±12,2
	Фентанил	74,7±4,8*	89,2±10,3*	90,6±11,2
срАД, <i>мм рт. ст.</i>	АТФ-На	92,8±3,7*	92,0±7,0*	99,3± 7,9
	Фентанил	90,1±3,6*	86,4±4,8*	100,9±5,1
СИ, <i>л·мин⁻¹·м⁻²</i>	АТФ-На	3,36±0,26	3,27±0,32*	3,51±0,33
	Фентанил	3,33±0,26	2,98±0,37*	3,42±0,39
ИОПСС, <i>дин·с·см⁻⁵·м²</i>	АТФ-На	2223,8±218,2	2277,7±335,5	2289,2±338,4
	Фентанил	2179,6±212,7	2361,3±356,0	2388,9±327,2
УИ, <i>мл·м⁻²</i>	АТФ-На	43,8±4,8	33,6±4,9	39,0±6,1
	Фентанил	44,8±5,0	33,8±5,5	38,3±6,2
ИМЛЖ, <i>Вт·м⁻²</i>	АТФ-На	0,6846±0,0539*	0,6594±0,0723*	0,7646±0,0845
	Фентанил	0,6593±0,0527*	0,5655±0,0756*	0,7589±0,0934
Параметры	Анальгетик	Этапы операции		
		IV	V	VI
ЧСС, <i>мин⁻¹</i>	АТФ-На	95,1±12,3	74,8±11,6	85,2±12,0
	Фентанил	92,1±11,3	70,5±10,7	82,4±11,0
срАД, <i>мм рт. ст.</i>	АТФ-На	102,1±7,9*	89,9± 7,7	92,0±7,0
	Фентанил	111,7±5,4*	90,9± 4,9	93,7±5,0
СИ, <i>л·мин⁻¹·м⁻²</i>	АТФ-На	3,56±0,44	3,31±0,46	3,34±0,46
	Фентанил	3,71±0,40	3,19±0,38	3,39±0,39
ИОПСС, <i>дин·с·см⁻⁵·м²</i>	АТФ-На	2328,3±412,3	2224,3±450,9	2256,6±440,5
	Фентанил	2438,9±317,0	2315,0±333,8	2243,8±311,5
УИ, <i>мл·м⁻²</i>	АТФ-На	38,1±6,3	45,3±8,7	39,9±7,4
	Фентанил	40,8±6,5	46,2±8,5	41,8±7,1
ИМЛЖ, <i>Вт·м⁻²</i>	АТФ-На	0,8009±0,1023*	0,6534±0,094	0,6732±0,0948
	Фентанил	0,9102±0,1070*	0,6376±0,0819	0,6984±0,0867

этапе (IV) мобилизации (+ 38,1% исходной величины). Таким образом, по гемодинамическим критериям пуриновая анальгезия в примененном варианте

обеспечивает уровень антиноцицептивной защиты, вполне адекватный силе повреждающего воздействия.

Показатель интенсивности аэробного энергетического обмена (MR) – это отражение суммарной активности всех клеток, требующей затрат энергии, получаемой в результате окисления субстратов кислородом. Являясь конечным результатом последовательности событий, вызванных оперативным вмешательством, MR может быть объективным критерием фактических энергозатрат организма в рамках ответа на возмущающее воздействие, что может характеризовать адаптивные возможности организма.

В силу того, что различные звенья патогенеза хирургического стресса обладают взаимным непропорциональным влиянием, а концентрация в плазме какого-либо вещества может быть подвержена воздействию факторов, не связанных со стрессом, можно утверждать, что устойчивой, а тем более линейной биологической связью система стресс–субстрат не обладает. С физиологической же точки зрения для организма более важна не концентрация субстратов – потенциальных доноров энергии, – а возможность за ограниченный временной промежуток мобилизовать и утилизировать эти субстраты с получением необходимой энергии для развития острой адаптации, что можно характеризовать показателем MR.

Таблица 4

Динамика интенсивности аэробного энергетического обмена ($\text{кал}\cdot\text{м}^{-2}\cdot\text{мин}^{-1}$)

Этап	РЖп-подгруппа	РЖф-подгруппа
II этап	691,4±115,6	672,8±78,5
III этап	651,3±85,8	625,1±100,2
IV этап	688,4±206,9	659,3±132,4
V этап	644,8±72,0	646,5±88,7
VI этап	685,2±151,1	725,2±147,2

Уровни MR (табл. 4) оказались приблизительно равными на всех этапах хирургического вмешательства. Более того, обе методики обеспечили устойчивый интраоперационный уровень энергетического обмена; наибольшим изменениям этот параметр подвергся на последнем этапе у пациентов РЖф-подгруппы, когда его сдвиг в среднем оказался равным +12,0% от уровня предшествующего этапа.

Заметное и достоверное различие величин сопротивления дыхательных путей уже при первом измерении (на этапе II) подчеркнуло актуальность предостережений в отношении применения пуринов у пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией, в частности, с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Из табл. 5 видно, что пациенты, получавшие инфузию АТФ-На, имели лишь потенциальную возможность бронхообструкции, т.к. уровень этого показателя на всех этапах оставался в пределах нормы. Ситуация существенно не изменилась и на следующем (III) этапе; хотя сопротивление у пациентов РЖп-подгруппыросло, в РЖф-подгруппе наблюдались аналогичные изменения, что сохранило

достоверность разницы. К IV этапу этот показатель в среднем уравнился между подгруппами. Ведущей причиной этих изменений являлось увеличение сопротивления дыхательных путей в РЖф-подгруппе, но не десенситизация пуриновых рецепторов; такое положение дел сохранялось до конца операции. Таким образом, бронхоконстрикторное действие пуринов развивалось в течение нескольких минут и поддерживалось на относительно постоянном уровне на протяжении всего периода введения. Инфузия фентанила также привела к усилению тонуса бронхов, но с временной задержкой в несколько десятков минут. В заключение отметим, что неуклонное нарастание сопротивления происходило на фоне периодической санации трахеобронхиального дерева незадолго до каждой этапной регистрации параметров и не сопровождалось аускультативными проявлениями.

Таблица 5

Динамика объема мертвого пространства, статической растяжимости легких и грудной клетки и аэродинамического сопротивления дыхательных путей

Этап	Подгруппа	$V_{D\text{CO}_2}$, мл·кг ⁻¹	C , л·кПа ⁻¹	R , кПа·с·л ⁻¹
II этап	АТФ-На	2,08±0,30	0,82±0,12	0,25±0,04*
	Фентанил	2,14±0,31	0,76±0,13	0,19±0,04*
III этап	АТФ-На	2,10±0,31	0,80±0,14	0,28±0,04*
	Фентанил	2,08±0,30	0,82±0,15	0,23±0,05*
IV этап	АТФ-На	2,12±0,29	0,83±0,15	0,26±0,05
	Фентанил	2,20±0,32	0,84±0,15	0,25±0,05
V этап	АТФ-На	2,09±0,32	0,79±0,17	0,29±0,05
	Фентанил	2,16±0,33	0,74±0,14	0,27±0,05
VI этап	АТФ-На	2,11±0,30	0,75±0,19	0,29±0,06
	Фентанил	2,09±0,34	0,66±0,18	0,28±0,07

* – при сравнении между подгруппами $p < 0,05$.

Статическая растяжимость легких и грудной клетки и объем мертвого пространства не проявили достоверной разницы, свидетельствуя об отсутствии существенных различий во влиянии фентанила и пуринов на пассивную биомеханику дыхания, с одной стороны, и вентиляционно-перфузионные отношения, с другой.

Таблица 6

Динамика концентрации глюкозы плазмы (ммоль·л⁻¹)

Этап	ЛХп-подгруппа	ЛХф-подгруппа
Фон	4,68±0,71	4,32±0,67
1-е сутки	4,93±0,77	4,47±0,56
2-е сутки	4,72±0,82	4,69±0,57
3-и сутки	4,69±0,99	4,84±0,68

Контроль уровня гликемии в периоперационном периоде показал статистическую однородность между спаренными подгруппами, хотя к концу

первых суток разница едва не достигла границы достоверности (табл. 6). Таким образом, это исследование также подтвердило достаточную антистрессовую активность АТФ-На.

Таблица 7

Динамика числа тромбоцитов периферической крови ($\times 10^9$, мкл^{-1})

Этап	ЛХп-подгруппа	ЛХф-подгруппа
Фон	224,93±36,83	238,14±40,48
1-е сутки	219,71±24,70	222,29±29,47
2-е сутки	211,50±29,39	196,07±25,08
3-и сутки	215,29±27,78	193,35±26,44

Сравнение содержания тромбоцитов между спаренными подгруппами не показало статистически достоверной разницы (табл. 7), что может быть интерпретировано следующим образом. Во-первых, пуриновая анальгезия не уменьшает периоперационные потери тромбоцитов, по-видимому, из-за улучшения реологических свойств крови и срыва физиологической констрикции поврежденных сосудов, как по прямому механизму, так и опосредованно через супрессию функции пластинок. Во-вторых, последний феномен опосредован ингибированием функциональной активности тромбоцитов, благодаря чему потребление тромбоцитов в ходе развития воспалительной реакции снижается, чего не наблюдается при фентаниловой анальгезии. В целом описанная динамика изменений количества кровяных пластинок может являться еще одним критерием, указывающим на то, что пуриновая анальгезия не уступает опиатной.

Таблица 8

Динамика числа лейкоцитов, их фракций и соотношений их фракций ($\times 10^6$, мкл^{-1})

Параметры	Подгруппа	Перед операцией	Сутки после операции		
			1	2	3
Лейкоциты	АТФ-На	5,10±0,75	7,34±1,06	5,66±1,21	4,47±0,57
	Фентанил	4,82±0,85	7,09±1,46	5,41±1,13	4,73±0,66
Нейтрофилы	АТФ-На	2,87±0,84	5,33±0,89	3,71±1,22	2,81±0,72
	Фентанил	2,80±0,70	4,82±1,45	3,34±0,59	2,68±0,54
Лимфоциты	АТФ-На	1,83±0,35	1,34±0,45	1,25±0,44	1,06±0,27
	Фентанил	1,64±0,35	1,37±0,49	1,33±0,42	1,25±0,37
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	АТФ-На	1,61±0,52	4,52±2,05	3,63±3,21	2,89±1,37
	Фентанил	1,64±0,52	3,65±0,90	2,70±0,71	2,30±0,83

Динамика количества лейкоцитов периферической крови, их фракций и соотношений этих фракций у пациентов ЛХ-группы в периоперационном периоде также не продемонстрировала достоверных различий (табл. 8). Несмотря на данные о способности пуринов уменьшать степень лимфопении,

подобного достоверного эффекта в настоящей работе получено не было. Объяснение может заключаться в том, что использованный режим дозирования пуринов не удовлетворял условиям, необходимым для реализации их защитных свойств в отношении лимфоцитов. Но, даже учитывая такое предположение, нельзя не признать, что пуриновая анальгезия при сравнении с фентаниловой не имеет существенных отличий по критерию динамики содержания лейкоцитов и их фракций в периферической крови.

Различия в температурных кривых после операции и концентрациях мочевой кислоты в плазме в периоперационном периоде оказались статистически недостоверными при сравнении между спаренными подгруппами.

Поскольку пуриновые агонисты обладают мощным гипотензивным эффектом, мы проверили гипотезу о том, что стабильность гемодинамики при пуриновой анальгезии объясняется не собственно антиноцицептивным действием, а прямой вазодилатацией. Средний темп инфузии анальгетиков и средняя скорость введения инфузионных растворов оказались связаны следующими уравнениями регрессии:

$$X=0,03773+0,0578 \cdot Y \text{ АТФ-На, } r=0,27 \text{ и}$$

$$X=0,00003+0,00022 \cdot Y \text{ фентанил, } r=0,88,$$

где X – средний объем инфузии плазмозаменителей, $мл \cdot кг^{-1} \cdot мин^{-1}$, Y_1 – средний темп введения АТФ-На, $мкг \cdot кг^{-1} \cdot мин^{-1}$, Y_2 – средний темп введения фентанила, $мкг \cdot кг^{-1} \cdot мин^{-1}$.

Анализ зависимости между суммарной дозой АТФ-На и объемом инфузии показал, что модуль коэффициента линейной корреляции между ними не превышал 0,3, свидетельствуя о слабой или недостоверной связи. Примечательно, что коэффициент корреляции между суммарной дозой фентанила и объемом инфузии оказался равным 0,88, тесно связывая две переменные. То обстоятельство, что оба коэффициента оказались положительными величинами, говорит лишь о прямой зависимости между темпом введения анальгетиков и выбором скорости инфузионной поддержки. Статистический анализ средней скорости инфузии 0,9% раствора NaCl во время операции достоверной разницы между подгруппами не выявил.

Таким образом, наш материал не позволил проследить вазодилататорный эффект АТФ-На в использованных дозах; поэтому стабильность гемодинамики во время операции и анестезии следует связать с антиноцицептивным действием препарата. Следовательно, при темпе инфузии АТФ-На, не превышающим $45 мкг \cdot кг^{-1} \cdot мин^{-1}$, показатели ЦГ могут быть использованы в роли критериев адекватности интраоперационной анальгезии/анестезии, т.к. в указанных дозах пуриновые производные не обладают гипотензивным эффектом, что полностью совпадает с выводами шведских исследователей (Belfrage M. et al., 1995).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня ни у кого нет сомнений в наличии у пуринов анальгетического эффекта, подтвержденного всеми исследованиями обезболивающей способности аденозина и его аналогов (Salter M.W., Sollevi A., 2001). Вопрос о достаточности силы этого действия для целей хирургического обезболивания в клинике остается, однако, открытым.

Результаты нашего исследования показывают, что эффективность пуринов как средства антиноцицептивной защиты сравнима с таковой традиционного анальгетика фентанила. Эта активность обусловлена мультимодальным действием пуринов, направленным на снижение многообразных проявлений стресса – гиперкатехоламинемии, гиперкортизолемии, гипердинамии кровообращения, артериальной гипертензии, повышения потребления кислорода, усиления метаболической активности организма. Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что АТФ, как и другие пурины, является достаточно универсальным физиологическим антистрессовым агентом.

Несмотря на то, что использование и фентанила, и АТФ-На преследовало определенную цель – обеспечение анальгетического компонента общей анестезии, – нельзя забывать и о том, что оба препарата имеют достаточно мощное влияние на органы системы кровообращения, которое можно отнести к чисто вегетативным эффектам, прямо не связанным с обезболиванием. Полученные данные свидетельствуют о том, что основным вегетативным эффектом опиоидов является кардиодепрессия, тогда как для пуринов более характерно вазотропное действие.

Как показывают наши результаты, при проведении общей анестезии с фентаниловым обезболиванием во время операций большого объема и травматичности для купирования чрезмерной активации системы кровообращения на этапе мобилизации следует использовать функциональные антагонисты катехоламинов – агонисты пуриновых рецепторов, β -адреноблокаторы, блокаторы Ca^{++} -каналов.

Следует заключить, что полученные данные характеризуют производное пурина – аденозинтрифосфат натрия – как препарат с мощным антиноцицептивным действием, достаточным для проведения хирургического обезболивания в качестве основного анальгетика, способного обеспечить благоприятное течение хирургического стресса.

ВЫВОДЫ

1. Пуринергическая анальгезия является эффективным самостоятельным методом антиноцицептивной защиты при вмешательствах различного объема и продолжительности.
2. Степень выраженности хирургического стресса при использовании пуриновой анальгезии существенно не отличается от таковой при традиционной опиоидной анальгезии фентанилом.
3. Внутривенная инфузия аденозинтрифосфата натрия может быть показана как дополнение к опиоидной анальгезии с целью более эффективного

предотвращения стресс-реакции системы кровообращения на наиболее агрессивные воздействия.

4. Инфузия аденозинтрифосфата натрия во время операций, в том числе большого объема и продолжительности, ввиду кратковременности действия препарата и доступности его избирательного антагониста при соблюдении технических требований характеризуется высокой степенью безопасности.
5. Интенсивность аэробного энергетического обмена может служить универсальным критерием выраженности хирургического стресса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пуриновая анальгезия АТФ-НА может быть использована при любом оперативном вмешательстве у пациентов общехирургической клиники, когда показана традиционная опиатная анальгезия в стандартных дозах. Особую целесообразность выполнения пуриновой анальгезии следует отметить у пациентов, оперируемых по поводу и/или с сопутствующими наркотической зависимостью в стадии ремиссии, миастенией, феохромоцитомой, хроническим гепатитом.
2. Применение пуриновой анальгезии противопоказано у пациентов с острыми инфекционными процессами, тяжелым гиповолемическим и другими видами шока, с сопутствующей патологией пуринового обмена, бронхо-легочной системы, сопровождающиеся бронхообструкцией, сердечно-сосудистой системы, в частности, выраженным коронаросклерозом, стенокардией напряжения III-IV функционального класса и другими с проявлениями нарушений проводимости и возбудимости миокарда – синдрома слабости синусового узла, сино-атриальная и атрио-вентрикулярная блокада, блокада левой ножки пучка Гиса и др.
3. Предоперационная подготовка, в том числе, премедикация, ликвидация гиповолемии, у пациентов, у которых планируется проведение пуриновой анальгезии, не имеет отличительных черт, т. е. проводится по стандартным правилам.
4. Для обеспечения безопасности пациента во время операции под пуриновой анальгезией требуются обязательное использование инфузионного насоса для введения АТФ-На, мониторинг функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а именно: ЭКГ, пульсоксиметрия, ЧСС, неинвазивное АД, давление в дыхательных путях на вдохе, наличие антагониста аденозиновых (A_1) рецепторов – теofilлина (эуфиллина).
5. Для улучшения качества послеоперационного обезболивания перед вводимой анестезией внутривенно вводится НПВС (например, кетопрофен в дозе $2,2-2,9 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) и глюкокортикоиды (например, дексаметазон в дозе $0,17-0,24 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$).
6. Инфузию АТФ-На следует начинать как минимум за 10 мин до индукции анестезии в темпе $17-25 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$. Анальгетический эффект, достаточный для обезболивания пациента, развивается при скорости инфузии $34-51 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$. Такая скорость введения – обычно вместе с орошением слизистой оболочки языка, надгортанника и голосовых связок

2% раствором лидокаина – позволяет смягчить гипертензивную реакцию на интубацию трахеи и кожный разрез. Но у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, а также в других случаях, например, при выделении феохромоцитомы, темп введения АТФ-На, который следует титровать по АД или МОК и ОПСС, может быть увеличен до $100-500 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$, причем увеличение скорости инфузии должно производиться ступенчато. На завершающих этапах операции темп введения АТФ-На может быть снижен до $8-17 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Отключение инфузионного насоса производится непосредственно перед транспортировкой пациента из операционной.

7. При проявлении побочных эффектов пуринов следует руководствоваться общими правилами, заключающимися в последовательном прекращении инфузии АТФ-На, переходе на альтернативную методику анестезии, введении антагониста A_1 -рецепторов – эуфиллина в дозе $3-4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, введении других препаратов (например, м-холиноблокаторов) и/или применение доступных методов и средств (например, изменение параметров вентиляции) для купирования побочных эффектов.
8. При сочетанном применении пуриновой и опиоидной анальгезии, основную дозу наркотического анальгетика следует вводить перед интубацией трахеи и кожным разрезом, тогда как прикрытие основного этапа операции лучше осуществлять инфузией агониста аденозиновых рецепторов.
9. Алгоритм действий при критическом снижении SpO_2 (ниже 90%):
 - исключить не связанные с инфузией АТФ-На причины снижения SpO_2 , в том числе, гемодинамические;
 - снижение темпа введения АТФ-На вплоть до отключения дозатора;
 - снижение $F_i N_2O$ газовой смеси;
 - увеличение $F_i O_2$ газовой смеси;
 - введение антагонистов P_1 -рецепторов – эуфиллина в дозе 3 мг/кг с переходом на альтернативную методику анальгезии.
10. Алгоритм действий при критическом снижении ЧСС:
 - введение м-холинолитиков (метацина или атропина по 1 мг в сумме до 3 мг);
 - введение антагонистов P_1 -рецепторов – эуфиллина в дозе $3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (максимальная доза при остановке кровообращения $5-6 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) с переходом на альтернативную методику анальгезии;
 - инфузия β_1 -адреномиметиков (дофамин в темпе более $4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$);
 - электрокардиостимуляция.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карелов А.Е. Интегральная реография тела (ИРГТ) как метод интраоперационного мониторинга / К.М. Лебединский, Д.А. Захаров, М.Г. Кузупеев, А.Е. Карелов, А.В. Макарова // Материалы VI Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – Москва, 1998. – С. 98.
2. Карелов А.Е. Опыт периоперационного реомониторинга / К.М. Лебединский, Д.А. Захаров, М.Г. Кузупеев, А.Е. Карелов // Материалы IX Всероссийской научной конференции “Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии” – СПб, 1998. – С. 161.
3. Карелов А.Е. О клинических критериях адекватности анестезии / К.М. Лебединский, Д.А. Захаров, М.Г. Кузупеев, А.Е. Карелов // В сб.: Адаптация организма к неблагоприятным условиям среды обитания. – СПб, 1999. – С. 33–34.
4. Карелов А.Е. Реография тела в реальном времени как элемент перспективного стандарта периоперационного мониторинга кровообращения / К.М. Лебединский, Д.А. Захаров, А.Е. Карелов, О.В. Сероштанова // В сб.: Актуальные вопросы хирургии и стандарты оказания хирургической помощи. – СПб, 1999. – С. 74–76.
5. Карелов А.Е. К вопросу о стандартизации действий и оборудования. Реографический мониторинг гемодинамики / К.М. Лебединский, В.И. Гордеев, Ю.С. Александрович, А.Е. Карелов, П.А. Муратов // В сб.: Опыт работы Детской городской больницы №19 им. К.А. Раухфуса. – СПб, 1999. – С. 205–207.
6. Карелов А.Е. О некоторых новых подходах в клинической анестезиологии / К.М. Лебединский, Д.А. Захаров, М.Г. Кузупеев, А.Е. Карелов // В сб.: Педиатрия на рубеже веков. Проблемы, пути развития. – СПб, 2000. – Т. 2. – С. 61.
7. Карелов А.Е. Противовоспалительный компонент анестезии / К.М. Лебединский, Д.А. Захаров, А.Е. Карелов, О.В. Сероштанова, М.Г. Кузупеев // Материалы VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – СПб, 2000. – С. 100.
8. Карелов А.Е. Аденозиновая аналгезия при больших вмешательствах / К.М. Лебединский, М.Г. Кузупеев, Д.А. Захаров, А.Е. Карелов, О.В. Сероштанова // Материалы VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – СПб, 2000. – С. 100.
9. Карелов А.Е. Реографический мониторинг интраоперационной гемодинамики / К.М. Лебединский, В.И. Гордеев, Н.Ю. Волков, А.Е. Карелов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова – 2000. – № 5. – С. 71–74.
10. Карелов А.Е. Опыт использования аденозиновой аналгезии при удалении феохромоцитомы / К.М. Лебединский, А.Ф. Романчишен, Л.М. Краснов, Д.А. Захаров, А.Е. Карелов // В сб.: Современная клиническая больница: актуальные проблемы управления, профилактики, диагностики и лечения. – СПб, 2003. – С. 187-188.
11. Карелов А.Е. Особенности хирургического стресса при пуринергической аналгезии: гликемическая реакция / А.Е. Карелов // В сб.: Э.К. Цыбульский и развитие неотложной помощи детям. – СПб, 2004 – С. 56-7.
12. Карелов А.Е. Хирургический стресс при пуринергической аналгезии: критерий нейтрофильного сдвига / А.Е. Карелов, К.М. Лебединский, А.М. Зайчик // Материалы IX Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – Иркутск, 2004. – С. 120-121.
13. Карелов А.Е. О применимости клинических критериев адекватности опиоидной и пуриновой аналгезии / А.Е. Карелов, К.М. Лебединский // Материалы IX Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – Иркутск, 2004. – С. 118-119.