

УДК 616.831-006+577.25+616.4-092+616-089.168.1+616-053.81-89-083.98
DOI: 10.56871/RBR.2022.23.39.006

НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ОПЕРАЦИОННУЮ ТРАВМУ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ ПО ПОВОДУ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© Любовь Марковна Ценципер, Анатолий Николаевич Кондратьев

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова». 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

Контактная информация: Любовь Марковна Ценципер — д.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: lmt1971@yandex.ru ORCID ID 0000-0001-7527-7707

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Достижения современной нейроонкологии и нейроанестезиологии позволили нейрохирургам оперировать прежде труднодоступные опухоли. Это, с одной стороны, улучшило результаты лечения, с другой — привело к увеличению частоты осложненных течений послеоперационного периода. **Цель исследования:** выявление основных нейрогуморальных изменений при осложненном течении послеоперационного периода у нейроонкологических пациентов. **Материал и методы.** В исследование включено 49 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет. В 1-ю группу (n=12) вошли больные с благоприятным исходом, во 2-ю (n=13) — с неблагоприятным исходом. 3-я — группа сравнения (неосложненный интра- и послеоперационный периоды) (n=24). Проводились клинические, инструментальные, лабораторные исследования, в том числе гормонального статуса, воспалительного ответа. **Результаты.** Во всех группах выявлялось повышение уровней цитокинов относительно нормальных значений ($p < 0,01$). Со стороны нейроэндокринной системы во всех группах выявлялся стрессорный ответ, наблюдались развитие водно-электролитных нарушений, инфекционных и трофических осложнений (кроме группы сравнения), повышенный катаболизм; органная недостаточность, гиперферментемия; симпатическая гиперактивность. **Заключение.** Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о развитии у больных выраженного нейрогуморального ответа на тяжелое повреждение головного мозга. Этот ответ развивался со стороны нейроэндокринной, нейроиммунной, вегетативной нервной систем, на межклеточном и органном уровнях. Нейровегетативная стабилизация не подавляла функцию эндокринной и иммунной системы, а оказывала стресс-лимитирующее действие, способствовала сопряженности гуморальных систем.

Ключевые слова: опухоль головного мозга; нейровоспаление; нейроэндокринный ответ; послеоперационный период; нейровегетативная стабилизация.

NEUROHUMORAL RESPONSE TO SURGICAL TRAUMA IN POST BRAIN TUMOR NEUROSURGERY PATIENTS

© Lyubov' M. Tsentsiper, Anatoliy N. Kondratiev

Neurosurgery Research Institute (RNSRI) named after Prof. A.L. Polenov — Branch of the Almazov National Medical Research Center. 191014, Saint-Petersburg, Mayakovskaya str., 12

Contact information: Lyubov' M. Tsentsiper — Doctor of Medical Sciences, Anesthesiologist-Resuscitator.
E-mail: lmt1971@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-7527-7707

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Background. The achievements of modern neuro-oncology and neuroanesthesiology have allowed neurosurgeons to operate on previously inaccessible tumors. This, on the one hand, improved the results of treatment, on the other, led to an increase in the frequency of complicated postoperative course. **The aim of the study** was to identify the main neurohumoral changes in the complicated course of the postoperative period in neuro-oncological patients. **Material and methods.** The study included 49 patients aged 18 to 72 years. Group 1 (n=12) included patients

with a favorable outcome, group 2 (n=13) with an unfavorable outcome. Comparison group 3 (uncomplicated intra- and postoperative periods) (n=24). Clinical, instrumental, laboratory studies were conducted, including hormonal status, inflammatory response. **Results.** An increase in cytokine levels relative to normal values ($p < 0,01$) was detected in all groups. On the part of the neuroendocrine system, a stress response was detected in all groups, the development of water-electrolyte disorders, infectious and trophic complications (except for the comparison group), increased catabolism; organ failure, hyperfermentemia; sympathetic hyperactivity were observed. **Conclusion.** The data obtained as a result of the study indicate the development of a pronounced neurohumoral response to severe brain damage in patients. This response developed from the neuroendocrine, neuroimmune, autonomic nervous systems, at the intercellular and organ levels. Neurovegetative stabilization did not suppress the function of the endocrine and immune systems, but had a stress-limiting effect, contributed to the conjugation of humoral systems.

Key words: brain tumor; neuroinflammation; neuroendocrine response; postoperative period; neurovegetative stabilization.

Подготовка к оперативному вмешательству, операционная травма, послеоперационный период предъявляют повышенные требования к адаптационным системам организма. В особенности это относится к операциям на центральной нервной системе — высшем центре регуляции жизнедеятельности организма [1, 2, 7, 9, 13, 16].

Послеоперационный период у нейроонкологических пациентов может осложниться образованием гематом, развитием (нарастанием) отека головного мозга (ГМ), пневмоцефалией, ишемией и венозными инфарктами [4, 8, 9, 15, 16]. Повышение внутричерепного давления (ВЧД), нарушения ликвородинамики, дисгемические нарушения могут приводить к развитию вегетативной нестабильности, симпатической гиперактивности, водно-электролитным нарушениям (ВЭН), гипопитуитаризму или, при тяжелом поражении ствола головного мозга, к полной ареактивности [8, 15, 16].

Важную роль в патогенезе осложненного течения послеоперационного периода у нейроонкологических больных играет нейровоспаление. Нейровоспаление характерно как для первичных опухолей, которые возникают в головном мозге, так и для вторичных — метастазы в головной мозг из первичных экстракраниальных опухолей [10, 12]. Развитие ишемии является дополнительным фактором, запускающим или усугубляющим нейровоспаление. С первых часов гипоперфузии повышаются уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF, ИЛ-10 [3, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить основные нейрогуморальные изменения при осложненном течении послеоперационного периода у нейроонкологических пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 49 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет, из них женщин — 23, мужчин — 26. Пациенты поступали в отделение реанимации после выполнения планового оперативного вмешательства по поводу опухоли супратенториальной локализации. Больные были разделены на 3 группы. Основные — 1-я и 2-я группы — пациенты с осложненным послеоперационным периодом (развитие

ишемии). В 1-ю группу (n=12) вошли больные с благоприятным исходом (более 50 баллов по шкале Карновского), во 2-ю (n=13) — с неблагоприятным исходом (смерть или глубокая инвалидизация — 50 баллов и менее по шкале Карновского): умершие (n=12) или глубоко инвалидизированные (n=1). Послеоперационные осложнения у больных 1-й и 2-й групп были связаны с дисгемическими нарушениями в стволе головного мозга. 3-я группа — группа сравнения (неосложненный интра- и послеоперационный периоды) (n=24). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Показаниями к проведению нейровегетативной стабилизации (НВС) (опиоидный анальгетик фентанил 0,5–1 мкг/кг в час, альфа-2 адреноагонист клонидин 0,2–0,5 мкг/кг в час, тиопентал натрия 2–4 мг/кг в час) являлись: развитие интраоперационных осложнений, отсутствие адекватного, гармоничного пробуждения.

Анестезиологическое пособие: вводный наркоз — пиперкуроний 0,1 мг/кг или рокуроний 0,6 мг/кг; пропופол 2 мг/кг; фентанил 3,5–5,97 мкг/кг (Mean \pm Std 4,76 \pm 0,56); клонидин 122,63 мкг/кг (Mean \pm Std 1,52 \pm 0,41); поддержание анестезии — пропופол 3–7 мг/кг в час (Mean \pm Std 4,46 \pm 0,88); фентанил 0,59–3,45 мкг/кг в час (Mean \pm Std 1,3 \pm 0,44); клонидин 0,18–0,81 мкг/кг в час (Mean \pm Std 0,4 \pm 0,15).

Использовались клинические данные: объективный осмотр, оценка по шкалам (комы Глазго (ШКГ), Карновского, Рамсей); данные инструментальных методов исследования (ЭКГ, СКТ, МРТ); функционально-динамическое исследование НВС: индекс Кердо (ИК), балльная оценка выраженности пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА).

Таблица 1

Распределение по полу и возрасту пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп

Показатели	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=24)
Возраст, г	42 \pm 16	52 \pm 19	51 \pm 7
Мужчины	11	5	10
Женщины	1	8	14

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных значений и (M \pm m).

Мониторировались артериальное давление (АД): систолическое и диастолическое (мм рт.ст.) (непрямой метод), ЧСС (уд./мин), частота дыхания (ЧД), температура (Т °С) аксиллярная и ректальная.

Исследовались в плазме крови уровни: адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в утреннее и вечернее время (АКТГ-У, АКТГ-В, К-У, К-В), тиреотропного гормона (ТТГ), свободных трийодтиронина и тироксина (свТ₃) и (свТ₄), пролактина (ПРЛ), соматотропного гормона (СТГ), интерлейкинов (ИЛ): 1, 6, 8, 10, TNF- α , мозгового натрийуретического пептида по уровню NT-proBNP, С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, натрия (Na⁺), калия, альбумина, общего белка (ОБ), креатинина, мочевины, креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), истинной осмоляльности (Осм), лейкоцитов (Leu) крови, прокальцитонина (PCT). В моче определяли суточную потерю натрия. Забор крови проводился в 1, 2, 3, 5, 7, 9, 14, 21 и 28, 35 и 45-е сутки. В 3-й группе исследования проводились за сутки до операции, интраоперационно (после индукции и на этапе гемостаза), в 1-е послеоперационные сутки в 08.00. Исследования выполнялись на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000, биохимическом анализаторе Integra 400 plus, гематологическом анализаторе Micros 60, анализаторе электролитов AVL 9180.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических тестов Манна–Уитни и Манна–Кендалла, статистического теста Мак Немора. Анализ данных выполнялся с использованием специализированного приложения, основанного на «Accord.NET Machine Learning» библиотеке. Значение P менее 0,05 означает статистическую значимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные исходные показатели были сопоставимы между группами и не имели достоверных различий.

Водно-электролитные нарушения. В 1-й и 2-й группах регистрировалось развитие ВЭН, таких как центральный несахарный диабет (НД) (во всех наблюдениях носил транзиторный характер) и синдром церебральной потери соли (СЦПС), в группе сравнения ВЭН не было. В 1-й группе наблюдалось развитие только центрального НД, в то время как у больных 2-й группы наблюдались оба варианта ВЭН. Частота развития ВЭН была выше во 2-й группе. Относительная частота эпизодов СЦПС была выше во 2-й группе, чем в 1-й (8,3 и 30,7% соответственно; $p < 0,05$). Существенных отклонений уровней электролитов крови и мочи от нормы не отмечалось. Уровень NT-proBNP превышал норму в 1-й ($p < 0,05$) и 2-й ($p < 0,01$) группах. Уровень NT-proBNP у больных 2-й группы ($p < 0,01$) был выше, чем у 1-й.

Воспалительный ответ. У пациентов 1-й и 2-й групп после прекращения НВС развивались инфекционные осложнения: трахеобронхит, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, менингит, сепсис. Количество инфекционных осложнений нарастало в динамике в обеих группах. У пациентов 1-й и 2-й групп в период проведения НВС и в 3-й группе в

течение всего периода наблюдения уровни PCT во всех пробах были $\leq 0,5$ нг/мл. В период после прекращения НВС PCT поднимался выше 0,5 нг/мл хотя бы один раз у 8 пациентов 1-й группы (67%) и у 9 больных 2-й группы (69%). Системный воспалительный ответ развивался у всех пациентов. У больных 3-й группы в послеоперационном периоде уровни лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-8 превышали нормальные значения ($p < 0,01$). В послеоперационном периоде уровни ИЛ-6 в 3-й группе были выше, чем в период проведения НВС в 1-й группе ($p < 0,01$). Это свидетельствует о том, что НВС ограничивала развитие нейровоспалительной реакции, так как уровни цитокинов у больных с осложненным течением послеоперационного периода были ниже или такими же, как у пациентов с неосложненным течением. У пациентов 1-й группы в динамике отмечалось снижение СРБ ($p < 0,05$), нарастание ИЛ-6 ($p < 0,01$). У больных 2-й группы относительно 1-й выявлялись более высокие уровни СРБ (с нарастанием в динамике), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α ($p < 0,01$).

Нейрогормональные изменения. Во всех группах в период проведения НВС (1-й период) Адсист было ниже, чем после ее прекращения (2-й период) ($p < 0,01$). Уровни глюкозы у пациентов 2-й группы в 1-м периоде превышали нормальные значения ($p < 0,01$), во 2-м периоде в этой группе отмечалось снижение гликемии ($p < 0,01$). В 3-й группе в послеоперационном периоде уровень глюкозы превышал исходный ($p < 0,05$). Показатели АКТГ-У во всех группах не превышали норму ($p < 0,01$). Уровни АКТГ-У во 2-м периоде были выше у пациентов 2-й группы относительно 1-й и 3-й групп ($p < 0,01$). АКТГ-У в динамике снижался в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$), а во 2-й группе — нарастал ($p < 0,05$). Уровни АКТГ-В не превышали нормы в 1-й и 2-й группах ($p < 0,01$). Во 2-й группе АКТГ-В был выше, относительно 1-й в течение обоих периодов наблюдения ($p < 0,01$). В 1-м периоде в 1-й и 2-й группах АКТГ-В был ниже, чем во 2-м. Уровни К-У превышали нормальные значения только в 3-й группе в послеоперационном периоде. Уровни К-У во 2-м периоде были ниже во 2-й группе в сравнении с 1-й и 3-й ($p < 0,01$), периодически приближаясь к нормально низким значениям. Уровни К-В не выходили за пределы нормы в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$). В 1-й группе уровни К-В были ниже в 1-м периоде по сравнению со 2-м ($p < 0,01$). Соотношения К-У/К-В были нарушены в 1-й группе в период после прекращения НВС, а во 2-й группе — в течение всего периода наблюдения. Выявлены достоверные корреляции между уровнями К-У и провоспалительных цитокинов.

СвТ₃ был ниже нормы во 2-й группе ($p < 0,01$). Уровни свТ₄ оставались нормально стабильными во всех группах в течение всего периода наблюдения. Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями.

Уровни СТГ были достоверно выше у больных 2-й группы, относительно 1-й и 3-й ($p < 0,01$), причем в периоде после прекращения НВС выше, чем во время ее проведения ($p < 0,01$). Уровни СТГ также повышались в период после прекращения НВС в 3-й группе ($p < 0,01$), а в 1-й группе — снижались ($p < 0,01$). Во всех наблюдениях ПРЛ оставался в пределах

нормальных значений. У пациентов 1-й группы он был выше, чем у больных 2-й группы ($p < 0,01$).

У пациентов 3-й группы интраоперационно развивалась выраженная парасимпатикотония. У них определялась существенная разница в показателях гемодинамики (АДсист, ЧСС) между интра- и послеоперационными периодами ($p < 0,01$). Уровни ПСГА, ИК у пациентов 1-й, 2-й групп в течение всего периода наблюдения и в послеоперационном периоде в 3-й группе указывали на развитие симпатотонии. ИК в период после прекращения НВС был ниже в 1-й группе, чем во 2-й ($p < 0,01$). Для оценки выраженности катаболического синдрома мы использовали как клинические показатели, так и лабораторные данные. Уровни КК превышали норму в период проведения НВС в 1-й и 2-й группах и в послеоперационном периоде в 3-й группе ($p < 0,01$). В динамике уровни КК снижались в 1-й и 2-й группах ($p < 0,01$), в 3-й группе прослеживалось ее нарастание ($p < 0,01$). В период проведения НВС уровень общего белка был ниже во 2-й группе, чем в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$). В динамике уровень белка нарастал в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$). Уровень альбумина у пациентов 2-й группы был ниже, чем в 1-й группе, в течение всего периода наблюдения ($p < 0,01$). В период после прекращения НВС уровень ЛДГ существенно нарастал у пациентов 2-й группы ($p < 0,01$) и был выше, чем у больных 1-й группы ($p < 0,01$). У пациентов 1-й группы количество корреляций между исследуемыми показателями было выше, чем во 2-й группе. Катаболические процессы в период проведения НВС были выражены значительно меньше, чем после ее прекращения, что подтверждалось и клиническими данными. Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о меньшей частоте развития осложнений, связанных с катаболическим синдромом у пациентов 1-й группы в сравнении со 2-й ($p < 0,05$).

Прогностическая ценность исследуемых показателей.

При повышении уровня NTpro-BNP более 700 пг/мл и/или отсутствии его снижения до нормальных показателей в динамике

отмечался неблагоприятный исход заболевания ($p < 0,01$), что могло быть связано с выраженным воспалением и ишемией [11].

Вероятность неблагоприятного исхода была выше, если медианные значения ИЛ-10 были меньше 8,5 пг/мл (вероятность ошибки <4%).

При оценке вероятности неблагоприятного исхода в зависимости от продолжительности НВС было выявлено, что она тем выше, чем дольше (5 суток и более) продолжительность НВС (вероятность ошибки <2%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая нейрогуморальный ответ на операционную травму у нейроонкологических больных необходимо учитывать тот факт, что у этих пациентов изначально (до операции) существуют патологические изменения: повышение ВЧД; собственная сосудистая сеть опухоли, объемное воздействие опухоли на ствольные структуры [4, 6, 8]. За счет медленного роста опухоли мозговой кровотока, ликвородинамика успевают несколько адаптироваться к новым условиям, однако это равновесие является крайне неустойчивым. Мы вправе ожидать, что у пациентов уже существует некий гуморальный ответ на развитие вышеописанных изменений.

Возникшее у наших больных ВЭН можно рассматривать как «симптомы на отдалении», так как непосредственного воздействия на дно III желудочка во время операций не проводилось. Развитие этих синдромов скорее всего обусловлено перестройками кровообращения и ликвородинамики. Транзиторный характер НД во всех наблюдениях подтверждает это предположение. Интенсивность воспалительного ответа закономерно отражает тяжесть послеоперационного течения и его фазность. Менее выраженный ответ на операционную травму со стороны ИЛ-6 и СРБ в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й можно связать с влиянием НВС на интенсивность воспалительного ответа.

Снижение в динамике АКТГ-У у пациентов 1-й группы свидетельствует об адекватно проведенной защите мозга, в то время как у больных 2-й группы, вероятно, на фоне развития вторичных осложнений наблюдается противоположная динамика. О нарушении циркадности ритмов выработки гормонов можно судить по изменению соотношения утренних и вечерних проб кортизола. Это может быть косвенным признаком повышения активности ГНС. Со стороны тиреоидной системы существенных изменений и межгрупповых отличий выявлено не было. Изменения уровней СТГ и ПРЛ закономерно отражают динамику стрессорного ответа на операционную травму [13].

Наличие достоверных корреляций между уровнями кортизола и цитокинов свидетельствует о сохранности сопряженности нейровоспалительного и гуморального ответа в острой фазе повреждения. Существенно большее количество корреляций у пациентов в период проведения НВС по сравнению с периодом после ее прекращения у пациентов

Таблица 2

Абсолютные и относительные показатели трофических и органных нарушений и у пациентов 1, 2 и 3-й групп

Показатель	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=24)
Трофические нарушения кожи и слизистых оболочек	2 (16,7%)*	5 (38,5%)	0 [^] , 0
Органная недостаточность	4 (33,3%)*	11 (84,6%)	0 [^] , 0
Полиорганная недостаточность	0*	10 (76,9%)	0 0
Итого на 1 пациента	6 (0,5)*	26 (2)	0 [^] , 0

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении между 1-й и 2-й группами больных; [^] — $p < 0,05$ при сравнении между 1-й и 3-й группами; 0 — $p < 0,05$ при сравнении между 2-й и 3-й группами.



1-й и 2-й групп может быть показателем того, что НВС способствует сохранению интегративных функций мозга и не препятствует реализации основных приспособительных ответов (нейровоспаление, стрессорная реакция).

Проведение НВС позволяло уменьшить выраженность симпатического ответа на повреждение в острейшем периоде, что подтверждается стабильными показателями ИК в течение всего периода наблюдения в 1-й и 2-й группах. Выраженность ПСГА в период проведения НВС была минимальна, в период после прекращения НВС симпатическая активность нарастала, существенно у пациентов 2-й группы. Выраженная интраоперационная/интранаркозная парасимпатикотония у пациентов 3-й группы объясняется симпатолитическим действием вводимого клонидина [14, 18].

О более выраженном повреждении мозга у пациентов 1-й и 2-й группы по сравнению с 3-й свидетельствуют как клинические проявления, так и биохимические признаки, хотя ответ на повреждение со стороны ГНС, воспалительная реакция не имеют существенных различий. Наличие корреляций между основными показателями, такими как натрий и осмоляльность, глюкоза и инсулин, АКТГ и кортизол свидетельствуют о сохранности интегративных функций ствола мозга на всех этапах наблюдения у пациентов 1-й группы относительно 2-й.

Отсутствие корреляций между уровнями цитокинов и гемодинамической реакцией САС связано, как нам думается, с воздействием вводимых препаратов (клонидин, тиопентал натрия, фентанил и др.), оказывающих вегетостабилизирующий эффект и ограничивающих активность САС, влияющих на сердечно-сосудистую систему [5, 6, 8].

Оптимальная продолжительность НВС до 5 суток, вероятно, связана с тем, что основные острофазные процессы, на которые может повлиять НВС, происходят в первые 72 часа (реперфузия, отек). Дальнейшее проведение НВС может оказывать негативное влияние за счет относительного угнетения сердечно-сосудистой системы, необходимости вспомогательной ИВЛ, снижения активности восходящего активирующего влияния ретикулярной формации.

ВЫВОДЫ

1. Клинически значимыми нейрогуморальными нарушениями у нейроонкологических больных в послеоперационном периоде являются: водно-электролитные (центральный несахарный диабет и синдром церебральной потери соли), катаболический синдром, симпатическая гиперактивность, воспалительный ответ.

2. Нейровегетативная стабилизация (фентанил, клонидин, тиопентал натрия) оказывает стресс-лимитирующее, вегетостабилизирующее действие, ограничивает воспалительный ответ, способствует сохранности интегрированного и сопряженного ответа на острое тяжелое повреждение головного мозга.

3. Прогностически значимыми биомаркерами исхода заболевания у нейроонкологических пациентов с осложнен-

ным послеоперационным периодом являются NT-proBNP и ИЛ-10.

4. Оптимальная длительность проведения НВС у нейроонкологических пациентов с осложненным послеоперационным периодом — менее 5 суток.

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING. Работа проведена без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Предоперационная подготовка к анестезии у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(3):79–94. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Анестезия в педиатрии. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2013.
3. Быкова А.Ю., Кулеш А.А., Кайлева Н.А. и др. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18 (4): 16–25.
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия. М.: Медицина; 2000.
5. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Кондратьева Е.А. и др. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга. Анестезиология и реаниматология. 2014; 1: 82–4.
6. Кондратьев А.Н. (ред), Улитин А.Ю. (ред). Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога. Барнаул: ИП Колмогоров И.А.; 2020.
7. Мамытова, Э.М., Майназарова Э.С., Жусупова А.Т. Особенности иммунных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; 4: 57–61.
8. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутрочерепные менингиомы. СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А. Л. Поленова; 2001.
9. Batchelor T. (ed). Oxford Textbook of Neuro-Oncology. Oxford University Press; 2017.
10. Doron H.A., Pukrop T., Erez N. et al. Blazing Landscape: Neuroinflammation Shapes Brain Metastasis. Cancer research. 2019; 79(3): 423–36. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1805.
11. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. Eur J Heart Fail. 2004; 15, 6(3): 257–60. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
12. Irshad K., Madan E., Chosdo K. Brain Tumors and Inflammation. In Inflammation: the Common Link in Brain Pathologies. Ed. By Jana N., Basu A., Tandon P.N.. Springer; 1st ed.; 2016: 253–80.

13. McEwen B.S. Chattarji S. Neuroendocrinology of Stress. In Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. Ed by Blaustein J.D, Lajtha A. Springer-Verlag US; 2007: 571–93.
14. Mizobe T., Maze M. Alpha-2 adrenomimetics and anesthesia. *New Drugs in Anesthesia*. 1995; 33(1): 81–103.
15. Morganti-Kossmann M.C., Semple B.D., Hellewell S.C. et al. Neuroinflammation Consequent to Traumatic Brain Injury: From Research Evidence to Potential Treatments. *Acta Neuropathol*. 2019; 137(5): 731–55. DOI: 10.1007/s00401-018-1944-6.
16. Ruskin J.K. (ed). *Fundamentals of Neuroanesthesia: A Physiologic Approach to Clinical Practice*. 1 ed. Oxford University Press; 2013.
17. Tobin M.K. Bonds J.A., Minshall R.D. et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2014; 34 (10): 1573–84. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.13.
18. Venn R.M., Bryant A., Hall G.M. et al. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J. Anaesthesiol*. 2001; 86(5): 650–56. DOI: 10.1093/bja/86.5.650.
6. Mamytova E.M., Majnazarova E.S., Zhusupova A.T. Osobennosti immunnyh narushenij v ostrom periode cherepno-mozgovoj travmy. [Features of immune disorders in the acute period of traumatic brain injury]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2013; 4: 57–61. (in Russian).
7. Kondrat'ev A.N. (red), Ulitin A.Yu. (red). *Nejroonkologiya glazami anesteziologa-reanimatologa [Neuro-oncology through the eyes of an anesthesiologist-resuscitator]*. Barnaul: IP Kolmogorov I.A. Publ.; 2020. (in Russian).
8. Tigliev G.S., Olyushin V.E., Kondrat'ev A.N. *Vnutricherepnye meningiomy [Intracranial meningiomas]*. Sankt-Peterburg: Izd-vo RNHI im. prof. A. L. Polenova; 2001. (in Russian).
9. Batchelor T. (ed). *Oxford Textbook of Neuro-Oncology*. Oxford University Press; 2017.
10. Doron H.A., Pukrop T., Erez N. et al. Blazing Landscape: Neuroinflammation Shapes Brain Metastasis. *Cancer research*. 2019; 79(3): 423–36. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1805.
11. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004; 15, 6(3): 257–60. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
12. Irshad K., Madan E., Chosdo K. *Brain Tumors and Inflammation*. In *Inflammation: the Common Link in Brain Pathologies*. Ed. By Jana N., Basu A., Tandon P.N.. Springer; 1st ed.; 2016: 253–80.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu. S., Pshenisnov K.V. Predoperacionnaya podgotovka k anestezii u detej. [Pre-operative preparation to anesthesia in children]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17(3): 79–94. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. *Anesteziya v pediatrii [Anesthesia in pediatrics]*. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2013. (in Russian).
3. Bykova A.Yu., Kulesh A.A., Kajleva N.A. i dr. Vzaimosvyaz' dinamiki syvorotochnyh koncentracij interlejkina-1 β , interlejkina-6 i interlejkina-10 s klinicheskimi dannymi v ostrom periode shemicheskogo insulta v zavisimosti ot strategii reperfuzionnoj terapii [The relationship of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in the acute period of ischemic stroke, depending on the strategy of reperfusion therapy]. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2019; 18 (4): 16–25 (in Russian).
4. Gusev E.I., Konovalov A.N., Burd G.S. *Neurology and Neurosurgery [Nevrologiya i neirohirurgiya]*. Moskva: Medicina Publ.; 2000. (in Russian).
5. Kondrat'ev A.N., Tsentsiper L.M., Kondrat'eva E.A. i dr. Nejrovegetativnaya stabilizaciya kak patogeneticheskaya terapiya povrezhdeniya golovnogo mozga [Neurovegetative stabilization as pathogenetic therapy of brain damage]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014; 1: 82–4. (in Russian).
13. McEwen B.S. Chattarji S. Neuroendocrinology of Stress. In Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. Ed by Blaustein J.D, Lajtha A. Springer-Verlag US; 2007: 571–93.
14. Mizobe T., Maze M. Alpha-2 adrenomimetics and anesthesia. *New Drugs in Anesthesia*. 1995; 33(1): 81–103.
15. Morganti-Kossmann M.C., Semple B.D., Hellewell S.C. et al. Neuroinflammation Consequent to Traumatic Brain Injury: From Research Evidence to Potential Treatments. *Acta Neuropathol*. 2019; 137(5): 731–55. DOI: 10.1007/s00401-018-1944-6.
16. Ruskin J.K. (ed). *Fundamentals of Neuroanesthesia: A Physiologic Approach to Clinical Practice*. 1 ed. Oxford University Press; 2013.
17. Tobin M.K. Bonds J.A., Minshall R.D. et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2014; 34 (10): 1573–84. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.13.
18. Venn R.M., Bryant A., Hall G.M. et al. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J. Anaesthesiol*. 2001; 86(5): 650–56. DOI: 10.1093/bja/86.5.650.