

ОСТАЛОСЬ ЛИ МЕСТО ОМЕГА-3 ЖИРНЫМ КИСЛОТАМ В КАРДИОХИРУРГИИ?

В. В. ЛОМИВОРОТОВ¹, С. М. ЕФРЕМОВ¹, М. Н. АБУБАКИРОВ¹, ХРИСТИАН СТОППЕ²

¹ФГБУ «СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

²Клиника Рейнско-Вестфальского университета Ахена, Германия

Цель обзора: рассмотреть теоретические и прикладные аспекты применения омега-3 жирных кислот у кардиохирургических пациентов высокого риска с целью снижения выраженности системной воспалительной реакции, обусловленной применением искусственного кровообращения и лежащей в основе органных дисфункций в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: омега-3 жирные кислоты, рыбий жир, нутритивная поддержка, синдром системной воспалительной реакции, искусственное кровообращение

Для цитирования: Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Абубакиров М. Н., Стоппе Христиан. Осталось ли место омега-3 жирным кислотам в кардиохирургии? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 51-57. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-51-57

IS THERE ANY PLACE LEFT FOR OMEGA-3 FATTY ACIDS IN CARDIAC SURGERY?

V. V. LOMIVOROTOV¹, S. M. EFREMOV¹, M. N. ABUBAKIROV¹, CHRISTIAN STOPPE²

¹E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

²Clinic of RWTH Aachen University, Germany

Goal of the review: to study theoretical and applied aspects of using omega-3 fatty acids in the high risk patients undergoing cardiac surgery in order to reduce the intensity of system inflammatory response, caused by cardiopulmonary bypass and forming the basis of organ dysfunctions in the post-operative period.

Key words: omega-3 fatty acids, fish fat, nutritive support, system inflammatory response syndrome, cardiopulmonary bypass

For citations: Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Abubakirov M.N., Christian Stoppe. Is there any place left for omega-3 fatty acids in cardiac surgery? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 51-57. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-51-57

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, по оценке Американской ассоциации сердца, к 2020 г. число умерших от болезней системы кровообращения достигнет 20 млн в год, а к 2030 г. – около 24 млн в год [6]. В связи с развитием новых медицинских технологий летальность в кардиохирургии за последние 15–20 лет значительно снизилась, составляя 1–2% у неосложненных пациентов. Тем не менее частота серьезных осложнений, ведущих к увеличению летальности и инвалидизации, особенно у лиц с высокой степенью операционного риска, остается на достаточно высоком уровне, что требует поиска новых подходов к профилактике и лечению осложнений у пациентов данной категории. Одной из самых частых причин неблагоприятных исходов является развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и оксидативного стресса, обусловленных применением искусственного кровообращения (ИК) [18]. Важно отметить, что длительность ИК напрямую коррелирует со степенью выраженности воспалительного ответа, а это повышает риск развития послеоперационной органо́й дисфункции [16]. ССВО – это генерализованный, неспецифический гуморально-клеточный ответ организма на повреждение тканей [29]. ССВО лежит в основе патофизиологии многих критических состояний, в том числе и сепсиса, и играет ключевую роль в развитии полиорганной недостаточности. Тем не менее существующие на сегодняшний день фармакологи-

ческие (глюкокортикоиды) и нефармакологические (ультрафильтрация, экстракорпоральные контуры с малым объемом заполнения) методы профилактики системного воспалительного ответа при операциях в условиях ИК [41] не показали эффективности в рутинной клинической практике.

Таким образом, дальнейший поиск путей профилактики ССВО у кардиохирургических пациентов является неотъемлемой составляющей успешного лечения пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

Существующие данные указывают на потенциальные возможности рыбьего жира (РЖ) снижать интенсивность ССВО у пациентов в критических состояниях, а также при кардиохирургических вмешательствах [8, 9, 22].

Цель обзора: обобщение существующих на сегодняшний день данных, касающихся физиологических эффектов, а также возможностей клинического применения РЖ у пациентов различных категорий, в том числе у больных, оперируемых в условиях ИК.

Фундаментальные основы

За последние 30 лет оценке возможностей по применению РЖ в медицине посвящено довольно много работ. Такой популярностью РЖ обязан первому наблюдению исследованию, проведенному в Гренландии на местных жителях (эскимосы) с низким уровнем заболеваемости ишемической

болезнью сердца, чей рацион в основном состоял из морепродуктов с высоким содержанием РЖ [4]. Это наблюдение позволило сделать вывод, что определенные виды липидов оказывают положительное влияние на здоровье.

Липиды составляют основу питания и являются важными нутриентами, обеспечивая клетки организма энергией и строительным материалом [19]. Омега-6, омега-3, линолевая (ЛК, 18:2 *n*-6) и альфа-линоленовая (АЛК, 18:3 *n*-3) являются незаменимыми полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) за счет содержания двойных связей в 6- и 3-углеродной позиции от метилового конца, которые не могут быть ресинтезированы в организме и нуждаются в постоянном поступлении извне в соотношении 1:2. Однако избыточное поступление омега-6 и линолевой кислоты может привести к усилению воспалительной реакции в результате синтеза арахидоновой кислоты (АК, 20:5 *n*-6), являющейся прекурсором медиаторов воспаления (лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов), поэтому соотношение между омега-6 и омега-3 ПНЖК играет важную роль [28].

Наиболее важными ПНЖК являются эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК). ДГК – наиболее ценная ПНЖК, входящая в состав многих органов и тканей, в особенности в нервной системе и сетчатке глаза. ЭГК хотя не настолько распространена, но также входит в состав комплексных липидов многих органов и тканей [3]. ДГК и ЭПК синтезируются в печени из альфа-линолевой кислоты, этот процесс зависит от генетических факторов, пола, от количества омега-6 ПНЖК в пище. Конверсия ЛК и АЛК в ДГК осуществляется с участием фермента $\Delta 6$ -десатуразы, но радиоизотопные исследования показали, что конечные продукты (ДГК и ЭПК) образуются в очень маленьком количестве, недостаточном для нормального функционирования организма, что и делает необходимым их добавление в пищевой рацион [3, 14]. При этом добавление ДГК имеет дозозависимый характер и вызывает увеличение концентрации ЭПК и снижение плазменного уровня АК [14]. Многочисленные биохимические исследования продемонстрировали способность экзогенных ПНЖК встраиваться в мембраны клеток различных тканей. Через 20 мин после внутривенного введения происходит выраженное увеличение плазменной концентрации ДГК и ЭПК, а уже через 60 мин они обнаруживаются в мембране лейкоцитов [23]. Более того, значительное увеличение ПНЖК через 48 ч после инфузии обнаружено в мембране моноцитов [23]. Через 5 дней после применения ДГК и ЭПК найдены в составе мононуклеарных лейкоцитов [23] и в мембране эритроцитов [40], а в тромбоцитах – через 7 дней [38]. Также через 2 дня после внутривенной инфузии ПНЖК у пациентов обнаружено снижение плазменных уровней цитокинов и АК. Быстрое инкорпорирование ДГК и ЭПК в мембраны различных клеток имеет фундаменталь-

ное значение в модуляции воспалительной реакции и иммунного ответа [39]. Недавние исследования обнаружили производные от ДГК и ЭПК наномолекулы (резольвины, протектины, марезины), имеющие ключевое значение в фазе разрешения воспалительного процесса. В этой фазе происходит восстановление тканей путем уничтожения нейтрофилов макрофагами, а вместе с ними и провоспалительных продуктов, таких как эйкозаноиды, хемокины, цитокины; именно нарушение регуляции фазы разрешения имеет важное клиническое значение и определяет сроки выздоровления, а значит, и длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и длительность госпитализации [11, 27].

В настоящее время, благодаря бурному развитию биохимии в клинической практике, получили широкое применение жировые эмульсии на основе высокоочищенного РЖ [8].

Применение рыбьего жира в интенсивной терапии

В связи с тем, что системный воспалительный ответ и иммунологическая дисфункция зачастую являются ключевыми патофизиологическими звеньями критических состояний, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства РЖ открывают перед нами новые терапевтические возможности. Недавние исследования не только подтверждают сделанные выводы, но и создают почву для дальнейших научных поисков.

W. Manzanares et al. в недавно опубликованном систематическом обзоре, включающем 10 рандомизированных исследований (общее число пациентов – 733), пришли к выводу, что применение РЖ в виде внутривенной инфузии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, способствует снижению количества инфекционных осложнений, длительности вентиляции и времени госпитализации [22].

Интересное исследование, проведенное S. Kleck et al. у общехирургических пациентов, показало, что введение ПНЖК на основе РЖ имеет преимущество по сравнению с ПНЖК на основе соевого масла в отношении снижения длительности пребывания в ОРИТ, длительности госпитализации и инфекционных осложнений [15]. В ретроспективном анализе E. Tsekos et al. выявили взаимосвязь между приемом РЖ и меньшей длительностью госпитализации и продолжительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [42].

У пациентов, нуждающихся в интермитирующем гемодиализе, длительное применение омега-3 ПНЖК приводило к снижению уровня триглицеридов, снижению частоты тромбоза диализных шунтов, антигипертензивному эффекту, а также снижению выраженности уремического зуда [12]. Несмотря на это, добавление омега-3 ПНЖК к стандартной терапии у диализ-зависимых пациентов требует дальнейших исследований.

Команда из Leicester University под руководством Thomas C. Hall провела пилотное рандомизированное исследование, которое включало 60 пациентов с сепсисом. Первичной точкой являлись баллы по шкале органной дисфункции SOFA, а вторичными конечными точками были 28-дневная летальность, уровень С-реактивного белка и длительность нахождения в ОРИТ. В результате исследования показано, что у тех пациентов, которым вводили РЖ (Омегавен, Фрезениус Каби, Германия) в виде внутривенной инфузии ($n = 30$), органная дисфункция встречалась значительно реже по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Статистически значимой разницы по длительности нахождения в ОРИТ между группами не обнаружено. Тем не менее у пациентов с более легким течением сепсиса отмечалось значимое снижение летальности в группе с введением РЖ ($p = 0,042$) [43]. Похожие результаты получены в рандомизированном исследовании INTERSEPT у 115 пациентов с сепсисом. Авторы доказали, что добавление омега-3 и омега-6 ПНЖК на ранних этапах заболевания замедляет прогрессирование сепсис-ассоциированных органной дисфункций (26,3% против 50% соответственно; $p = 0,0259$), проявляя выраженные протективные свойства в отношении сердечно-сосудистой и дыхательной систем [33].

В настоящее время проводится вторая фаза клинического исследования с целью оценки эффективности различных дозировок РЖ (0,2 и 0,5 г/кг) (Омегавен, Фрезениус Каби, Германия) в плане снижения степени органной дисфункции у пациентов с сепсисом (исследование FOILED, регистрационный номер исследования на сайте clinicaltrials.gov – NCT01146821). Дозировка, которая покажет максимальную эффективность и безопасность, будет использована при проведении большого рандомизированного многоцентрового исследования в будущем.

Применение рыбьего жира у кардиохирургических пациентов

Положительное влияние РЖ на сердечно-сосудистую систему неоспоримо. Более того, Американская ассоциация сердца рекомендует включать РЖ в повседневный рацион питания. GISSI-Prevention Study явилось самым крупным проспективным рандомизированным исследованием, посвященным роли ПНЖК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование включало 11 324 пациента, которые были рандомизированы на четыре группы. В течение трех с половиной лет пациентам 1-й группы к стандартной терапии добавляли 300 мг витамина Е ($n = 2 830$), 2-й группы – 850 мг омега-3 ПНЖК, 3-й группы – витамин Е и омега-3 ПНЖК ($n = 2 830$), и 4-я группа явилась контрольной. Результаты исследования показали, что у пациентов в группе с омега-3 ПНЖК наблюдалось снижение общей летальности на 20% ($p = 0,01$), летальности от инфаркта миокарда и инсульта на 15% ($p < 0,02$), внезапной сердечной смерти на 45% ($p < 0,001$) по

сравнению с контрольной; в группе с витамином Е положительных результатов не получено [20].

Результаты ряда других наблюдательных клинических исследований показали, что регулярное применение РЖ снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения количества жизнеугрожающих желудочковых аритмий [37, 39]. Остаются неоднозначными выводы о влиянии омега-3 и омега-6 ПНЖК на возникновение самой распространенной аритмии в послеоперационном периоде – фибрилляции предсердий (ФП). Так, некоторые исследования демонстрируют отсутствие эффективности применения РЖ для профилактики возникновения ФП, а другие – и вовсе учащение ФП в раннем послеоперационном периоде и в отдаленной перспективе [1]. L. Calò et al. показали, что прием омега-3 ПНЖК способствует снижению частоты возникновения ФП у пациентов, прошедших аортокоронарное шунтирование [7]. В то же время недавно проведенный метаанализ D. Mozaffarian et al. позволяет сделать выводы об отсутствии эффективности кратковременного приема РЖ в профилактике ФП [26]. J. Mariani et al. в проведенном метаанализе также продемонстрировали отсутствие положительного эффекта в отношении послеоперационной ФП [43]. Интересное наблюдение было сделано в метаанализе P. L. Langlois et al., в котором при сравнении нескольких исследований обнаружилось, что у пациентов с общей суточной дозой РЖ менее 2 г/сут (OR 0,64; 95%-ный ДИ 0,50–0,83; $p = 0,002$) значительно реже развивалась послеоперационная ФП по сравнению с пациентами, у которых общая доза составляла более 2 г/сут [31]. Также авторы утверждают, что добавление РЖ к стандартной терапии у кардиохирургических пациентов способно оказать благоприятное влияние на клинические исходы, включая длительность госпитализации.

В 1977 г. J. Pennock et al. выражали негодование в статье «Пулмональная дисфункция является наиболее важной причиной смерти у пациентов, перенесших искусственное кровообращение» [32]. И хотя сегодня эта проблема уже не стоит так остро, ИК вызывает различные патофизиологические изменения в легких, внося свой вклад в развитие послеоперационной дыхательной дисфункции [2]. В связи с тем, что легкие во время ИК находятся в спавшемся и неперфузируемом состоянии, ателектазы и реперфузионный синдром составляют основную причину дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде [24, 45]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что ИК активизирует Т-лимфоциты-киллеры и способствует значительному увеличению выброса цитокинов, что вызывает инфильтрацию паренхимы легких нейтрофилами и моноцитами, приводя к отеку интерстиция и нарушению оксигенации [45]. При этом выраженность этих изменений зависит от длительности ИК и может варьироваться от микроскопических изменений, не имеющих клинического

значения, до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [24]. В результате около 20% пациентов, перенесших ИК, нуждаются в проведении prolonged ventilation легких в течение 48 ч и более. В рандомизированном исследовании M. Parish et al. пришли к выводу, что добавление омега-3 ПНЖК к энтеральному питанию у пациентов с ОРДС приводит к снижению длительности ИВЛ, улучшению оксигенации и биомеханики дыхания [30]. Экспериментальное исследование, проведенное на лабораторных мышах, показало, что добавление РЖ в рацион мышей стимулирует и/или ингибирует деградацию сурфактанта альвеол [36].

В послеоперационном периоде у 30–40% кардиохирургических пациентов развивается делирий, что увеличивает длительность нахождения в ОРИТ [17]. ДГК и ЭПК, как известно, в большем количестве содержатся в нейронах и сетчатке глаза, поэтому могут обладать некоторым нейропротективным действием. Метаанализ, включающий 5 рандомизированных исследований, показал, что добавление РЖ к стандартной терапии пациентов с биполярными расстройствами чаще вызывает стойкую ремиссию [25], а добавление РЖ к рациону беременных снижает вероятность развития послеродовой депрессии и улучшает когнитивные функции и зрение у новорожденных [35]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что добавление РЖ к стандартной терапии способно предотвратить развитие делирия в послеоперационном периоде.

Тем не менее, несмотря на ряд вышеописанных положительных свойств РЖ, существуют опасения, что его применение у кардиохирургических пациентов может существенно повысить риск кровотечений в послеоперационном периоде [5]. Отчасти это может быть обусловлено способностью омега-3 ПНЖК инкорпорироваться в мембрану тромбоцитов и синтезом простагландина I₂ [44]. В результате это ведет к снижению агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, коллагеном, адреналином, и увеличению времени кровотечения на 40% [44]. В обзоре W. S. Harris пришел к выводу об отсутствии способности РЖ повышать риск кровотечений у хирургических пациентов, проанализировав результаты 19 клинических исследований (2 – аортокоронарное шунтирование, 2 – каротидная эндартерэктомия, 15 – другие сосудистые операции), включающих 4 387 хирургических пациентов, принимавших РЖ в суточной дозе от 1 до 21 г [13].

Таким образом, существующие на сегодняшний день данные о мультиорганных эффектах РЖ указывают на возможные перспективы применения РЖ у кардиохирургических пациентов с целью снижения серьезных осложнений, особенно у пациентов высокого операционного риска. Подтверждение указанных свойств РЖ требует проведения дальнейших исследований с целью выяснения как оптимальной дозировки, пути и длительности введения РЖ, так и категории пациентов, у которых положительный эффект РЖ будет максимальным.

Конфликт интересов. Ломиворотов В.В. получал гонорары за чтение лекций от компаний B.Braun и Fresenius Kabi.
Conflict of Interests. Lomivorotov V.V. received the remuneration from B.Braun and Fresenius Kabi for giving lectures.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефремов С. М., Покушалов Е. А., Романов А. Б. и др. Исследование антиаритмических эффектов полиненасыщенных жирных кислот в кардиохирургии. Данные имплантируемого монитора ритма сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 12–18.
2. Филипповская Ж. С., Герасименко О. Н., Гребенчиков О. А. и др. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 13–21.
3. Arterburn L. M., Hall E. B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans // *Am. J. Clin. nutrition.* – 2006. – Vol. 83 (6 Suppl.). – P. 1467S–1476S.
4. Bang H. O., Dyerberg J., Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos // *Acta Med. Scandinavica.* – 1976. – Vol. 200, № 1–2. – P. 69–73.
5. Bays H. E. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. – P. 35–43.
6. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* – doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
7. Calò L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 17, № 45. – P. 1723–1728.
8. Carpentier Y. A., Dupont I. E. Advances in intravenous lipid emulsions // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1493–1497.
9. Charman A., Muriithi E. W., Milne E. et al. Fish oil before cardiac surgery: neutrophil activation is unaffected but myocardial damage is moderated // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* – 2005. – Vol. 72, № 4. – P. 257–265.

REFERENCES

1. Efremov S.M., Pokushalov E.A., Romanov A.B. et al. Investigation of antiarrhythmic effect of polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery. Data of implanted monitor of cardiac rhythm. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 12–18. (In Russ.)
2. Filippovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A. et al. Oxidative stress and early post-operative complications in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 13–21. (In Russ.)
3. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutrition*, 2006, vol. 83, (6 suppl.), pp. 1467S–1476S.
4. Bang H.O., Dyerberg J., Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med. Scandinavica*, 1976, vol. 200, no. 1–2, pp. 69–73.
5. Bays H.E. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am. J. Cardiol.*, 2007, vol. 99, pp. 35–43.
6. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
7. Calò L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll Cardiol.*, 2005, vol. 17, no. 45, pp. 1723–1728.
8. Carpentier Y.A., Dupont I.E. Advances in intravenous lipid emulsions. *World J. Surg.*, 2000, vol. 24, pp. 1493–1497.
9. Charman A., Muriithi E.W., Milne E. et al. Fish oil before cardiac surgery: neutrophil activation is unaffected but myocardial damage is moderated. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005, vol. 72, no. 4, pp. 257–265.

10. Daren K. H., Lukan J. K., McClave S. A. The role of nutritional support in sepsis // Springer US, The Sepsis Text. – 2002. – P. 479–490, ISBN 978-0-306-47664-8.
11. Duvall M. G., Levy B. D. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation // Eur. J. Pharmacol. – 2016. – Vol. 15, № 785. – P. 144–155.
12. Friedman A., Moe S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients // Clin. J. Am. Society Nephrology. – 2006. – Vol. 1. – P. 182–192.
13. Harris W. S. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 19, № 99. – P. 44C–46C.
14. Kantarci A., Van Dyke T. E. Lipoxins in chronic inflammation // Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists. – 2003. – Vol. 14, № 1. – P. 4.
15. Klek S., Kulig J., Sierzega M. et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial // Ann. Surgery. – 2008. – Vol. 248, № 2. – P. 212–220.
16. Kloner R. A., Jennings R. B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1 // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 24. – P. 2981–2989.
17. Koster S., Oosterveld F. G., Hensens A. G. et al. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist // Ann. Thoracic Surgery. – 2008. – Vol. 86, № 6. – P. 1883–1887.
18. Laffey J. G., Boylan J. F., Cheng D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97, № 1. – P. 215–252.
19. Li X. L., Steiner M. Fish oil: a potent inhibitor of platelet adhesiveness // Blood. – 1990. – Vol. 76. – P. 938–945.
20. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1897–1903.
21. Mariani J., Doval H. C., Nul D. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Am. Heart Association. – 2013. – Vol. 2, № 1. – e005033.
22. Manzanares W., Langlois P. L., Dhaliwal R. et al. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis // Crit. Care. – 2015. – Vol. 19. – P. 167.
23. Mayer K., Gokorsch S., Fegbeutel C. et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167, № 10. – P. 1321–1328.
24. McGowan F. X., Ikegami M., Nido P. J. et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol. 140, № 1. – P. 968–977.
25. Montgomery P., Richardson A. J. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder // Cochrane database of systematic reviews. – 2008. – Vol. 2. – CD005169.
26. Mozaffarian D., Marchioli R., Gardner T. et al. The ω -3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) trial-rationale and design // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 162, № 1. – P. 56–63.
27. Mozaffarian D., Wu J. H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events // J. Am. College Cardiology. – 2011. – Vol. 58, № 20. – P. 2047–2067.
28. Ott J., Hiesgen C., Mayer K. Lipids in critical care medicine // Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. – 2011. – Vol. 85, № 5. – P. 267–273.
29. Ovize M., Baxter G. F., Di Lisa F. et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 87. – P. 406–423.
30. Parish M., Valiyi F., Hamishehkar H. et al. The effect of Omega-3 fatty acids on ARDS: A Randomized Double-Blind Study // Advanced Pharmaceutical Bulletin. – 2014. – Vol. 4, Suppl. 2. – P. 555–561.
31. Pascal L., Langlois G. H., Manzanares W. ω -3 polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery patients // J. Parenteral and Enteral Nutrition. – Vol. 41, Issue 2. – P. 152–154.
32. Pennock J., Pierce W., Waldhausen J. The management of the lungs during cardiopulmonary bypass // Surg. Gynecol Obstet. – 1977. – Vol. 145. – P. 917–927.
33. Pontes-Arruda A., Martins L. F., de Lima S. M. et al. Investigating nutritional therapy with EPA, GLA and antioxidants role in sepsis treatment (INTERSEPT) Study Group. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study // Crit. Care. – 2011. – Vol. 9, № 15. – P. R144.
10. Daren K.H., Lukan J.K., McClave S.A. The role of nutritional support in sepsis. Springer US, The Sepsis Text. 2002, pp. 479–490, ISBN 978-0-306-47664-8.
11. Duvall M.G., Levy B.D. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. Eur. J. Pharmacol., 2016, vol. 15, no. 785, pp. 144-155.
12. Friedman A., Moe S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. Clin. J. Am. Society Nephrology, 2006, vol. 1, pp. 182-192.
13. Harris W.S. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? Am. J. Cardiol., 2007, vol. 19, no. 99, pp. 44C–46C.
14. Kantarci A., Van Dyke T.E. Lipoxins in chronic inflammation. Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists. 2003, vol. 14, no. 1, pp. 4.
15. Klek S., Kulig J., Sierzega M. et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. Ann. Surgery, 2008, vol. 248, no. 2, pp. 212-220.
16. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. Circulation, 2001, vol. 104, no. 24, pp. 2981-2989.
17. Koster S., Oosterveld F.G., Hensens A.G. et al. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. Ann. Thoracic Surgery, 2008, vol. 86, no. 6, pp. 1883-1887.
18. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology, 2002, vol. 97, no. 1, pp. 215-252.
19. Li X.L., Steiner M. Fish oil: a potent inhibitor of platelet adhesiveness. Blood, 1990, vol. 76, pp. 938-945.
20. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation, 2002, vol. 105, pp. 1897-1903.
21. Mariani J., Doval H.C., Nul D. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Am. Heart Association, 2013, vol. 2, no. 1, e005033.
22. Manzanares W., Langlois P.L., Dhaliwal R. et al. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. Crit. Care, 2015, vol. 19, pp. 167.
23. Mayer K., Gokorsch S., Fegbeutel C. et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2003, vol. 167, no. 10, pp. 1321-1328.
24. McGowan F.X., Ikegami M., Nido P.J. et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., vol. 106, no. 1993, pp. 968-977.
25. Montgomery P., Richardson A.J. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. Cochrane database of systematic reviews, 2008, vol. 2, CD005169.
26. Mozaffarian D., Marchioli R., Gardner T. et al. The ω -3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) trial-rationale and design. Am. Heart J., 2011, vol. 162, no. 1, pp. 56-63.
27. Mozaffarian D., Wu J.H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. J. Am. College Cardiology, 2011, vol. 58, no. 20, pp. 2047-2067.
28. Ott J., Hiesgen C., Mayer K. Lipids in critical care medicine. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2011, vol. 85, no. 5, pp. 267-273.
29. Ovize M., Baxter G.F., Di Lisa F. et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Cardiovasc. Res., 2010, vol. 87, pp. 406-423.
30. Parish M., Valiyi F., Hamishehkar H. et al. The effect of Omega-3 fatty acids on ARDS: A Randomized Double-Blind Study. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2014, vol. 4, suppl. 2, pp. 555-561.
31. Pascal L., Langlois G.H., Manzanares W. ω -3 polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery patients. J. Parenteral and Enteral Nutrition, vol. 41, issue 2, pp. 152-154.
32. Pennock J., Pierce W., Waldhausen J. The management of the lungs during cardiopulmonary bypass. Surg. Gynecol Obstet., 1977, vol. 145, pp. 917-927.
33. Pontes-Arruda A., Martins L.F., de Lima S.M. et al. Investigating nutritional therapy with EPA, GLA and antioxidants role in sepsis treatment (INTERSEPT) Study Group. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. Crit. Care, 2011, vol. 9, no. 15, pp. R144.

34. Plourde M., Cunnane S. C. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements // *Applied physiology, nutrition, and metabolism // Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. – 2007. – Vol. 32, № 4. – P. 619–634.
35. Rees A. M., Austin M. P., Parker G. B. Omega-3 fatty acids as a treatment for perinatal depression: randomized double-blind placebo-controlled trial // *The Austral. New Zealand J. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 42, № 3. – P. 199–205.
36. Richard C. B., Smith J. E., Yeh Yu-Yan. The effects of dietary fish oil on alveolar type II cell fatty acids and lung surfactant phospholipids // *Lipids March*. – 1993. – Vol. 28, Is. 3. – P. 167–172.
37. Rizos E. C., Ntzani E. E., Bika E. et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, № 10. – P. 1024–1033.
38. Roulet M., Frascarolo P., Pilet M. et al. Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma // *JPEN J. Parenteral Enteral Nutrition*. – 1997. – Vol. 21, № 5. – P. 296–301.
39. Serhan C. N., Brain S. D., Buckley C. D. et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 325–332.
40. Simoons C. M., Deckelbaum R. J., Massaut J. J. et al. Inclusion of 10% fish oil in mixed medium-chain triacylglycerol-long-chain triacylglycerol emulsions increases plasma triacylglycerol clearance and induces rapid eicosapentaenoic acid (20:5n-3) incorporation into blood cell phospholipids // *Am. J. Clin. Nutrition*. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 282–288.
41. Suleiman M. S., Zacharowski K., Angelini G. D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics // *British J. Pharmacology*. – 2008. – Vol. 153, № 1. – P. 21–33.
42. Tsekos E., Reuter C., Stehle P. et al. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery // *Clin. Nutrition*. – 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 325–330.
43. Thomas C. H., Dilraj K. B., Dhya Al-Leswas et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis // *J. Parenteral and Enteral Nutrition*. – Vol. 39, Issue 3. – P. 301–312.
44. Wanten G. J., Calder P. C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions // *Am. J. Clin. Nutrition*. – 2007. – Vol. 85, № 5. – P. 1171–1184.
45. Yang G., Xue X., Chen Y. et al. Effects of cardiopulmonary bypass on lung nuclear factor-kappa B activity, cytokine release, and pulmonary function in dogs // *Iranian J. Basic Med. Sciences*. – 2015. – Vol. 18, № 12. – P. 1233–1242.
34. Plourde M., Cunnane S.C. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 2007, vol. 32, no. 4, pp. 619-634.
35. Rees A.M., Austin M.P., Parker G.B. Omega-3 fatty acids as a treatment for perinatal depression: randomized double-blind placebo-controlled trial. *The Austral. New Zealand J. Psychiatry*, 2008, vol. 42, no. 3, pp. 199-205.
36. Richard C.B., Smith J.E., Yeh Yu-Yan. The effects of dietary fish oil on alveolar type II cell fatty acids and lung surfactant phospholipids. *Lipids March*, 1993, vol. 28, is. 3, pp. 167-172.
37. Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E. et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012, vol. 308, no. 10, pp. 1024-1033.
38. Roulet M., Frascarolo P., Pilet M. et al. Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma. *JPEN J. Parenteral Enteral Nutrition*, 1997, vol. 21, no. 5, pp. 296-301.
39. Serhan C.N., Brain S.D., Buckley C.D. et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2007, vol. 21, no. 2, pp. 325-332.
40. Simoons C.M., Deckelbaum R.J., Massaut J.J. et al. Inclusion of 10% fish oil in mixed medium-chain triacylglycerol-long-chain triacylglycerol emulsions increases plasma triacylglycerol clearance and induces rapid eicosapentaenoic acid (20:5n-3) incorporation into blood cell phospholipids. *Am. J. Clin. Nutrition*, 2008, vol. 88, no. 2, pp. 282-288.
41. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *British J. Pharmacology*, 2008, vol. 153, no. 1, pp. 21-33.
42. Tsekos E., Reuter C., Stehle P. et al. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin. Nutrition*, 2004, vol. 23, no. 3, pp. 325-330.
43. Thomas C.H., Dilraj K.B., Dhya Al-Leswas et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis. *J. Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 39, issue 3, pp. 301-312.
44. Wanten G.J., Calder P.C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am. J. Clin. Nutrition*, 2007, vol. 85, no. 5, pp. 1171-1184.
45. Yang G., Xue X., Chen Y. et al. Effects of cardiopulmonary bypass on lung nuclear factor-kappa B activity, cytokine release, and pulmonary function in dogs. *Iranian J. Basic Med. Sciences*, 2015, vol. 18, no. 12, pp. 1233-1242.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ,
630055, г. Новосибирск,
ул. Речкуновская, д. 15.
Тел./факс: 8 (383) 347–60–54, 8 (383) 332–24–37.

Ломиворотов Владимир Владимирович

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор, заместитель директора по научной работе,
руководитель центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: v.lomivorotov@gmail.com

Ефремов Сергей Михайлович

доктор медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог
отделения реанимации и интенсивной терапии.
E-mail: sergefremov@mail.ru

Абубакиров Марат Николаевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: amn-89@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

E.N. Meshalkin Research Institute
of Blood Circulation Pathology,
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055
Phone/Fax: +7 (383) 347-60-54; +7 (383) 332-24-37.

Vladimir V. Lomivorotov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Deputy Director for Research,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Center.
E-mail: v.lomivorotov@gmail.com

Sergey M. Efremov

Doctor of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Intensive Care Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: sergefremov@mail.ru

Marat N. Abubakirov

Anesthesiologist and Intensive Care Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: amn-89@mail.ru

Христиан Стоппе

клиника Рейнско-Вестфальского университета Ахена,
приват-доцент, доктор медицинских наук, консультант
отделения интенсивной терапии.

D-52074, Германия, г. Ахен, ул. Pauwelsstrasse, 30.

Тел./факс: + 49-241-8036575, + 49-241-3380444.

E-mail: christian.stoppe@gmail.com

Christian Stoppe

Clinic of RWTH Aachen University, Privat-Docent,
Doctor of Medical Sciences,

Consultant of Intensive Care Department.

D-52074, Pauwelsstrasse, 30, Aachen, Germany

Phone/Fax: + 49-241-8036575, + 49-241-3380444.

E-mail: christian.stoppe@gmail.com