

Анестезия у детей с тромбоцитопенией при шунтирующих операциях внепеченочной портальной гипертензии (обзор)

А. А. Налеев*, В. В. Лазарев, Т. В. Линькова

Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Anesthesia in Children with Thrombocytopenia During Bypass Surgery for Extrahepatic Portal Hypertension (Review)

Aleksey A. Naleyev*, Vladimir V. Lazarev, Tatiana V. Linkova

Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care,
N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

Для цитирования: А. А. Налеев, В. В. Лазарев, Т. В. Линькова. Анестезия у детей при шунтирующих операциях внепеченочной портальной гипертензии (обзор). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 88–102. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-88-102> [На русск. и англ.]

For citation: Aleksey A. Naleyev, Vladimir V. Lazarev, Tatiana V. Linkova. Anesthesia in Children with Thrombocytopenia During Bypass Surgery for Extrahepatic Portal Hypertension (Review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 88–102. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-88-102> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Синдром портальной гипертензии относится к одной из наиболее тяжелых патологий детского возраста, так как является причиной пищеводно-желудочных кровотечений, нередко приводящих к летальному исходу. Основной задачей в лечении портальной гипертензии остается предотвращение кровотечений из сосудов системы воротной вены, достигаемое посредством сосудистых операций — портосистемного шунтирования. Несмотря на преимущества эпидуральной анестезии над опиоидной, у детей с внепеченочной формой портальной гипертензии далеко не всегда удается воспользоваться данным видом анестезии, что, на наш взгляд, является одной из важнейших и до сих пор не решенных задач в анестезиологии.

Цель обзора: оценить спектр ограничений общей анестезии при шунтирующих операциях внепеченочной портальной гипертензии у детей с тромбоцитопенией.

Поиск источников осуществляли в базах данных PubMed, Medline, e-library и др., использовали собственные клинические наблюдения при выполнении анестезиологического обеспечения хирургической коррекции внепеченочной портальной гипертензии у детей.

Выявили, что для проведения общей анестезии при операциях портосистемного шунтирования у детей с тромбоцитопенией необходима разработка анестезиологического обеспечения, не включающего эпидуральную анестезию и введение высоких доз опиоидов.

Решением данной проблемы может быть включение в схему анестезиологического обеспечения центрального селективного альфа-2-адреноагониста дексметомидина — препарата, сочетающего в своем действии, как анальгетический, так и гипнотический компоненты, позволяющего за счет супрааддитивного эффекта значительно снизить потребность в гипнотиках и опиоидных анальгетиках, сохраняя высокий уровень нейровегетативной защиты.

Заключение. Оптимизация анестезиологического обеспечения у детей с тромбоцитопенией при шунтирующих операциях внепеченочной портальной гипертензии, на наш взгляд, является необходимой для минимизации хирургического стресса и побочных эффектов лекарственных препаратов.

Ключевые слова: анестезия у детей; портальная гипертензия; тромбоцитопения; дексметомидин

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Summary

Portal hypertension syndrome is one of the most severe pediatric conditions causing gastroesophageal bleeding which can be fatal. The main challenge in the management of portal hypertension is prevention of

Адрес для корреспонденции:

*Алексей Александрович Налеев
E-mail: dr.naleyev@gmail.com

Correspondence to:

*Aleksey A. Naleyev
E-mail: dr.naleyev@gmail.com

bleeding from the portal vein system, which is achieved by vascular surgery, particularly portosystemic shunting. Epidural anesthesia, despite its advantages over the opioid one, is not always performed in children with extrahepatic portal hypertension, and still remains unsolved issue in pediatric anesthesiology.

Aim of the review: to evaluate the scope of limitations of general anesthesia in bypass surgery for extrahepatic portal hypertension in children with thrombocytopenia. We searched PubMed, Medline, Elibrary.ru and other databases and used original clinical observations while performing anesthesiologic support of surgical correction of extrahepatic portal hypertension in children.

We found that general anesthesia for portosystemic bypass surgery in children with thrombocytopenia requires the anesthetic support that does not include epidural anesthesia and high-dose opioid administration. This issue can be resolved by including the central selective alpha-2-adrenergic agonist dexmedetomidine with both analgesic and hypnotic effects in the anesthesia support. Due to its additive effects, this drug significantly reduces the need for hypnotics and opioid analgesics while maintaining a high level of neurovegetative protection.

Conclusion. In our opinion, optimizing anesthesia in children with thrombocytopenia during bypass surgery for extrahepatic portal hypertension is essential to minimize surgical stress and side effects of drugs.

Keywords: *pediatric anesthesia; portal hypertension; thrombocytopenia; dexmedetomidine*

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-88-102

Введение

Отечественные и зарубежные специалисты в области детской сосудистой хирургии определяют внепеченочную портальную гипертензию, как серьезное сосудистое заболевание печени, приводящее к обструкции и кавернозной трансформации воротной вены. Это заболевание включает комплекс патологических изменений, вызванных врожденными пороками развития сосудов системы воротной вены (стеноз, гипоплазия, кавернозная трансформация ствола воротной вены, «кисточковый» вид деления ее ветвей) и приобретенными заболеваниями (тромбоз ствола или ветвей воротной вены и рубцовый стеноз), приводящих к уменьшению скорости кровотока по основному стволу воротной вены и повышению давления в портальной системе. Последнее, в свою очередь, способствует развитию коллатерального кровотока в местах естественных портокавальных анастомозов, варикозному расширению вен пищевода и желудка, хронической гипоксии органов брюшной полости, воспалительным изменениям слизистой оболочки пищевода и желудка, провоцирующим кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, развитие асцита, спленомегалии и панцитопении в тяжелых случаях [1, 2].

Синдром портальной гипертензии относится к одной из наиболее тяжелых патологий детского возраста, так как является причиной пищеводно-желудочных кровотечений, нередко приводящих к летальному исходу [3]. Больные с портальной гипертензией постоянно находятся под угрозой «внезапного» кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. У 60–80% больных эта угроза вызвана внепеченочной блокадой портального крово-

Introduction

Pediatric vascular surgeons worldwide agree that extrahepatic portal hypertension is a serious vascular hepatic disease leading to obstruction and cavernous transformation of the portal vein. The syndrome includes abnormalities caused by congenital vascular malformations of the portal vein system (such as stenosis, hypoplasia, cavernous transformation of the portal vein trunk, specific branching pattern) and acquired diseases (such as trunk or branch thrombosis and stricture), leading to reduced blood flow through the main portal vein and increased pressure in the portal system. This induces collateral blood flow in the natural portocaval anastomoses locations, esophageal and gastric varices, chronic splanchnic hypoxia, inflammation of esophageal and gastric mucosa, which can provoke varicose bleeding, ascites, splenomegaly and pancytopenia in severe cases [1, 2].

Portal hypertension syndrome is one of the most severe pediatric conditions, which can cause fatal gastroesophageal bleeding [3]. Patients with portal hypertension are at constant risk of «sudden» bleeding from esophageal varices. In 60–80% of patients this is due to an extrahepatic portal circulation obstruction and requires urgent surgical intervention, which is usually successful owing to normal liver architecture and sinusoid resistance, unlike in cirrhosis associated with intrahepatic portal hypertension [4].

Prevention of portal system bleeding achieved through vascular surgery (portosystemic shunting [5]), which also restores normal anatomical and physiological interactions in the portal vein system, has been the main challenge in portal hypertension treatment [6].

The aim of the review is to discuss the scope of general anesthesia in bypass surgery for extrahepatic portal hypertension in children with thrombocytopenia.

обращения и требует ургентного хирургического вмешательства, которое, как правило, дает положительные результаты ввиду нормальной структуры печени и синусоидального сопротивления, в отличие от цирроза печени, приводящего к внутрипеченочной портальной гипертензии [4].

Основной задачей лечения портальной гипертензии остается предотвращение кровотечений из сосудов системы воротной вены, достигаемое посредством сосудистых операций портосистемного шунтирования [5], которые не только предотвращают кровотечения из варикозных вен, но и восстанавливают нормальные анатомо-физиологические отношения в бассейне системы воротной вены [6].

Цель обзора — оценить спектр ограниченной общей анестезии при шунтирующих операциях внепеченочной портальной гипертензии у детей с тромбоцитопенией.

Анестезия в хирургии печени

Известно, что наиболее травматичными хирургическими вмешательствами являются открытые абдоминальные операции на верхнем этаже брюшной полости [7], к которым относятся шунтирующие операции при внепеченочной форме портальной гипертензии. Именно при таких оперативных вмешательствах ограничение выраженности хирургического стресс-ответа становится одной из ведущих задач врача анестезиолога [8]. По мнению отечественных коллег, при высокой травматичности оперативных вмешательств комплекс изменений нейроэндокринного, метаболического и воспалительного характера (стресс-ответ на хирургическую травму) вначале носит компенсаторно-приспособительный характер, но постепенно становясь избыточным, приобретает тем самым четко очерченную патологическую направленность. Это становится основной причиной периоперационной дисфункции различных органов и систем (боль, катаболизм, нарушение иммунитета и гемостаза, дисфункция легких, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы), что определяет необходимость поиска подходов к коррекции выявленных нарушений [9].

Для обеспечения высококачественной адекватной анальгезии в комплексе общей мультимодальной анестезии при хирургических операциях на печени традиционно используется грудная эпидуральная анестезия на уровне Th 7–8 [10–12]. Для надежности и управляемости антиноцицептивных механизмов при выполнении травматичных операций в брюшной полости зарубежные коллеги предлагают использовать анестезию, состоящую из

Anesthesia in Hepatic Surgery

Open upper abdominal surgeries including bypass surgery for extrahepatic portal hypertension are known to be the most traumatic surgical interventions [7]. Limiting the surgical stress response in such interventions is one of the leading challenges for anesthesiologists [8]. According to our Russian colleagues, in a highly traumatic surgical intervention, an integrated set of neuroendocrine, metabolic and inflammatory changes (stress response to surgical trauma) initially has a compensatory and adaptive nature, but later becomes redundant and clearly abnormal. It can cause perioperative organ and system dysfunction (manifested as pain, catabolic response, immune and hemostatic disorders, respiratory, gastrointestinal and cardiovascular disturbances), which necessitates the search for approaches to its correction [9].

In liver surgery, during general multimodal anesthesia, thoracic epidural anesthesia at Th 7–8 level has been traditionally used to provide high-quality adequate analgesia [10–12]. To ensure reliable and controllable antinociception when performing traumatic abdominal surgery, surgeons suggest using approach combining light and flexible general anesthesia with thoracic epidural analgesia [13]. Some authors believe that it is a general anesthesia combined with thoracic epidural analgesia that meets the main requirements of traumatic liver surgery, providing consistent, controlled, reliable and safe intraoperative period and creating favorable conditions for the patient's treatment [14].

In addition to the positive effects of epidural anesthesia in the postoperative period, such as prolonged pain-free period, low risk of bowel obstruction and cardiovascular and pulmonary complications [15–19], its intraoperative use helps significantly reduce the dose of opioid analgesics, thereby ensuring earlier tracheal extubation and patient discharge from the intensive care unit [20].

Opioid Analgesia

When epidural block is contraindicated or not possible due to anatomical reasons or patient's refusal, the need for opioid analgesics increases significantly [21]. Anesthesiological support in this situation essentially involves a systemic high-dose opioid analgesia, which has a number of limitations and side effects requiring additional management associated with economic costs, and significantly worsening the postoperative period. Such complications include gastrointestinal paresis [22], opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia (making their further use futile) [23], postoperative nausea and vomiting syndrome [24], respiratory depression that can lead to fatal cardiovascular dysfunction and death [25], which requires prolonged mechanical lung ventilation in the postoperative period.

двух компонентов: неглубокой и гибкой общей анестезии в сочетании с грудной эпидуральной анальгезией [13]. Ряд авторов считают, что именно общая анестезия в сочетании с грудной эпидуральной анальгезией отвечает основным требованиям при травматичных операциях на печени, обеспечивая целенаправленность, управляемость, надежность и безопасность интраоперационного периода, создавая благоприятные условия для последующего лечения пациента [14].

Наряду с позитивными эффектами от эпидуральной анестезии в послеоперационном периоде, такими как пролонгированное обезболивание, упреждение развития кишечной непроходимости, снижение риска сердечно-сосудистых и легочных осложнений [15–19], ее интраоперационное применение позволяет значительно уменьшить дозы опиоидных анальгетиков, обеспечив тем самым более раннюю экстубацию трахеи и выписку пациента из отделения интенсивной терапии [20].

Опиоидная анальгезия

Известно, что на фоне отсутствия эпидуральной блокады (невозможность выполнения манипуляции ввиду противопоказаний, анатомических особенностей или отказа пациента) потребность в опиоидных анальгетиках значительно увеличивается [21]. Анастезиологическое обеспечение в данной ситуации, по своей сути, становится системной высокодозной опиоидной анальгезией, имеющей ряд недостатков и побочных эффектов, требующих дополнительной терапии, экономических затрат и значительно ухудшающих течение послеоперационного периода. К таковым осложнениям можно отнести парез желудочно-кишечного тракта [22], толерантность к опиоидам и индуцированная ими гиперальгезия (делающая бесполезной дальнейшее введение опиоидов) [23], синдром послеоперационной тошноты и рвоты [24], депрессию дыхания, способную привести к катастрофической дисфункции сердечно-сосудистой системы и смерти [25], что требует продленной искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде.

Интраоперационное введение опиоидов при определенных условиях приводит к гиперальгезии (повышенной болевой чувствительности): чем более агрессивной становится терапия опиоидами, тем более увеличивается почасовая потребность в фентаниле, чаще возникает повышенная болевая чувствительность и усугубление ранее существовавшей боли [26]. Имеется достаточное количество данных, что опиоиды тормозят продольную перистальтику

Intraoperative opioid administration can sometimes cause hyperalgesia (increased pain sensitivity): the more aggressive opioid therapy becomes, the greater the hourly fentanyl requirement with increased pain sensitivity and worsened pain [26]. Considerable evidence suggests that opioids inhibit longitudinal intestinal peristalsis while spasmodically increasing smooth muscle contraction, thereby causing intestinal atony and paresis [27].

A patient admitted for surgical treatment experiences psycho-emotional stress, often related to anxiety over the anticipated postoperative pain syndrome. In addition, postoperative nausea and vomiting syndrome appears to be a significant anesthesia-associated concern causing discomfort to patients and delaying their discharge from the hospital [28]. Its frequency remains quite high after the use of opioids [29]. Thus, according to the drug information leaflet, fentanyl, being metabolized in the liver, causes nausea and vomiting in the postoperative period.

According to J. B. Boshkoyev, MD, DSci (N. N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, personal communication), delayed awakening and post-anesthetic respiratory depression may be related to accumulation of narcotic analgesics in the blood, which occurs when fentanyl is used in the general anesthesia protocols. In such cases, the patient is transferred from the operating room to the intensive care unit for prolonged mechanical lung ventilation, which significantly delays his mobilization and return to the surgical ward.

All of the above raises serious doubts about the effectiveness of a high-dose fentanyl general anesthesia regimen.

Epidural Anesthesia in Liver Surgery

Epidural anesthesia is an alternative to systemic opioid analgesia. In addition to the mentioned benefits of epidural anesthesia, it reduces the risk of myocardial infarction, duration of postoperative tracheal intubation, risk of postoperative respiratory failure, gastrointestinal bleeding, severity of postoperative pain and length of patient stay in the intensive care unit. Epidural anesthesia also provides better pain control than systemic opioids [30].

Currently, neuroaxial anesthesia is recommended for major surgical thoracic and abdominal interventions (strong recommendation, high level of evidence) [31].

Despite the advantages of central blockade (including the epidural anesthesia) over the high-dose opioid analgesia, the pediatric patients with extrahepatic portal hypertension do not always receive this anesthesia regimen which is, in our opinion, one of the controversial issues in anesthesiology.

кишечника при одновременном спастическом усилении сокращений гладкой мускулатуры, тем самым вызывая атонию и парез кишечника [27].

Пациент, поступающий на оперативное лечение, испытывает психоэмоциональное напряжение, зачастую связанное с переживаниями в связи с ожидаемым послеоперационным болевым синдромом. Кроме того, среди опасностей, связанных с анестезией, вызывающих переживания у пациентов и задерживающих их выписку из стационара существенную роль играет синдром послеоперационной тошноты и рвоты [28], частота которого после использования опиоидов остается достаточно высокой [29]. Так, согласно инструкции, метаболизируясь в печени, фентанил, вызывает тошноту и рвоту в послеоперационном периоде.

Имеется наблюдение того, что замедленное пробуждение пациента и постнаркозная депрессия дыхания могут быть следствием накопления наркотических анальгетиков при использовании в схеме общей анестезии фентанила (доктор медицинских наук Ж. Б. Бошкоев, Онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, личное сообщение). В подобных случаях пациент из операционной переводится в отделение интенсивной терапии для продленной искусственной вентиляции легких, что значительно отодвигает сроки его активизации и перевода в палату профильного хирургического отделения.

Все вышеизложенное ставит под большое сомнение эффективность схемы общей анестезии с применением высоких доз фентанила.

Эпидуральная анестезия в хирургии печени

Альтернативой системной опиоидной анальгезии является эпидуральная анестезия. Помимо перечисленных выше положительных эффектов эпидуральной анестезии стоит добавить, что она снижает риск развития инфаркта миокарда, продолжительность послеоперационной интубации трахеи, риск послеоперационной дыхательной недостаточности, желудочно-кишечных кровотечений, выраженность послеоперационной боли и длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии; эпидуральная анестезия обеспечивает лучшее купирование боли, чем системные опиоиды [30].

В настоящее время рекомендуется использовать нейроаксиальные методы анестезии при обширных оперативных вмешательствах в торакальной и абдоминальной хирургии (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности) [31].

Несмотря на явные преимущества центральных блокад, а именно эпидуральной ане-

Concomitant Thrombocytopenia

Portal hypertension syndrome is defined as increased portal vein pressure caused by high portosystemic pressure gradient (difference between the portal vein and inferior cava or hepatic vein pressure) above 10 mm Hg and manifested as esophageal and gastric varices with consecutive bleeding [32, 33]. Hypersplenism which is characterized by increased sequestration and destruction of blood cells by enlarged spleen with the subsequent thrombocytopenia and, less frequently, pancytopenia, can be seen in up to 70% of portal hypertension cases [34].

Thrombocytopenia is a condition characterized by a decrease in peripheral blood platelet count below $150 \times 10^9/l$ and increased risk of bleeding [35, 36]. Decreased platelet count is typical for portal hypertension syndrome and, according to some data, can be used as a prognostic factor of bleeding from the gastroesophageal veins in extrahepatic portal hypertension, which can be corrected by reducing the portosystemic gradient through bypass surgery [37].

According to Russian anesthesiologists S. Osipov and A. Ovechkin, the safety of regional anesthesia is based on the data obtained in large retrospective studies, as well as on individual reports on complications resulting from a particular method of regional anesthesia; epidural anesthesia is considered safe for a patient when platelet count is over $100 \times 10^9/l$ [38]. Studies in liver surgery have shown that epidural anesthesia remains safe for patients providing that their platelet count in the peripheral blood is normal [39].

Epidural puncture in concomitant thrombocytopenia with subsequent catheterization carries high risks of spinal bleeding with epidural hematoma development in the puncture site [40], which requires urgent surgical intervention and can result in disability with neurological deficit. Despite the timely diagnosis of this complication and its urgent surgical correction, there are no guarantees of complete return of the patient to his or her habitual way of life. Persistent neurological manifestations after the epidural hematoma development are common and correlate with the initial severity of neurological deficit. The prognosis of recovery is worsened by delaying surgical decompression [41].

Thus, this anesthetic technique is not suitable for patients with extrahepatic portal hypertension and concomitant thrombocytopenia. The risks of epidural catheterization exceed the expected benefits of this technique, putting patients at risk of further disability and significantly impairing their quality of life.

The above mentioned shows that the issue of analgesia in children with thrombocytopenia is

стезии, над высокодозной опиоидной анальгезией, у детей с внепеченочной формой портальной гипертензии далеко не всегда удается воспользоваться данным видом анальгезии, что на наш взгляд является одной из важнейших, до сих пор, не решенных задач в анестезиологии.

Сопутствующая тромбоцитопения

Синдромом портальной гипертензии, по мнению отечественных и зарубежных ученых, считается состояние увеличенного давления в системе воротной вены, обусловленное повышением портосистемного градиента давлений (разница между давлением в воротной вене и давлением в нижней полой или печеночной вене) выше 10 мм рт. ст., сопровождающееся следующими клиническими симптомами: варикозное расширение вен верхних отделов пищеварительного тракта (желудка и пищевода) с последующими кровотечениями из них [32, 33]. С частотой до 70% случаев, синдром портальной гипертензии сопровождается гиперспленизмом — повышенной секвестрацией и разрушением форменных элементов крови увеличенной селезенкой, при котором наступает панцитопения, но наиболее часто и более выражено наблюдается тромбоцитопения [34].

Тромбоцитопения — это патологическое состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ и повышенной кровоточивостью [35, 36]. Снижение количества тромбоцитов — достаточно частый сопутствующий симптом, наблюдающийся при синдроме портальной гипертензии, который, по некоторым данным, может использоваться как прогностический фактор кровотечений из вен гастроэзофагеального коллектора при внепеченочной форме портальной гипертензии, для коррекции которой достаточно нормализации портосистемного градиента путем шунтирующей операции [37].

По мнению доцента Осипова С. А. и профессора Овечкина А. М., суждения о безопасности регионарной анестезии складывается на основании данных, полученных в ходе крупных ретроспективных исследований, а также под впечатлением отдельных сообщений о тех или иных осложнениях, явившихся следствием того или иного метода регионарной анестезии; известно, что безопасным для пациента считается проведение эпидуральной анестезии при количестве тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ [38]. Проведенные обследования в хирургии печени показали, что эпидуральная анестезия остается для пациентов безопасной при условии нормального количества тромбоцитов в периферической крови [39].

Пункция эпидурального пространства в условиях тромбоцитопении с последующей

currently relevant, and the development of anesthesia support technique allowing to avoid epidural anesthesia and high-dose opioids is essential for patients with extrahepatic portal hypertension.

Alpha-2-adrenoreceptor Agonists

When epidural anesthesia is not feasible, the concept of multimodal analgesia, which involves the simultaneous use of two or more drugs affecting different levels of acute pain syndrome formation, allows to avoid opioid analgesics or cut their dosage to a minimum [42]. The concept of multimodal general anesthesia implies a combination of antinociceptive agents chosen specifically to affect different levels of nociceptive system. Continuous control of analgesia and amnesia levels, as well as the use of sedative effects of antinociceptive drugs to reduce doses of intravenous hypnotics or inhaled anesthetics are among other benefits of this approach [43].

The use of alpha-2-adrenoceptor agonists in various stages of anesthesia has attracted great interest for decades. Clonidine, an imidazoline derivative (synthesized in the 1960s), has been used in anesthesiology practice as the first pharmacological agent of this drug group since the 1970s.

Initially, the drug was used to relieve hypertensive urgency. Clinical and experimental studies of clonidine revealed its strong antihypertensive effect associated with specific stimulation of presynaptic alpha-2-adrenoreceptors of brainstem reticular formation, which resulted in decreased sympathetic impulse to vessels and heart, leading to reduced cardiac output, peripheral vascular resistance and blood pressure [44]. The drug has been proven to have exclusively antihypertensive, not hypotensive effect, which consists in normalization of elevated blood pressure [45]. Currently, due to its strong sedative effect and possible withdrawal syndrome after long-term use, as well as to emergence of novel more hemodynamically efficient drugs, clonidine has lost its relevance as an antihypertensive drug.

Further studies on the effect of clonidine on the central nervous system allowed expanding the scope of its use. Thus, after successful, effective, and safe epidural administration of clonidine in 1984, two patients with chronic pain syndrome began to receive the drug as a component of regional anesthesia [46]. The presence of alpha-2-adrenoreceptors located in the primary afferent nerve endings (both in peripheral and spinal nerves), in neurons of the superficial lamina of the spinal cord, and several nuclei of the brain stem was found, which provided scientific evidence for the use of clonidine as a component of neuroaxial analgesia [47].

The growing interest to clonidine was due to its successful use as a component of regional anesthesia. Active research of parenteral drug administration

катетеризацией последнего несет высокие риски развития кровотечения с формированием эпидуральных гематом в месте пункции [40], что, в свою очередь, требует экстренного хирургического лечения и может приводить к инвалидизации с неврологическим дефицитом. Несмотря на своевременную диагностику этого осложнения и его urgentную хирургическую коррекцию, нет гарантий полного возвращения пациента к привычному для него образу жизни. Стойкие неврологические симптомы после образования эпидуральной гематомы являются обычными проявлениями, а также коррелируют с исходной тяжестью неврологического дефицита. Прогноз выздоровления усугубляется вследствие откладывания декомпрессионного хирургического вмешательства [41].

Таким образом, данная методика обезболивания не подходит пациентам с внепеченочной формой портальной гипертензии и сопутствующей тромбоцитопенией. Риски от катетеризации эпидурального пространства превышают ожидаемую пользу от данной методики, подвергая пациента риску последующей инвалидизации и существенно нарушая его качество жизни.

Из вышеизложенного следует, что проблема анальгезии у детей с тромбоцитопенией на сегодняшний момент является актуальной, и разработка методики анестезиологического обеспечения с возможностью отказа от эпидуральной анестезии и введения высоких доз опиоидов, крайне необходима для пациентов с таким диагнозом, как внепеченочная форма портальной гипертензии.

Агонисты альфа-2-адренорецепторов

В условиях невозможности применения эпидуральной анестезии отказаться от применения опиоидных анальгетиков или сократить их дозировки до минимума позволяет концепция мультимодальной анальгезии, которая предусматривает одновременное назначение двух или более препаратов, воздействующих на разные уровни формирования острого болевого синдрома [42]. Построение концепции мультимодальной общей анестезии подразумевает комбинацию антиноцицептивных агентов, подобранных таким образом, чтобы каждый из них воздействовал на различные участки в ноцицептивной системы; при этом важной особенностью остается осуществление непрерывного контроля уровня анальгезии и амнезии, а также использование седативных эффектов антиноцицептивных препаратов для снижения доз внутривенных гипнотиков либо ингаляционных анестетиков [43].

has been conducted, from its use in premedication to its administration as a part of general anesthesia.

Thus, the first multimodal anesthesia protocols using intravenous central alpha-2-adrenomimetics for premedication, induction, just before the surgical incision, 2 hours intraoperatively, and intramuscularly after the surgical intervention to provide prolonged postoperative analgesia and neurovegetative stabilization emerged. This technique was found to be less aggressive compared to traditional opioid anesthesia protocols (neuroleptanalgesia), thus allowing anesthesia support in critically ill patients with reduced functional reserves due to multiple organ failure [48].

The lack of negative hemodynamic effects of clonidine at a dose of up to 4 mcg/kg was confirmed. Anesthesia protocols using clonidine were developed for laboring women with preeclampsia which resulted in stable blood pressure and other hemodynamic parameters with improved anesthesia control and safety both by achieving a high degree of analgesia and reducing the doses of narcotic analgesics, muscle relaxants, neuroleptics, anxiolytics, and hypnotics [49].

Later data on combining clonidine with fentanyl and propofol in general anesthesia protocols in patients with comorbidities requiring modification of standard anesthesia regimens to avoid aggressive effects of anesthetics while maintaining a high level of neurovegetative protection were obtained. Thus, clonidine proved to be a reliable component of general multimodal anesthesia in patients with Grave's disease. This regimen allowed to achieve stable hemodynamic parameters and thyroid hormone levels during the surgery, as well as a smooth postoperative period [50].

In the following years, the adrenergic agonist clonidine was rather well-explored as a component of general anesthesia. Postoperative anesthesia protocols based on its combination with narcotic analgesics were developed, which allowed to substantially reduce the use of the latter [51]. In 2004, a total intravenous anesthesia regimen based on midazolam and clonidine was suggested. It is easily controllable, has a minimal effect on hemodynamics, reduces surgical stress, and promotes rapid rehabilitation of patients, which is plays an essential role in the current concept of accelerated patient recovery after extensive and traumatic surgical interventions [52].

Despite the above-mentioned positive effects of clonidine, its use as a component for general anesthesia in both adult and pediatric practice is not included into the officially approved prescribing information in Russian Federation. However, its favorable effects, taking into account its low controllability and a half-life of 9–12 hours [53], have made researchers start searching for new drugs of the α_2 -adrenomimetic group [54].

Применения агонистов альфа-2-адренорецепторов, как лекарственных препаратов, применяемых на различных этапах анестезиологического обеспечения, вызывает огромный интерес на протяжении десятков лет. Производное имидазолина — клонидин, (синтезирован в 60 годах XX века) как первый фармакологический представитель данной группы препаратов используется в анестезиологической практике с 1970-х годов.

Первоначально препарат применяли для купирования кризов артериальной гипертензии. При клинических и экспериментальных исследованиях клонидина было обнаружено его выраженное антигипертензивное действие, связанное со специфическим стимулирующим влиянием на пресинаптические альфа-2-адренорецепторы ретикулярной формации ствола головного мозга, следствием которого является уменьшение симпатической импульсации к сосудам и сердцу, приводящее, в свою очередь, к снижению сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления и артериального давления [44]. Было доказано, что препарат обладает исключительно антигипертензивным, а не гипотензивным действием, суть которого заключается в нормализации повышенного уровня артериального давления [45]. В настоящее время, ввиду сильного седативного действия, возможного развития синдрома отмены, после длительного применения и в связи с появлением новых, более гемодинамически эффективных препаратов, клонидин потерял свою актуальность в качестве антигипертензивного лекарственного средства.

Дальнейшие изучения влияния клонидина на центральную нервную систему позволили расширить область применения данного препарата. Так, после успешного, эффективного и безопасного введения клонидина в эпидуральное пространство в 1984 году, двум больным с хроническим болевым синдромом препарат стал применяться, как компонент регионарной анестезии [46]. Было установлено наличие альфа-2-адренорецепторов, расположенных в первичных афферентных нервных окончаниях (как в периферических, так и в спинномозговых нервах), в нейронах поверхностной пластинки спинного мозга и нескольких ядрах ствола головного мозга, что научно подтвердило возможность применения препарата клонидина, как компонента нейроаксиальных методов обезболивания [47].

После успешного применения клонидина как компонента регионарных методов обезболивания интерес к нему только увеличился. Началось активное исследование возможностей парентерального введения препарата: от

Dexmedetomidine as an Alternative to Epidural Anesthesia

Dexmedetomidine is a drug from central alpha-2-adrenoreceptor agonist group.

Higher alpha-2-adrenoreceptor selectivity (8 times higher than that of clonidine [55]) and shorter half-life (estimated at 1.9–2.5 hours, in contrast to 12–16 hours for clonidine [56]) are indicative of its effectiveness, controllability and safety. In our opinion, its use may be an ideal solution for general anesthesia in children with extrahepatic portal hypertension with associated thrombocytopenia, when epidural anesthesia is not feasible.

Dexmedetomidine, synthesized in 1986 by researchers from Finland, rapidly attracted attention as a possible component of general anesthesia [57]. Almost immediately the drug was experimentally found to reduce the minimum alveolar concentration of halothane by more than 5 times during simultaneous intraoperative use [58].

Dexmedetomidine is a complete central α_2 -adrenoreceptor agonist with no selectivity for A-, B- and C-subtypes; this adrenergic agonist has no affinity for β_1 - and β_2 -adrenergic, H_1 - and H_2 -histamine, 5-HT₁ and 5-HT₂-serotonin, muscarinic, dopamine, tryptamine, GABAergic, opioid and benzodiazepine receptors [59].

Dexmedetomidine has a wide range of pharmacological effects, including sympatholytic one due to reduction of noradrenaline release from sympathetic nerve endings, sedative one due to reducing activity in the locus coeruleus, and, which is most important in anesthesiology practice, it also has analgesic and analgesic-sparing effects [60].

Dexmedetomidine is synergistic with many other drugs and has a strong supra-additive effect, allowing to reduce the need for other drugs and, thereby, the financial cost of the treatment, while maintaining adequate sedation controllability. Combination drugs with beneficial effects, such as ketamine and dexmedetomidine, have been also marketed recently [61–63].

From the anesthesiologist perspective, lack of respiratory depression, despite powerful sedative effect, is an important positive characteristic of dexmedetomidine [64–66].

The prescribing information for dexmedetomidine indicates that, according to placebo-controlled studies, dexmedetomidine in the patients on mechanical ventilation in the postoperative ICU previously sedated with midazolam or propofol has significantly reduced the need for additional sedation (with midazolam or propofol) and opioids during 24 hours. Most patients who received dexmedetomidine did not require additional sedation. Importantly, tracheal extubation in these patients could be successfully performed without stopping the dexmedetomidine infusion. Dexmedetomidine is

его применения в премедикации до использования в составе общей анестезии.

Таким образом, возникли первые схемы мультимодальной анестезии с использованием центрального альфа-2-адреномиметика, вводимого (а) внутривенно при премедикации, в период индукции, непосредственно перед хирургическим разрезом, через 2 часа интраоперационного времени и (б) внутримышечно, после завершения оперативного вмешательства, для обеспечения продленного послеоперационного обезболивания и нейровегетативной стабилизации. Было установлено, что такая методика является менее агрессивной по сравнению с традиционными схемами обезболивания с использованием опиоидов (нейролептанальгезия), тем самым позволяя проводить анестезиологическое обеспечение у пациентов в критических состояниях с пониженными функциональными резервами в результате полиорганной недостаточности [48].

Было подтверждено отсутствие отрицательных гемодинамических эффектов клонидина в дозе до 4 мкг/кг, разработаны способы анестезии с его применением у рожениц с гестозом, при которых артериальное давление и ряд других показателей кардиогемодинамики стабилизировались на оптимальных значениях стресс-нормы, а управляемость и безопасность анестезии повышались, как за счет достижения высокой степени аналгезии, так и за счет уменьшения доз наркотических анальгетиков, миорелаксантов, нейролептиков, анксиолитиков и гипнотиков [49].

Позже были получены данные о сочетании клонидина с фентанилом и пропофолом в схемах общей анестезии у больных с сопутствующей патологией, нуждающихся в изменении традиционных анестезиологических схем, с целью менее агрессивного воздействия лекарственных средств для наркоза при сохранении высокого уровня нейровегетативной защиты. Так, клонидин хорошо себя зарекомендовал в качестве компонента общей мультимодальной анестезии у пациентов с диффузным токсическим зобом. Данная методика позволила добиться стабильности гемодинамических показателей и концентраций гормонов щитовидной железы в ходе операции, а также гладкого течения послеоперационного периода [50].

В последующие годы адренопозитивное лекарственное средство клонидин, как компонент общей анестезии, был достаточно хорошо изучено. Были разработаны методики послеоперационного обезболивания на основе его сочетания с наркотическими анальгетиками, что позволило значительно уменьшить расход последних [51]. В 2004 г. была предложена методика тотальной внутривенной анестезии на

capable to «maintain» spontaneous breathing and upper airway tone, creates optimal conditions for serial assessment of airway function [67, 68].

The bulk of evidence accumulated in recent years suggests that dexmedetomidine is a promising component of both multimodal anesthesia and post-operative analgesia regimens, which significantly expands the armamentarium of ICU doctors [69–71].

Dexmedetomidine was approved by the US Food and Drug Administration in 1999 for sedation of adult intubated patients in the intensive care unit (ICU) and in 2008 for sedation during surgery or medical procedures in adult «non-intubated» non-ICU patients. However, the implementation of the use of dexmedetomidine in pediatric patients has been slow and inconsistent (72).

To date, few studies on the use of dexmedetomidine in children have been published due to the long-standing ban on its use in pediatric anesthesiology. Given the publications of Western colleagues on the successful use of dexmedetomidine as a component of premedication and general anesthesia, this adrenergic agonist can be used off-label in the Russian Federation.

Thus, a study reported on effective and safe use of dexmedetomidine as the primary agent for sedation in pediatric patients during radiosurgical treatment when the venous access could not be established. Intranasal administration of the drug was found to be quite effective, comfortable and well tolerated by patients, causing no side effects, and convenient for parents and medical staff [73]. The development of guidelines on the use of dexmedetomidine for sedation in children with comorbid central nervous system diseases has begun. These intranasal sedation regimens at a dose of 4 µg/kg in children under one year of age demonstrate such positive effects as adequate sedation, absence of agitation, and the possibility to use this technique in patients predisposed to malignant hyperthermia [74, 75].

There is evidence of successful use of dexmedetomidine due to its analgesic properties in adult palliative care [76, 77]. Active studies that employ the drug as a component of analgesia in palliative care in pediatric patients with incurable malignancies are under way [78].

Clearly, considering the successful use of dexmedetomidine in adult anesthesia practice, the drug has a great potential in pediatric anesthesia practice, commonly as an off-label medicine.

On May 31, 2019 the Ministry of Health of the Russian Federation approved changes in the prescription information for dexmedetomidine [79]. The age limit of contraindications for the use of dexmedetomidine solution for sedation during anesthesia was reduced from 18 to 12 years of age.

These changes allow the active use of the drug to optimize anesthesia support, especially in pedi-

основе мидазолама и клонидина, обладающая высокой управляемостью, минимальным воздействием на гемодинамику, снижающая проявления операционного стресса и способствующая быстрой реабилитации больных, что немаловажно в современной концепции ускоренного выздоровления пациента после обширных и травматичных хирургических вмешательств [52].

Несмотря на вышеперечисленные положительные эффекты клонидина, инструкция к его применению, как основной правовой документ регулирующий использование тех или иных лекарственных средств в условиях стационара, на территории Российской Федерации не предусматривает его применения как компонента для проведения общей анестезии, как во взрослой, так и в детской практике. Однако, его благоприятные эффекты, с учетом низкой управляемости и длительности периода полувыведения в порядке 9–12 часов [53], обусловили интерес исследователей к поиску новых препаратов группы α_2 -адреномиметиков [54].

Дексмететомидин как альтернатива эпидуральной анестезии

Дексмететомидин — препарат из группы агонистов центральных альфа-2-адренорецепторов.

Более высокая селективность к альфа-2-рецепторам (в 8 раз, превышающая таковую у клонидина [55]) и более короткий период полувыведения (среднее значение которого приблизительно равно 1,9–2,5 часа, в отличие от 12–16 часов у клонидина [56]), характеризуют его как эффективное, управляемое и безопасное лекарственное средство. На наш взгляд его применение может стать идеальным решением для проведения общей анестезии у детей с внепеченочной формой портальной гипертензии при сопутствующей тромбоцитопении в условиях невозможности использования эпидурального обезболивания.

Дексмететомидин, синтезированный в 1986 году финскими исследователями, быстро привлек интерес к себе в качестве возможного компонента общей анестезии [57]. Практически сразу экспериментально было установлено, что препарат снижает минимальную альвеолярную концентрацию галотана более, чем в 5 раз при его одновременном интраоперационном использовании [58].

Дексмететомидин является полным агонистом центральных α_2 -адренорецепторов, не обладающим селективностью к А-, В- и С-подтипам; данное адренопозитивное лекарственное средство не обладает сродством к β_1 - и β_2 -адренергическим, H_1 - и H_2 -гистаминовым,

atric liver surgery, where the epidural anesthesia has remained the only «gold standard» of anesthesia.

Conclusion

Currently, portosystemic shunt surgery is the main technique to treat pediatric patients with extrahepatic portal hypertension. Despite the growing trends towards minimally invasive interventions such as endoscopic and radiovascular techniques, surgical portal vein decompression prevents life-threatening gastrointestinal bleeding in the outpatient pediatric patients and still remains the treatment of choice in this group [80–82].

Surgical interventions for portal hypertension are highly traumatic and require maximum anesthetic protection from surgical aggression.

However, many patients have concomitant thrombocytopenia, which limits the anesthesiologist's options and precludes the use of neuroaxial anesthesia.

On the other hand, high-dose opioids significantly reduce the quality of anesthesia due to numerous side effects and increased length of stay in the ICU, which contradicts the principles of accelerated recovery in surgery.

This issue can be resolved by introduction of the central selective alpha-2-adrenergic agonist dexmedetomidine into the anesthesia regimens. This drug combines both analgesic and hypnotic effects and due to the supra-additive effect significantly reduces the need for hypnotics and opioid analgesics [83], while providing a high level of neurovegetative protection. Dexmedetomidine can relieve psycho-emotional stress, stabilize hemodynamics, and is one of the best anesthetics within the accelerated postoperative recovery concept [84].

In our opinion, optimizing anesthesia in children with thrombocytopenia during bypass surgery for extrahepatic portal hypertension is essential to minimize surgical stress and side effects of drugs.

5-НТ₁ и 5-НТ₂-серотониновым, мускариновым, дофаминовым, триптаминовым, ГАМК-эргическим, опиоидным и бензодиазепиновым рецепторам [59].

Дексмететомидин — лекарственный препарат с широким спектром фармакологических свойств, обладает симпатолитическим эффектом, благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов, седативным эффектом, обусловленным снижением возбуждения в голубом пятне ствола мозга, а также — что является наиболее важным в практике врача анестезиолога-реаниматолога — анальгезирующим и анальгетик-сберегающими эффектами [60].

Дексмететомидин обладает синергизмом ко многим другим лекарственным препаратам

и обладает ярко выраженным супрааддитивным эффектом, позволяющим в значительной мере снизить потребность в других препаратах и, за счет этого, финансовые затраты на проводимое лечение, сохраняя при этом адекватную управляемость седацией. Начали даже появляться комбинированные препараты, например, «Кетодекс», успешно сочетающие положительные эффекты кетамина и дексмететомидина [61–63].

С позиции врача анестезиолога-реаниматолога, важным положительным свойством дексмететомидина является отсутствие угнетения дыхания, несмотря на его мощный седативный эффект [64–66].

Из инструкции к применению лекарственного средства дексмететомидин известно, что в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших ИВЛ в послеоперационном отделении интенсивной терапии, ранее седатированных с помощью мидазолама или пропофола, дексмететомидин значительно снижал потребность в дополнительной седации (мидазоламом или пропофолом) и опиоидах в течение 24 часов. Большинство пациентов, получавших дексмететомидин, не нуждались в дополнительной седации. Немаловажно, что экстубация трахеи у этих пациентов могла быть успешно произведена без прекращения инфузии дексмететомидина. Дексмететомидин обладает способностью «поддерживать» спонтанное дыхание и тонус верхних дыхательных путей, создает оптимальные условия для выполнения динамической оценки функции дыхательных путей [67, 68].

Накопленные на протяжении последних лет данные позволяют рассматривать дексмететомидин как перспективный компонент схем как мультимодальной анестезии, так и послеоперационной анальгезии, что существенно расширяет арсенал врачей анестезиологов-реаниматологов [69–71].

Дексмететомидин был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США в 1999 году к применению для седации взрослых интубированных пациентов в отделении интенсивной терапии (ОРИТ), и в 2008 году — к применению для седации при хирургических вмешательствах или медицинских процедурах у взрослых «неинтубированных» пациентов за пределами ОРИТ. Однако, разработка применения дексмететомидина у детей была медленной и нецеленаправленной [72].

В отношении применения дексмететомидина у детей до настоящего времени опубликовано незначительное количество исследований в связи с продолжительным запретом на его применение в анестезиологии педиат-

рического профиля. Учитывая публикации западных коллег об успешных применениях дексмететомидина в качестве компонента премедикации и общей анестезии, в Российской Федерации адreno-позитивное лекарственное средство может использоваться в концепции off label.

Так, появилось исследование о возможности эффективного и безопасного использования дексмететомидина в качестве основного средства для поддержания седации у педиатрических пациентов во время лечения радиохирургическими методами в условиях, когда венозный доступ у пациента отсутствует. Было установлено, что интраназальное введение препарата вполне эффективно, комфортно и легко переносится пациентами, не вызывает побочных эффектов, а также удобно для родителей и медицинского персонала [73]. Началась разработка методических рекомендаций по применению дексмететомидина с целью седации у детей с сопутствующей патологией центральной нервной системы. Приведенные схемы интраназальной седации в дозе 4 мкг/кг у детей в возрастной группе до года демонстрируют такие положительные эффекты, как достижение адекватной седации, отсутствие ажитаций, возможность применения данной методики у пациентов, предрасположенных к злокачественной гипертермии [74, 75].

Получены данные об успешном применении дексмететомидина за счет его анальгетических свойств в паллиативной медицине у взрослых пациентов [76, 77], началось его активное изучение и применение как компонента анальгезии при оказании паллиативной помощи у педиатрических пациентов с неизлечимыми злокачественными новообразованиями [78].

Очевидно, что после успешного применения дексмететомидина во взрослой анестезиологической практике препарат имеет большой потенциал в детской анестезиологической практике, зачастую в формате «off label».

31 мая 2019 года Министерством Здравоохранения Российской Федерации были одобрены изменения в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата дексмететомидин [79]. Граница противопоказаний для применения раствора дексмететомидина при седации во время проведения анестезиологического пособия по возрасту изменена с 18 до 12 лет.

Эти изменения позволяют активно внедрять лекарственное средство для оптимизации анестезиологического обеспечения, особенно в детской хирургии печени, где по-прежнему «золотым стандартом» обезболивания остается применение эпидуральной анестезии.

Заключение

На сегодняшний день проведение операций портосистемного шунтирования является основным способом лечения детей с внепеченочной формой портальной гипертензии. Несмотря на активно развивающуюся в последнее время тенденцию к использованию малоинвазивных вмешательств в виде эндоскопических и рентгеноваскулярных методик, хирургическая декомпрессия портальной системы предупреждает жизнеугрожающие желудочно-кишечные кровотечения на догоспитальном этапе и, по-прежнему, остается методом выбора у данной группы пациентов [80–82].

Оперативные вмешательства по поводу портальной гипертензии — высокотравматичны и требуют максимальной анестезиологической защиты от хирургической агрессии.

Однако, большое число пациентов имеют сопутствующую тромбоцитопению, ограничивающую возможности анестезиолога и исключающую возможности применения нейроаксиальных методов обезболивания.

С другой стороны, применение высоких доз опиоидов значительно ухудшает качество анестезии за счет множества побочных эффек-

тов и увеличения сроков пребывания в реанимационном отделении, что нарушает принципы ускоренного выздоровления в хирургии.

Решением данной проблемы может быть включение в схему анестезиологического обеспечения центрального селективного альфа-2-адреноагониста дексметомидина — препарата, сочетающего в своем действии как анальгетический, так и гипнотический компонент, и позволяющего за счет супрааддитивного эффекта значительно снизить потребность в гипнотиках и опиоидных анальгетиках [83], обеспечивая при этом высокий уровень нейровегетативной защиты. Дексметомидин обладает способностью снимать психоэмоциональное напряжение, стабилизировать гемодинамику и является наиболее «достойным представителем» анестезиологических препаратов в рамках концепции хирургии ускоренного выздоровления [84].

Оптимизация анестезиологического обеспечения у детей с тромбоцитопенией при шунтирующих операциях внепеченочной портальной гипертензии, на наш взгляд, является необходимой для минимизации хирургического стресса и побочных эффектов лекарственных препаратов.

Литература

1. Сухов М.Н. Внепеченочная портальная гипертензия у детей. Осложненное течение и сопутствующие заболевания. Москва: издательский дом БИНОМ; 2019: 6. ISBN 978-5-9518-0708-3
2. Wani Z.A., Bhat R.A., Bhadoria A.S., Maiwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: Need for a new classification. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*; 2015, 21 (3): 129–138. PMID: 26021771 PMCID: PMC4455142. DOI: 10.4103/1319-3767.157550
3. Жерлов Г.К., Рудая Н.С., Кошевой А.П. Оптимизация прогноза и хирургической профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2006; 1: 35
4. Bambini D.A., Superina R., Almond P.S. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension. *J. Pediatr Surg.* 2000; 35 (1): 13–18. PMID: 10646766. DOI: 10.1016/s0022-3468(00)80005-6
5. Разумовский А.Ю., Дронов А.Ф., Рачков В.Е., Алхасов А.Б., Митупов З.Б., Феоктистова Е.В., Куликова Н.В., Степаненко Н.С. Портальная гипертензия у детей: 28-летний опыт хирургического лечения. *Доктор.Ру*. 2017; 12: 43–49
6. Разумовский А.Ю., Митупов З.Б., Алхасов А.Б., Галибин И.Е., Феоктистова Е.В., Рачков В.Е. Реконструкция мезопортального шунта у ребенка десяти лет с внепеченочной портальной гипертензией. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 9 (3): 73–80. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-3-73-80
7. Wrigge H., Uhlig U., Zinserling J. The effect of different ventilator settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anaesthesia & Analgesia*. 2004; 775–781. PMID: 14980936. DOI: 10.1213/01.ane.0000100663.11852.bf
8. White P.F., Kehlet H., Neal J.M. The role of anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anaesthesia & Analgesia*. 2007; 1380–1396. PMID: 17513630. DOI: 10.1213/01.ane.0000263034.96885.e1
9. Любошевский П.А., Овечкин А.М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8 (4): 5–21.
10. Бельский В.А., Мольков А.М., Уткин И.А., Рабосина И.А., Загайнов В.Е. Протокол анестезии при обширных операциях на печени: смена парадигмы под влиянием опыта трансплантации печени (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (2): 39–51. DOI: 10.16931/995-5464.2016239-51
11. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia in surgical outcome. *British journal of Anaesthesia*. 2001; 87: 62–72. PMID: 11460814. DOI: 10.1093/bja/87.1.62

References

1. Sukhov M.N. Extrahepatic portal hypertension in children. Complicated course and concomitant diseases. Moscow: BINOM Publishing House; 2019: 6 [In Russ.]. ISBN 978-5-9518-0708-3
2. Wani Z.A., Bhat R.A., Bhadoria A.S., Maiwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: Need for a new classification. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*; 2015, 21 (3): 129–138. PMID: 26021771 PMCID: PMC4455142. DOI: 10.4103/1319-3767.157550
3. Zherlov G.K., Rudaya N.S., Koshevoy A.P. Optimization of prognosis and surgical prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2006; 1: 35 [In Russ.]
4. Bambini D.A., Superina R., Almond P.S. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension. *J. Pediatr Surg.* 2000; 35 (1): 13–18. PMID: 10646766. DOI: 10.1016/s0022-3468(00)80005-6
5. Razumovsky A.Yu., Dronov A.F., Rachkov V.E., Alkhasov A.B., Mitupov Z.B., Feoktistova E.V., Kulikova N.V., Stepanenko N.S. Portal hypertension in children: 28-year experience of surgical treatment. *Doktor.Ru*. 2017; 12: 43–49 [In Russ.]
6. Razumovsky A.Yu., Mitupov Z.B., Alkhasov A.B., Galibin I.E., Feoktistova E.V., Rachkov V.E. Reconstruction of a mesoportal shunt in a ten-year-old child with extrahepatic portal hypertension. *Rossiiskij vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 9 (3): 73–80 [In Russ.]. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-3-73-80
7. Wrigge H., Uhlig U., Zinserling J. The effect of different ventilator settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anaesthesia & Analgesia*. 2004; 775–781. PMID: 14980936. DOI: 10.1213/01.ane.0000100663.11852.bf
8. White P.F., Kehlet H., Neal J.M. The role of anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anaesthesia & Analgesia*. 2007; 1380–1396. PMID: 17513630. DOI: 10.1213/01.ane.0000263034.96885.e1
9. Lyuboshevsky P.A., Ovechkin A.M. The possibilities of assessing and correcting the surgical stress response in high-trauma operations. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2014; 8 (4): 5–21 [In Russ.]
10. Belsky V.A., Molkov A.M., Utkin I.A., Rabosina I.A., Zagainov V.E. Protocol of anesthesia for extensive liver surgery: a paradigm shift influenced by the experience of liver transplantation (literature review). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2016; 21 (2): 39–51 [In Russ.]. DOI: 10.16931/995-5464.2016239-51
11. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia in surgical outcome. *British journal of Anaesthesia*. 2001; 87: 62–72. PMID: 11460814. DOI: 10.1093/bja/87.1.62

12. Van Dam R.M., Hendry P.O., Coolsen M.M. Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *British journal of Surgery*. 2008; 95: 969–975. PMID: 18618897. DOI: 10.1002/bjs.6227
13. Von Dossow V., Welte M., Zaune U. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth. Analg.* 2002; 94 (4): 1041–1042. PMID: 11273913. DOI: 10.1097/00000539-200104000-00010
14. Горобец Е.С., Шин А.Р., Джабиева А.А., Лабутин Ю.А. Мульти-модальная анестезия и анальгезия в хирургии поджелудочной железы и печени. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2008; 2 (4): 11–20
15. Rodgers A., Walker N., Schug S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000; 321: 1–12. PMID: 11118174 PMCID: PMC27550. DOI: 10.1136/bmj.321.7275.1493
16. Joshi G.P., Bonnet F., Shah R. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg.* 2008; 107: 1026–1040. PMID: 18713924. DOI: 10.1213/01.ane.0000333274.63501.ff
17. Nishimori M., Ballantyne J.C., Low J.H. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3): CD005059. PMID: 16856074. DOI: 10.1002/14651858.CD005059.pub2
18. Popping D.M., Elia N., Marret E. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: A meta-analysis. *Arch Surg*. 2008; 143: 990–999. PMID: 18936379. DOI: 10.1001/archsurg.143.10.990
19. Popping D., Elia N., Van Aken H. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2014; 259: 1056–1067. PMID: 24096762. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000237
20. Asai O.G., Prabhakar V., Manjunatha N. Comparison of upper thoracic epidural analgesia versus low thoracic epidural analgesia in off-pump coronary artery bypass graft for perioperative pain management and fast tracking. *Ann Card Anaesth.* 2020; 23 (2): 183–188. PMID: 32275033 PMCID: PMC7336976. DOI: 10.4103/aca.ACA_254_18
21. Хусаинова И.И. Методы эффективного обезболевания после онкогинекологических операций. *Научный рецензируемый электронный журнал «Медицина»*. 2016. 2: 16–22.
22. Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г., Зароднюк И.В., Шельгин Ю.А., Пикун Д.Ю. Факторы риска послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта у больных колоректальным раком. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2017; 176 (5): 82–87. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-82-87
23. Colvin L.A., Bull F., Hales T.G. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*. 2019; 393 (10180): 1558–1568. PMID: 30983591. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)30430-1
24. Kim H.J., Kim M.S., Kim H.Y., Park W.J., Kim W.S., Kim S., Kim H.J. Effect of timing of intravenous fentanyl administration on the incidence of posttonsillectomy nausea and vomiting. *Laryngoscope*. 2020; 130 (12): 2900–2905. PMID: 31985080. DOI: 10.1002/lary.28533
25. Ayad S., Singla N. Characterization and monitoring of postoperative respiratory depression: current approaches and future considerations. *British Journal of Anaesthesia*. 2019; 123 (3): 378–391. PMID: 31331649. DOI: 10.1016/j.bja.2019.05.044
26. Martin S., Clark C. Opioid-induced Hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006, 104: 570–587. PMID: 16508405. DOI: 10.1097/00000542-200603000-00025
27. Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В., Кумирова Э.В., Савва Н.Н., Арутюнов Г.П., Багненко С.Ф., Данилов А.Б., Данилов А.Б., Куняева Т.А., Николаева Н.М., Молчанов И.В., Падалкин В.П., Поляков В.Г., Пчелинцев М.В., Степаненко С.М. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. Москва; 2016: 72
28. Mauermann E., Clamer D., Ruppen W., Bandschapp O. Association between intra-operative fentanyl dosing and postoperative nausea/vomiting and pain. *European Journal of Anaesthesiology*. 2019, 36 (11): 871–880. PMID: 31567573. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001081
29. Lee H.M., Kil H.K., Koo B.N., Song M.S., Park J.H. Comparison of Sufentanil- and Fentanyl-based Intravenous Patient-controlled Analgesia on Postoperative Nausea and Vomiting after Laparoscopic Nephrectomy: A Prospective, Double-blind, Randomized-controlled Trial. *Int J Med Sci*. 2020; 17 (2): 207–213. PMID: 32038104 PMCID: PMC6990885. DOI: 10.7150/ijms.39374
30. Guay J., Kopp S. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 59: 4. PMID: 26731032 PMCID: PMC6464571. DOI: 10.1002/14651858.CD005059.pub4
31. Овечкин А.М. Нужна ли анестезиологам эпидуральная анестезия и нужен ли хирургам анестезиолог? Мысли вслух, рожденные при чтении трудов профессора Н. Равали. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2016; 3: 155–164. DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-3-155-164.
32. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J. Hepatology*. 2000; 33: 846–852. PMID: 11097497. DOI: 10.1016/s0168-8278 (00)80320-7
12. Van Dam R.M., Hendry P.O., Coolsen M.M. Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *British journal of Surgery*. 2008; 95: 969–975. PMID: 18618897. DOI: 10.1002/bjs.6227
13. Von Dossow V., Welte M., Zaune U. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth. Analg.* 2002; 94 (4): 1041–1042. PMID: 11273913. DOI: 10.1097/00000539-200104000-00010
14. Gorobets E.S., Shin A.R., Jabieva A.A., Labutin Yu.A. Multimodal anesthesia and analgesia in surgery of the pancreas and liver. *Regionalnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2008; 2 (4): 11–20 [In Russ.]
15. Rodgers A., Walker N., Schug S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000; 321: 1–12. PMID: 11118174 PMCID: PMC27550. DOI: 10.1136/bmj.321.7275.1493
16. Joshi G.P., Bonnet F., Shah R. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg.* 2008; 107: 1026–1040. PMID: 18713924. DOI: 10.1213/01.ane.0000333274.63501.ff
17. Nishimori M., Ballantyne J.C., Low J.H. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3): CD005059. PMID: 16856074. DOI: 10.1002/14651858.CD005059.pub2
18. Popping D.M., Elia N., Marret E. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: A meta-analysis. *Arch Surg*. 2008; 143: 990–999. PMID: 18936379. DOI: 10.1001/archsurg.143.10.990
19. Popping D., Elia N., Van Aken H. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2014; 259: 1056–1067. PMID: 24096762. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000237
20. Asai O.G., Prabhakar V., Manjunatha N. Comparison of upper thoracic epidural analgesia versus low thoracic epidural analgesia in off-pump coronary artery bypass graft for perioperative pain management and fast tracking. *Ann Card Anaesth.* 2020; 23 (2): 183–188. PMID: 32275033 PMCID: PMC7336976. DOI: 10.4103/aca.ACA_254_18
21. Khusainova I.I. Methods of effective analgesia after oncogynecological operations. *Scientific peer-reviewed electronic journal «Meditsina»*. 2016; 2: 16–22 [In Russ.].
22. Khomyakov E.A., Rybakov E.G., Zароднюк I.V., Shelygin Yu.A., Pikunov D.Yu. Risk factors for postoperative gastrointestinal pain in patients with colorectal cancer. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2017; 176 (5): 82–87 [In Russ.]. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-82-87
23. Colvin L.A., Bull F., Hales T.G. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*. 2019; 393 (10180): 1558–1568. PMID: 30983591. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)30430-1
24. Kim H.J., Kim M.S., Kim H.Y., Park W.J., Kim W.S., Kim S., Kim H.J. Effect of timing of intravenous fentanyl administration on the incidence of posttonsillectomy nausea and vomiting. *Laryngoscope*. 2020; 130 (12): 2900–2905. PMID: 31985080. DOI: 10.1002/lary.28533
25. Ayad S., Singla N. Characterization and monitoring of postoperative respiratory depression: current approaches and future considerations. *British Journal of Anaesthesia*. 2019; 123 (3): 378–391. PMID: 31331649. DOI: 10.1016/j.bja.2019.05.044
26. Martin S., Clark C. Opioid-induced Hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006, 104: 570–587. PMID: 16508405. DOI: 10.1097/00000542-200603000-00025
27. Abuzarova G.R., Nevzorova D.V., Kumirova E.V., Savva N.N., Arutyunov G.P., Bagnenko S.F., Danilov A.B., Danilov A.B., Kuniyeva T.A., Nikolayeva N.M., Molchanov I.V., Padalkin V.P., Polyakov V.G., Pchelintsev M.V., Stepanenko S.M. Analgesia of adults and children in the provision of medical care. *Methodological recommendations*. Moscow; 2016: 72 [In Russ.]
28. Mauermann E., Clamer D., Ruppen W., Bandschapp O. Association between intra-operative fentanyl dosing and postoperative nausea/vomiting and pain. *European Journal of Anaesthesiology*. 2019, 36 (11): 871–880. PMID: 31567573. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001081
29. Lee H.M., Kil H.K., Koo B.N., Song M.S., Park J.H. Comparison of Sufentanil- and Fentanyl-based Intravenous Patient-controlled Analgesia on Postoperative Nausea and Vomiting after Laparoscopic Nephrectomy: A Prospective, Double-blind, Randomized-controlled Trial. *Int J Med Sci*. 2020; 17 (2): 207–213. PMID: 32038104 PMCID: PMC6990885. DOI: 10.7150/ijms.39374
30. Guay J., Kopp S. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 59: 4. PMID: 26731032 PMCID: PMC6464571. DOI: 10.1002/14651858.CD005059.pub4
31. Ovechkin A.M. Do anesthesiologists need epidural anesthesia and do surgeons need an anesthesiologist? Thoughts born when reading the works of Professor N. Raval. *Regionalnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2016; 3: 155–164 [In Russ.]. DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-3-155-164.
32. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J. Hepatology*. 2000; 33: 846–852. PMID: 11097497. DOI: 10.1016/s0168-8278 (00)80320-7

33. Oliver T.I., Sharma B., Savio J. Portal hypertension. Treasure island. StatPearls Publishing LLC. 2020. PMID: 29939540
34. Peck-Radosaveljevic M. Hypersplenism. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13: 317–323. PMID: 11338057. DOI: 10.1097/00042737-200104000-00004
35. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. *Клин. фармакотер.* 2019; 28 (4): 56–64. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64
36. Михайлова З.Д., Черепанова В.В. Тромбоцитопения в практике кардиолога. *Кардиология.* 2017; 4 (15): 53–60
37. Поршеников И.А., Старостин С.А., Ким И.Н. Тромбоцитопения при синдроме портальной гипертензии: риск кровотечения, роль шунтирующих вмешательств и последствия спленэктомии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2011; 26 (2): 75–80
38. Осипов С.А., Овечкин А.М. Безопасность эпидуральной и спинальной анестезии с точки зрения доказательной медицины. *Региональная анестезия и лечение боли.* 2004: 93–105
39. Jacquenod P., Wallon G., Gazon M., Darnis B., Pradat P., Virlogeux V., Farges O., Aubrun F. Incidence and risk factors of coagulation profile derangement after liver surgery: implications for use of epidural analgesia. *Retrospective cohort study. Anaesthesia and Analgesia.* 2018; 126 (4): 1142–1147. PMID: 28922227. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002457
40. McLure H., Trenfield S., Quereshi A., Williams J. Post-splenectomy thrombocytopenia: implications for regional analgesia. *Anaesthesia.* 2003; 58 (11): 1106. PMID: 14616598. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2003.03414.x
41. Bos E.M.E., Haumann J., de Quelerij M., Vandertop W.P., Kalkman C.J., Hollmann M.W., Lirk P. Haematoma and abscess after neuraxial anaesthesia: a review of 647 cases. *Br J Anaesth.* 2018; 120 (4): 693–704. PMID: 29576110. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.105
42. Овечкин А.М., Сологоровский С.В., Пилотов М.Е. Безопиоидная анестезия и аналгезия — дань моде или веление времени. *Новости хирургии.* 2019; 27 (6): 700–715. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.700
43. Brown E.N., Pavone K.J. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia.* 2018; 127 (5): 1246–1258. PMID: 30252709 PMID: PMC6203428. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003668
44. Жданов Г.Г., Харитонов Е.Б. Клофелин как компонент общей и регионарной анестезии. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2009; 5 (1): 115–120
45. Игнатов И.Д., Зайцев А.А., Михайлович В.А., Сраинов В.И. В кн.: Адренергическая аналгезия. Санкт-Петербург; 1994. ISBN 978-00-1327040-0
46. Tamsen A., Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet.* 1984, 2 (8396): 231–232
47. Fernandes H.S., Santos S.A., Ashmawi H.A. Clonidine in Anesthesiology: A Brief Review. *Biomed J Sci & Tech Res;* 2018; 7(2); 5815–5818. DOI: 10.26717 / BJSTR.2018.07.001481
48. Долina О.А. Анестезиология и реаниматология. Москва: Медицина; 2002: 512.
49. Butalia S., Audibert F, Côté A.M., Firoz T., Logan A.G., Magee L.A., Mundle W., Rey E., Rabi D.M., Daskalopoulou S.S., Nerenberg K.A. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018. Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Can J Cardiol;* 2018; 34 (5): 526–531. PMID: 29731014 DOI: 10.1016 / j.cjca.2018.02.021
50. Иванцов М.Е., Бурый С.Ф. Подготовка и анестезиологическое пособие больным при операциях по поводу диффузного токсического зоба. *Сибирский консилиум.* 2005; 5: 9–11
51. Осипова Н.А., Долгополова Т.В., Ветшева М.С. Способ общего обезболивания. Патент № 2016586; 1994
52. Агеенко А.М., Кириллина С.И., Лебедева М.Н. Анестезиологическое обеспечение хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника у пожилых людей. *Хирургия позвоночника.* 2004; 4: 18–19
53. Scholz J., Tonner P.H. Alpha2-adrenoreceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2000; 13: 437–442. PMID: 17016338. DOI: 10.1097/00001503-200008000-00007
54. Куликов А.С., Лубинин А.Ю. Дексметомидин: новые возможности в анестезиологии. *Анестезиология и реаниматология.* 2013; 1: 37–41
55. Овечкин А.М., Ярославский А.Г. Безопиоидная аналгезия в хирургии: от теории к практике. В кн.: Дексметомидин как компонент анестезии и его влияние на течение послеоперационного болевого синдрома. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2019. ISBN 978-5-9704-4970-7. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.700
56. Регистр лекарственных средств России, РЛС, 2000–2020.
57. Козлов И.А. Агонист α_2 -адренорецепторов дексметомидин в практике современной седации. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (2): 55–65. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-55
58. Segal I.S., Vickery R.G., Walton J.K., Doze V.A., Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology.* 1988; 69 (6): 818–823. PMID: 2848424. DOI: 10.1097/0000542-198812000-00004
59. Virtanen R., Sawela J.M., Saano V., Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity, and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 150 (1): 9–14. PMID: 2900154. DOI: 10.1016/0014-2999 (88)90744-3
60. Улиткина О.Н., Гребенников О.А., Скрипкин Ю.В., Бершадский Ф.Ф. Органопротекторные свойства дексметомидина. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (2): 55–61. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-55-61
61. Ковалев М.Г., Шлык И.В., Полушин С.Ю., Акопов А.Л., Смирнов А.А., Русанов А.А. Опыт использования дексметомидина для проведения медикаментозной седации при внутрипросветных эндоскопических вмешательствах. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016; 13 (6) 40–47. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-40-47
33. Oliver T.I., Sharma B., Savio J. Portal hypertension. Treasure island. StatPearls Publishing LLC. 2020. PMID: 29939540
34. Peck-Radosaveljevic M. Hypersplenism. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13: 317–323. PMID: 11338057. DOI: 10.1097/00042737-200104000-00004
35. Ostroumova O.D., Kravchenko E.V., Kochetkov A.I. Drug-induced thrombocytopenia. *Klinicheskaya farmakoterapiya.* 2019; 28 (4): 56–64 [In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64
36. Mikhailova Z.D., Cherepanova V.V. Thrombocytopenia in the practice of a cardiologist. *Kardiologiya.* 2017; 4 (15): 53–60 [In Russ.].
37. Porshennikov I.A., Starostin S.A., Kim I.N. Thrombocytopenia in portal hypertension syndrome: the risk of bleeding, the role of bypass interventions and the consequences of splenectomy. *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noj meditsiny.* 2011; 26 (2): 75–80 [In Russ.].
38. Osipov S.A., Ovechkin A.M. Safety of epidural and spinal anesthesia from the point of view of evidence-based medicine. *Regionarnaya anesteziya i lechenie boli.* 2004: 93-105 [In Russ.].
39. Jacquenod P., Wallon G., Gazon M., Darnis B., Pradat P., Virlogeux V., Farges O., Aubrun F. Incidence and risk factors of coagulation profile derangement after liver surgery: implications for use of epidural analgesia. Retrospective cohort study. *Anaesthesia and Analgesia.* 2018; 126 (4): 1142–1147. PMID: 28922227. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002457
40. McLure H., Trenfield S., Quereshi A., Williams J. Post-splenectomy thrombocytopenia: implications for regional analgesia. *Anaesthesia.* 2003; 58 (11): 1106. PMID: 14616598. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2003.03414.x
41. Bos E.M.E., Haumann J., de Quelerij M., Vandertop W.P., Kalkman C.J., Hollmann M.W., Lirk P. Haematoma and abscess after neuraxial anaesthesia: a review of 647 cases. *Br J Anaesth.* 2018; 120 (4): 693–704. PMID: 29576110. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.105
42. Ovechkin A.M., Sokolovskiy S.V., Pilotov M.E. Non-opioid anesthesia and analgesia — a tribute to fashion or the dictate of time. *Novosti khirurgii.* 2019; 27 (6): 700–715 [In Russ.]. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.700
43. Brown E.N., Pavone K.J. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia.* 2018; 127 (5): 1246–1258. PMID: 30252709 PMID: PMC6203428. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003668
44. Zhdanov G.G., Kharitonova E.B. Clonidine as a component of general and regional anesthesia. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal.* 2009; 5 (1): 115–120 [In Russ.].
45. Ignatov I.D., Zaitsev A.A., Mikhailovich V.A., Srashnov V.I. In: Adrenergic analgesia. Saint-Petersburg; 1994 [In Russ.]. ISBN 978-00-1327040-0
46. Tamsen A., Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet.* 1984, 2 (8396): 231–232
47. Fernandes H.S., Santos S.A., Ashmawi H.A. Clonidine in Anesthesiology: A Brief Review. *Biomed J Sci & Tech Res;* 2018; 7(2); 5815–5818. DOI: 10.26717 / BJSTR.2018.07.001481
48. Dolina O.A. Anesthesiology and resuscitation. Moscow: Meditsina; 2002: 512 [In Russ.].
49. Butalia S., Audibert F, Côté A.M., Firoz T., Logan A.G., Magee L.A., Mundle W., Rey E., Rabi D.M., Daskalopoulou S.S., Nerenberg K.A. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018. Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Can J Cardiol;* 2018; 34 (5): 526–531. PMID: 29731014 DOI: 10.1016 / j.cjca.2018.02.021
50. Ivantsov M.E., Buriy S.F. Preparation and anesthesiological manual for patients with operations for diffuse toxic goiter. *Sibirskij konsilium.* 2005; 5: 9–11 [In Russ.].
51. Osipova N.A., Dolgoplova T.V., Vetsheva M.S. Method of general anesthesia. Patent No. 2016586; 1994 [In Russ.].
52. Ageenko A.M., Kirilina S.I., Lebedeva M.N. Anesthesiological support of surgical treatment of degenerative diseases of the spine in the elderly. *Khirurgia pozvonochnika.* 2004; 4: 18–19 [In Russ.].
53. Scholz J., Tonner P.H. Alpha2-adrenoreceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2000; 13: 437–442. PMID: 17016338. DOI: 10.1097/00001503-200008000-00007
54. Kulikov A.S., Lubinin A.Yu. Dexmedetomidine: new opportunities in anesthesiology. *Anesthesiol i reanimatol.* 2013; 1: 37–41 [In Russ.].
55. Ovechkin A.M., Yaroslavskiy A.G. Non-opioid analgesia in surgery: from theory to practice. In: Dexmedetomidine as a component of anesthesia and its effect on the course of postoperative pain syndrome. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 [In Russ.]. ISBN 978-5-9704-4970-7. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.700
56. Register of medicines for medical use in Russia, RLS, 2000–2020 [In Russ.].
57. Kozlov I.A. The α_2 -Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine in Current Sedation Practice. *Obshchaya Reanimatologiya – General Reanimatologiya.* 2013; 9 (2): 55. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-55
58. Segal I.S., Vickery R.G., Walton J.K., Doze V.A., Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology.* 1988; 69 (6): 818–823. PMID: 2848424. DOI: 10.1097/0000542-198812000-00004
59. Virtanen R., Sawela J.M., Saano V., Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity, and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 150 (1): 9–14. PMID: 2900154. DOI: 10.1016/0014-2999 (88)90744-3
60. Ulitkina O.N., Grebennikov O.A., Skripkin Yu.V., Bershadsky F.F. Organoprotective properties of dexmedetomidine. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2018; 15 (2): 55–61 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-55-61
61. Kovalev M. G., Shlyk I. V., Polushin S. Yu., Akopov A. L., Smirnov A. A., Rusanov A. A. Experience of using dexmedetomidine for drug seda-

62. Goyal R. Ketodex, a combination of Dexmedetomidine and ketamine for upper gastrointestinal endoscopy in children: a preliminary report. *J Anesth.* 2013; 27 (3): 461–463. PMID: 23223916. DOI: 10.1007/s00540-012-1538-8
63. Tobias J.D. Dexmedetomidine and ketamine: an effective alternative for procedural sedation? *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012; 13 (4): 423–427. PMID: 22067985. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318238b81c
64. Ebert T.J., Hall J.E., Barney J.A., Uhrich T.D., Colinco M.D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000; 93 (2): 382–394. PMID: 10910487. DOI: 10.1097/0000542-200008000-00016
65. Hall J.E., Uhrich T.D., Barney J.A., Arain S.R., Ebert T.J. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000; 90 (3): 699–705. PMID: 10702460. DOI: 10.1097/0000539-200003000-00035
66. Belleville J.P., Ward D.S., Bloor B.C., Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology.* 1992; 77 (6): 1125–1133. PMID: 1361310. DOI: 10.1097/0000542-199212000-00013
67. Padiyara T.V., Bansal S., Jain D., Arora S., Gandhi K. Dexmedetomidine versus propofol at different sedation depths during drug-induced sleep endoscopy: A randomized trial. *Laryngoscope.* 2020; 130: 257–262. PMID: 30821349. DOI: 10.1002/lary.27903
68. Chang E.T., Certal V., Song S.A., Zaghi S., Carrasco-Llata M., Torre C., Capasso R., Camacho M. Dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy and sedation: A systematic review. *Sleep Breath. Schlaf Atm.* 2017; 21: 727–735. PMID: 28130737. DOI: 10.1007/s11325-017-1465-x
69. Волков П.А., Чурадзе Б.Т., Севалкин С.А., Волкова Ю.Н., Гурьянов В.А. Дексмедетомидин как составляющая анальгетического компонента при лапароскопических операциях. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (1): 4–8
70. Le Bot A., Michelet D., Hilly J., Malesani M., Dilly M.P., Brasher C., Mantz J., Dahmani S. Efficacy of intraoperative Dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81 (10): 1105. PMID: 26005187. DOI: 10.1007/s40122-016-0045-2
71. Davi A., Fessler J., Fischler M., Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2017; 83 (12): 1294–1308. PMID: 28643999. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.12040-7
72. Mason K.P., Lerman J. Review article: Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg.* 2011; 113 (5): 1129. PMID: 21821507. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31822b8629
73. Арефьев А.М., Лубинин А.Ю., Куликов А.С. Применение дексмедетомидина в качестве базового средства для анестезиологического обеспечения радиокirurgического лечения у ребенка. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (6): 69–73. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-69-73
74. Диордиев А.В., Лазарев В.В., Батышева Т.Т. Анестезиологическое обеспечение магнитно-резонансной томографии у детей с заболеваниями центральной нервной системы. Учебно-методическое пособие. Москва; 2020: 28–31
75. Olgun G., Ali M.H. Use of intranasal Dexmedetomidine as a Solo Sedative for MRI of infants. *Hosp Pediatr.* 2018; 113 (5): 2017–0120. PMID: 29363517. DOI: 10.1542/hpeds.2017-0120
76. Seymore R.J., Manis M.M., Coyne P.J. Dexmedetomidine Use in a Case of Severe Cancer Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2019; 33 (1–2): 34–41. PMID: 31242400. DOI: 10.1080/15360288.2019.1629520
77. Laroche J.P. Subcutaneous dexmedetomidine for baclofen withdrawal during palliative sedation. *BMJ Support Palliat Care.* 2020; 10 (1): 7–9. PMID: 30636205. DOI: 10.1136/bmjspcare-2018-001715
78. Burns J., Jackson K., Sheehy K.A., Finkel J.C., Quezado Z.M. The use of Dexmedetomidine in pediatric palliative care. *J Palliat Med.* 2017; 20 (7): 779–783. PMID: 28186850. DOI: 10.1089/jpm.2016.0419
79. Мурашко М.А. Информационное письмо о новых данных по безопасности и внесении изменений в инструкции по применению лекарственно препарата дексмедетомидин от 11.07.2019 г. № 01и-1703/19
80. Orloff M.J. Direct costs of care in a randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in cirrhosis — Part 4. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15 (1): 38–47. PMID: 20824373 PMCID: PMC3023018. DOI: 10.1007/s11605-010-1332-6
81. Orloff M.J. Direct costs of care in a randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in cirrhosis — Part 3. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14 (11): 1782–1795
82. Orloff M.J. Direct costs of care in a randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in cirrhosis. *J Gastrointest Surg.* 2009; 250 (4): 598–610.
83. Ивченко А.П., Киташвили Д.И. Современные аспекты премедикации в рамках концепции fast track хирургии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2016; 1: 91–95. DOI: 10.12737/18490
62. Goyal R. Ketodex, a combination of Dexmedetomidine and ketamine for upper gastrointestinal endoscopy in children: a preliminary report. *J Anesth.* 2013; 27 (3): 461–463. PMID: 23223916. DOI: 10.1007/s00540-012-1538-8
63. Tobias J.D. Dexmedetomidine and ketamine: an effective alternative for procedural sedation? *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012; 13 (4): 423–427. PMID: 22067985. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318238b81c
64. Ebert T.J., Hall J.E., Barney J.A., Uhrich T.D., Colinco M.D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000; 93 (2): 382–394. PMID: 10910487. DOI: 10.1097/0000542-200008000-00016
65. Hall J.E., Uhrich T.D., Barney J.A., Arain S.R., Ebert T.J. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000; 90 (3): 699–705. PMID: 10702460. DOI: 10.1097/0000539-200003000-00035
66. Belleville J.P., Ward D.S., Bloor B.C., Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology.* 1992; 77 (6): 1125–1133. PMID: 1361310. DOI: 10.1097/0000542-199212000-00013
67. Padiyara T.V., Bansal S., Jain D., Arora S., Gandhi K. Dexmedetomidine versus propofol at different sedation depths during drug-induced sleep endoscopy: A randomized trial. *Laryngoscope.* 2020; 130: 257–262. PMID: 30821349. DOI: 10.1002/lary.27903
68. Chang E.T., Certal V., Song S.A., Zaghi S., Carrasco-Llata M., Torre C., Capasso R., Camacho M. Dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy and sedation: A systematic review. *Sleep Breath. Schlaf Atm.* 2017; 21: 727–735. PMID: 28130737. DOI: 10.1007/s11325-017-1465-x
69. Volkov P.A., Churadze B.T., Sevalkin S.A., Volkova Yu.N., Guryanov V.A. Dexmedetomidine as an analgesic component in laparoscopic operations. *Anesthesiol. i Reanimatol.* 2015; 60 (1): 4–8 [In Russ.].
70. Le Bot A., Michelet D., Hilly J., Malesani M., Dilly M.P., Brasher C., Mantz J., Dahmani S. Efficacy of intraoperative Dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81 (10): 1105. PMID: 26005187. DOI: 10.1007/s40122-016-0045-2
71. Davi A., Fessler J., Fischler M., Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2017; 83 (12): 1294–1308. PMID: 28643999. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.12040-7
72. Mason K.P., Lerman J. Review article: Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg.* 2011; 113 (5): 1129. PMID: 21821507. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31822b8629
73. Arefyev A.M., Lubinin A.Yu., Kulikov A.S. The use of dexmedetomidine as a basic agent for anesthesiological support of radiosurgical treatment in a child. *Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii.* 2018; 15 (6): 69–73 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-6-69-73
74. Diordiev A.V., Lazarev V.V., Batsysheva T.T. Anesthesiological support of magnetic resonance imaging in children with diseases of the central nervous system. Educational and methodical manual. Moscow; 2020: 28–31 [In Russ.].
75. Olgun G., Ali M.H. Use of intranasal Dexmedetomidine as a Solo Sedative for MRI of infants. *Hosp Pediatr.* 2018; 113 (5): 2017–0120. PMID: 29363517. DOI: 10.1542/hpeds.2017-0120
76. Seymore R.J., Manis M.M., Coyne P.J. Dexmedetomidine Use in a Case of Severe Cancer Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2019; 33 (1–2): 34–41. PMID: 31242400. DOI: 10.1080/15360288.2019.1629520
77. Laroche J.P. Subcutaneous dexmedetomidine for baclofen withdrawal during palliative sedation. *BMJ Support Palliat Care.* 2020; 10 (1): 7–9. PMID: 30636205. DOI: 10.1136/bmjspcare-2018-001715
78. Burns J., Jackson K., Sheehy K.A., Finkel J.C., Quezado Z.M. The use of Dexmedetomidine in pediatric palliative care. *J Palliat Med.* 2017; 20 (7): 779–783. PMID: 28186850. DOI: 10.1089/jpm.2016.0419
79. Murashko M.A. Information letter on new safety data and amendments to the instructions for the use of dexmedetomidine dated 11.07.2019 No. 01i-1703/19 [In Russ.].
80. Orloff M.J. Direct costs of care in a randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in cirrhosis — Part 4. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15 (1): 38–47. PMID: 20824373 PMCID: PMC3023018. DOI: 10.1007/s11605-010-1332-6
81. Orloff M.J. Direct costs of care in a randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in cirrhosis — Part 3. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14 (11): 1782–1795
82. Orloff M.J. Direct costs of care in a randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in cirrhosis. *J Gastrointest Surg.* 2009; 250 (4): 598–610.
83. Ivchenko A.P., Kitiashvili D.I. Modern aspects of premedication in the framework of the concept of fast track surgery. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij.* 2016; 1: 91–95 [In Russ.]. DOI: 10.12737/18490

Получила 12.11.20

Received 12.11.20