



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 16

Volume 16

№ 1

Москва
Moscow
2020

Поздравления от имени редакции журнала «Общая реаниматология»



Поздравляем
профессора Андрея Вячеславовича Гречко,
директора Федерального научно-клинического
центра реаниматологии и реабилитологии
с избранием членом-корреспондентом
Российской академии наук.

Желаем успехов в плодотворной
деятельности на благо медицинской науки!

*Биография — в марте на сайте
www.reanimatology.ru в разделе
«О журнале», персоналии, биографии*



Поздравляем с 70-летием
доктора медицинских наук,
профессора Рустама Нурмухамедовича
Акалаева, руководителя научно-клинического
отдела токсикологии и экстракорпоральной
детоксикации Республиканского научного
центра экстренной медицинской помощи,
заведующего кафедрой нефрологии,
гемодиализа и трансплантации почки
Ташкентского института усовершенствования
врачей, главного токсиколога министерства
здравоохранения Республики Узбекистан.

Желаем здоровья
и творческого долголетия!

*Биография — в марте на сайте
www.reanimatology.ru в разделе
«О журнале», персоналии, биографии*

Благодарность

Редакции журнала «Общая реаниматология»
выражает благодарность рецензентам:

д. м. н. профессору **Ирине Георгиевне Бобринской**
д. м. н. профессору **Владимиру Терентьевичу Долгих**
д. м. н. профессору **Игорю Александровичу Козлову**
д. м. н. **Артему Николаевичу Кузовлеву**
д. м. н. профессору **Валерию Владимировичу Лихванцеву**

за вклад в улучшение качества научных публикаций

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

научно-практический рецензируемый журнал

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), РИНЦ (Российский Индекс научного цитирования), RSCI на платформе WoS CA и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Г. А. РЯБОВ, зам. главного редактора, академик РАН, профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. М. ГОЛУБЕВ, зам. главного редактора, д.м.н., профессор, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д.м.н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. БАКУРИДЗЕ, д. фарм. наук, профессор, Государственный медицинский университет (г. Тбилиси, Грузия)

С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)

И. Г. БОБРИНСКАЯ, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)

Г. А. БОЯРИНОВ, д.м.н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (Россия)

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университет Либре (г. Брюссель, Бельгия)

Г. В. ГВАК, д.м.н., Областная детская клиническая больница (г. Иркутск, Россия)

Г. А. ГОРОДНИК, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (Украина)

А. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

А. И. ГРИЦАН, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет (Россия)

В. Т. ДОЛГИХ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ, д.м.н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)

М. Н. ЗАМЯТИН, д.м.н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. Л. ЗЕЛЬМАН, академик РАН, профессор, Медицинская школа Кекс (г. Лос Анджелес, США)

Ж.-М. КАВАЙОН, Европейское общество по изучению шока, Институт Пастера (г. Париж, Франция)

Н. А. КАРПУН, д.м.н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

- It is covering questions of medicine of critical states
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- It is indexed in SCOPUS (Since 2015), PIHLI, RSCI (Russian Science Citation Index, WoS CA), it is included in the Supreme Certifying Commission List of Russian periodical and research issues in which the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc) are recommended

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Gennady A. RYABOV, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Member of RAS, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Arkady M. GOLUBEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aliosha BAKURIDZE, Professor, PhD, Tbilisi State Medical University (Georgia)

Soheyl BAHRAMI, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)

Irina G. BOBRINSKAYA, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow, Russia)

Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSc, Professor, Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny Novgorod, Russia)

Jean-Louis VINCENT, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)

Gennady V. GVAK, MD, PhD, DSc, Regional Children Hospital (Irkutsk, Russia)

Georgy A. GORODNIK, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, M. Gorky National Medical University; Donetsk Territorial Medical Association (Ukraine)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSc, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)

Alexey I. GRITSAN, MD, PhD, DSc, Professor, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Vladimir T. DOLGIH, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Igor B. ZABOLOTSKIY, MD, PhD, DSc, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

Vladimir L. ZELMAN, Member of RAS, Professor, Keck School of Medicine (Los Angeles, USA)

Jean-Marc CAVAILLON, DSc, European Shock Society (ESS), Institute Pasteur (Paris, France)

И. А. КОЗЛОВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)

П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (США)

А. Н. КУЗОВЛЕВ, д.м.н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

В. В. ЛИХВАНЦЕВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)

Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)

И. Ф. ОСТРЕЙКОВ, профессор, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования (г. Москва)

В. И. РЕШЕТНЯК, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)

Д. М. САБИРОВ, д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан)

Е. А. СПИРИДОНОВА, д.м.н., профессор, Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва, Россия)

Н. Д. УШАКОВА, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)

А. М. ХАДЖИБАЕВ, д.м.н., профессор, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (г. Ташкент, Узбекистан)

С. Е. ХОРОШИЛОВ, д.м.н., Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко (г. Москва, Россия)

А. М. ЧЕРНЫШ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИП реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Ю. Л. ШЕВЧЕНКО, академик РАН, профессор, Национальный медико-хирургического центр им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

И. В. ЯРЕМА, член-корр. РАН, профессор, Московский государственный медико-стоматологического университет (Россия)

Технический секретарь Н. В. Голубева

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Периодичность: 6 раз в год

Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний»

Издатель: Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

Типография: «Advanced Solutions», 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. E-mail: om@aov.ru

Контакты с редакцией:

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел.: +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338.

Цена свободная

Подписано в печать: 28.02.2020

Nikolai A. KARPUN, MD, PhD, DSc, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANNEK, MD, FCCM, Professor, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

Artem N. KUZOVLEV, MD, DSc, V. A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Valery V. LIKHVANTSEV, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Region Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

Jerry P. NOLAN, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)

Ivan F. OSTREYKOV, MD, PhD, DSc, Professor, Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, (Moscow, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Medical Dental University (Russia)

Djurabay M. SABIROV, DSc, Professor, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, Uzbekistan)

Elena A. SPIRIDONOVA, MD, PhD, DSc, Professor, D. Rogachev National Scientific Practical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)

Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSc, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)

Abdukhakim M. KHADJIBAEV, MD, Professor, Republican Research Center of Emergency Medicine, (Tashkent, Uzbekistan)

Sergey E. KHOROSHILOV, MD, PhD, DSc., N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital, Russian Ministry of Defence (Moscow, Russia)

Alexander M. CHERNYSH, PhD, DS., Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Yury L. SHEVCHENKO, MD, PhD, DS., Professor, Member of RAS, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center (Moscow, Russia)

Ivan V. YAREMA, MD, PhD, DSc., Professor, Corr. Member of RAS, Moscow Medical Dental University (Moscow, Russia)

Technical Secretary: Natalia V. Golubeva

Registration certificate of the Journal «Obshchaya reanimatologiya» (General Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder: © «Emergency Medicine» Fund

Publisher: Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

«Advanced Solutions» 19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia, E-mail: om@aov.ru

Contacts: 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia.

Tel. +7-495-650-25-20; +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: www.reanimatology.com

Subscription: Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»

Signed for printing: 28.02.2020

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ПРАКТИКАCLINICAL STUDIES
AND PRACTICE

- | | | |
|---|----|--|
| Интеллектуальный режим аппаратной вентиляции легких при ранней активизации кардиохирургических пациентов
<i>А. А. Еременко, Р. Д. Комнов</i> | 4 | Smart Mode of Mechanical Lung Ventilation During Early Activation of Cardiosurgical Patients
<i>Alexandr A. Eremenko, Roman D. Komnov</i> |
| Органопротективные эффекты экстракорпоральной мембранной оксигенации и внутриаортальной баллонной контрпульсации при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска у пациентов с острым коронарным синдромом
<i>Р. А. Корнелюк, Д. Л. Шукевич, И. Е. Верещагин, В. И. Ганюков</i> | 16 | Organoprotective Effects of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome
<i>Roman A. Kornelyuk, Dmitry L. Shukevich, Ivan E. Vereshchagin, Vladimir I. Ganyukov</i> |
| Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы
<i>А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин, А. А. Полупан, А. В. Ошоров, А. А. Потапов</i> | 27 | Coagulopathy in the Acute Phase of Traumatic Brain Injury
<i>Anastasia I. Baranich, Aleksandr A. Sychev, Ivan A. Savin, Aleksandr A. Polupan, Andrei V. Oshorov, Aleksandr A. Potapov</i> |
| Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование)
<i>С. А. Перепелица</i> | 35 | Acute Respiratory Distress Syndrome in Preterm Newborns (Morphological Study)
<i>Svetlana A. Perepelitsa</i> |
| Сочетанная анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады при оперативном устранении деформаций суставов нижних конечностей у детей с церебральным параличом
<i>Е. А. Адкина, В. Л. Айзенберг, Е. С. Яковлева, О. Н. Гудилина, А. В. Диордиев</i> | 45 | Combined Xenon and Epidural Anesthesia During Surgical Correction of Joint Deformities in the Lower Extremities of Children with Cerebral Palsy
<i>Elena A. Adkina, Vladimir L. Ayzenberg, Ekaterina S. Iakovleva, Olga N. Gudilina, Andrey V. Diordiev</i> |
| ОБЗОРЫ | | |
| Модели ишемического инсульта (обзор)
<i>А. М. Голубев</i> | 59 | REVIEWS
Models of Ischemic Stroke (Review)
<i>Arkady M. Golubev</i> |
| Респираторная поддержка при ТЭЛА (обзор)
<i>Д. А. Остапченко, Д. В. Рубанова, А. А. Лосев, А. А. Гутников</i> | 73 | Respiratory Support During Pulmonary Artery Thromboembolism (Review)
<i>Dmitry A. Ostapchenko, Alexey I. Gutnikov, Dariya V. Rubanova, Artem A. Losev</i> |
| Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2019 год | 86 | Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2019 |

Интеллектуальный режим аппаратной вентиляции легких при ранней активизации кардиохирургических пациентов

А. А. Еременко, Р. Д. Комнов

Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского,
Россия, 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2

Smart Mode of Mechanical Lung Ventilation During Early Activation of Cardiosurgical Patients

Alexandr A. Eremenko, Roman D. Komnov

Petrovsky National Research Center for Surgery,
2 Abrikosovsky Lane, 119991 Moscow, Russia

Цель исследования: сравнительная оценка безопасности и качества проводимой респираторной поддержки при использовании режима адаптивной поддерживающей вентиляции легких (adaptive support ventilation, ASV) и обычного протокола в условиях установки параметров вентиляции врачом ОРИТ в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Материалы и методы. В рандомизированном контролируемом исследовании у кардиохирургических больных сравнили вентиляцию в автоматизированном режиме ASV (40 пациентов) и традиционную вентиляцию (38 пациентов), которой управляли 8 врачей ОРИТ.

Сравнивали параметры вентиляции, все действия врачей по изменению настроек вентилятора и затраченное на это время, длительность вентиляционной поддержки в ОРИТ, частоту нежелательных событий в процессе перевода на самостоятельное дыхание, продолжительность нахождения в ОРИТ и госпитализации, послеоперационные осложнения и летальность.

Результаты. Длительность интубации трахеи в послеоперационном периоде достоверно не отличалась и составила 267 ± 76 минут (группа ASV) и 271 ± 80 минут (контрольная группа).

Количество ручных настроек 2 против 4 ($p < 0,00001$) и время, проведенное клиницистом около респиратора, 99 ± 35 секунд против 166 ± 70 секунд было достоверно ниже в группе ASV ($p = 0,00001$).

Время от восстановления собственной дыхательной активности до перевода во вспомогательный режим было дольше в контрольной группе и составило 30 (0–90) мин, в то время как в интеллектуальном режиме перевод осуществлялся сразу после ее восстановления ($p = 0,004969$).

При использовании ASV вентиляционное давление (driving pressure) было достоверно ниже во все фазы респираторной поддержки: ΔP $7,2 \pm 1,6$ против $9,3 \pm 2,1$ см H_2O , ($p = 0,000001$), достоверных различий по величине дыхательного объема 7,0 (6–8,5) (ASV) против 7 (6–10) мл/кг/идеальной массы тела (контрольная группа) не получили.

Заключение. Применение режима ASV позволяет проводить более протективную вентиляцию легких, сократить временные затраты врача и нагрузку на медицинский персонал при управлении ИВЛ без ущерба безопасности пациента и качеству вентиляционной поддержки.

Ключевые слова: адаптивная поддерживающая вентиляция; интеллектуальный режим вентиляции; кардиохирургия; интенсивная терапия

Purpose of the study: a comparative assessment of safety and quality of respiratory support carried out using the ASV mode vs. conventional protocol, in which ventilation parameters are set by an ICU physician during early postoperative period in cardiosurgical patients.

Materials and methods. The modes of a respiratory support included automated ASV ventilation (40 patients) versus conventional ventilation (38 patients) managed by 8 ICU physicians were compared in a cohort of cardiosurgical patients in a randomized controlled study.

The comparison included ventilation parameters, all efforts of physicians to adjust ventilator settings and time it took, duration of respiratory support in ICU, incidence of adverse events in the course of weaning, total time in ICU and hospital, postoperative complications and mortality.

Results. There was no reliable difference in the duration of postoperative trachea intubation, which was equal to 267 ± 76 minutes (the ASV group) and 271 ± 80 minutes (the control group).

The number of manual adjustments, which was 2 vs. 4 ($P < 0.00001$), and the time spent by a clinical physician near a ventilator, which was 99 ± 35 seconds vs. 166 ± 70 seconds, were reliably lower in the ASV group ($P = 0.00001$).

Адресс для корреспонденции:

Роман Дмитриевич Комнов
E-mail: drkom@mail.ru

Correspondence to:

Roman D. Komnov
E-mail: drkom@mail.ru

The time between restoration of patient's own respiratory activity and transfer to the assisted breathing mode was longer in the control group and amounted to 30 (0–90) min. while in the smart mode, the transfer took place immediately after restoration ($P=0.004969$).

When ASV was used, the driving pressure was reliably lower during all phases of respiratory support: ΔP 7.2 ± 1.6 vs. 9.3 ± 2.1 cm H₂O, ($P=0.000001$); there was no reliable difference in the tidal volume: 7.0 (6–8.5) (ASV) vs. 7 (6–10) ml/kg/ideal body mass (the control group).

Conclusion. ASV represents a lung-protective ventilation that reduces physician's time cost and medical staff efforts in ALV management without compromising patient's safety and respiratory support quality.

Keywords: *adaptive support ventilation; smart ventilation modes; cardiosurgery; intensive care*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-4-15

Введение

Перевод пациента после кардиохирургической операции на самостоятельное дыхание осуществляется через период контролируемой вентиляции, проведение которой дает время для стабилизации гемодинамики и метаболизма, оптимизации взаимосвязанной функции сердца и легких, до согревания и восстановления адекватного сознания пациента.

В последние годы в практику отделений интенсивной терапии активно внедряются методы автоматизированного управления аппаратной вентиляцией легких — режимы интеллектуальной вентиляции. Данные режимы работают по принципу обратной связи и автоматически меняют степень респираторной поддержки, в зависимости от меняющихся потребностей пациента. Основная цель их использования заключается в снижении количества ручных настроек аппарата, что должно, по мнению разработчиков, уменьшить нагрузку на персонал, риск возникновения ошибок, обусловленных человеческим фактором и повысить эффективность работы в целом.

Режим ASV — Adaptive Support Ventilation (адаптивной поддерживающей вентиляции легких), разработан компанией Hamilton Medical AG и нацелен на автоматическую адаптацию респиратора к непрерывно меняющемуся состоянию и потребностям пациента. С практической точки зрения он создан для интерактивного поддержания состояния «респираторного комфорта» и ориентирован на скорейшее «отлучение» пациента от респираторной поддержки. Данный режим управляется по принципу обратной связи, при его использовании микропроцессор респиратора регулирует давление вдоха для достижения целевого дыхательного объема, сводя к минимуму работу дыхания, основывая расчеты на уравнении OTIS [1]. Кроме того, автоматически регулируется число принудительных и спонтанных вдохов в зависимости от дыхательной активности пациента.

Известны работы J.-M. Arnal [2], M. Belliato [3] по особенностям использования данного режима у различных групп пациентов — без легочной патологии, либо с наличием обструк-

Introduction

A postoperative cardiosurgical patient is transferred to spontaneous breathing through a period of controlled ventilation that gives time to stabilize hemodynamics and metabolism, and optimize the interrelated function of the heart and lungs until the patient warms up and restores adequate consciousness.

Recently, methods of automated control of mechanical lung ventilation — smart ventilation modes — have been intensively introduced into the ICU practice. Such modes function based on feedback and change automatically the respiratory support level depending on changing requirements of the patient. Their main purpose is to reduce the number of manual adjustments of the machine, which, in the opinion of developers, should decrease staff load, reduce the risk of human-factor errors, and improve the efficacy of work in general.

The mode of Adaptive Support Ventilation (ASV) — has been developed by Hamilton Medical AG with the aim of automatic adaptation of ventilator to continuously changing condition and requirements of the patient. Practically speaking, it has been created for interactive maintenance of the 'respiratory comfort' status and is targeted at the fastest possible weaning of the patient from ventilator. This mode is controlled based on the feedback principle, wherein a ventilator microprocessor regulates the driving pressure to achieve the target tidal volume, work of breathing being minimized, through calculations according to OTIS equation [1]. Besides, it regulates automatically the number of mandatory and spontaneous inspirations depending on the patient's breathing activity.

J.-M. Arnal et al. [2] and M. Belliato et al. [3] employed this mode in different groups of patients: free of pulmonary pathology or suffering from obstructive or restrictive disorders. They described special aspects of ventilation patterns chosen by the machine's microprocessor in each of the groups of patients. In case of obstructive pathology, expiration was longer, tidal volume was increased and respiratory rate decreased; while in patients suffering from a restrictive pathology, tidal volume was decreased.

A large study by C. W. Chen and co-workers [4] found that application of ASV mode in patients

тивных или рестриктивных нарушений. В них показаны особенности вентиляционных паттернов, выбранных микропроцессором аппарата у каждой из групп пациентов. При обструктивной патологии удлинялся выдох, увеличивался дыхательный объем и снижалась частота дыхания, у больных с рестриктивной патологией снижалась величина дыхательного объема.

В крупном исследовании С. W. Chen [4] было получено, что применение режима ASV у пациентов с трудным отлучением от респиратора позволило значительно снизить длительность ИВЛ и нахождения в стационаре при сравнении с обычным протоколом. О значительном снижении длительности вентиляции у реанимационных пациентов и меньшем количестве ручных настроек говорят и результаты исследования С. Kirakli [5].

Известны работы по ИВЛ при обострении ХОБЛ, в которых продемонстрировано улучшение клинических исходов (L. Han [6]) и существенное снижение длительности вентиляции (С. Kirakli [7]) при использовании данного режима.

В неопубликованном исследовании Р. Celli показано значительное снижение длительности вентиляции у пациентов после ортотопической трансплантации печени в группе пациентов, у которых в качестве режима респираторной поддержки был выбран ASV.

В работах Р. С. Gruber [8], С. F. Sulzer [9], Fang Zhu [10], S. T. Moradian [11] показана эффективность данного режима у кардиохирургических пациентов. Практически в каждой из указанных работ показано снижение длительности вентиляции, а в работе Moradian показано еще и снижение количества ателектазов при использовании указанного режима.

В русскоязычной литературе есть работы, посвященные применению режима ASV у нейрохирургических пациентов (А. А. Полупан [12, 13]), а особенности применения данного режима в кардиохирургии изучены пока недостаточно.

Цель исследования — сравнительная оценка безопасности и качества проводимой респираторной поддержки при использовании режима ASV и обычного протокола в условиях установки параметров вентиляции врачом ОРИТ в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы

Данное рандомизированное контролируемое исследование было одобрено локальным этическим комитетом Российского Научного Центра Хирургии имени академика Б. В. Петровского и выполнено на базе отделения кардиореанимации и интенсивной терапии центра.

with difficult weaning from ventilator resulted in considerably reduced longevity of ALV and the duration of staying in the hospital compared to the conventional protocol. Significant decrease of ventilation duration in ICU patients and a lesser number of manual adjustments have been also evidenced in a study by С. Kirakli et al. [5].

There are two papers on ALV mode benefits during COPD exacerbation that demonstrated improvement of clinical outcomes [6] and significant reduction of ventilation duration [7].

The unpublished study by Р. Celli (personal communication) has shown a considerable reduction of ventilation time in patients after orthotopic transplantation of liver in the group of patients for whom ASV was chosen as the respiratory support mode.

Several studies by other researchers have demonstrated efficacy of this mode in cardiosurgical patients [8–11]. Almost each of the above studies showed reduction of ventilation duration in ASV and one study demonstrated reduced incidence of atelectasis when the said mode was used.

In Russian scientific periodicals there are papers dedicated to ASV application in neurosurgical patients (А. А. Polupan [12, 13]), while peculiarities of using this mode in cardiosurgery have not been intensively investigated.

Purpose of the study: a comparative assessment of safety and quality of respiratory support carried out using the ASV mode vs. conventional protocol, in which ventilation parameters are set by an ICU physician during early postoperative period in cardiosurgical patients.

Materials and Methods

This randomized controlled study was approved by the Local Ethics Committee of the B. V. Petrovsky Russian Research Centre of Surgery and carried out on the premises of Intensive Cardiac Care Unit and Intensive Care Unit of the Centre.

78 patients (49 men and 29 women) who underwent surgery of the heart and great vessels between October 2015 and December 2016 were included in the study; their average age was 59.5 ± 10 years. Patients' characteristics and a list of operations performed are given in tables 1, 2.

The inclusion criteria included:

- admission to ICU after an operative intervention on the heart or great vessels;
- age between 30 and 76 years;
- body mass index between 18 and 35 kg/m^2 ;
- absence of severe postoperative breathing and circulation dysfunctions

The exclusion criteria were split into 2 groups:

- 1) Preoperative: severe renal (blood creatinine higher than $200 \mu\text{mol/l}$), hepatic (aspartate and alanine amino transferases (AST and ALT) higher than 80 u/l), or cardiac failure (left ventricular ejection fraction lower than 30 %).
- 2) Postoperative: blood speed via drainage tubes over 3 ml/kg/hr. , perioperative myocardial infarction, un-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов и интраоперационные показатели оксигенирующей функции легких и параметров вентиляции.**Table 1. Baseline Characteristics of patients and intraoperative clinical variables.**

Parameters	Values of parameters in groups		P
	ASV, n=40	Control, n=38	
Age, year	59±9.52	63 (44–71)	0.6031
Body height, cm	170±10.48	172±8.77	0.1812
Body weight, kg	84±14.4	82±12.5	0.5629
PBW, kg	64±10	67±9	0.1336
BMI	28.8±4.04	27.3±3.69	0.0937
Blood loss, ml	800 (450.0–1100.0)	800.0 (350–1000.0)	0.2650
Preoperative SpO ₂	96 (94–97)	96 (94–98)	0.4747
PaO ₂ /FiO ₂	300 (247.5–400)	342.5 (300–450)	0.005368
Tidal volume, ml/kg PBW	9.25 (7–12)	9 (6.5–11)	0.177161
PEEP cm H ₂ O	7 (5–10)	6 (5–9)	0.398269

Note. BMI — body mass index; PBW — predicted body weight. Data are given as median (interquartile range) or mean (±SD) SD — standard deviation

Примечание. Для табл. 1–4: Parameters – параметры; values of ... in groups — значения ... в группах; age, year — возраст, лет; body height — рост; body weight — вес; PBW — прогнозируемая масса тела; BMI — индекс массы тела; blood loss — кровопотеря. Для табл. 1, 3: tidal volume — дыхательный объем; PEEP — положительное давление в конце выдоха. Data are given as median (interquartile range) or mean (±SD) SD — standart deviation — данные представлены как медианги и интерквартильные интервалы, или средние значения плюс-минус стандартные отклонения.

Таблица 2. Виды оперативных вмешательств.**Table 2. Types of surgery.**

Parameters	Values of parameters in groups	
	ASV, n=40	Control, n=38
Coronary artery bypass graft	20	16
Coronary artery bypass graft + valve surgery	5	0
Valve surgery (replacement or repair)	9	12
Aortic root replacement (David/Bentall procedure)	4	10
Extended myectomy	2	0

Примечание. Coronary artery bypass graft — шунтирование коронарной артерии; valve surgery (replacement or repair) — хирургия клапана (замена или восстановление); aortic root replacement (David or Bentall procedures) — замена корня аорты (методы Давида или Бенталла); extended myectomy — расширенная миоектомия.

В исследование включили 78 пациентов (49 — мужчины, 29 — женщины), средний возраст 59,5±10 лет, которые были оперированы на сердце и магистральных сосудах с октября 2015 года по декабрь 2016 года. Характеристика больных, список выполненных операций представлен в табл. 1, 2.

Критериями включения служили:

— поступление в отделение интенсивной терапии после оперативного вмешательства на сердце или магистральных сосудах;

— возраст от 30 до 76 лет;

— индекс массы тела от 18 до 35 кг/м²;

— отсутствие тяжелых послеоперационных нарушений функции дыхания и кровообращения

Критерии исключения разделили на 2 группы:

1) Предоперационные — наличие тяжелой почечной (повышение концентрации креатинина крови выше 200 мкмоль/л), печеночной (повышение концентрации аспартат и аланин аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) выше 80 е/л) или сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка менее 30 %).

2) Постоперационные — скорость поступления крови по дренажным трубкам более 3 мл/кг/ч, периоперационный инфаркт миокарда, нестабильность гемодинамики, потребность в высоких дозах кардиотонических или вазопрессорных препаратов (ВИИ (вазоинотропный индекс) >10) или в внутри-аортальной баллонной контрпульсации, рефрактер-

stable hemodynamics, requirement for high doses of cardiotonic drugs or vasopressors (VII (vasoinotropic index) >10), or intra-aortal balloon pump therapy, refractory hypoxemia with PaO₂/FiO₂ index less than 150 mmHg, a perioperative allergic response, convulsions, delirium, an acute cerebrovascular event.

The primary endpoint of the study was comparative assessment of load on physicians in ICU. The secondary endpoints of the study were ventilator support duration in ICU after elective cardiosurgical interventions, incidence of adverse events in the course of weaning from the machine, time in ICU, total time in hospital, postoperative complications, and mortality.

After admission to ICU, patients were randomly split into two groups. The 1st group included patients who received respiratory support in the ASV mode; the 2nd group comprised of patients who received conventional ventilation in a mode controlled by volume or pressure based on physician's instructions. Ventilation was carried out with the aid of Hamilton G-5 or C-2 ventilators (Hamilton, Switzerland).

Anesthetic peculiarities of patient management, doses of analgesics, hypnotics, neuromuscular relaxants received by patients were taken into account; intraoperative oxygenation and tidal volumes were compared (table 1).

Upon surgery completion, patients were transferred to ICU at the background of propofol sedation (1–2 mg/kg/hr.), respiratory support using a transporta-

ная гипоксемия с индексом $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 150 mm Hg, аллергическая реакция в периоперационном периоде, судороги, делирий, ОНМК.

Основной конечной точкой исследования была сравнительная оценка нагрузки на врачебный персонал в отделении интенсивной терапии. Второй конечной точкой исследования была длительность вентиляционной поддержки в ОРИТ после плановых кардиохирургических вмешательств, частота развития нежелательных событий в процессе отлучения пациента от аппарата, длительность нахождения в ОРИТ, общая продолжительность госпитализации, послеоперационные осложнения и летальность.

После поступления в ОРИТ методом случайных выборок пациентов разделили на две группы. В 1-ю — включили пациентов, респираторную поддержку которым осуществляли в режиме ASV, во 2-ю — пациентов, вентиляцию которых осуществляли традиционным способом, посредством врачебных указаний в режиме, контролируемом по объему, либо по давлению. Вентиляцию осуществляли на респираторах Hamilton G-5 или C-2 фирмы Hamilton, Швейцария.

Учитывали анестезиологические особенности ведения пациентов, дозы анальгетиков, гипнотиков, миорелаксантов, полученных пациентами, сравнивали показатели интраоперационной оксигенации, величины дыхательных объемов (табл. 1).

По окончании оперативного вмешательства (табл. 2) пациентов переводили в ОРИТ на фоне седации пропофолом (1–2 мг/кг/ч), респираторной поддержки транспортным аппаратом. В первые 60–90 минут продолжали седацию до согревания пациента, стабилизации показателей оксигенации, гемодинамических параметров.

Лечение пациентов начинали в соответствии со стандартными протоколами ведения кардиохирургических послеоперационных больных. Аналгезию осуществляли по мультимодальному протоколу — комбинация нестероидных противовоспалительных средств и парацетамола с добавлением анальгетиков центрального действия (нефопам, трамадол).

Особенности респираторной поддержки в группах сравнения. В группе ASV при первичной настройке респиратора клиницист устанавливал: рост пациента, на основании чего автоматически рассчитывается «идеальная масса тела»; целевое значение «замещения минутной вентиляции» (за 100% — принимается «физиологическая» минутная вентиляция, равная 100 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ)/мин у взрослых). Кроме того, устанавливали предел максимального давления в дыхательных путях для профилактики баротравмы, FiO_2 , PEEP, ETS (expiratory trigger sensitivity — пороговое значение потока для переключения с вдоха на выдох), чувствительность триггера вдоха.

При этом следует отметить, что, по нашим наблюдениям, большая часть клиницистов отдает предпочтение первоначальным настройкам чувствительности триггера вдоха, ETS, предела максимального давления и меняет, проводя респираторную поддержку, только FiO_2 , PEEP и процент замещения минутной вентиляции, увеличивая или уменьшая его в соответствии с вентиляционными потребностями пациента.

tion machine. Sedation continued for the first 60–90 minutes until the patient warmed up and oxygenation and hemodynamic parameters became stable.

Management of patients began pursuant to standard protocols for postoperative cardiosurgical patient management. Analgesia was carried out according to a multimodal protocol: with a combination of non-steroid anti-inflammatory drugs plus paracetamol and centrally acting analgesics (Nefopamum, Tramadolium).

Peculiarities of respiratory support in the groups compared. In the ASV group, while adjusting primary settings, the clinical physician set (1) the patient's height to serve the basis for automatic calculation of the 'ideal body mass'; (2) the target value of 'minute ventilation substitution' (the 'physiological' minute ventilation equal to 100 ml/kg of the ideal body mass (IBM)/min in adults was assumed equal to 100%). Besides, the maximum airways pressure limit was set to prevent a barotrauma, FiO_2 , PEEP, ETS (expiratory trigger sensitivity — the threshold flow value for switchover from inspiration to expiration), and inspiratory trigger sensitivity.

It should be noted that as far as we observed, most clinical physicians prefer primary settings of inspiratory trigger sensitivity, ETS, maximum pressure limit and, in the course of respiratory support, adjust only FiO_2 , PEEP, and percent of minute ventilation substitution increasing or decreasing it according to patient's ventilator requirements.

When, in the clinical physician's opinion, a patient was ready for spontaneous breathing, the percentage of ventilation substitution was set to 25%, which practically corresponded to the spontaneous breathing test, and if the patient completed it successfully, the trachea extubation was carried out 30–45 later.

In the group where all decisions were made by a physician, the initial ventilation mode was SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation), wherein inspiration was controlled by volume (Volume Control) or by pressure (Pressure Control). The physician set FiO_2 , PEEP to ensure proper arterial blood oxygenation, maximum airways pressure limit, tidal volume or inspiratory pressure, respiratory rate to provide adequate ventilation, and set manually the ratio of inspiration time to expiration time. At patient's wake-up and muscle tone recovery, the physician reduced the number of mandatory inspirations, increased or decreased the tidal volume and spontaneous inspiratory support pressure, as necessary. Upon proven respiratory drive recovery, a patient was switched over to Pressure Support Ventilation, and this mode was maintained until weaning.

In both groups, ventilation parameters were solely chosen by the physician-on-duty who was in charge of the patient. The study involved 8 intensivists, each of them participated in weaning of four to five patients from each of the groups. The researcher just recorded and documented all actions performed by a physician and measured the time spent by a physician.

Parameters recorded by the researcher:

1) Directly related to ventilator settings:

Changes of ALV and support respiration modes (change of the frequency of mandatory and spontaneous inspirations), frequency of adjustments of parameters.

Value of tidal volume, pressure support level, driving pressure.

Level of positive end-expiratory pressure and content of oxygen in the inspired mixture.

Когда пациент, по мнению клинициста, был готов к самостоятельному дыханию, устанавливали процент замещения вентиляции на 25%, что практически соответствовало тесту спонтанного дыхания и по истечении 30–45 минут, в случае, удачного прохождения теста пациентом, выполняли экстубацию трахеи.

В группе, где все решения осуществлялись врачом, первоначальным режимом вентиляции был SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) с управляемыми вдохами по объему (Volume Control) или по давлению (Pressure Control). Врач так же устанавливал FiO_2 , PEEP для обеспечения должной оксигенации артериальной крови, предел максимального давления в дыхательных путях, величину дыхательного объема или давления вдоха, частоту дыханий для обеспечения необходимой минутной вентиляции, устанавливал вручную отношение длительности вдоха к выдоху. При пробуждении пациента, восстановлении мышечного тонуса врач редуцировал число навязанных вдохов, при необходимости увеличивал или уменьшал величину дыхательного объема, давление поддержки спонтанных вдохов. По восстановлению убедительного респираторного драйва пациента переводили в режим поддержки давлением (Pressure Support Ventilation), в котором он продолжал вентилироваться до перевода на самостоятельное дыхание.

Выбор параметров вентиляции в обеих группах целиком лежал на дежурном враче, ведущем пациента. В ходе проведения исследования было задействовано 8 врачей анестезиологов-реаниматологов, каждый из них участвовал в отлучении четырех — пяти пациентов в каждой из групп. Исследователь только фиксировал и документировал все действия врача, и измерял затраченное им время.

Параметры, регистрировавшиеся исследователем:

1) Связанные непосредственно с настройками вентилятора:

Изменения режимов ИВЛ и ВВЛ (изменение частоты навязанных и спонтанных вдохов), частота коррекции параметров.

Величина дыхательного объема, уровень поддержки давлением, driving pressure.

Уровень положительного давления в конце выдоха и содержание кислорода во вдыхаемой смеси.

2) Связанные с присутствием врача около респиратора:

Количество подходов к респиратору, количество изменений параметров.

Суммарное время, проведенное около респиратора.

Необходимость что-то экстренно менять в настройках респиратора в случае развития апноэ или брадипноэ.

3) Связанные с длительностью проводимой респираторной поддержки:

Общее время респираторной поддержки в ОРИТ. Время искусственной и спонтанной вентиляции.

Время от пробуждения до перевода на самостоятельное дыхание.

Время от восстановления собственной дыхательной активности до перевода на вспомогательную вентиляцию легких.

2) Those related to physician's presence near the ventilator:

The number of approaches to the respirator, the number of parameter changes.

Aggregate time spent near the ventilator.

The necessity of urgent changes in ventilator settings when apnea or bradypnea developed.

3) Related to the duration of performed respiratory support:

Total time of respiratory support in ICU.

Time of mechanical and spontaneous ventilation.

Time from awakening to spontaneous breathing.

Time between the restoration of patient's own respiratory activity to transfer to assisted ventilation.

Arterial blood gas composition and acid-base balance was checked during ALV, 30 minutes after transfer to assisted ventilation, and 15 minutes before trachea extubation, using blood gas and electrolyte analyzer Gem Premier 4000 (Instrumentation Laboratory, USA).

In both groups, readiness to trachea extubation was assessed pursuant to the criteria of unit's internal protocol that is based on international protocol 'Evidence-based guidelines for weaning and discontinuation of ventilator support included recovery of consciousness, fulfillment of commands, readiness for cooperation with the staff, at FiO_2 less than 0.4, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ index higher than 200 mm Hg, positive end-expiratory pressure <7 cm H_2O , stable hemodynamics, arterial blood pH >7.35, $35 < \text{pCO}_2 < 45$ mmHg, and rectal temperature higher than 36°C [14].

One patient in the ASV group was excluded from the final protocol due to development of prominent psychomotor agitation upon awakening equal to +2 according to RASS (Richmond Agitation Sedation Score), which necessitated his sedation with dexmedetomidine and prolongation of respiratory support.

In the control group, two patients were excluded: one patient due to a prominent allergic response during the early postoperative period involving development of lactate acidosis and metabolic disorders, and another patient with bleeding via drainage tubes three hours after admission to ICU, which required reintervention.

Statistical analysis of data was carried out using Statistica 10.0 software package. Parameters were tested for normality distribution of variables by Shapiro–Wilk test. To assess significance at $P < 0.05$, Student's t test was used for normally distributed variables; for other types of distribution Mann–Whitney test was employed. Depending on the type of distribution, quantitative data were given as a mean plus/minus standard deviation when distribution of variables was normal, and as Me [10–90] (median and 10–90 percentiles) when distribution of variables was far from normal. Frequency indices shown as absolute values and % were assessed by building fourfold tables involving calculation of χ^2 and Fisher's exact test. Differences were considered reliable at $P < 0.05$.

Results and Discussion

In the study, the time from ICU admission to transfer to spontaneous breathing did not differ between groups (table 3).

There was no reliable difference in the duration of mechanical ventilation and time between patient's transfer to spontaneous ventilation and tra-

Анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови осуществляли во время проведения ИВЛ, через 30 минут после перевода на вспомогательную вентиляцию и за 15 минут до экстубации трахеи на анализаторе газов и электролитов крови — аппарате Gem Premier 4000 (Instrumentation Laboratory, США).

В обеих группах готовность к экстубации трахеи оценивали в соответствии с критериями внутреннего протокола отделения, основанного на международном протоколе «Evidence — based guidelines for weaning and discontinuation of ventilator support» [14]: восстановление сознания, выполнение команд, готовность к содружественной работе с персоналом, при FiO_2 меньше 0,4, индексе $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ больше 200 мм рт. ст., положительном давлении в конце выдоха <7 см H_2O , стабильной гемодинамике, pH артериальной крови $>7,35$, $35 < \text{PaCO}_2 < 45$ mmHg, ректальной температуре выше 36°C .

Один пациент в группе ASV был исключен из итогового протокола, ввиду развития выраженного психомоторного возбуждения по пробуждению до +2 по RASS (Richmond Agitation Sedation Score), что потребовало его седации дексмететомидином и продолжения респираторной поддержки.

В контрольной группе двое пациентов были исключены — одна пациентка ввиду выраженной аллергической реакции в раннем послеоперационном периоде, с развитием лактат — ацидоза и метаболических нарушений и один пациент с кровотечением по дренажным трубкам через три часа после поступления в ОРИТ, что потребовало повторного оперативного вмешательства.

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Параметры были проверены на нормальность распределения чисел с учетом критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении значений использовали критерий *t*-Стьюдента, если характер распределения переменных не соответствовал нормальному, то использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. В зависимости от вида распределения количественные данные представляли как среднее плюс-минус стандартное отклонение в случае нормального распределения и как Me [10–90] (медиана 10–90 процентиля) распределении, не соответствующем нормальному. Частотные показатели, представлены в виде абсолютных значений и % оценивали с помощью построения четырехпольных таблиц с расчетом χ^2 критерия и точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании время от поступления пациента в ОРИТ до перевода на самостоятельное дыхание в группах сравнения не отличалось (табл. 3).

Так же достоверно не отличалась длительность механической вентиляции и время, проведенное пациентом после перевода на спонтанный режим вентиляции до экстубации трахеи. При этом обе группы не отличались по длительности проводимой седации и дозе пропофола (табл. 3).

chea extubation, either. There was no difference in the duration of sedation or propofol dose (table 3).

In case of ASV, as soon as patient's own breathing activity recovered, the machine transferred the patient actually to assisted ventilation mode so, as a rule, all inspirations were already spontaneous. In the control group, patient's wake-up and breathing activity recovery did not always coincide with machine's switchover to more sparing modes, and that period was equal to 30 (0–90) min. on average ($P < 0.005$).

In a case of ASV, subject to satisfactory respiratory drive, the machine fastly reduced the number of mandatory inspirations while in the control group the interval between recovery of patient's own breathing activity and reduction by a physician of the number of mechanical inspirations was equal 37 (12–76) minutes on average, $P < 0.00001$.

As a consequence, such adverse events as anxiety accompanied with tachycardia, knocking on the bed, development of tachypnea episodes were observed more frequently in the control group. In the ASV group, a similar picture was observed in 3 patients out of 40 (7.5%), while in the control group — in 7 out of 38 (18%); however, the difference is statistically unreliable.

When bradypnea developed during weaning of a patient from the ASV, the machine automatically started mandatory inspirations and continued mechanical respiratory support until it became clinically possible to minimize mechanical breathing again. In the control group, when bradypnea or apnea occurred, backup pressure-controlled ventilation with a certain number of mandatory inspirations (full-value ALV) was initiated, which entailed the necessity of ventilation mode adjustment by a physician. In the ASV group, clinically significant bradypnea entailing automatic restart of mandatory ventilation was noted in 12 patients (30%). In the control group, there were 15 such patients (39%), however, in the said instance, parameters were adjusted by a physician. The difference between the groups in that case was insignificant; attention was focused on the fact that routine modes required involvement of a physician while when ASV was applied all adjustments were performed automatically.

Compared to the control group, in the ASV group a physician approached the ventilator rarer, adjustment of ventilation parameters was needed twice less, however, the differences were insignificant. The time spent by a clinical physician near a ventilator differed significantly: in the ASV group, a physician was near a ventilator 99 ± 35 seconds on average vs. 166 ± 70 seconds in the control group ($P = 0.00001$).

To assess safety of respiratory support carried out, PEEP, tidal volume, driving pressure or difference between inspiratory plateau pressure and PEEP (driving pressure — ΔP) during mandatory and assisted ventilation were analyzed.

Таблица 3. Особенности проведения респираторной поддержки, ее длительность и особенности наблюдения за пациентом.**Table 3. Clinical Outcomes.**

Parameters	Values of parameters in groups		P
	ASV, n=40	Control, n=38	
Duration of sedation in ICU, min	90 (60–150)	85 (60–150)	0.459450
Sedation (propofol) dose, mg/kg/h	1 (1–1.5)	1 (1–1.5)	0.256535
Tidal volume at ICU admission, ml/kg/PBW	6.6 (5.7–8.2)	7 (6–8.5)	0.200696
Tidal volume during mechanical ventilation, ml/kg/PBW	7.0 (6–8.5)	7 (6–10)	0.207822
Tidal volume during spontaneous ventilation, ml/kg/PBW	7.5 (6.6–9.5)	8 (7–10)	0.060880
Time to extubation of trachea, min	267±76	271±80	0.870467
Duration of mechanical ventilation, min	172±71	187±72	0.361839
Duration of spontaneous ventilation, min*	80 (52.5–155)	65 (40–180)	0.250303
Time between awakening to spontaneous ventilation, min	0 (9–65)	30 (0–90)	0.004969
Time between awakening to extubation of trachea, min	90 (60–155)	113 (60–190)	0.050073
Time between the restoration of patient's own respiratory activity to the physician's changes in the number of mandatory breaths or spontaneous ventilation, min	0	37 (12–76)	0.000000
Number of physician's approaches to the respirator per patient	3 (2–5)	4 (2–6)	0.001478
Numbers of manual ventilator setting changes per patient	2 (1–4)	4 (2–6)	0.000000
Physician's time spent at respirator per patient, sec	99±35	166±70	0.00001
Reintubation, n	0	0	
Length of stay in ICU, days	1 (1–1)	1 (1–1)	0.32
Postoperative length of stay in hospital, days	8.8 (7–11.5)	9.7 (7–15)	0.3223
Hospital mortality, n	0	0	

Note. Data are given as median (interquartile range) or mean ($\pm$ SD, standard deviation). * — here, as duration of spontaneous ventilation, in ASV group — time spent without any mandatory breaths is taken, and in control group — time spent in Pressure Support Ventilation.

Примечание. Duration of sedation — продолжительность седации; in ICU — в ОРИТ; (propofol) dose — (пропофол) доза; admission — поступление; during mechanical/spontaneous ventilation — в период искусственной/естественной вентиляции (легких); time to extubation of trachea — время до экстубации; duration — длительность; time between — период между; awakening — пробуждение; ... the restoration of patient's own respiratory activity to the physician's changes in the number of mandatory breaths or — восстановлением собственной дыхательной активности и изменением числа принудительных вдохов врачом; number — число; of physician's approaches to the respirator per patient — (количество) врачебных подходов к респиратору на пациента; of manual ventilator setting changes per patient — изменений режима работы дыхательного аппарата вручную; physician's time spent at respirator per patient — время врача, затраченное на пациента; reintubation — повторная интубация; length of stay — продолжительность пребывания; days — дни; hospital mortality — госпитальная летальность. * — под длительностью спонтанной вентиляции мы понимаем время в группе ASV с полным отсутствием принудительных вдохов, а в контрольной группе — в режиме PSV.

В случае применения режима ASV, как только появлялась собственная дыхательная активность больного, аппарат фактически переводил пациента во вспомогательный режим, как правило, все вдохи уже были спонтанными. В контрольной группе пробуждение пациента и восстановление дыхательной активности не всегда совпадало с переводом аппарата в более щадящие режимы и этот период в среднем составил 30 (0–90) мин. (различия статистически достоверны — $p=0,004969$).

В случае ASV при наличии удовлетворительного респираторного драйва аппарат быстро редуцировал количество навязанных вдохов, а в контрольной группе от восстановления собственной дыхательной активности до снижения врачом числа аппаратных вдохов проходило в среднем 37 (12–76) минут, $p=0,0000$.

Как следствие, в контрольной группе чаще отмечали такие нежелательные явления, как беспокойство, что сопровождалось тахикардией, постукиваниями по кровати, развитием эпизодов тахипноэ. В группе ASV подобную картину наблюдали у 3 пациентов из 40

There was no reliable difference between the groups in PEEP level at the time of admission and during mechanical ventilation. Tidal volume did not reliably differ at different respiratory support stages either (table 3).

ΔP and the pressure of support (PS) was reliably lower in the ASV group during all periods of respiratory support. At the time of admission, ΔP in ASV was equal to 8 cm H₂O on average and in the control group — 10 cm H₂O, the difference was significant ($P=0.012$). During mechanical ventilation, ΔP in the ASV group was lower: 7 cm H₂O vs. 9 cm H₂O ($P=0.000001$). During assisted ventilation and before transfer to spontaneous breathing, the pressure of support (PS) in the ASV group was also lower: 5 vs. 8 ($P=0.000001$). Hence, the smart mode was characterized by more sparing ventilation parameters and in most patients, upon restoration of a satisfactory muscle tone and subject to adequate respiratory drive, spontaneous breathing test was actually performed.

There was no significant difference between the groups in arterial gas exchange, pulse oximetry and capnography data either during respiratory

(7,5%), в то время как в контрольной группе — у 7 из 38 (18%), однако различия статистически недостоверны.

При развитии брадипноэ во время отлучения пациента от аппарата на фоне ASV аппарат автоматически включал навязанные вдохи и продолжал механическую респираторную поддержку вплоть до клинической возможности вновь минимизировать аппаратные дыхания. В контрольной группе при появлении брадипноэ или апноэ автоматически включалась резервная вентиляция с определенным количеством навязанных вдохов в режиме по давлению (полная ИВЛ), что влекло за собой необходимость коррекции режима вентиляции врачом. В группе ASV клинически значимое брадипноэ с автоматическим возобновлением принудительной вентиляции отметили у 12 пациентов (30%). В контрольной группе — у 15 пациентов (39%), при этом регулировку параметров у них осуществляли уже врачом. Различия между группами в данном случае статистически недостоверны, акцент сделали на том, что в случае рутинных режимов требовалось участие врача, в случае применения ASV — регулировка осуществлялась автоматически.

По сравнению с контролем в группе ASV врач реже подходил к респиратору и так же в два раза реже требовалась коррекция параметров вентиляции (различия статистически достоверны). Существенно различалось и время, проведенное клиницистом около респиратора — в группе ASV врач находился около респиратора в среднем 99 ± 35 секунд против 166 ± 70 секунд в контрольной группе ($p=0,00001$).

Для оценки безопасности проводимой респираторной поддержки анализировали уровень ПДКВ, величину дыхательного объема, вентиляционное давление или разницу между давлением плато на вдохе и ПДКВ (driving pressure — ΔP) во время проведения принудительной и вспомогательной вентиляции.

По уровню ПДКВ при поступлении и при проведении аппаратной вентиляции обе группы достоверно не отличались. Дыхательный объем также достоверно не отличался на различных этапах респираторной поддержки. (табл. 3)

Величина ΔP и давления поддержки (PS) была достоверно ниже в группе ASV во все периоды респираторной поддержки. При поступлении ΔP на ASV составило в среднем 8 см H₂O, в контрольной группе — 10 см H₂O, различие достоверно ($p=0,011598$). Во время аппаратной вентиляции ΔP в группе ASV достоверно ниже — 7 см H₂O против 9 см H₂O ($p=0,000001$). Во время вспомогательной вентиляции и перед переводом на самостоятельное дыхание в группе ASV давление поддержки (PS) было также достоверно ниже — 5 против 8 ($p=0,000001$).

support or after transfer to spontaneous breathing or 12 hours after trachea extubation (table 4).

There were no cases of trachea reintubation in either group. Two patients required non-invasive mask ventilation during the first 8 hours after transfer to spontaneous breathing (one in the ASV group and one in the doctor's interface group).

In present study, a comparison was made between respiratory support peculiarities during smart pulmonary ventilation when the machine's microprocessor inspiration by inspiration was adjusted to patient's requirements versus the conventional protocol when all care in respiratory support quality and patient's 'comfort' were performed by a physician-on-duty.

Data demonstrate that smart modes of ALV allow simplifying management of postoperative lung ventilation, considerably reducing the staff load without compromising the quality and safety of performed ventilation whatsoever and automatically eliminating many outstanding problems.

Comparing our findings with the findings of Fang Zhu et al. [10] in a study performed in cardio-surgical patients after isolated valve surgery, it should be noted that there was no difference in the total respiratory support time (from admission to extubation) in the ASV group: 295 minutes (196–413) vs. our 267 ± 76 ; however, the time in doctor interface groups differed significantly: 421 minutes (297–653) vs. 271 ± 80 minutes in our study.

A similar picture was also observed in the comparison of our findings with those of P. C. Gruber and co-workers: there was no difference in the time of respiratory support: 300 (205–365) vs. our 267 ± 76 sec in the ASV group, while in our study the time in the doctor interface group was significantly shorter: 271 ± 80 minutes vs. 540 (462–580) obtained in compared study [8].

In the study carried out by A. Yazdannik [15] on post-myocardial revascularization patients, the findings were comparable with the general trend: 4.83 hours in the ASV group vs. 6.71 hours in the SIMV group.

In other study the authors compared duration of post-trachea intubation in ASV mode after myocardial revascularization surgery. In one of the groups, the percentage of minute ventilation substitution remained constantly at 100% being adjusted only to maintain eucapnia while in the other it was aggressively decreased to 25% for fast transfer to spontaneous breathing. In case of the aggressive approach, the trachea intubation duration amounted to 225 (204–278) minutes and in case of the tolerant one — 423 (269–511) minutes [16].

Therefore, in our study, the physicians were only a bit behind the aggressive approach of transferring of a patient to spontaneous breathing and even ahead of the tolerant approach though there was no gasl to terminate respiratory support fast

Таблица 4. Основные показатели респираторного мониторинга в послеоперационном периоде.
Table 4. Values of respiratory variables.

Parameters		Values of parameters in groups		P
		ASV, n=40	Control, n=38	
paO ₂ /FiO ₂	Admission to ICU	319±38	331±87	0.5
	During mandatory ventilation	372±64	372±51	1.0
	During spontaneous ventilation	364±62	384±49	0.112
EtCO ₂	Admission to ICU	36.47±3.97	34.95±2.86	0.056
	During mandatory ventilation	37 (34.5–41)	36 (34–40)	0.230
	During spontaneous ventilation	36 (34–42)	36 (34–42)	0.475
PaCO ₂	Admission to ICU	38.6±4.0	37.5±2.7	0.154
	During mandatory ventilation	39 (36–43.5)	38 (35–43)	0.441
	During spontaneous ventilation	38 (36–44)	38 (36–45)	0.753
SpO ₂	Admission to ICU	100 (97.5–100)	100 (98–100)	0.593
	During mandatory ventilation	100 (98.5–100)	99 (98–100)	0.177
	During spontaneous ventilation	100 (98–100)	99 (98–100)	0.317
PaO ₂	Admission to ICU	149±44.5	158±47.3	0.346
	During mandatory ventilation	124 (94–165.5)	126 (99–149)	0.522
	During spontaneous ventilation	114 (92.5–139)	122 (100–160)	0.074
pH	Admission to ICU	7.42±0.04	7.42±0.04	0.373
	During mandatory ventilation	7.4±0.04	7.41±0.04	0.468
	During spontaneous ventilation	7.4±0.04	7.4±0.03	0.760
30 minutes after extubation	SpO ₂	94±1.77	94±1.78	0.192
	paO ₂ /FiO ₂	318 (272.5–400)	332 (300–400)	0.315
	paCO ₂	39 (36–42.5)	38 (35–44)	0.638
12 hours after extubation	SpO ₂	95 (92–96)	95 (92–97)	0.638
	paO ₂ /FiO ₂	338 (295–400)	330 (290–400)	0.697
	paCO ₂	39 (36.5–42.5)	39 (36–44)	0.607

Note. Data are given as median (interquartile range) or mean (±SD), SD is standard deviation.

Примечание. Admission to ICU — поступление в ОПИТ; during mandatory/spontaneous ventilation — во время принудительной или спонтанной вентиляции легких; hours after extubation — часов после экстубации. Data are given as median (interquartile range) or mean (±SD), SD is standard deviation — данные представлены в виде медиан (интерквартильного размаха) или средней плюс-минус квадратичное отклонение.

Таким образом, интеллектуальный режим характеризовался более протективными параметрами вентиляции, и у большинства больных при восстановлении удовлетворительного мышечного тонуса и наличии адекватного респираторного драйва фактически проводился тест спонтанного дыхания.

Показатели артериального газообмена, данные пульсоксиметрии и капнографии, существенно не отличались в обеих группах ни во время респираторной поддержки, ни после перевода на самостоятельное дыхание, ни через 12 часов после экстубации трахеи (см. табл. 4).

Ни в одной из групп не отметили случаев реинтубации трахеи. Двум пациентам потребовалось проведение неинвазивной масочной вентиляции в первые 8 часов после перевода на самостоятельное дыхание (один в группе ASV, один в группе врачебного интерфейса).

В представленном исследовании провели сопоставление особенностей респираторной поддержки при проведении интеллектуальной вентиляции легких, когда микропроцессор аппарата вдох за вдохом подстраивался под пациента и традиционного протокола, когда вся забота о качестве респираторной поддержки и «комфорт» пациента осуществлялась дежурным врачом.

Полученные нами данные показали, что интеллектуальные режимы ИВЛ позволяют

and everything was done according to patient's condition.

It was also noted that in manually adjusting ventilator, almost in all patients physicians employed low tidal volumes practically similar to ventilator's automatic settings, which complied with all contemporary guidelines on sparing lung ventilation.

The time spent by a clinical physician near a ventilator was not taken into account in the aforementioned studies; however, the necessity of setting adjustments according to our and international data evidenced that when ASV was used, requirement for physician's involvement occurred rarer.

At the same time, it should be noted that the ASV mode provided a more sparing lung ventilation. In particular, the driving pressure (ΔP) during the smart mode was significantly lower during both ALV and assisted ventilation. Importantly, the machine transferred a patient to the assisted ventilation mode immediately upon recovery of patient's own breathing activity. The interval between appearance of patient's breaths and commencement of reduction of mechanical inspirations was shorter thus promoting decreased probability of asynchronicity between the patient's breathing and mechanical ventilation.

Conclusion

The comparison of a smart mode — ASV — versus conventional protocol of mechanical ventilation during the early postoperative period has

упростить проведение послеоперационной вентиляции легких, значительно снизить нагрузку на персонал, абсолютно не теряя в качестве и безопасности проводимой вентиляции и устраняя многие имеющиеся проблемы автоматически.

Сравнивая наши результаты с результатами исследования, выполненного Fang Zhu и соавторами (10) у кардиохирургических пациентов после изолированной клапанной хирургии, отметили, что нет различий по общему времени респираторной поддержки (от поступления до экстубации) в группе ASV 295 минут (196–413) против полученных нами 267 ± 76 , однако существенно отличается время в группах врачебного интерфейса — 421 минута (297–653) против 271 ± 80 минут полученных в нашем исследовании.

Подобная картина наблюдалась и при сравнении наших результатов с данными P. C. Gruber [8]: нет различий по времени респираторной поддержки 300 (205–365) против наших 267 ± 76 сек в группе ASV, при том, что в проведенном исследовании существенно короче время в группе врачебного интерфейса: 271 ± 80 минут против 540 (462–580) полученных P. C. Gruberom.

В работе A. Yazdannik [15], выполненной на пациентах после реваскуляризации миокарда, результаты сопоставимы с общей тенденцией — 4,83 часа в группе ASV против 6,71 часа в группе SIMV.

Представляет интерес работа M. K. P. Tam [16], в которой авторы сравнивали длительность интубации трахеи после операций реваскуляризации миокарда при режиме ASV. В одной из групп процент замещения минутной вентиляции постоянно оставался на уровне 100% и регулировался только для поддержания нормокапнии, а в другой — агрессивно снижался до 25% с целью быстрого перевода на самостоятельное дыхание. В случае агрессивного подхода длительность интубации трахеи составила — 225 (204–278) минут, а в случае либерального — 423 (269–511).

Таким образом, наши доктора ненамного отстали от агрессивной тактики перевода на самостоятельное дыхание и значительно опередили либеральный подход, при том, что установки на быстрое прекращение респираторной поддержки не было, и все осуществлялось в соответствии с состоянием пациента.

Также отметили, что при ручной настройке респиратора врачи практически у всех пациентов используют невысокие дыхательные объемы, практически не отличающиеся от автоматических настроек респиратора, что соответствует всем современным рекомендациям по протективной вентиляции легких.

shown that the respiratory support duration was equal, whereas the former significantly reduces the time spent by a clinical physician on involvement in the process of patient's weaning from the machine and the number of approaches to the machine as well as the number of adjustments made by a physician in mechanical breathing parameters.

ASV provides a more sparing lung ventilation as evidenced by considerably lower peak and driving (ΔP) pressure values both during ALV and assisted ventilation modes, the probability of asynchronicity between a patient and a ventilation when the former is recovering his own breathing activity decreases as well.

Время нахождения клинициста около респиратора в вышеуказанных исследованиях не учитывали, а необходимость коррекции настроек по нашим и зарубежным данным, свидетельствовало о том, что при использовании ASV вмешательство врача требовалось значительно реже.

Вместе с тем, необходимо отметить, что режим ASV обеспечивал более протективную вентиляцию легких. В частности, вентиляционное давление (ΔP) при интеллектуальном режиме было значимо ниже как во время ИВЛ, так и во время вспомогательной вентиляции. Важно, что аппарат переводил пациента на вспомогательный режим сразу после восстановления собственной дыхательной активности. Также более коротким был период времени от появления дыханий пациента до начала уменьшения числа аппаратных вдохов. Это способствовало снижению вероятности асинхронии дыхания пациента и аппаратной вентиляции.

Заключение

Сравнение интеллектуального режима ASV с обычным протоколом аппаратной вентиляции в раннем послеоперационном периоде показало, что при одинаковой длительности респираторной поддержки значительно снижается время, затраченное клиницистом на участие в процессе отлучения пациента от аппарата, а также количество подходов к нему и число выполняемых врачом изменений параметров аппаратного дыхания.

Режим ASV обеспечивает более протективную вентиляцию легких, о чем свидетельствуют значительно меньшие значения пикового давления и давления вентиляции (ΔP) как вовремя ИВЛ, так и при использовании вспомогательных режимов, а также меньшая вероятность асинхронии пациента и вентилятора при восстановлении собственной дыхательной активности.

Литература

1. Otis A.B., Fenn W.O., Rahn H. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol.* — 1950. — No2. — p. 592–607. PMID: 15436363. DOI: 10.1152/jappl.1950.2.11.592
2. Arnal J.M., Wysocki M., Nafati C., Donati S., Granier I., Corno G., Durand-Gassel J. Automatic selection of breathing pattern using adaptive support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 75–81. PMID: 17846747. DOI: 10.1007/s00134-007-0847-0
3. Belliato M., Palo A., Pasero D., Iotti G.A., Mojoli E.A., Braschi A. Evaluation of adaptive support ventilation in paralysed patients and in a physical lung model. *Int J Artif Organs* 2004; 27 (8): 709–716. PMID: 15478542. DOI: 10.1177/039139880402700809
4. Chen C.W., Wu C.P., Dai Y.L., Perng W.C., Chian C.F., Su W.L., Huang Y.C. Effects of Implementing Adaptive Support Ventilation in a Medical Intensive Care Unit. *Respir care.* 2011; 56 (7): 976–983. PMID: 21352661. DOI: 10.4187/respcare.00966
5. Kirakli C., Naz I., Ediboglu O., Tatar D., Budak A., Tellioglu E. A randomized controlled trial comparing the ventilation duration between Adaptive Support Ventilation and Pressure Assist/Control Ventilation in medical patients in the ICU. *Chest.* 2015; 147 (6): 1503–1509. PMID 25742308. DOI: 10.1378/chest.14-2599
6. Han L., Wang Y., Gan Y., Xu L. Effects of Adaptive Support Ventilation and Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation on Peripheral Circulation and Blood Gas Markers of COPD Patients with Respiratory Failure. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 70 (1): 481–484. PMID: 24748176. DOI: 10.1007/s12013-014-9944-1
7. Kirakli C., Ozdemir I., Ucar Z.Z., Cimen P., Kepil S., Ozkan S.A. Adaptive Support Ventilation for Faster Weaning in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Eur Respir J.* 2011 Oct; 38 (4): 774–780. PMID: 21406514. DOI: 10.1183/09031936.00081510
8. Gruber P.C., Gomersall C.D., Leung P., Joynt G.M., Ng S.K., Ho K.M., Underwood M.J. Randomized controlled trial comparing adaptive-support ventilation with pressure-regulated volume-controlled ventilation with automode in weaning patients after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 109 (1): 81–87. PMID: 18580176. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817881fc
9. Sulzer C.F., Chiolo R., Chassot P.G., Mueller X.M., Revelly J.P. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: A randomized controlled study. *Anesthesiology* 2001; 95 (6): 1339–1345. PMID: 11748389. DOI: 10.1097/0000542-200112000-00010
10. Zhu F., Gomersall C.D., Ng S.K., Underwood M.J., Lee A. A Randomized Controlled Trial of Adaptive Support Ventilation Mode to Wean Patients after Fast-track Cardiac Valvular Surgery. *Anesthesiology* 2015 122 (4): 832–840. PMID: 25569810. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000589
11. Moradian S.T., Saeid Y., Ebadi A., Hemmat A., Ghiasi M.S. Adaptive Support Ventilation Reduces the Incidence of Atelectasis in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 2017; 7 (3). PMID 28856111. DOI: 10.5812/aapm.44619. eCollection 2017 Jun
12. Полупан А.А., Горячев А.С., Савин И.А., Сатишур О.Е., Ошоров А.В., Попугаев К.А., Сычев А.А., Табасаранский Т.Ф., Крылов К.Ю., Соколова Е.Ю., Мезенцева О.Ю. Первый опыт использования режима Adaptive Support Ventilation у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Анестезиология и реаниматология.* 2011; 4: 46–50.
13. Полупан А.А., Горячев А.С., Савин И.А., Сатишур О.Е., Ошоров А.В., Попугаев К.А., Сычев А.А., Табасаранский Т.Ф., Крылов К.Ю., Соколова Е.Ю., Мезенцева О.Ю., Подлепич В.В. Использование режима ASV для прекращения респираторной поддержки у пациентов, оперированных по поводу опухолей задней черепной ямки *Анестезиология и реаниматология* 2011; 4: 42–46
14. MacIntyre N.R., Cook D.J., Ely E.W.Jr., Epstein S.K., Fink J.B., Heffner J.E., Hess D., Hubmayer R.D., Scheinhorn D.J. Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support: A Collective Task Force Facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine. *Chest.* 2001; 120 (6 Suppl): 375S–95S. PMID: 11742959. DOI: 10.1378/chest.120.6_suppl.375S
15. Yazdannik A., Zarei H., Massoumi G. Comparing the effects of adaptive support ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation on intubation duration and hospital stay after coronary artery bypass graft surgery. *Iran Journal of Nursing and Midwifery Research* 2016; 21 (2): 207–212. DOI: 10.4103/1735-9066.178250. PMID: 27006266
16. Tam M.K.P., Wong W.T., Gomersall C.D., Tian Q., Ng S.K., Leung C.C.H., Underwood M.J. A randomized controlled trial of 2 protocols for weaning cardiac surgical patients receiving adaptive support ventilation. *Journal of Critical Care* 2016. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.01.018. PMID: 27006266

Поступила 25.05.19

References

1. Otis A.B., Fenn W.O., Rahn H. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol.* — 1950. — No2. — p. 592–607. PMID: 15436363. DOI: 10.1152/jappl.1950.2.11.592
2. Arnal J.M., Wysocki M., Nafati C., Donati S., Granier I., Corno G., Durand-Gassel J. Automatic selection of breathing pattern using adaptive support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 75–81. PMID: 17846747. DOI: 10.1007/s00134-007-0847-0
3. Belliato M., Palo A., Pasero D., Iotti G.A., Mojoli E.A., Braschi A. Evaluation of adaptive support ventilation in paralysed patients and in a physical lung model. *Int J Artif Organs* 2004; 27 (8): 709–716. PMID: 15478542. DOI: 10.1177/039139880402700809
4. Chen C.W., Wu C.P., Dai Y.L., Perng W.C., Chian C.F., Su W.L., Huang Y.C. Effects of Implementing Adaptive Support Ventilation in a Medical Intensive Care Unit. *Respir care.* 2011; 56 (7): 976–983. PMID: 21352661. DOI: 10.4187/respcare.00966
5. Kirakli C., Naz I., Ediboglu O., Tatar D., Budak A., Tellioglu E. A randomized controlled trial comparing the ventilation duration between Adaptive Support Ventilation and Pressure Assist/Control Ventilation in medical patients in the ICU. *Chest.* 2015; 147 (6): 1503–1509. PMID 25742308. DOI: 10.1378/chest.14-2599
6. Han L., Wang Y., Gan Y., Xu L. Effects of Adaptive Support Ventilation and Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation on Peripheral Circulation and Blood Gas Markers of COPD Patients with Respiratory Failure. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 70 (1): 481–484. PMID: 24748176. DOI: 10.1007/s12013-014-9944-1
7. Kirakli C., Ozdemir I., Ucar Z.Z., Cimen P., Kepil S., Ozkan S.A. Adaptive Support Ventilation for Faster Weaning in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Eur Respir J.* 2011 Oct; 38 (4): 774–780. PMID: 21406514. DOI: 10.1183/09031936.00081510
8. Gruber P.C., Gomersall C.D., Leung P., Joynt G.M., Ng S.K., Ho K.M., Underwood M.J. Randomized controlled trial comparing adaptive-support ventilation with pressure-regulated volume-controlled ventilation with automode in weaning patients after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 109 (1): 81–87. PMID: 18580176. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817881fc
9. Sulzer C.F., Chiolo R., Chassot P.G., Mueller X.M., Revelly J.P. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: A randomized controlled study. *Anesthesiology* 2001; 95 (6): 1339–1345. PMID: 11748389. DOI: 10.1097/0000542-200112000-00010
10. Zhu F., Gomersall C.D., Ng S.K., Underwood M.J., Lee A. A Randomized Controlled Trial of Adaptive Support Ventilation Mode to Wean Patients after Fast-track Cardiac Valvular Surgery. *Anesthesiology* 2015 122 (4): 832–840. PMID: 25569810. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000589
11. Moradian S.T., Saeid Y., Ebadi A., Hemmat A., Ghiasi M.S. Adaptive Support Ventilation Reduces the Incidence of Atelectasis in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 2017; 7 (3). PMID 28856111. DOI: 10.5812/aapm.44619. eCollection 2017 Jun
12. Polupan A.A., Goryachev A.S., Savin I.A., Satishur O.E., Oshorov A.V., Popugaev K.A., Sychyov A.A., Tabasarsanskij T.F., Krylov K.YU., Sokolova E.Yu., Mezenceva O.Yu. First experience with Adaptive Support Ventilation in patients with severe traumatic brain injury. *Anesthesiol. Reanimatol.* 2011; 4: 46–50. [In Russ.].
13. Polupan A.A., Goryachev A.S., Savin I.A., Satishur O.E., Oshorov A.V., Popugaev K.A., Sychyov A.A., Tabasarsanskij T.F., Krylov K.Yu., Sokolova E.Yu., Mezenceva O.Yu., Podlepeh V.V. Use of the ASV regimen to discontinue respiratory support in patients operated on for posterior cranial fossa tumors *Anesthesiol. Reanimatol.* 2011; 4: 42–46. [In Russ.].
14. MacIntyre N.R., Cook D.J., Ely E.W.Jr., Epstein S.K., Fink J.B., Heffner J.E., Hess D., Hubmayer R.D., Scheinhorn D.J. Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support: A Collective Task Force Facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine. *Chest.* 2001; 120 (6 Suppl): 375S–95S. PMID: 11742959. DOI: 10.1378/chest.120.6_suppl.375S
15. Yazdannik A., Zarei H., Massoumi G. Comparing the effects of adaptive support ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation on intubation duration and hospital stay after coronary artery bypass graft surgery. *Iran Journal of Nursing and Midwifery Research* 2016; 21 (2): 207–212. DOI: 10.4103/1735-9066.178250. PMID: 27006266
16. Tam M.K.P., Wong W.T., Gomersall C.D., Tian Q., Ng S.K., Leung C.C.H., Underwood M.J. A randomized controlled trial of 2 protocols for weaning cardiac surgical patients receiving adaptive support ventilation. *Journal of Critical Care* 2016. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.01.018. PMID: 27006266

Received 25.05.19

Органопротективные эффекты экстракорпоральной мембранной оксигенации и внутриаортальной баллонной контрпульсации при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска у пациентов с острым коронарным синдромом

Р. А. Корнелюк, Д. Л. Шукевич, И. Е. Верещагин, В. И. Ганюков

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Organoprotective Effects of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome

Roman A. Kornelyuk, Dmitry L. Shukevich,
Ivan E. Vereshchagin, Vladimir I. Ganyukov

Research Institute of complex problems of cardiovascular disease,
6 Sosnovy bulvar, 650002 Kemerovo, Russia

Цель исследования: оценить органопротективные эффекты вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) во время чрескожного коронарного вмешательства высокого риска (ЧКВ ВР) при остром коронарном синдроме.

Материалы и методы. В исследование включили 51 пациента и разделили на две исследуемые группы. Группа 1 (ЧКВ+ЭКМО) $n=29$ — пациенты, которым во время чрескожного коронарного вмешательства высокого риска оказывалась механическая поддержка кровообращения в виде вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации. Группа 2 (ЧКВ+ВАБК) $n=22$ — пациенты, которым во время чрескожного коронарного вмешательства высокого риска оказывалась механическая поддержка кровообращения в виде внутриаортальной баллонной контрпульсации. Для сравнения органопротективных свойств механической поддержки кровообращения в интра- и послеоперационном периоде оценивали динамику инструментальных и лабораторных маркеров органного повреждения: электрокардиограммы, эхокардиограммы, содержания тропонина I, общей и МВ фракции креатинфосфокиназы, креатинина, NGAL, сатурации венозной крови.

Результаты. На следующие сутки после вмешательства отмечали следующие показатели исследуемых параметров: тропонин I — 0,18 (0,1; 2,3) нг/мл в группе ЧКВ+ЭКМО и 1,64 (0,92; 2,36) нг/мл в группе ЧКВ+ВАБК ($p=0,045$); сывороточный NGAL — 139,4 (88,1; 166,7) нг/мл в группе ЧКВ+ЭКМО и 212,3 (102; 279) в группе ЧКВ+ВАБК ($p=0,027$); почечная дисфункция (стадии R, I, F по RIFLE) — 2 (6,8%) наблюдения в группе ЧКВ+ЭКМО и 7 (31,8%) в группе ЧКВ+ВАБК ($p=0,021$); полиорганная недостаточность (2 и более баллов по SOFA) — 3 (10,3%) наблюдения в группе ЧКВ+ЭКМО и 12 (54,5%) в группе ЧКВ+ВАБК ($p=0,001$).

Заключение. Вено-артериальная ЭКМО по сравнению с ВАБК оказывает более выраженный органопротективный эффект путем достижения гемодинамической стабильности, что, в свою очередь, предупреждает развитие гипоксии и последующей органной дисфункции. Кроме того, в условиях вено-артериальной ЭКМО обеспечивается лучшее качество и полнота реваскуляризации, а также снижается госпитальная летальность.

Ключевые слова: органопротекция; чрескожное коронарное вмешательство; экстракорпоральная мембранная оксигенация; внутриаортальная баллонная контрпульсация; острый коронарный синдром

Purpose of the study: to evaluate the organoprotective effects of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation and intra-aortic balloon pump during high-risk percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome.

Materials and methods. Patients required mechanical circulatory support ($n=51$) were divided into two study groups: patients who received mechanical circulatory support by veno-arterial extracorporeal membrane

Адресс для корреспонденции:

Роман Александрович Корнелюк
E-mail: kornra@kemcardio.ru

Correspondence to:

Roman A. Kornelyuk
E-mail: kornra@kemcardio.ru

oxygenation (ECMO) (Group 1, $n=29$) during high-risk percutaneous coronary intervention, and Group 2 patients who received mechanical circulatory support by intra-aortic balloon pump (IABP) during high-risk percutaneous coronary intervention (Group 2, $n=22$). The dynamics of instrumental parameters and laboratory markers of organ damage were evaluated by electrocardiography, echocardiography, determining troponin I, creatine phosphokinases and creatinine levels, NGAL, venous blood saturation to compare the organoprotective properties of mechanical circulation support in the intra- and postoperative period.

Results. The following values of the parameters were found the next day after the intervention: troponin I — 0.18 (0.1; 2.3) ng/ml in the ECMO group and 1.64 (0.92; 2.36) ng/ml in the IABP group ($P=0.045$); serum NGAL — 139.4 (88.1; 166.7) ng/ml in the ECMO group and 212.3 (102; 279) in the IABP group ($P=0.027$); renal dysfunction (stages R, I, F according to RIFLE) — 2 (6.8%) observations in the ECMO group and 7 (31.8%) in the IABP group ($P=0.021$); multiple organ failure (2 or more points according to SOFA) — 3 (10.3%) cases in the ECMO group and 12 (54.5%) in the IABP group ($P=0.001$).

Conclusion. Veno-arterial ECMO in comparison with IABP has a more pronounced organoprotective effect by achieving better hemodynamic stability, which, in turn, prevents hypoxia and the subsequent development of organ dysfunction. In addition, in conditions of veno-arterial ECMO, better completeness and quality of revascularization is ensured, and hospital mortality is also reduced.

Keywords: organoprotection, percutaneous coronary intervention, extracorporeal membrane oxygenation, intra-aortic balloon pump, acute coronary syndrome

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-16-26

Введение

Чрескожное коронарное вмешательство высокого риска (ЧКВ ВР) — это собирательный термин, объединяющий под собой целую группу факторов, наличие или сочетание которых определяют высокий риск технических и гемодинамических осложнений чрескожной реваскуляризации. Одним из ведущих критериев высокого риска является многосудистое поражение коронарных артерий (КА) [1, 2]. При этом оптимальная тактика реваскуляризации является предметом дискуссии, и при многосудистом поражении КА предпочтение отдается операции коронарного шунтирования [3]. Однако существуют клинические ситуации, когда в операции коронарного шунтирования может быть отказано на основании высокого риска по шкале STS или EuroScore II. При этом ведущими критериями, определяющими риск, являются острый коронарный синдром (ОКС), низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), коморбидный фон, ожирение, высокий риск геморрагических осложнений на фоне двойной антиагрегантной терапии [4, 5]. Консервативная тактика в случае отказа от реваскуляризации при ОКС сопровождается высокой (28%) госпитальной летальностью.

Таким образом, ЧКВ, выполняемое по жизненным показаниям, несет высокий риск осложнений, в первую очередь — гемодинамических, что, в свою очередь, влечет за собой нарушение доставки кислорода органам. Гипоксия является одним из ключевых механизмов развития критических состояний и полиорганной недостаточности (ПОН) [6]. В связи с этим применение устройств механической поддержки кровообращения (МПК) во время ЧКВ ВР является патогенетически обоснованным.

Introduction

High-risk (HR) percutaneous coronary intervention (PCI) is an umbrella term that combines a whole group of factors, the presence or combination of which determine the high risk of technical and hemodynamic complications of percutaneous revascularization. One of the leading criteria for high risk is multivessel coronary artery disease (CAD) [1, 2]. In this instance, the optimal tactics of revascularization is a matter of discussion, and in case of CAD, coronary bypass surgery is preferable [3]. However, there are clinical situations where coronary bypass surgery may be denied on the basis of high risk on the STS or EuroScore II scales. At the same time, the leading risk criteria include an acute coronary syndrome (ACS), low ejection fraction of the left ventricle (LVEF), comorbid background, obesity, and a high risk of hemorrhagic complications with double antiplatelet therapy [4, 5]. In case of refusal of revascularization during ACS, conservative tactics is employed accompanied by high (28%) hospital mortality. Thus, PCI for vital indications carries a high risk of complications, primarily in hemodynamics, which entails a alteration of oxygen delivery to organs. Hypoxia is one of the key mechanisms for the development of critical conditions and multiple organ failure (MOF) [6]. In this regard, the use of mechanical circulatory support devices (MCS) during HR PCI is pathogenetically significant. Among the existing MCS methods, the most common and studied are IABP, veno-arterial (VA) extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), Impella (Abiomed Inc, Denver, Massachusetts), TandemHeart (CardiacAssist, Inc., Pittsburgh, PA). Each of these methods has its advantages and disadvantages. For example, TandemHeart, having a sufficiently high pump delivery rate, provides only one-ventricular support and requires sufficient experience of atrioseptostomy during device installa-

Среди существующих методов МПК наиболее распространенными и изученными являются внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО), Impella (Abiomed Inc, Денвер, Массачусетс), TandemHeart (CardiacAssist, Inc., Питтсбург, Пенсильвания). Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Так, например, TandemHeart, имея достаточно высокую производительность насоса, оказывает лишь одножелудочковую поддержку и требует достаточного опыта аtriосептостомии при установке устройства. Impella также имеет хорошую производительность, однако при необходимости двухжелудочковой поддержки требуется имплантация двух устройств, что создает существенные ограничения ввиду крайне высокой стоимости устройства.

ВАБК на протяжении нескольких десятков лет была «золотым стандартом» МПК при кардиогенном шоке на фоне ишемической болезни сердца, однако оценка уровня доказательности эффективности метода продолжает снижаться в новых редакциях клинических рекомендаций.

ВА ЭКМО помимо высокой производительности и двухжелудочковой поддержки имеет возможность обеспечения экстракорпорального газообмена, но при всем при этом ЭКМО — самая инвазивная методика среди МПК, что может быть связано с большей частотой осложнений [7]. Вместе с тем, степень органного повреждения в условиях того или иного вида МПК при ЧКВ ВР является малоизученной темой ввиду выраженной «узости» этой категории пациентов. В подавляющем числе случаев представленных работы по теме ЧКВ ВР преследуют цель — изучение качества реваскуляризации, ее влияния на отдаленные исходы. Однако, ближайший послеоперационный период, требующий интенсивной терапии, зачастую выпадает из поля зрения исследователей.

Цель исследования — оценить органопротективные эффекты вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации и внутриаортальной баллонной контрпульсации во время чрескожного коронарного вмешательства высокого риска при остром коронарном синдроме.

Материал и методы

Наблюдательное ретро-проспективное исследование провели в период 2015–2019 гг. на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово. В исследование включили 51 пациента, которые подверглись ЧКВ ВР при ОКС. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Impella also has good pump delivery rate, but given the necessity of two-ventricular support, implantation of two devices is required. The latter significantly restricts its use due to the high cost of the device. For several decades, mechanical circulatory support by intra-aortic balloon pump (IABP) was the standard of MCS for cardiogenic shock in a coronary heart disease; however, the effectiveness of the method continues to decline in new versions of clinical recommendations. In addition to high productivity and two-ventricular support, VA ECMO has the ability to provide extracorporeal gas exchange, but ECMO is the most invasive technique among MCS which may be associated with a higher frequency of complications [7]. At the same time, the degree of organ damage under the conditions of a particular type of MCS for PCI is a poorly studied subject because this category of patients is limited. In most cases, the papers presented in the topic of HR PCI, pursue the goal of studying the quality of revascularization and its effect on long-term outcomes. However, the immediate postoperative period requiring intensive care often falls outside the field of view of researchers. The aim of the study was to evaluate the organoprotective effects of VA ECMO and IABP during high-risk percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome.

Materials and Methods

An observational retro-prospective study was conducted during the period 2015–2019 on the premises of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases of Kemerovo. The study included 51 patients who underwent HR PCI with ACS. The study was approved by the local ethics committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

The inclusion criteria were a combination of two or more of the following symptoms: ACS or myocardial infarction, severity of CAD according to Syntax Score ≥ 23 , LVEF $\leq 45\%$, contraindications for emergency coronary bypass surgery. These criteria are consistent with HR PCI criteria approved by the international clinical expert consensus led by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) in 2015 [2]. Hemodynamically significant rhythm disturbances, systolic blood pressure < 90 mmHg, any acute organ dysfunction, or 2 and more points by the SOFA organ dysfunction scale, clinical death before the intervention were the exclusion criteria.

Patients required mechanical circulatory support were divided into two groups: Group 1 (ECMO group) — patients who had the support of VA ECMO during HR PCI ($n=29$), and Group 2 (IABP group) — patients who were supported by IABP during intervention ($n=22$).

According to the inclusion criteria, 51 patients were selected, among which there were 33 men (64.7%) and 18 women (35.3%). The median age of the patients in the entire population was 64.5 (57.5; 74). The ECMO group included 29 patients, the IABP group — 22 patients. According to the main clinical and demographic parameters, such as age, comorbid background, obesity, severity and nature of CAD, myocardial contractility, the

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика пациентов.
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients.

Parameters	Values of parameters in groups		P
	ECMO, n=29	IABP, n=22	
Age	64 (57; 74)	66 (58,5; 78)	0.91
Male gender, %	68,9	59	0.46
Body mass index	31 (28; 36)	27.5 (25; 32)	0.09
Diabetes	8 (27,5%)	5 (22,7%)	0.58
A history of myocardial infarction	13 (44,8%)	14 (63,6%)	0.18
Stroke anamnesis	5 (17,2%)	4 (18,1%)	0.97
A history of chronic obstructive pulmonary disease	4 (13,8%)	2 (9%)	0.54
A history of chronic renal failure	8 (27,5%)	6 (27,2%)	0.98
LVEF, %	45 (31; 59)	38.5 (34; 50)	0.71
LVEF < 35%	4 (13,8%)	6 (27,2%)	0.23
EuroSCORE II	2.81 (1,66; 4,62)	2.4 (0,79; 3,62)	0.65
LMCA stenosis > 50%	16 (55,1%)	11 (50%)	0.71
SYNTAX Score	28 (26; 35)	31.5 (27; 32)	0.63

Note. For tab. 1 and 2. PCI — percutaneous coronary intervention; ECMO — extracorporeal membrane oxygenation; IABP — intra-aortic balloon pump; LVEF — left ventricular ejection fraction; EuroSCORE — European system for cardiac operative risk evaluation; LMCA — left main coronary artery; SYNTAX Score — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery. Significance of intergroup differences was recognized at $P < 0.05$.

Примечание. Для табл. 1, 2: Parameters — параметры; values of ... in groups — значения ... в группах; ECMO — экстракорпоральная мембранная оксигенация; IABP — внутриаортальная баллонная контрпульсация; age — возраст; male gender — мужской пол; body mass index — индекс массы тела; diabetes — диабет; a history of myocardial infarction — инфаркт миокарда в анамнезе; stroke anamnesis — инсульт в анамнезе; a history of chronic obstructive pulmonary disease — хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе; a history of chronic renal failure — хроническая болезнь почек; LVEF — фракция изгнания левого желудочка; LVEF < 35% — фракция изгнания левого желудочка < 35%; EuroSCORE II — европейская шкала оценки риска при кардиохирургических вмешательствах; LMCA stenosis > 50% — стеноз ствола левой коронарной артерии > 50%; SYNTAX Score — шкала оценки тяжести поражения коронарного русла. Significance of intergroup differences — достоверность межгрупповых различий признавали при $p < 0,05$.

Критериями включения в исследование было сочетание двух и более из нижеперечисленных признаков: ОКС или инфаркт миокарда, тяжесть поражения коронарных артерий по Syntax Score ≥ 23 , ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, противопоказания к экстренной операции коронарного шунтирования. Эти критерии согласуются с критериями ЧКВ ВР, утвержденными международным клиническим экспертным консенсусом во главе с Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) в 2015 году [2]. Критерии исключения были следующие: гемодинамически значимые нарушения ритма, систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., любая острая органная дисфункция, либо же наличие ≥ 2 баллов по шкале органной дисфункции SOFA, клиническая смерть до начала интервенции.

Исследуемых пациентов разделили на две группы. Группа 1 (ЧКВ+ЭКМО) — пациенты, которым во время ЧКВ ВР оказывали механическую поддержку кровообращения в виде ВА ЭКМО ($n=29$). Группа 2 (ЧКВ+ВАБК) — пациенты, которым во время ЧКВ ВР оказывали механическую поддержку кровообращения в виде ВАБК ($n=22$).

Согласно критериям включения в исследование отобрали 51 пациента, из них 33 мужчин (64,7%) и 18 женщин (35,3%). Медиана возраста пациентов всей генеральной совокупности составила 64,5 (57,5; 74). В группу ЧКВ+ЭКМО вошли 29 пациентов, в группу ЧКВ+ВАБК — 22 пациента. По основным клинико-демографическим параметрам, таким как возраст, коморбидный фон, ожирение, тяжесть и характер поражения коронарных артерий, сократительная способность миокарда, представленные группы не имели статистически значимых различий (табл. 1). Все пациенты имели многососудистое поражение КА

presented groups did not have statistically significant differences (table 1). All patients had a multivessel CAD with an initial score of Syntax Score ≥ 23 : stenosis of two or more large epicardial arteries and/or their branches with a diameter at least 2.5 mm and a degree of stenosis of at least 70% and/or stenosis of the left main coronary artery (LMCA) not less than 50%.

In the ECMO group, in 21 (72.4%) patients, cannulation was performed through open surgical access in the femoral artery and femoral vein, in the remaining 8 cases (27.6%) — using the puncture method with the help of endovascular stapling device Prostar XL (Abbott, USA). In 28 cases (96.6%), arterial cannulation was performed through the common femoral artery, and in one case (3.4%) — through the right subclavian artery, due to severe atherosclerosis of the iliofemoral arterial segment. In all cases venous cannulation was performed through the left common femoral vein. The cannulas were positioned under fluoroscopy so that the end of the venous cannula was set at the level of the right atrium, and the end of the arterial cannula was in the aortic bifurcation. 15–17 Fr cannulas were used for arterial cannulation, 21–23 Fr. — for venous cannulation. ECMO flow rate was controlled for a perfusion index of 2.0–2.5 l/min/m². Anticoagulation was supported by bolus administration of unfractionated heparin to maintain a target activated blood coagulation time of 200–250 seconds.

In the IABP group, a balloon device of 8 Fr 30 or 40 cm³ - depending on anthropometry and the balloon device manufacturer's recommendations — was installed by puncture using the Seldinger technique through the common femoral artery. In all cases IABP synchronization was performed automatically through the tensiometric port of the balloon device in the aorta in relation to heart rate of 1:1. Anticoagulation was supported by

с исходным баллом по Syntax Score ≥ 23 : стенозы двух и более крупных эпикардиальных артерий и/или их ветвей диаметром не менее 2,5 мм со степенью стеноза не менее 70% и/или стеноз ствола левой КА (СтЛКА) не менее 50%.

В группе ЧКВ+ЭКМО у 21 (72,4%) пациента канюляцию выполняли через открытый хирургический доступ в области бедренной артерии и бедренной вены, в остальных 8 случаях (27,6%) — пункционным способом с использованием эндоваскулярного сшивающего устройства Prostar XL (Abbott, США). В 28 случаях (96,6%) артериальную канюляцию выполняли через общую бедренную артерию, и в одном случае (3,4%) через правую подключичную артерию, ввиду выраженного атеросклероза илеофemorального артериального сегмента. Венозную канюляцию во всех случаях выполняли через общую бедренную вену. Канюли позиционировали в условиях рентгеноскопии так, чтобы конец венозной канюли был на уровне правого предсердия, а конец артериальной — на уровне бифуркации аорты. Для артериальной канюляции использовали канюли 15–17 Fr, для венозной — 21–23 Fr. Объемная скорость перфузии ЭКМО варьировалась в пределах 70–100% от расчетной для обеспечения перфузионного индекса — 2,0–2,5 л/мин/м². Антикоагуляцию поддерживали болюсным введением нефракционированного гепарина для поддержания целевого активированного времени свертывания крови 200–250 секунд.

В группе ЧКВ+ВАБК баллонное устройство (8 Fr, 30 или 40 см³), в зависимости от антропометрии и рекомендаций производителя баллонного устройства, устанавливали пункционно по методике Селдингера через общую бедренную артерию. Синхронизация ВАБК во всех случаях выполняли в автоматическом режиме через тензиометрический порт баллонного устройства в аорте в соотношении с частотой сердечных сокращений 1:1. Антикоагуляцию поддерживали болюсным введением нефракционированного гепарина для поддержания целевого активированного времени свертывания крови 200–250 секунд.

Мониторинг центральной гемодинамики осуществляли путем прямой тензиометрии в лучевой артерии и посредством катетеризации легочной артерии катетером Сван-Ганца. Для сравнения органопротективных свойств МПК в интра- и послеоперационном периоде оценивали динамику инструментальных и лабораторных маркеров органного повреждения: электрокардиограммы, эхокардиограммы, содержания тропонина I, общей и MB фракции креатинфосфокиназы, креатинина, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), сатурации венозной крови (SvO₂). Кроме того, оценивали полноту и качество реваскуляризации по шкале Syntax. Степень выраженности органной дисфункции оценивали по шкалам SOFA (2 и более баллов), RIFLE (стадии R, I, F). Также оценивали частоту развития таких осложнений МПК как острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение кровообращения в нижних конечностях, почечная и печеночная дисфункция, гемолиз, а также геморрагические осложнения. Клинически значимой для кровотечения принималась степень 3a по шкале BARC.

bolus administration of unfractionated heparin to maintain a blood coagulation time of 200–250 seconds.

Monitoring of central hemodynamics was carried out by direct tensiometry in the radial artery and by catheterization of the pulmonary artery with a Swan-Ganz catheter. To compare the organoprotective properties of MCS in the intra- and postoperative period, the dynamics of instrumental and laboratory markers of organ damage were assessed: electrocardiography, echocardiography, troponin I level, creatine phosphokinase-MB, creatinine, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), venous blood saturation (SvO₂). In addition, the completeness and quality of revascularization was evaluated according to the SYNTAX score. The severity of organ dysfunction was evaluated according to the scales of SOFA (2 or more points), RIFLE (stages R, I, F). The incidence of such complications of MCS as an acute cerebrovascular accident, circulatory disorders in the lower extremities, renal and hepatic dysfunction, hemolysis, as well as hemorrhagic complications were also evaluated. The grade 3a on the BARC scale was taken as clinically significant for bleeding.

Statistical processing was performed using SPSS software. To verify the nature of the distribution of the trait, the Shapiro-Wilk test was used. Due to the fact that more than 80% of the signs were not repaired by the law of normal distribution, quantitative data were presented by the median with an interquartile intervals (Me (25%; 75%)). Qualitative data were indicated as percentages (%). For the intergroup comparison of quantitative data, the Mann-Whitney test was used; for comparing qualitative data, the Pearson Chi-square was employed. Significance of differences between groups was determined at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Comparative characteristics of the key research results are presented in table 2. The average duration of the endovascular intervention in the ECMO group was 100 (70; 150) minutes. The total ECMO support time was 225 (180; 240) minutes. There was arrhythmia of the type of ventricular fibrillation in the ECMO group in 1 case (3.4%), and there was a short-term transient depression of the ST segment by ECG in 7 (24.1%) cases that, in condition of MCS, was not accompanied with a significant violation of hemodynamics. Depression of the ST segment coincided with manipulations on LMCA. However, regressed myocardial ischemia was registered by ECG at the end of manipulations on LMCA. In all cases the ECMO procedure was discontinued immediately after PCI. Hemodynamic and cardiac rhythm stability without high doses of inotropic support, mean arterial pressure > 65 mmHg, cardiac index > 2.2 – 2.5 l/min/m² during flow rate of 0.8–1 l/min for 15–20 minutes were the criteria for weaning from ECMO.

The average duration of the endovascular intervention in the IABP group was 44 (28; 87) minutes. The total IABP time support was 538 (179; 1072) minutes. There were arrhythmias such as ventricular fibrillation or ventricular tachycardia, which

Таблица 2. Сравнение результатов исследований.
Table 2. Comparative characteristics of the research results.

Parameters	Values of parameters in groups		P
	ECMO, n=29	IABP, n=22	
Duration of the endovascular intervention, min	100 (70; 150)	44 (28; 87)	0.001
Duration MCS, min	225 (180; 240)	538 (179; 1072)	0.001
Life-risk arrhythmia during PCI	1 (3.4%)	2 (9%)	0.39
MCS stop in cath lab	29 (100%)	11 (50%)	0.001
SvO ₂ during of the endovascular intervention	67 (61; 74)	59 (51; 65)	0.04
High doses of inotropic support	2 (6.8%)	11 (50%)	0.001
LVEF, %	46 (33; 60)	39 (30; 49)	0.69
Troponin I, ng/ml	0.18 (0.1; 2.3)	1.64 (0.92; 2.36)	0.045
Creatine phosphokinase-MB, ME/l	46 (18; 137)	200 (33; 405)	0.04
Stages R, I, F by RIFLE score	2 (6.8%)	7 (31.8%)	0.021
Serum NGAL, ng/ml	139.4 (88.1; 166.7)	212.3 (102; 279)	0.027
Mechanical ventilation duration, hours	13.5 (2; 23)	48 (2; 96)	0.001
MOF (2 ≥ SOFA score)	3 (10.3%)	12 (54.5%)	0.001
SOFA score	3 (1; 4)	6 (3; 8)	0.02
Residual SYNTAX score	10 (2; 19)	18 (11; 24)	0.01
Bleeding, 3a BARC score	13 (44.8%)	4 (18.1%)	0.046
Hospital lethality	1 (3.4%)	5 (22.7%)	0.034

Note. MCS — mechanical circulatory support; SvO₂ — venous oxygen saturation; NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin; MOF — multiple organ failure; NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin; SOFA — sequential organ failure assessment score; BARC — bleeding academic research consortium score. Significance of intergroup differences was recognized at $P < 0.05$.

Примечание. Duration of the endovascular intervention — продолжительность основного эндоваскулярного этапа, минут; duration MCS — продолжительность механической поддержки кровообращения; life-risk arrhythmia during PCI — жизнеугрожающие нарушения ритма во время чрескожного коронарного вмешательства; MCS stop in cath lab — окончание механической поддержки кровообращения в рентгеноперационной; SvO₂ during of the endovascular intervention — сатурация венозной крови во время основного эндоваскулярного этапа; high doses of inotropic support — высокие дозы инотропной поддержки; troponin I, ng/ml — тропонин I, нг/мл; creatine phosphokinase-MB, ME/l — креатинфосфокиназа-MB, МЕ/л; Stages R, I, F by RIFLE score — стадии R, I, F по шкале RIFLE; serum NGAL, ng/ml — сывороточный липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, нг/мл; mechanical ventilation duration, hours — продолжительность механической вентиляции легких, часы; MOF (2 ≥ SOFA score) — полиорганная недостаточность (2 ≥ баллов по шкале SOFA); SOFA score — шкала оценки выраженности органной дисфункции; residual SYNTAX score — остаточный балл по шкале SYNTAX; bleeding, 3a BARC score — кровотечение 3a стадии по шкале BARC; hospital mortality — госпитальная летальность. Significance of intergroup differences — достоверность межгрупповых различий признавали при $p < 0.05$.

Статистическую обработку выполнили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Для проверки характера распределения признака использовали критерий Шапиро–Уилка. Ввиду того, что более 80% признаков не починались закону нормального распределения количественные данные представили медианой с интерквартильным интервалом (Me (25%; 75%)). Качественные данные указали в виде процентов (%). Для межгруппового сравнения количественных данных использовали критерий Манна–Уитни, для сравнения качественных данных — Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимым считали значение $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительную характеристику ключевых результатов исследования представили в таблице 2. Средняя длительность основного эндоваскулярного этапа в группе ЧКВ+ЭКМО составила 100 (70; 150) минут. Общее время ЭКМО поддержки составило 225 (180; 240) минут. В группе ЧКВ+ЭКМО во время выполнения основного эндоваскулярного этапа в 1 случае (3,4%) отмечали нарушения ритма по типу фибрилляции желудочков, а также в 7 (24,1%) случаях отмечали кратковременную проходящую

required immediate defibrillation, and was also accompanied with a violation of systemic hemodynamics in 2 cases (9%) during the procedure. IABP support continued in the intensive care unit in 11 (50%) patients; in other cases, support was discontinued after PCI immediately in the cath lab. Hemodynamic and cardiac rhythm stability without high doses of inotropic support, mean arterial pressure >65 mmHg, cardiac index >2.2–2.5 l/min/m² against a background of decrease in IABP support to 1:2 and 1:4 were criteria for weaning from IABP.

The need for inotropic support in ECMO group was observed in 17 (58.6%) patients with a duration of 12 (3; 17) hours, while in the IABP group — in 12 (54.5%) with a duration of 22 (13; 39) hours ($P=0.001$). High doses of inotropic support (adrenaline >0.1 µg/kg/min, dobutamine >10 µg/kg/min) were observed in 2 (6.8%) patients in the ECMO group, and 11 patients in the IABP group (50%) ($P=0.001$). Inotropic support in the PCI + IABP group required a combination with vasopressor support with norepinephrine in 2 (6.8%) cases. There were no statistically significant differences between the groups. When comparing LVEF the next day after the intervention and the values were

депрессию сегмента ST по ЭКГ, что на фоне МПК не сопровождалось значимым нарушением гемодинамики. Депрессия сегмента ST совпадала с манипуляциями на СтЛКА, однако при прекращении манипуляций на последнем наступал регресс ишемии миокарда по данным ЭКГ. Во всех случаях процедуру ЭКМО прекращали непосредственно после ЧКВ в рентгеноперационной. Критериями отлучения от ЭКМО были: стабильность гемодинамики и сердечного ритма с использованием или без использования терапевтических доз инотропной поддержки, среднее артериальное давление >65 мм рт. ст., сердечный индекс $>2,2-2,5$ л/мин/м² на фоне объемной скорости перфузии 0,8–1 л/мин в течение 15–20 минут.

Средняя длительность основного этапа в группе ЧКВ+ВАБК составила 44 (28; 87) минуты. Общее время поддержки ВАБК составило 538 (179; 1072) минут. Во время процедуры в 2 случаях (9%) отмечали нарушения ритма по типу фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии, что требовало немедленной электроимпульсной терапии, а также сопровождалось нарушением системной гемодинамики. У 11 (50%) пациентов поддержку ВАБК продолжали в отделении интенсивной терапии, в остальных случаях поддержку прекращали после ЧКВ непосредственно в рентгеноперационной. Критериями отлучения от ВАБК были: стабильность гемодинамики и сердечного ритма с использованием или без использования минимальных терапевтических доз инотропной поддержки, среднее артериальное давление >65 мм рт. ст., сердечный индекс $>2,2-2,5$ л/мин/м² на фоне уменьшения поддержки ВАБК до 1:2 и 1:4.

Потребность в инотропной поддержке в группе ЧКВ+ЭКМО наблюдали у 17 (58,6%) пациентов с продолжительностью 12 (3; 17) часов, тогда как в группе ЧКВ+ВАБК — у 12 (54,5%) с продолжительностью 22 (13; 39) часов ($p=0,001$). Выход из терапевтического диапазона инотропной поддержки (адреналин $>0,1$ мкг/кг/мин, добутамин >10 мкг/кг/мин) в группе ЧКВ+ЭКМО наблюдали у 2 (6,8%) пациентов, в группе ЧКВ+ВАБК — у 11 (50%) пациентов ($p=0,001$), причем инотропная поддержка в группе ЧКВ+ВАБК в 2 (6,8%) случаях требовала комбинации с вазопрессорной поддержкой норадреналином. При сравнении ФВ ЛЖ на следующие сутки после вмешательства не отмечали статистически значимых отличий между исследуемыми группами: значения составили 46 (33; 60) и 39% (30; 49) в группах ЧКВ+ЭКМО и ЧКВ+ВАБК, соответственно ($p=0,69$).

С позиций обеспечения стабильной гемодинамики во время и после ЧКВ, ЭКМО показала себя как лучший метод МПК. Известно,

46 (33; 60) и 39% (30; 49) в the ECMO and IABP groups respectively ($P=0,69$).

From the standpoint of ensuring stable hemodynamics during and after PCI, ECMO showed itself to be the best method of MCS. It is known that with the development of severe hemodynamic disturbances up to cardiogenic shock during PCI, the VA ECMO is a more effective MCS method [8]. The frequency of life-risk arrhythmia during the main stage of PCI was not statistically different between the groups. Nevertheless, the development of such arrhythmias in ECMO conditions was not accompanied by a deterioration in systemic hemodynamics, while in IABP conditions, on the contrary, there was a cardiac arrest and immediate electrical pulse therapy aimed at restoring the effective heart rhythm was required. Also, one of the key criteria for excommunication from MCS was the presence of a satisfactory cardiac index value in the range of 2.2–2.5 l/min/m² without high doses of inotropic support. In conditions of IABP, the use of inotropic support was statistically significantly more often required, moreover, in maximum therapeutic doses, or in combination with norepinephrine. At the same time, weaning from IABP occurred in 50% in the operating room; in other cases, MCS prolongation was required, which indicates more pronounced manifestations of heart failure syndrome in this group, despite statistically insignificant differences in LVEF after a day between the study groups. This is also confirmed by the SvO₂ data, which statistically significantly differed between the groups directly during PCI. In the ECMO group, the median SvO₂ was higher, which indicates the best oxygen delivery with this MCS method. However, we did not observe statistically significant differences in this indicator in the post-operative period.

The level of troponin I the day after PCI in the ECMO group was 0.18 (0.1; 2.3) ng/ml, in the IABP group — 1.64 (0.92; 2.36) ng/ml ($P=0.045$). The level of creatine phosphokinase-MB the next day after PCI in the ECMO group was 46 (18; 137) IU/l, in the IABP group — 200 (33; 405) IU/l ($P=0.04$). Thus, statistically significant differences in the levels of these markers of myocardial damage between the studied groups also indicate a high degree of transferred myocardial ischemia during the procedure under conditions of IABP.

Renal failure (RF) was observed in the ECMO group in 2 (6.8%) patients, in the IABP group — in 7 (31.8%) patients ($P=0.021$). Moreover, stage R was observed in 2 (6.8%) cases in the ECMO group and in 5 (22.7%) cases in the IABP group ($P=0.1$); stage I was observed in 0 (0%) cases in the ECMO group and in 1 (4.5%) case in the IABP group ($P=0.247$); Stage F was observed in 0 (0%) cases in the ECMO group and in 1 (4.5%) case in the IABP group ($P=0.247$). The NGAL level the day after PCI in the

что при развитии тяжелых гемодинамических нарушений вплоть до кардиогенного шока во время ЧКВ более эффективным методом МПК является ВА ЭКМО [8]. Частота жизнеугрожающих нарушений ритма во время основного этапа ЧКВ статистически не отличалась между группами. Тем не менее развитие таких аритмий в условиях ЭКМО не сопровождалось ухудшением системной гемодинамики, тогда как в условиях ВАБК, напротив, отмечали остановку кровообращения, что потребовало немедленной электроимпульсной терапии, направленной на восстановление эффективного ритма сердца. Также одним из ключевых критериев отлучения от МПК было наличие удовлетворительного значения СИ (в пределах 2,2–2,5 л/мин/м²) без превышения терапевтического диапазона инотропных препаратов. В условиях ВАБК статистически значимо чаще требовалось использование инотропных препаратов, причем в максимально терапевтических дозах, либо в комбинации с норадреналином. Вместе с тем отлучение от ВАБК происходило в 50% случаев в операционной, в остальных случаях требовалась пролонгация МПК, что указывает на более выраженные проявления синдрома сердечной недостаточности в этой группе, несмотря на статистически незначимые отличия ФВ ЛЖ в исследуемых группах спустя сутки после ЧКВ. Это подтверждается и данными SvO₂, которые статистически значимо различались между группами непосредственно во время ЧКВ ВР. В группе ЧКВ+ЭКМО медиана SvO₂ была выше, что указывает на лучшую доставку кислорода при данном методе МПК. Вместе с тем, не наблюдали статистически значимых отличий этого показателя в послеоперационном периоде.

Содержание тропонина I на следующие сутки после ЧКВ в группе ЧКВ+ЭКМО составило 0,18 (0,1; 2,3) нг/мл, в группе ЧКВ+ВАБК — 1,64 (0,92; 2,36) нг/мл ($p=0,045$). Содержание КФК МВ на следующие сутки после ЧКВ в группе ЧКВ+ЭКМО составило 46 (18; 137) ЕД/л, в группе ЧКВ+ВАБК — 200 (33; 405) ЕД/л ($p=0,04$). Таким образом, статистически значимые различия содержания этих маркеров повреждения миокарда между исследуемыми группами также указывают на большую степень перенесенной ишемии миокарда во время процедуры в условиях ВАБК.

Почечная дисфункция (ПД) по шкале RIFLE отмечали в группе ЧКВ+ЭКМО у 2 (6,8%) пациентов, в группе ЧКВ+ВАБК у 7 (31,8%) пациентов ($p=0,021$). Причем стадию R наблюдали в 2 (6,8%) случаях в группе ЧКВ+ЭКМО и в 5 (22,7%) случаях в группе ЧКВ+ВАБК ($p=0,1$); стадию I наблюдали в 0 (0%) случаях в группе ЧКВ+ЭКМО и в 1 (4,5%) случае в группе

IABP group was 139.4 (88.1; 166.7) ng/ml, in the IABP group — 212.3 (102; 279) ($P=0.027$). RF, assessed on the RIFLE scale, was observed more often in the IABP group. When assessing the incidence of RF separately for each stage, no significant differences were found. Serum NGAL confirms a lower degree of kidney damage in the ECMO group. There are some studies where the incidence of acute renal failure during percutaneous revascularization of LMCA and coronary artery bypass grafting in patients with existing chronic renal failure were compared, and it was shown that RF developed less frequently in PCI [9]. There is no information, which MCS-based methods were used for those interventions. It is known that the development of RF in ACS significantly increases the risk of death [10]. The study of RF as a complication of IABP, preceding the operation of coronary bypass surgery, does not show a reliable connection between these phenomena [11], but, in turn, does not show comparative data with revascularization in the form of PCI, in which IABP is used much more often. IABP is known to improve renal blood flow [12], but the correct anatomical comparability of the balloon and aorta is extremely important since this mismatch entails renal complications [13]. F. Papalardo et al. showed that with the development of cardiogenic shock, IABP does not protect against RF, and with its development the risk of death significantly increases [14]. Studies on the development of RF with using ECMO show a high incidence of this complication, but the fact that the etiology of RF is associated with the primary disease and impaired oxygen delivery to the kidneys rather than with the use of ECMO is always stipulated. ECMO in this situation is just one of the intensive care methods that supports global perfusion and provides oxygen transport to all organs [15]. Thus, the development of RF in ACS has been investigated only in severe patients, while this issue has not been studied in initially hemodynamically stable patients. However, the results of this study showed that with HR PCI, the use of IABP was most commonly associated with the development of renal dysfunction compared to ECMO.

MOF was observed in 3 (10.3%) cases in the PCI + ECMO group and in 12 (54.5%) cases in the IABP group ($P=0.001$). The median score in the ECMO group was 3 (1; 4) points, while in the IABP group it was 6 (3; 8) points ($P=0.02$) by SOFA score. Thus, we observed not only a more frequent development of MOF in the IABP group, but also a greater degree of severity of MOF.

The duration of the endovascular intervention of PCI was higher in the group using ECMO. This was due to the fact that, because of MCS specificity and better hemodynamic stability, the operator had more opportunities for the most complete revascularization that evidenced by significant dif-

ЧКВ+ВАБК ($p=0,247$); стадию F — в 0 (0%) случаях в группе ЧКВ+ЭКМО и в 1 (4,5%) случае в группе ЧКВ+ВАБК ($p=0,247$). Содержание NGAL на следующие сутки после ЧКВ в группе ЧКВ+ВАБК составил 139,4 (88,1; 166,7) нг/мл, в группе ЧКВ+ВАБК — 212,3 (102; 279) ($p=0,027$). Таким образом, мы наблюдали развитие ПД по шкале RIFLE чаще в группе ЧКВ+ВАБК. При оценке частоты развития ПД отдельно по каждой стадии достоверных различий не выявили. Значения содержания сывороточного NGAL подтверждает меньшую степень повреждения почек в группе ЧКВ+ЭКМО. Известны исследования, когда сравнивалась частота развития острой почечной недостаточности при чрескожной реваскуляризации Ст.ЛКА и операции коронарного шунтирования у пациентов с имеющейся хронической почечной недостаточностью, где показано, что ПД в условиях ЧКВ развивалась реже [9]. Вместе с тем, не представлено, какие методы МПК использовались при данных вмешательствах. Однако известно, что развитие ПД при ОКС существенно повышает риск смерти [10]. Исследование ПД как осложнения ВАБК, предшествующего операции коронарного шунтирования, не показывает достоверной связи между этими явлениями [11], но, в свою очередь, и не отражает сравнительных данных с реваскуляризацией в виде ЧКВ, при котором ВАБК применяется значительно чаще. Известно, что ВАБК улучшает почечный кровоток [12], однако крайне важной является правильная анатомическая сопоставимость баллона и аорты, так как это несоответствие влечет за собой почечные осложнения [13]. F. Rappalardo и соавторы показали, что при развитии кардиогенного шока ВАБК не защищает от ПД, а при ее развитии значительно возрастает риск летального исхода [14]. Исследования по развитию ПД при использовании ЭКМО показывают высокую частоту этого осложнения, но всегда оговаривается тот факт, что этиология ПД связана с первичным заболеванием и нарушением доставки кислорода к почкам, а не с использованием ЭКМО. И ЭКМО в этой ситуации является именно одним из методов интенсивной терапии, который поддерживает глобальную перфузию и обеспечивает транспорт кислорода ко всем органам [15]. Таким образом, развитие ПД при ОКС является изученной темой только у пациентов в критическом состоянии, тогда как этот вопрос у исходно гемодинамически стабильных пациентов не изучался. Результаты данного исследования показали, что при ЧКВ ВР использование ВАБК чаще ассоциируется с развитием почечной дисфункции по сравнению с ЭКМО.

ПОН, как событие наблюдали в 3 (10,3%) случаях в группе ЧКВ+ЭКМО и в 12 (54,5%) случаях в группе ЧКВ+ВАБК ($p=0,001$). При оценке

различий в остаточном SYNTAX score между исследуемыми группами. Остаточный SYNTAX score в группе ЭКМО составил 10 (2; 19) баллов, а в группе ВАБК достиг 18 (11; 24) баллов ($P=0.01$). Также, эндоваскулярные хирурги субъективно отметили лучший комфорт при выполнении PCI в условиях ЭКМО.

Среди всех пациентов, мы не отметили никаких осложнений, кроме геморрагического. BARC кровотечение 3a или более было отмечено у 13 (44,8%) пациентов в группе ЭКМО и у 4 (18,1%) пациентов в группе ВАБК ($P=0.046$). Несмотря на очевидно лучшие гемодинамические эффекты и минимизацию повреждения органов при использовании ЭКМО, существует высокая частота геморрагических осложнений в группе использования этого типа MCS. Это, в свою очередь, может снизить эффективность метода, так как для лечения этих осложнений может потребоваться переливание крови, что само по себе является фактором развития MOF. Высокая частота кровотечений, скорее всего, связана с большей инвазивностью метода, а также с относительно небольшим опытом команды, так как частота геморрагических осложнений снизилась. Полученные данные согласуются с мировым опытом, который также отмечает, что более частое и рутинное использование ЭКМО снижает потенциальное количество осложнений [16].

В итоге, госпитальная смертность, которая была значительно ниже и отмечена в 1 (3,4%) случае в группе ЭКМО по сравнению с 5 (22,7%) случаями в группе ВАБК ($P=0.035$). Рандомизированное исследование SHOCK 2 не показало снижения смертности при использовании ВАБК у пациентов с кардиогенным шоком [17], в то время как ЭКМО согласно другим нерандомизированным исследованиям ассоциировалась с улучшением выживаемости [16]. Ограничением этих исследований является то, что изначально гемодинамически стабильные пациенты не были изучены.

Conclusion

Сравнивая с ВАБК, вено-артериальную ЭКМО имеет более выраженное органопротективное действие, достигая лучшей гемодинамической стабильности, что, в свою очередь, предотвращает гипоксию и последующее развитие органной дисфункции, что подтверждено как клиническими, так и лабораторными маркерами. Кроме того, при использовании вено-артериальной ЭКМО, лучше обеспечены полнота и качество реваскуляризации, снижена смертность в госпитальном периоде.

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

по шкале органной дисфункции SOFA медиана баллов в группе ЧКВ+ЭКМО составила 3 (1; 4), тогда как в группе ЧКВ+ВАБК составила 6 (3; 8) ($p=0,02$). Таким образом, наблюдали не только более частое развитие ПОН в группе ЧКВ+ВАБК, но и большую степень выраженности ПОН.

Длительность основного эндоваскулярного этапа ЧКВ была выше в группе с использованием ЭКМО. Это связано с тем, что в условиях этого вида МПК при лучшей гемодинамической стабильности оператор имел больше возможностей для максимально полной реваскуляризации, что подтверждается достоверными отличиями в остаточном SYNTAX между исследуемыми группами. Остаточный SYNTAX в группе ЧКВ+ЭКМО составил 10 (2; 19) баллов, тогда как в группе ЧКВ+ВАБК составил 18 (11; 24) баллов ($p=0,01$). Рентгеноэндоваскулярные хирурги субъективно отмечали лучший комфорт при выполнении ЧКВ в условиях ЭКМО.

Каких-либо осложнений, кроме геморрагических, среди всех пациентов не отмечали. Кровотечение с оценкой 3а и более по шкале BARC наблюдали у 13 (44,8%) пациентов в группе ЧКВ+ЭКМО и у 4 (18,1%) пациентов в группе ЧКВ+ВАБК ($p=0,046$). Несмотря на очевидно лучшие гемодинамические эффекты и минимизацию органного повреждения при использовании ЭКМО, именно при применении этого вида МПК наблюдали большую частоту геморрагических осложнений. Это, в свою очередь, может дискредитировать методику, так как гемотрансфузии, которые могут потребоваться в связи с этими осложнениями, сами по себе являются предиктором развития ПОН. Большая частота кровотечений, по всей видимости, связана с большей инвазивностью этого метода МПК, а также с относительно небольшим опытом команды, по мере накопления которого частота геморрагических осложнений

уменьшалась. Полученные данные согласуются с общемировым опытом, который свидетельствует, что более частое и рутинное использование ЭКМО снижает потенциальное число осложнений [16].

Результатирующей вышеописанного является госпитальная летальность, которая была значительно ниже и отмечалась в 1 (3,4%) случае в группе ЧКВ+ЭКМО по сравнению с 5 (22,7%) случаями в группе ЧКВ+ВАБК ($p=0,035$). Рандомизированное контролируемое исследование SNOCK 2 не показало снижения летальности при применении ВАБК у пациентов с кардиогенным шоком [17], тогда как применение ЭКМО по данным других не рандомизированных исследований ассоциировано с улучшением выживаемости [16]. Ограничением этих исследований, опять же, является то, что исходно гемодинамически стабильные пациенты не обследовались.

Заключение

ВА ЭКМО по сравнению с ВАБК оказывает более выраженный органопротективный эффект путем достижения лучшей гемодинамической стабильности, что, в свою очередь, предупреждает развитие гипоксии и последующей органной дисфункции. Кроме того, в условиях ВА ЭКМО обеспечивается лучшее качество и полнота реваскуляризации, а также снижается госпитальная летальность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Myat A., Patel N., Tehrani S., Banning A.P., Redwood S.R., Bhatt D.L. Percutaneous Circulatory Assist Devices for High-Risk Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8 (2): 229–244. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.07.030
2. Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., Szeto W.Y., Burke J.A., Kapur N.K., Kern M., Garratt K.N., Goldstein J.A., Dimas V., Tu T.; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); Heart Failure Society of America (HFSA); Society of Thoracic Surgeons (STS); American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (19): e7–e26. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.036
3. Тарасов Р.С., Неворова Ю.Н., Ганюков В.И., Иванов С.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом коронарном атеросклерозе. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; (3): 52–58. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-52-58
4. Chalmers J., Pullan M., Fabri B., McShane J., Shaw M., Mediratta N., Poullis M. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43 (4): 688–694. DOI: 10.1093/ejcts/ezs406
5. Fukui T., Tabata M., Morita S., Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145 (6): 1577–1583, 1583.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.043
6. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988. — 288 с.
7. Корнелюк Р.А., Верещачин И.Е., Шукевич Д.Л., Ганюков В.И. Механическая поддержка кровообращения при чрескожном ко-

References

1. Myat A., Patel N., Tehrani S., Banning A.P., Redwood S.R., Bhatt D.L. Percutaneous Circulatory Assist Devices for High-Risk Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8 (2): 229–244. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.07.030
2. Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., Szeto W.Y., Burke J.A., Kapur N.K., Kern M., Garratt K.N., Goldstein J.A., Dimas V., Tu T.; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); Heart Failure Society of America (HFSA); Society of Thoracic Surgeons (STS); American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (19): e7–e26. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.036
3. Tarasov R.S., Neverova Yu.N., Ganyukov V.I., Ivanov S.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. The results of myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation in multivascular coronary atherosclerosis. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy.* 2016; (3): 52–58. [In Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-52-58
4. Chalmers J., Pullan M., Fabri B., McShane J., Shaw M., Mediratta N., Poullis M. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43 (4): 688–694. DOI: 10.1093/ejcts/ezs406
5. Fukui T., Tabata M., Morita S., Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145 (6): 1577–1583, 1583.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.043
6. Ryabov G.A. Hypoxia of Critical Conditions. M.: Meditsina, 1988. — 288. [In Russ.].
7. Kornelyuk R.A., Vereshchagin I.E., Shukevich D.L., Ganyukov V.I. Mechanical support of blood circulation during high-risk percutaneous

- ронарном вмешательстве высокого риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (4S): 54–65. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-54-65
8. Корнилов И.А., Гражданкин И.О., Редькин Д.А., Дерягин М.Н., Ефремов С.М., Ломиворотов В.В. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 54. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-54
 9. Giustino G., Mehran R., Serruys P.W., Serruys P.W., Sabik J.F. 3rd, Milojevic M., Simonton C.A., Puskas J.D., Kandzari D.E., Morice M.C., Taggart D.P., Gershlick A.H., G  n  reux P., Zhang Z., McAndrew T., Redfors B., Ragosta M. 3rd, Kron I.L., Dressler O., Leon M.B., Pocock S.J., Ben-Yehuda O., Kappetein A.P., Stone G.W. Left Main Revascularization With PCI or CABG in Patients With Chronic Kidney Disease: EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (7): 754–765. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.057
 10. Ismail M.D., Jalalonmuhali M., Azhari Z., Mariapun J., Lee Z.V., Zainal Abidin I., Wan Ahmad W.A., Zuhdi A.S.M.; NCVD-PCI investigators. Outcomes of STEMI patients with chronic kidney disease treated with percutaneous coronary intervention: the Malaysian National Cardiovascular Disease Database – Percutaneous Coronary Intervention (NCVD-PCI) registry data from 2007 to 2014. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18 (1): 184. DOI: 10.1186/s12872-018-0919-9.
 11. Muniraju G., Pandey S., Chakravarthy M., Krishnamoorthy J., Narayan S., Jawali V. Intra-aortic balloon pump use does not affect the renal function in patients undergoing off pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth*. 2011; 14 (3): 188–191. DOI: 10.4103/0971-9784.83996.S
 12. Sloth E., Sprog   P., Lindskov C., H  rlyck A., Solvig J., Jakobsen C. Intra-aortic balloon pumping increases renal blood flow in patients with low left ventricular ejection fraction. *Perfusion*. 2008 Jul; 23 (4): 223–226. DOI: 10.1177/0267659108100457
 13. Haralabos Parissis, Alan Soo, Bassel Al-Alao. Intra aortic balloon pump: literature review of risk factors related to complications of the intraaortic balloon pump. *J Cardiothorac Surg*. 2011; 6: 147. DOI: 10.1186/1749-8090-6-147
 14. Pappalardo F., Ajello S., Greco M., Celi  ska-Spodar M., De Bonis M., Zangrillo A., Montisci A. Contemporary applications of intra-aortic balloon counterpulsation for cardiogenic shock: a «real world» experience. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (4): 2125–2134. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.20
 15. Villa G., Katz N., Ronco C. Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Kidney. *Cardiorenal Med*. 2015; 6 (1): 50–60. DOI: 10.1159/000439444
 16. Atkinson T.M., Ohman E.M., O'Neill W.W., Rab T., Cigarroa J.E.; Interventional Scientific Council of the American College of Cardiology. A Practical Approach to Mechanical Circulatory Support in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Interventional Perspective. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9 (9): 871–883. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.02.046
 17. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., Ferenc M., Olbrich H.G., Hausleiter J., Richardt G., Hennersdorf M., Empen K., Fuernau G., Desch S., Eitel I., Hambrecht R., Fuhrmann J., B  hm M., Ebelt H., Schneider S., Schuler G., Werdan K.; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012; 367 (14): 1287–1296. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410
 - coronary intervention. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*. 2018; 7 (4S): 54–65. [In Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-54-65
 8. Kornilov I.A., Grazhdankin I.O., Redkin D.A., Deryagin M.N., Efremov S.M., Lomivorotov V.V. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2013; 9 (3): 54. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-54
 9. Giustino G., Mehran R., Serruys P.W., Serruys P.W., Sabik J.F. 3rd, Milojevic M., Simonton C.A., Puskas J.D., Kandzari D.E., Morice M.C., Taggart D.P., Gershlick A.H., G  n  reux P., Zhang Z., McAndrew T., Redfors B., Ragosta M. 3rd, Kron I.L., Dressler O., Leon M.B., Pocock S.J., Ben-Yehuda O., Kappetein A.P., Stone G.W. Left Main Revascularization With PCI or CABG in Patients With Chronic Kidney Disease: EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (7): 754–765. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.057
 10. Ismail M.D., Jalalonmuhali M., Azhari Z., Mariapun J., Lee Z.V., Zainal Abidin I., Wan Ahmad W.A., Zuhdi A.S.M.; NCVD-PCI investigators. Outcomes of STEMI patients with chronic kidney disease treated with percutaneous coronary intervention: the Malaysian National Cardiovascular Disease Database – Percutaneous Coronary Intervention (NCVD-PCI) registry data from 2007 to 2014. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18 (1): 184. DOI: 10.1186/s12872-018-0919-9.
 11. Muniraju G., Pandey S., Chakravarthy M., Krishnamoorthy J., Narayan S., Jawali V. Intra-aortic balloon pump use does not affect the renal function in patients undergoing off pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth*. 2011; 14 (3): 188–191. DOI: 10.4103/0971-9784.83996.S
 12. Sloth E., Sprog   P., Lindskov C., H  rlyck A., Solvig J., Jakobsen C. Intra-aortic balloon pumping increases renal blood flow in patients with low left ventricular ejection fraction. *Perfusion*. 2008 Jul; 23 (4): 223–226. DOI: 10.1177/0267659108100457
 13. Haralabos Parissis, Alan Soo, Bassel Al-Alao. Intra aortic balloon pump: literature review of risk factors related to complications of the intraaortic balloon pump. *J Cardiothorac Surg*. 2011; 6: 147. DOI: 10.1186/1749-8090-6-147
 14. Pappalardo F., Ajello S., Greco M., Celi  ska-Spodar M., De Bonis M., Zangrillo A., Montisci A. Contemporary applications of intra-aortic balloon counterpulsation for cardiogenic shock: a «real world» experience. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (4): 2125–2134. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.20
 15. Villa G., Katz N., Ronco C. Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Kidney. *Cardiorenal Med*. 2015; 6 (1): 50–60. DOI: 10.1159/000439444
 16. Atkinson T.M., Ohman E.M., O'Neill W.W., Rab T., Cigarroa J.E.; Interventional Scientific Council of the American College of Cardiology. A Practical Approach to Mechanical Circulatory Support in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Interventional Perspective. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9 (9): 871–883. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.02.046
 17. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., Ferenc M., Olbrich H.G., Hausleiter J., Richardt G., Hennersdorf M., Empen K., Fuernau G., Desch S., Eitel I., Hambrecht R., Fuhrmann J., B  hm M., Ebelt H., Schneider S., Schuler G., Werdan K.; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012; 367 (14): 1287–1296. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410

Поступила 29.09.19

Received 29.09.19

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке при-суждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Ане-стезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов дис-сертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*

Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы

А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин, А. А. Полупан, А. В. Ошоров, А. А. Потапов

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава России,
Россия, 125047, г. Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16

Coagulopathy in the Acute Phase of Traumatic Brain Injury

Anastasia I. Baranich, Aleksandr A. Sychev, Ivan A. Savin, Aleksandr A. Polupan,
Andrei V. Oshorov, Aleksandr A. Potapov

N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia,
16 Tverskaya-Yamskaya 4th Str., 125047 Moscow, Russia

Острая черепно-мозговая травма (ЧМТ) может сопровождаться развитием коагулопатии. При этом, в условиях риска развития или прогрессирования геморрагических проявлений в веществе головного мозга, нормальное функционирование гемостаза имеет критическое значение.

Цель исследования: определение частоты развития коагулопатии в остром периоде изолированной ЧМТ и выявление взаимосвязи вариантов нарушения гемостаза с тяжестью ЧМТ.

Материалы и методы. Проанализировали 323 истории болезни пациентов с ЧМТ, госпитализированных в ОРИТ Центра нейрохирургии с 2008 г. по 2016 г., из них в исследование включили 118 пациентов. Критерии включения: острая изолированная ЧМТ, госпитализация в первые 72 часа после травмы, молодой и средний возраст пациентов. При поступлении в стационар всех пациентов оценили по шкале комы Глазго (ШКГ) и разделили на две группы: 1 — тяжелая ЧМТ, 2 — ЧМТ умеренной и легкой степени тяжести. Всем пациентам провели исследования гемостаза (АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена, число тромбоцитов).

Результаты. У 63,6% пациентов с острой ЧМТ выявили признаки нарушения гемостаза, большинство из которых (55,1%) носили гипокоагуляционный характер и наблюдались в группе тяжелой ЧМТ (62,5%). Наиболее частыми признаками коагулопатии являлись снижение уровня ПТИ менее 70% и тромбоцитопения — менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Между развитием тромбоцитопении и неблагоприятным исходом (1–3 балла по Шкале Исходов Глазго (ШИГ)) выявили корреляционную взаимосвязь слабой силы ($r=0,276$; $p=0,002$).

Заключение. На этапе поступления в стационар коагулопатию диагностировали у 63,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, при этом преобладали гипокоагуляционные изменения. Коагулопатию достоверно чаще выявляли у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ (ШКГ ≤ 8 баллов).

Механизмы ЧМТ-ассоциированной коагулопатии до сих пор не до конца изучены; необходимо дальнейшее исследование вклада тромбоцитарного, плазменного и фибринолитического компонентов в формирование коагулопатии, что, вероятно, требует использования, в том числе, интегральных методов диагностики гемостаза.

Ключевые слова: ЧМТ-ассоциированная коагулопатия; черепно-мозговая травма; гемостаз; коагулопатия

Acute traumatic brain injury (TBI) can be accompanied by coagulopathy. In TBI, when an increased risk of hemorrhagic lesions in the brain tissue exists, keeping the normal hemostasis is crucial.

The aim: to determine the incidence of coagulopathy in the acute phase of isolated TBI and identify the correlation between the types of hemostasis disorders and the severity of TBI.

Materials and methods. We analyzed 323 case records of patients with TBI hospitalized to the Neurosurgery Center ICU from 2008 to 2016, 118 of them were included in the study. Criteria for inclusion were acute isolated TBI, hospitalization in the first 72 hours after injury, young and middle-aged patients. On admission to the hospital, all patients were assessed according to the Glasgow Coma Scale (GCS) and divided into two groups: group I with severe TBI, group 2 with mild and moderate TBI. All patients underwent blood coagulation testing (APTT, PTI, fibrinogen concentration, platelet count).

Results. In 63.6% of patients with acute TBI coagulopathy were found, most of them (55.1%) had hypocoagulability state and were observed in the group of severe PMT (62.5%). The most frequent signs of coagulopa-

Адресс для корреспонденции:

Анастасия Ивановна Баранич
E-mail: abaranich@nsi.ru

Correspondence to:

Anastasia I. Baranich
E-mail: abaranich@nsi.ru

thy were reduced PTI of less than 70% and thrombocytopenia of less than $150 \times 10^9/l$. A weak correlation ($R=0.276$; $P=0.002$) was found between the development of thrombocytopenia and adverse outcomes (1–3 points according to GOS).

Conclusion. on hospital admission coagulopathy was diagnosed in 63,6% of patients in the acute phase of TBI, hypocoagulability state prevailed. Coagulopathy was significantly more common in patients in the acute phase of severe TBI ($GCS \leq 8$ points).

The mechanisms of TBI-associated coagulopathy have not yet been fully clarified. Further studies of the role of platelet, plasma and fibrinolytic components in the development of coagulopathy are warranted, which require more comprehensive methods of hemostasis investigation.

Keywords: hemostasis; traumatic brain injury; TBI-associated coagulopathy

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-27-34

Введение

Острая черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из лидирующих причин смертности и тяжелой инвалидизации лиц молодого и среднего возраста [1]. Признано, что в ряде случаев ЧМТ сопровождается нарушениями системы гемостаза [2–4], обуславливающими повышение риска геморрагической трансформации контузионных очагов и увеличения объема интракраниальной гематомы. В то же время, по данным некоторых исследований, развитие коагулопатии может стать причиной формирования микротромбов, что приводит к развитию ишемических повреждений головного мозга [5]. Кроме того, формирование коагулопатии, ассоциированной с ЧМТ, связано с высокой частотой гемотрансфузий, длительным лечением в отделении реанимации, повышенным риском развития полиорганной недостаточности, кратном увеличении риска летального исхода и значимо высоким уровнем инвалидизации, и, таким образом, является одним из важнейших независимых предикторов неблагоприятного исхода [6–9]. В исследовании Stein и др. [10] продемонстрировано, что более чем у 80% пациентов с признаками гипокоегуляции, выявленными на этапе поступления в стационар, формируются вторичные повреждения головного мозга, которые при отсутствии коагулопатии развивались только в 31% случаев. В работе Allard и др. [8] показано четырехкратное увеличение риска летального исхода у пациентов с коагулопатией и признаками прогрессирования геморрагических очагов, выявленных по данным КТ [4].

В настоящее время отсутствует точное определение ЧМТ-ассоциированной коагулопатии, в связи с чем частота ее возникновения широко варьирует по данным различных исследований и может достигать 90% [11, 12]. Механизмы ЧМТ-ассоциированной коагулопатии, как и ее характерные лабораторные признаки, остаются не верифицированы, однако их понимание позволит выявить пациентов группы риска развития геморрагических или ишемических очагов и улучшить качество их лечения.

Introduction

Acute traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of morbidity and mortality in young and middle-aged people [1]. In some cases, TBI can be accompanied by abnormal coagulation [2–4], resulting in an increased risk of hemorrhagic transformation of contusion foci and an increase in the volume of intracranial hematoma. At the same time, the development of coagulopathy may lead to the formation of microthrombi, causing ischemic brain damage [5]. In addition, coagulopathy related to TBI associates with high rate of blood transfusions, prolonged treatment in the intensive care unit, increased risk of multiple organ failure, dramatic increase in the risk of death and significantly higher level of disability, and thus is one of the most important independent predictors of adverse outcome [6–9]. The study by Stein et al. [10] demonstrated that more than 80% of patients with hypocoagulability state found on hospital admission develop secondary brain damage, which in the absence of coagulopathy was seen only in 31% of cases. Allard et al. [8] showed a fourfold increase in the risk of death in patients with coagulopathy and signs of hemorrhagic foci progression revealed by CT data [4].

Currently, there is no precise definition of TBI-associated coagulopathy, therefore, its incidence varies widely according to different studies and can reach 90% [11, 12]. The mechanisms of TBI-associated coagulopathy, as well as its typical laboratory signs, remain to be verified, and their understanding will allow to identify patients at risk of developing hemorrhagic or ischemic foci and improve the quality of their treatment.

The aim of this study was to determine the incidence of coagulopathy in the acute phase of isolated TBI, its most characteristic signs, as well as to check the correlation between types of coagulation disorders and TBI severity.

Materials and Methods

We analyzed 323 case records of patients with TBI hospitalized in the intensive care unit of the Neurosurgery Center from 2008 to 2016, of which 118 patients who met the criteria for inclusion were included in the retrospective study.

Цель исследования — определение частоты развития коагулопатии в остром периоде изолированной ЧМТ и выявление взаимосвязи вариантов нарушения гемостаза с тяжестью ЧМТ.

Материал и методы

Проанализировали 323 истории болезни пациентов с ЧМТ, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии Центра нейрохирургии с 2008 г. по 2016 г., из них в ретроспективное исследование включили 118 пациентов, соответствующих критериям включения.

Критериями включения в исследование являлись: наличие острой изолированной ЧМТ, госпитализация в первые 72 часа после травмы, молодой и средний возраст пациентов (от 18 до 59 лет). К критериям не включения в исследование относили: наличие данных о трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) в течение 7 суток до госпитализации, прием антикоагулянтов и антиагрегантов, имеющиеся нарушения функции печени, фоновая коагулопатия или тромбофилия, данные о недавнем перенесенном нейрохирургическом вмешательстве, а также наличие независимых факторов риска развития коагулопатии, таких как массивная кровопотеря, гипотермия (менее 35°C) и ацидоз (рН менее 7,35 по данным КОС артериальной крови).

При поступлении в стационар всех пациенты оценили по шкале ком Глазго (ШКГ) и разделили на 2 группы: 1 группа (основная) — тяжелая ЧМТ (ШКГ 8 баллов и менее), 2 группа (контрольная) — ЧМТ умеренной и легкой степени тяжести (ШКГ 9–15 баллов). У всех пациентов выполнили исследования системы гемостаза (АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена, число тромбоцитов) при поступлении пациента в стационар. На основании ряда публикаций, посвященных исследованиям гемостаза [13–16], и референсных значений показателей свертывающей системы крови, полученные данные квалифицировали как:

1. Нормокоагуляция — все показатели свертывающей системы крови в пределах нормальных значений: АЧТВ 25–35 сек, ПТИ 80–120%, концентрация фибриногена 1,7–4,4 г/дл и число тромбоцитов $150\text{--}410 \times 10^9/\text{л}$;
2. Гипокоагуляция — при наличии одного из показателей: АЧТВ более 35 сек, ПТИ менее 80%, концентрация фибриногена менее 1,7 г/дл, число тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$;
3. Гиперкоагуляция — при наличии одного из показателей: АЧТВ менее 25 сек, ПТИ более 120%, концентрация фибриногена более 4,4 г/дл.

Эпидемиологические данные для обеих групп представлены в табл. 1. Группы статистически достоверно не отличались по полу и возрасту.

Для статистической обработки результатов применяли программу «STATISTICA 6.0». При статистической обработке данных нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представляли как $M \pm SD$ (M — средняя, SD — стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиану (25 и 75 про-

The inclusion criteria were acute isolated TBI, hospitalization in the first 72 hours after the injury, young and middle age of patients (18 to 59 years). The non-inclusion criteria were known fresh frozen plasma transfusion within 7 days prior to hospitalization, use of anticoagulants and antiaggregants, pre-existing liver dysfunction, coagulopathy or thrombophilia, documented recent neurosurgical interventions as well as independent risk factors for coagulopathy, such as massive blood loss, hypothermia (less than 35°C) and acidosis (pH less than 7.35 in arterial blood).

On admission, all patients were assessed according to the Glasgow Coma Scale (GCS) and divided into 2 groups. Group 1 (main) patients had severe TBI (GCS score 8 and less), Group 2 (control) patients had mild and moderate TBI (GCS score 9–15). Hemostasis testing (APTT, PTI, fibrinogen concentration, platelet count) was performed in all patients on admission. Based on several papers studying hemostasis [13–16] and reference values of blood coagulation system parameters, the obtained data were qualified as:

1. Normocoagulability where all blood coagulation indices were within normal values (APTT 25–35 sec, PTI 80–120%, fibrinogen concentration 1.7–4.4 g/dL and platelet count $150\text{--}410 \times 10^9/\text{l}$).
2. Hypocoagulability with one or more of the following: APTT > 35 sec, PTI < 80%, fibrinogen concentration < 1.7 g/dL, platelet count < $150 \times 10^9/\text{l}$.
3. Hypercoagulability with one or more of the following: APTT < 25 sec, PTI > 120%, fibrinogen concentration > 4.4 g/dL.

Epidemiological data for both groups are presented in table 1. The groups did not differ significantly by sex and age.

The statistical analysis of the results was performed using the «STATISTICA 6.0» software. During statistical analysis of data, the distribution normality was tested by Kolmogorov–Smirnov criterion. The data were presented as $M \pm SD$ (M — mean, SD — standard deviation) in normal distribution and as median (25 and 75 percentiles) in non-normal distribution. The Mann–Whitney criterion was used for comparison of two groups, the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. To determine the relationship between GOS outcomes and hemostasis, a correlation analysis was performed using Pearson and Spearman methods (≤ 0.2 was considered very weak correlation; 0.2–0.5 — weak correlation; 0.5–0.7 — moderate correlation; 0.7–0.9 — strong correlation; > 0.9 — very strong correlation).

Results and Discussion

Epidemiology and type of hemostatic disorders in TBI. Coagulopathy was found in 63,6% of patients with acute TBI on admission to ICU (table 2). The majority of the patients (55.1%) had hypocoagulability states, while hypercoagulation was observed only in 8.5% of patients.

Hypocoagulability in TBI can be attributed to the excessive activation of hemostasis by the tissue factor present in large quantities in brain tissue, which leads to further depletion of blood-clotting factors [17]. However, the TBI-associated coagulopathy is a complex process that affects all stages

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп.
Table 1. Patient profile.

Parameters	Values of parameters in groups		P
	Main, n=88	Control, n=30	
Sex			
men	67 (76.1%)	21 (70.0%)	ns
women	21 (23.9%)	9 (30.0%)	ns
Age, years, mean±SD (min–max)	31.4±10.8 (18–59)	33.1±12.0 (18–59)	ns

Note. For Tables 1–3 and Figure 1: ns — non significant ($P>0.05$)

Примечание. Для табл. 1, 2, рис.: Parameters — параметры; values of ... in groups — значения ... в группах; main — основная; control — контрольная; sex — пол; men — мужчины; women — женщины; age, years, mean — возраст, лет, среднее; ns — отсутствие отличий между группами ($p>0,05$).

Таблица 2. Варианты изменений гемостаза при ЧМТ.**Table 2. Hemostasis changes in TBI.**

Parameters	Values of parameters in groups		
	Main, n=88	Control, n=30	Total, n=118
Hypocoagulability	55 (62.5%)	10 (33.3%)	65 (55.1%)
Normocoagulability	25 (28.4%)	18 (60%)	43 (36.4%)
Hypercoagulability	8 (9.1%)	2 (6.7%)	10 (8.5%)

Примечание. Total — всего; Нуро-/Normo-/Hypercoagulability — Гипо-/Нормо-/Гиперкоагуляция.

центилях) — при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна–Уитни, при этом различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для определения взаимосвязи исходов по ШИГ с показателями гемостаза провели корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана ($\leq 0,2$ — очень слабая корреляция; $0,2–0,5$ — слабая корреляция; $0,5–0,7$ — средняя корреляция; $0,7–0,9$ — высокая корреляция; более $0,9$ — очень высокая корреляция).

Результаты и обсуждение

Эпидемиология и характер нарушений гемостаза при ЧМТ. У 63,6% пациентов с острой ЧМТ при поступлении в ОРИТ выявили признаки нарушения гемостаза (табл. 2). Преобладающее большинство нарушений (55,1%) носили гипокоагуляционный характер, в то время как гиперкоагуляцию наблюдали лишь у 8,5% пациентов.

Наличие признаков гипокоагуляции при ЧМТ можно объяснить чрезмерной активацией гемостаза тканевым фактором, содержащимся в большом количестве в ткани мозга, что обуславливает дальнейшее истощение факторов свертывания крови [17]. Однако коагулопатия, ассоциированная с ЧМТ, представляет собой комплексный процесс, затрагивающий все звенья гемостаза. Поврежденный эндотелий церебральных сосудов также приводит к гиперактивации тромбоцитов с последующим снижением их числа и реактивности [12]. Кроме того, при ЧМТ наблюдается значимое увеличение уровня прокоагулянтных микровезикул [18], которые могут не только являться альтернативным источником тканевого фактора, но также содержат фосфатидилсерин, способствующий образованию прокоагулянтных комплексов [19]. Так же одним из

of hemostasis. Damaged cerebral vascular endothelium also causes platelet hyperactivation with a consequent reduction in platelet number and reactivity [12]. In addition, a significant increase in the level of procoagulant microvesicles is observed in TBI [18]. The vesicles may not only be an alternative source of tissue factor, but also contain phosphatidylserine promoting the formation of procoagulant complexes [19]. One of the mechanisms of this coagulopathy is fibrinolysis enhancement [20].

Laboratory signs of TBI-associated coagulopathy. In most studies, the criterion for TBI-associated coagulopathy was hypocoagulability state manifested as abnormality of one or more laboratory hemostasis parameters (prolonged APTT, reduced PTI or platelet count) [21]. Our results (table 3) show that the most common signs of coagulopathy in the severe TBI group were reduced PTI (less than 70%) and platelet count below $150 \times 10^9/l$ (fig.). Similar data were obtained in the Wafaisade et al. study, which included 3114 patients with isolated TBI [22]. The authors also point out that the decrease in platelet count and PTI is the most typical sign of hemostasis disorders in TBI.

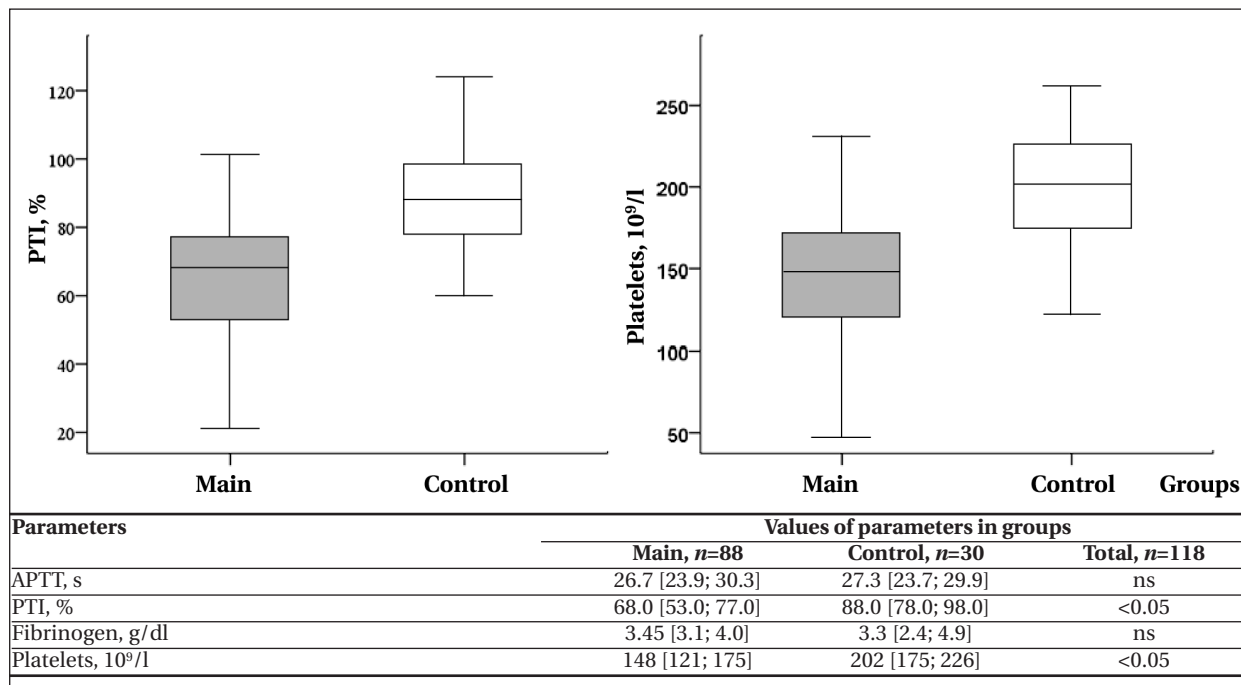
Hypercoagulability was found in 8.5% of TBI patients and manifested as increased fibrinogen levels, which may have been due to a severe systemic inflammatory response associated with TBI, since inflammatory cytokines (such as interleukin-6 and interleukin-1), which become elevated after TBI, participate in the fibrinogen production [8]. However, this claim requires further research.

The link between TBI severity and the development of coagulopathy. Coagulopathy was most commonly observed in the severe TBI group, which can probably be explained by the potentially more significant brain tissue damage: signs of hypocoagulability were observed in 62.5% of patients with severe isolated TBI. In a study by Talving et al. including

Таблица 3. Взаимосвязь между исходами по ШИГ и уровнем тромбоцитов.
Table 3. Correlation between GOS outcomes and platelet count.

Platelet count	GOS score			χ^2 P
	1	2–3	4–5	
$<100 \times 10^9/l$	3 (33.3%)	6 (14.6%)	2 (2.9%)	$\chi^2=10.783$
$\geq 100 \times 10^9/l$	6 (66.7%)	35 (85.4%)	66 (97.1%)	$P=0.005$

Примечание. Platelet count — содержание тромбоцитов; GOS score — ШИГ, баллы.



Средние значения исследуемых показателей и наиболее характерные лабораторные признаки изменений гемостаза.
Mean values of the studied parameters and the most common laboratory hemostasis changes.

Note. The comparative analysis data are presented as an integrative 95% range of the parameter without extreme points, contours, median value and 25% and 75% quartiles; P — significance of differences; ns — no significant differences between groups.

Примечание. PTI — ПТИ; Platelets — тромбоциты; APTT, s — АЧТВ, сек. Данные сравнительного анализа представлены в виде интегративного 95% размаха показателя без экстремальных значений и контуров, срединного диапазона, ограниченного значениями 25% и 75% квантиля, медианы.

механизмов данной коагулопатии является усиление фибринолиза [20].

Лабораторные признаки ЧМТ-ассоциированной коагулопатии. В большинстве работ, критериями ЧМТ-ассоциированной коагулопатии являются гипокоагуляционные изменения как минимум одного лабораторного показателя оценки гемостаза (удлинение АЧТВ, снижение значения ПТИ или уменьшение числа тромбоцитов) [21]. Полученные результаты (табл. 3) демонстрируют, что наиболее частыми признаками коагулопатии в группе тяжелой ЧМТ является снижение значения ПТИ ниже референсных (менее 70%) и тромбоцитопения — менее $150 \times 10^9/l$ (рис.). Сходные данные получены в исследовании Wafaisade и соавт., включившем 3114 пациентов с изолированной ЧМТ [22]. Авторы также указывают, что снижение числа тромбоцитов и значения ПТИ являются наиболее характерными признаками нарушений гемостаза при ЧМТ.

Гиперкоагуляционные изменения, выявленные у 8,5% пациентов с ЧМТ, проявлялись в виде

436 patients with TBI (392 with blunt head injuries, 44 with penetrating wounds), the authors demonstrate that coagulopathy is significantly more common in patients with penetrating wounds and also recognize severe brain damage (GCS below 8) as an independent risk for coagulopathy development [7].

Correlation between coagulopathy and outcomes according to the GOS. Pearson's correlation coefficient was used to test the correlation between platelet count and GOS outcomes. A weak correlation ($R=0.276$; $P=0.002$) was found (table 3).

Several studies have demonstrated that thrombocytopenia and probable thrombocytopathy contribute significantly to the development of coagulopathy associated with TBI [23–27]. A decrease in platelet count below $175 \times 10^9/l$ has been shown to significantly increase the risk of progression of hemorrhagic foci, while thrombocytopenia below $100 \times 10^9/l$ causes a nine-fold increase in risk of death [28, 29]. According to Sun et al., thrombocytopenia and thrombocytopathy can be diagnosed even several days after the trauma [30].

увеличения уровня фибриногена, что, возможно, было связано с выраженной системной воспалительной реакцией на фоне ЧМТ, т.к. воспалительные цитокины (такие как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 (IL-1)), содержание которых повышается после ЧМТ, участвуют в синтезе фибриногена [8]. Однако данное утверждение требует дальнейшего исследования.

Связь тяжести ЧМТ и развития коагулопатии. Чаще всего коагулопатии наблюдали в группе тяжелой ЧМТ, что, вероятно, можно объяснить потенциально более значимым повреждением мозговой ткани: признаки гипокоагуляции наблюдали у 62,5% пациентов с тяжелой изолированной ЧМТ. В исследовании Talving и др., включившем 436 пациентов с ЧМТ (392 пациента со слепыми ранениями головы, 44 — с проникающими), авторы демонстрируют, что коагулопатии встречаются значимо чаще у пациентов с проникающими ранениями, а также признают тяжелое повреждение головного мозга (ШКГ менее 8 баллов) одним из независимых рисков формирования коагулопатии [7].

Корреляция между наличием коагулопатии и исходами по ШИГ. Для исследования взаимосвязи исходов по ШИГ и числа тромбоцитов применили коэффициент корреляции Пирсона, выявили корреляционную взаимосвязь слабой силы ($r=0,276$; $p=0,002$) (табл. 3).

В ряде работ продемонстрировано, что тромбоцитопения и вероятная тромбоцитопатия вносят значимый вклад в формирование коагулопатии, ассоциированной с ЧМТ [23–27]. Было показано, что снижение числа тромбоцитов менее $175 \times 10^9/\text{л}$ достоверно увеличивает риск прогрессирования геморрагических очагов, в то время как тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ девятикратно увеличивает риск летального исхода [28, 29]. По данным Sun и др., тромбоцитопения и тромбоцитопатия могут быть диагностированы даже через несколько дней после эпизода травмы [30].

В исследовании IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI), включившем 8686 пациентов с ЧМТ, продемонстрировано, что удлинение протромбинового времени (и, как следствие, укорочение ПТИ) является одним из независимых предикторов неблагоприятного исхода [31].

В данном исследовании отсутствует какая-либо корреляция между исходами по ШКГ и значением ПТИ, что можно объяснить сравнительно небольшим числом исследованных пациентов.

К сожалению, стандартные тесты системы гемостаза, такие как АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена не всегда отображают реальное состояние системы гемостаза, поскольку

The IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI) study, which included 8686 patients with TBI, demonstrated that prothrombin time prolongation (and, as a consequence, PTI shortening) is one of the independent predictors of adverse outcomes [31].

Our study did not show any correlation between outcomes on GCS and PTI values, which can be attributed to relatively small number of patients studied.

Unfortunately, standard tests of the hemostasis system such as APTT, PTI, fibrinogen concentration do not always represent the real state of the hemostasis as they are performed in a plasma sample without consideration of the interaction of coagulation factors with platelets, blood cells and vascular endothelium. Complex and multifactorial coagulation disorders, such as TBI-associated coagulopathy, probably require a more rigorous investigation using integral tests such as thromboelastography and thromboelastometry. The data from these tests will allow to discover more accurate predictors of adverse outcomes.

Conclusion

On admission, coagulopathy was diagnosed in 63.6% of patients with acute isolated TBI, with most of these changes developing in patients with severe PMT and manifesting as hypocoagulability state. The most typical laboratory signs of the coagulopathy were thrombocytopenia and reduced PTI. However, the standard coagulation tests are not sensitive to several other possible mechanisms of coagulopathy, e. g. platelet abnormalities and fibrinolysis, therefore the use of additional investigations or integral hemostasis testing is likely helpful for selecting the targeted coagulopathy treatment as well as identifying adverse outcome predictors.

выполняются в образце плазмы, таким образом не учитывается взаимодействие факторов коагуляции с тромбоцитами, элементами клеток крови и эндотелием сосудов. Сложные и многофакторные нарушения гемостаза, такие как ЧМТ-ассоциированная коагулопатия, вероятно требуют более тщательной диагностики с помощью интегральных методов исследования, таких как тромбоэластография и тромбоэластометрия, а полученные данные этих тестов позволят выявить более точные предикторы неблагоприятного исхода.

Заклучение

На этапе поступления в стационар ЧМТ-ассоциированную коагулопатию диагностировали у 63,6% пациентов с острой изолированной ЧМТ, при этом в большинстве случаев данные изменения развивались у пациентов с

тяжелой ЧМТ и носили гипокоагуляционный характер. Наиболее характерными лабораторными признаками данной коагулопатии являлись тромбоцитопения и снижение значений ПТИ. Однако, стандартные коагуляционные тесты не чувствительны к ряду других возможных патофизиологических механизмов коагу-

Литература

1. Boto G.R., Gomez P.A., De La Cruz J., Lobato R.D. Severe head injury and the risk of early death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (9) : 1054–1059. PMID: 16740580. PMCID: PMC2077742. DOI: 10.1136/jnnp.2005.087056
2. Juratli T.A., Zang B., Litz R.J., Sitoci K.H., Aschenbrenner U., Gottschlich B., Daubner D., Schackert G., Sobottka S.B. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions: frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome: a prospective study. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (17): 1521–1527. PMID: 24738836. DOI: 10.1089/neu.2013.3241
3. Oertel M., Kelly D.E., McArthur D., Boscardin W.J., Glenn T.C., Lee J.H., Gravori T., Obukhov D., McBride D.Q., Martin N.A. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J Neurosurg*. 2002; 96 (1): 109–116. PMID: 11794591. DOI: 10.3171/jns.2002.96.1.0109
4. Баранич А. И., Сычев А.А., Савин И. А., Подупан А. А., Ошоров А. В., Потапов А. А. Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 85–95. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-85-95.
5. Stein S.C., Smith D.H. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2004; 1 (4): 479–488. PMID: 16174954. DOI: 10.1385/NCC: 1: 4: 479
6. Epstein D.S., Mitra B., O'Reilly G., Rosenfeld J.V., Cameron P.A. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2014; 45 (5): 819–824. DOI: 10.1016/j.injury.2014.01.011
7. Talving P., Benfield R., Hadjizacharia P., Inaba K., Chan L.S., Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Trauma*. 2009; 66 (1): 55–61; discussion 61–2. PMID: 19131806. DOI: 10.1097/TA.0b013e318190c3c0
8. Allard C.B., Scarpellini S., Rhind S.G., Baker A.J., Shek P.N., Tien H., Fernando M., Tremblay L., Morrison L.J., Pinto R., Rizoli S.B. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2009; 67 (5): 959–967. PMID: 19901655. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ad5d37
9. Maegele M., Lefering R., Yucel N., Tjardes T., Rixen D., Paffrath T., Simanski C., Neugebauer E., Bouillon B. AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38 (3): 298–304. PMID: 17214989. DOI: 10.1016/j.injury.2006.10.003
10. Stein S.C., Graham D.I., Chen X.H., Smith D.H. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2004; 54 (3): 687–691; discussion 691. PMID: 15028145. DOI: 10.1227/01.neu.0000108641.98845.88
11. Zehrabchi S., Soghoian S., Liu Y., Carmody K., Shah L., Whittaker B., Sinert R. The association of coagulopathy and traumatic brain injury in patients with isolated head injury. *Resuscitation*. 2008; 76 (1): 52–56. PMID: 17706857. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.06.024
12. Carrick M.M., Tyroch A.H., Youens C.A., Handley T. Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate and severe head injury: support for serial laboratory examination. *J Trauma*. 2005; 58 (4): 725–729; discussion 729–730. PMID: 15824648. DOI: 10.1097/01.ta.0000159249.68363.78
13. Ranucci M., Simioni P. Point-of-Care Tests for Severe Hemorrhage. A Manual for Diagnosis and Treatment. *Springer International Publishing*. 2016: 12–23, 160–163.
14. Nakashima M.O., Rogers H.J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res*. 2014; 49 (2): 85–94. PMID: 25025009. PMCID: PMC4090343. DOI: 10.5045/br.2014.49.2.85
15. Caspers M., Schäfer N., Fröhlich M., Bauerfeind U., Bouillon B., Mutshler M., Maegele M. How do external factors contribute to the hypo-coagulable state in trauma-induced coagulopathy? — *In vitro* analysis of the lethal triad in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018; 26 (1): 66: 2018. PMID: 30111342. PMCID: PMC6094881. DOI: 10.1186/s13049-018-0536-8
16. Agren A., Wikman A.T., Holmstrom M., Ostlund A., Edgren G. Thromboelastography (TEG) compared to conventional coagulation tests in surgical patients — a laboratory evaluation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013; 73 (3): 214–220. PMID: 23402666. DOI: 10.3109/00365513.2013.765960
17. Herbert J.P., Guillothe A.R., Hammer R.D., Litofsky N.S. Coagulopathy in the Setting of Mild Traumatic Brain Injury: Truths and Consequences. *Brain Sci*; 2017: 7 (7). PMID: 28737691. PMCID: PMC5532605. DOI: 10.3390/brainsci7070092
18. Nekludov M., Mobarrez F., Gryth D., Bellander B.M., Wallen H. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe iso-

лопатии, например тромбоцитопатии и фибринолизу, в связи с чем использование дополнительных исследований или интегральных методов оценки гемостаза, вероятно, могут помочь в выборе таргетной терапии коагулопатии, а также позволяют выявить предикторы неблагоприятного исхода.

References

1. Boto G.R., Gomez P.A., De La Cruz J., Lobato R.D. Severe head injury and the risk of early death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (9): 1054–1059. PMID: 16740580. PMCID: PMC2077742. DOI: 10.1136/jnnp.2005.087056
2. Juratli T.A., Zang B., Litz R.J., Sitoci K.H., Aschenbrenner U., Gottschlich B., Daubner D., Schackert G., Sobottka S.B. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions: frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome: a prospective study. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (17): 1521–1527. PMID: 24738836. DOI: 10.1089/neu.2013.3241
3. Oertel M., Kelly D.E., McArthur D., Boscardin W.J., Glenn T.C., Lee J.H., Gravori T., Obukhov D., McBride D.Q., Martin N.A. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J Neurosurg*. 2002; 96 (1): 109–116. PMID: 11794591. DOI: 10.3171/jns.2002.96.1.0109
4. Baranich A.I., Sychev A.A., Savin I.A., Polupan A.A., Oshorov A.V., Potapov A.A. Hemostasis Disturbances in Patients in the Acute Period of Isolated Traumatic Brain Injury (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 85–95. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-85-95
5. Stein S.C., Smith D.H. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2004; 1 (4): 479–488. PMID: 16174954. DOI: 10.1385/NCC: 1: 4: 479
6. Epstein D.S., Mitra B., O'Reilly G., Rosenfeld J.V., Cameron P.A. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2014; 45 (5): 819–824. DOI: 10.1016/j.injury.2014.01.011
7. Talving P., Benfield R., Hadjizacharia P., Inaba K., Chan L.S., Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Trauma*. 2009; 66 (1): 55–61; discussion 61–2. PMID: 19131806. DOI: 10.1097/TA.0b013e318190c3c0
8. Allard C.B., Scarpellini S., Rhind S.G., Baker A.J., Shek P.N., Tien H., Fernando M., Tremblay L., Morrison L.J., Pinto R., Rizoli S.B. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2009; 67 (5): 959–967. PMID: 19901655. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ad5d37
9. Maegele M., Lefering R., Yucel N., Tjardes T., Rixen D., Paffrath T., Simanski C., Neugebauer E., Bouillon B. AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38 (3): 298–304. PMID: 17214989. DOI: 10.1016/j.injury.2006.10.003
10. Stein S.C., Graham D.I., Chen X.H., Smith D.H. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2004; 54 (3): 687–691; discussion 691. PMID: 15028145. DOI: 10.1227/01.neu.0000108641.98845.88
11. Zehrabchi S., Soghoian S., Liu Y., Carmody K., Shah L., Whittaker B., Sinert R. The association of coagulopathy and traumatic brain injury in patients with isolated head injury. *Resuscitation*. 2008; 76 (1): 52–56. PMID: 17706857. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.06.024
12. Carrick M.M., Tyroch A.H., Youens C.A., Handley T. Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate and severe head injury: support for serial laboratory examination. *J Trauma*. 2005; 58 (4): 725–729; discussion 729–730. PMID: 15824648. DOI: 10.1097/01.ta.0000159249.68363.78
13. Ranucci M., Simioni P. Point-of-Care Tests for Severe Hemorrhage. A Manual for Diagnosis and Treatment. *Springer International Publishing*. 2016: 12–23, 160–163.
14. Nakashima M.O., Rogers H.J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res*. 2014; 49 (2): 85–94. PMID: 25025009. PMCID: PMC4090343. DOI: 10.5045/br.2014.49.2.85
15. Caspers M., Schäfer N., Fröhlich M., Bauerfeind U., Bouillon B., Mutshler M., Maegele M. How do external factors contribute to the hypo-coagulable state in trauma-induced coagulopathy? — *In vitro* analysis of the lethal triad in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018; 26 (1): 66: 2018. PMID: 30111342. PMCID: PMC6094881. DOI: 10.1186/s13049-018-0536-8
16. Agren A., Wikman A.T., Holmstrom M., Ostlund A., Edgren G. Thromboelastography (TEG) compared to conventional coagulation tests in surgical patients — a laboratory evaluation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013; 73 (3): 214–220. PMID: 23402666. DOI: 10.3109/00365513.2013.765960
17. Herbert J.P., Guillothe A.R., Hammer R.D., Litofsky N.S. Coagulopathy in the Setting of Mild Traumatic Brain Injury: Truths and Consequences. *Brain Sci*; 2017: 7 (7). PMID: 28737691. PMCID: PMC5532605. DOI: 10.3390/brainsci7070092
18. Nekludov M., Mobarrez F., Gryth D., Bellander B.M., Wallen H. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe iso-

- lated traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (23): 1927–1933. PMID: 24956150. DOI: 10.1089/neu.2013.3168
19. Mooberry, M.J., Key N.S. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A*. 2016; 89 (2): 111–122. PMID: 25704723. PMCID: PMC4545474. DOI: 10.1002/cyto.a.22647
 20. Kishimoto S., Yamamoto Y., Shibata Y., Sato H., Koido Y. Implications of excessive fibrinolysis and alpha (2)-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury. *Neurosurgery*. 2001; 49 (5): 1084–1089; discussion 1089–1090. PMID: 11846901. DOI: 10.1097/00006123-200111000-00011
 21. Laroche M., Kutcher M.E., Huang M.C., Cohen M.J., Manley G.T. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012; 70 (6): 1334–1345. PMID: 22307074. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31824d179b
 22. Wafaisade A., Lefering R., Tjardes T., Wutzler S., Simanski C., Paffrath T., Fischer P., Bouillon B., Maegele M.; Trauma Registry of DGU. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2010; 12 (2): 211–219. PMID: 19806475. DOI: 10.1007/s12028-009-9281-1
 23. Wohlaue M.V., Moore E.E., Thomas S., Sauaia A., Evans E., Harr J., Silliman C.C., Ploplis V., Castellino FJ., Walsh M. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg*. 2012; 214 (5): 739–746. PMID: 22520693. PMCID: PMC3348700. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050
 24. Castellino FJ., Chapman M.P., Donahue D.L., Thomas S., Moore E.E., Wohlaue M.V., Fritz B., Yount R., Ploplis V., Davis P., Evans E., Walsh M. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76 (5): 1169–1176. PMID: 24747445. PMCID: PMC4065716. DOI: 10.1097/TA.0000000000000216
 25. Nekludov M., Bellander B.M., Blombäck M., Wallen H.N. Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24 (11): 1699–1706. PMID: 18001200. DOI: 10.1089/neu.2007.0322
 26. Briggs A., Gates J.D., Kaufman R.M., Calahan C., Gormley W.B., Havens J.M. Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2015; 193 (2): 802–806. PMID: 25218281. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.016
 27. Davis P.K., Musunuru H., Walsh M., Cassady R., Yount R., Losiniecki A., Moore E.E., Wohlaue M.V., Howard J., Ploplis V.A., Castellino FJ., Thomas S.G. Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy. *Neurocrit Care*. 2013; 18 (2): p. 201–208. DOI: 10.1007/s12028-012-9745-6
 28. Joseph B., Aziz H., Zangbar B., Kulvatunyou N., Pandit V., O'Keeffe T., Tang A., Wynne J., Friese R.S., Rhee P. Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76 (1): 121–125. PMID: 24368366. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182a9cc95
 29. Schnüriger B., Inaba K., Abdelsayed G.A., Lustenberger T., Eberle B.M., Barmparas G., Talving P., Demetriades D. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2010; 68 (4): 881–885. PMID: 20386283. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181d3cc58
 30. Sun Y., Wang J., Wu X., Xi C., Gai Y., Liu H., Yuan Q., Wang E., Gao L., Hu J., Zhou L. Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury-analysis of 242 cases. *Br J Neurosurg*. 2011; 25 (3): 363–368. DOI: 10.3109/02688697.2011.552650
 31. Murray G.D., Butcher I., McHugh G.S., Lu J., Mushkudiani N.A., Maas A.I., Marmarou A., Steyerberg E.W. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007; 24 (2): 329–337. DOI: 10.1089/neu.2006.0035
- lated traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (23): 1927–1933. PMID: 24956150. DOI: 10.1089/neu.2013.3168
19. Mooberry, M.J., Key N.S. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A*. 2016; 89 (2): 111–122. PMID: 25704723. PMCID: PMC4545474. DOI: 10.1002/cyto.a.22647
 20. Kishimoto S., Yamamoto Y., Shibata Y., Sato H., Koido Y. Implications of excessive fibrinolysis and alpha (2)-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury. *Neurosurgery*. 2001; 49 (5): 1084–1089; discussion 1089–1090. PMID: 11846901. DOI: 10.1097/00006123-200111000-00011
 21. Laroche M., Kutcher M.E., Huang M.C., Cohen M.J., Manley G.T. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012; 70 (6): 1334–1345. PMID: 22307074. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31824d179b
 22. Wafaisade A., Lefering R., Tjardes T., Wutzler S., Simanski C., Paffrath T., Fischer P., Bouillon B., Maegele M.; Trauma Registry of DGU. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2010; 12 (2): 211–219. PMID: 19806475. DOI: 10.1007/s12028-009-9281-1
 23. Wohlaue M.V., Moore E.E., Thomas S., Sauaia A., Evans E., Harr J., Silliman C.C., Ploplis V., Castellino FJ., Walsh M. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg*. 2012; 214 (5): 739–746. PMID: 22520693. PMCID: PMC3348700. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050
 24. Castellino FJ., Chapman M.P., Donahue D.L., Thomas S., Moore E.E., Wohlaue M.V., Fritz B., Yount R., Ploplis V., Davis P., Evans E., Walsh M. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76 (5): 1169–1176. PMID: 24747445. PMCID: PMC4065716. DOI: 10.1097/TA.0000000000000216
 25. Nekludov M., Bellander B.M., Blombäck M., Wallen H.N. Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24 (11): 1699–1706. PMID: 18001200. DOI: 10.1089/neu.2007.0322
 26. Briggs A., Gates J.D., Kaufman R.M., Calahan C., Gormley W.B., Havens J.M. Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2015; 193 (2): 802–806. PMID: 25218281. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.016
 27. Davis P.K., Musunuru H., Walsh M., Cassady R., Yount R., Losiniecki A., Moore E.E., Wohlaue M.V., Howard J., Ploplis V.A., Castellino FJ., Thomas S.G. Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy. *Neurocrit Care*. 2013; 18 (2): p. 201–208. DOI: 10.1007/s12028-012-9745-6
 28. Joseph B., Aziz H., Zangbar B., Kulvatunyou N., Pandit V., O'Keeffe T., Tang A., Wynne J., Friese R.S., Rhee P. Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76 (1): 121–125. PMID: 24368366. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182a9cc95
 29. Schnüriger B., Inaba K., Abdelsayed G.A., Lustenberger T., Eberle B.M., Barmparas G., Talving P., Demetriades D. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2010; 68 (4): 881–885. PMID: 20386283. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181d3cc58
 30. Sun Y., Wang J., Wu X., Xi C., Gai Y., Liu H., Yuan Q., Wang E., Gao L., Hu J., Zhou L. Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury-analysis of 242 cases. *Br J Neurosurg*. 2011; 25 (3): 363–368. DOI: 10.3109/02688697.2011.552650
 31. Murray G.D., Butcher I., McHugh G.S., Lu J., Mushkudiani N.A., Maas A.I., Marmarou A., Steyerberg E.W. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007; 24 (2): 329–337. DOI: 10.1089/neu.2006.0035

Поступила 15.10.19

Received 15.10.19

Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование)

С. А. Перепелица

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Acute Respiratory Distress Syndrome in Preterm Newborns (Morphological Study)

Svetlana A. Perepelitsa

Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Цель исследования — обоснование морфологических диагностических критериев респираторного дистресс-синдрома (РДСН) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у глубоконедоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Провели анализ протоколов патологоанатомического исследования 31 новорожденного. Средний гестационный возраст детей составил $28,9 \pm 5,3$ нед., масса тела при рождении — 1404 ± 945 грамм. В выборке 58% новорожденных имели экстремально низкую массу тела (ЭМНТ). При рождении у всех новорожденных выявили асфиксию тяжелой степени, медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла 3 [2; 5] балла. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение заболевания. Медиана продолжительности жизни составляла 72 [22; 181] часа.

Результаты исследования. В исследовании выявили два варианта формирования гиалиновых мембран у недоношенных новорожденных с острой дыхательной недостаточностью. Гиалиновые мембраны в легких обнаружили у 93,5% новорожденных, из них в 51,6% случаев имел место РДСН, обусловленный первичным дефицитом сурфактанта, у 41,9% детей выявили ОРДС, обусловленный воздействием на незрелые легкие прямых и косвенных повреждающих факторов. Во всех случаях имелся морфологический субстрат для формирования гиалиновых мембран: незрелость и антенатальное повреждение структур аэрогематического барьера, пневмония, микроаспирация, ишемия легких.

Заключение. Острый респираторный дистресс-синдром характерен для 41,9% глубоконедоношенных новорожденных, его развитию способствует воздействие на незрелые легкие прямых (врожденная пневмония, аспирация околоплодных вод) и косвенных (тяжелая перинатальная гипоксия — ишемия, шок, геморрагический синдром) повреждающих факторов. Наиболее часто морфологические признаки ОРДС обнаруживали у новорожденных с врожденной пневмонией, асфиксией, антенатальной аспирацией околоплодных вод, что усугубляло течение заболевания.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; врожденная пневмония; гиалиновые мембраны; острый респираторный дистресс-синдром

The aim of the study is to provide a rationale for the morphological diagnostic criteria of respiratory distress syndrome (RDS) and acute respiratory distress syndrome of the newborn (ARDSN) in extremely preterm newborn infants.

Materials and methods. Autopsy protocols of 31 newborns were studied. The average gestational age of children was 28.9 ± 5.3 weeks, body weight at birth was 1404 ± 945 grams. Fifty eight percent of newborns in the sample had extremely low body weight (ELBW). At birth, all newborns were found to have severe asphyxia, and the median score on the Apgar scale at the 1st minute of life was 3 [2; 5] points. In all cases there was an unfavorable course of the disease. The median life span was 72 [22; 181] hours.

The results of the study. The study revealed two variants of hyaline membrane formation in preterm newborns with acute respiratory failure. Hyaline membranes in the lungs were found in 93.5% of newborns, in 51.6% of cases there was ARDSN due to the primary surfactant deficiency, in 41.9% of children ARDS was due to immature lung being exposed to various direct and indirect damaging factors. In all cases a distinct mor-

Адресс для корреспонденции:

Светлана Александровна Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana A. Perepelitsa
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

phological pattern in newborns with the hyaline membranes was identified: immaturity and antenatal damage to air-blood barrier, pneumonia, microaspiration, ischemia of the lungs.

Conclusion. Acute respiratory distress syndrome is typical for 41.9% of extremely preterm infants, its development is favored by exposure of immature lungs to direct (congenital pneumonia, amniotic fluid aspiration) and indirect (severe perinatal hypoxia with ischemia, shock, hemorrhagic syndrome) damaging factors. Morphological signs of ARDS were most often found in newborns with congenital pneumonia, asphyxia, neonatal aspiration of amniotic fluid.

Ключевые слова: *preterm newborns; congenital pneumonia; hyaline membranes; acute respiratory distress syndrome*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-35-44

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС, ARDS) является одной наиболее частых проблем реаниматологии. Показатели заболеваемости ОРДС варьируют в широких пределах, так, в Европе заболеваемость составляет 13–30 случаев на 100 000 населения, в США — от 45 до 75 случаев, в Российской Федерации регистрируется от 15 000 до 25 000 случаев в год. Больничная смертность от ОРДС составляет от 34,9 до 57% и зависит от тяжести его течения [1]. В последние годы отмечается рост диагностики ОРДС, что обусловлено, с одной стороны, ростом количества пациентов с множественными повреждениями, с другой — улучшением диагностики развившихся осложнений [1,2].

Особое внимание уделяется вопросам диагностики и лечения ОРДС в педиатрической практике и у новорожденных детей [3–6]. За последние несколько десятилетий смертность детей от ОРДС снизилась и составляет 16–24%. [6, 7]. Однако, в отделениях интенсивной терапии смертность от ОРДС остается высокой и составляет 30% от общего числа умерших пациентов [4]. У детей имеют ценность несколько прогностических факторов, влияющих на показатель смертности. В первую очередь, — это тяжесть артериальной гипоксемии, чем раньше она определяется, тем хуже прогноз заболевания и выше риск наступления летального исхода. На основании этого теста у большинства детей можно диагностировать ОРДС еще до того, как потребуются интубация трахеи [8]. На исход ОРДС у детей влияют тяжесть и длительность повреждения легких [9].

У новорожденных детей диагностика ОРДС достаточно сложна и противоречива. De Luca D. с соавт. представили международный, многоцентровой и междисциплинарный проект «Неонатальный ОРДС», целью которого является получение консенсусного определения ОРДС для новорожденных, применимого в перинатальном периоде. Определение было создано путем обсуждения между экспертами из Европейского общества по педиатрической и неонатальной интенсивной терапии, Евро-

Introduction

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is one of the most common challenges in intensive care. ARDS prevalence varies widely, with 13–30 cases per 100,000 population in Europe, 45 to 75 cases per 100,000 population in the USA. Its incidence in the Russian Federation ranges from 15,000 to 25,000 cases per year. The hospital mortality from ARDS ranges from 34.9% to 57%, depending on the severity [1]. In recent years there has been an increase in the diagnosed cases of ARDS, which is caused, on the one hand, by the rise in the number of patients with multiple conditions, and on the other hand, by the improved diagnosis of complications [1, 2].

Special attention is paid to diagnosis and treatment of ARDS in pediatric practice and in newborn children [3–6]. Over the past few decades, infant mortality from ARDS has declined and ranges from 16 to 24% [6, 7]. However, in intensive care units the mortality rate from ARDS remains high and accounts for 30% of the total deaths [4]. Several prognostic factors affecting the mortality rate are essential in children. First of all, it is the arterial hypoxemia severity. The earlier it is diagnosed, the worse is the prognosis and the higher is the risk of mortality. Based on this test, ARDS can be diagnosed in most children before tracheal intubation is required [8]. The severity and duration of the lung injury also affect the outcome of ARDS in children [9].

In newborn children, diagnosing ARDS can be challenging and controversial. De Luca D. et al. presented an international, multicenter, and interdisciplinary project, Neonatal ARDS, which aims to obtain a consensus definition of perinatal ARDS for newborns. The definition was elaborated through discussion between experts from the European Society for Pediatric and Neonatal Intensive Care, the European Society for Paediatric Research, and experts from the USA and Australia. According to the expert opinion, the mechanisms causing ARDS in adults and older children include surfactant dysfunction, lung tissue inflammation, decreased lung oxygenation, increased intra-pulmonary shunting, and diffuse alveolar damage. The same mechanisms are common in critical respiratory disorders of newborns [10].

пейского общества педиатрических исследований, а также экспертов из США и Австралии. Этот документ содержит первое определение консенсуса для новорожденных с ОРДС. Также предоставлено экспертное мнение о том, что механизмы, вызывающие развитие ОРДС у взрослых пациентов и детей старшего возраста, обусловлены дисфункцией сурфактантов, воспалением легочной ткани, уменьшением оксигенационной способности легких, увеличением внутрилегочного шунта и диффузным альвеолярным повреждением, они же характерны для критических респираторных расстройств у новорожденных [10].

Критерии ОРДС у новорожденных детей должны включать такие причины острой гипоксемии, как заболевание легких, связанное с незрелостью на фоне недоношенности, (первичный дефицит сурфактанта и респираторный дистресс-синдром новорожденного, (РДСН)), перинатальное повреждение легких при синдроме аспирации мекония, врожденной или интранатальной пневмонии и сепсисе, другие врожденные аномалии, например, врожденная диафрагмальная грыжа. Исследования, связанные с патофизиологией ОРДС у новорожденных малочисленны, а влияние постнатального созревания легких на механизм его развития неизвестно [6].

Лечение недоношенных новорожденных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), обусловленной первичным дефицитом сурфактанта, препаратами сурфактантов является патогенетически обоснованным методом и способствует снижению смертности в этой возрастной группе [14–17]. Так же доказано, что высококонцентрированные производные инозитола и субфракции фосфатидилглицерина в препаратах сурфактанта препятствуют развитию воспаления в легких, их клиническое применение может представлять интерес для будущего лечения новорожденных в острой экссудативной фазе ОРДС [5, 18]. Неонатальный аспирационный синдром ассоциируется с инактивацией сурфактанта, способствует тяжелому повреждению легких и развитию ОРДС. В этих случаях терапия сурфактантами является вариантом выбора и способствует благоприятному течению заболевания [14, 17]. Усилия специалистов различных специальностей должны быть направлены на изучение механизмов развития, раннюю диагностику ОРДС, что будет способствовать снижению смертности новорожденных.

Цель исследования — обоснование морфологических диагностических критериев респираторного дистресс-синдрома (РДСН) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у глубоконедоношенных новорожденных.

Criteria for ARDS in newborn infants include such causes of acute hypoxemia as lung disease of prematurity (primary surfactant deficiency and ARDSN), perinatal lung injury in meconium aspiration syndrome, congenital or intranatal pneumonia and sepsis, other congenital abnormalities such as congenital diaphragmatic hernia. Studies of ARDS pathophysiology in newborns are limited [11–13], and the effect of postnatal lung maturation on ARDS development is unknown [6].

Pathogenetic treatment of premature infants with acute respiratory failure (ARF) due to primary surfactant deficiency helps to reduce mortality in this age group [14–17]. The highly concentrated inositol and phosphatidyl-glycerol derivatives in surfactant preparations have also been shown to prevent inflammation in the lungs, and their clinical use may be of interest for future treatment of newborns in the acute exudative phase of ARDS [5, 18]. Neonatal aspiration syndrome is associated with the surfactant inactivation and contributes to severe lung injury and ARDS development. In these cases, surfactant therapy is the treatment of choice which promotes a favorable course of the disease [14, 17]. The efforts of specialists in different areas should be focused on studying the mechanisms of development and early diagnosis of ARDS, which will help reduce infant mortality.

The aim of the study was to provide a rationale for the morphological diagnostic criteria of respiratory distress syndrome of newborn (RDSN) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) in extremely preterm infants.

Materials and Methods

We analyzed the autopsy protocols of 31 newborns who died from acute respiratory failure. The average gestational age of newborns was 28.9 ± 5.3 weeks, body weight at birth was 1404 ± 945 grams. Fifty eight percent of the newborns in the sample had extremely low body weight. At birth, all newborns were found to have severe asphyxia, the median Apgar score was 3 [2; 5] points on the 1st minute of life, and 6 [4; 6] points on the 5th minute; therefore, children were given several types of respiratory therapy. Controlled mechanical ventilation (CMV) from birth was used in 64.5% of newborns, non-invasive lung ventilation with nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) was used in 25.6% of cases, and 12.9% of patients received oxygenation therapy through the face mask. Due to increasing ARF in the following hours of postnatal life all newborns were switched to prolonged mechanical ventilation. Considering the gestational period, in 93.5% of cases, poractant alfa was prescribed to prevent ARDSN. The drug was given at birth to 79.3% of them, and 4–18 hours after the birth to 20.7% of newborns. Poractant alfa was administered once in 48.3% and twice in 51.7% of newborns. In all cases adverse neonatal outcomes were seen with progressive deterioration and death, which in 26% occurred within 1 day. The median lifetime was 72 [22; 181] hours.

The average age of mothers was 27.4 ± 6.9 years. The median number of pregnancies was 2 [1; 3], number of

Материал и методы

Провели анализ протоколов патологоанатомического исследования 31 новорожденного, умерших от острой дыхательной недостаточности. Средний гестационный возраст новорожденных составлял $28,9 \pm 5,3$ нед., масса тела при рождении — 1404 ± 945 грамм. В выборке 58% новорожденных имели ЭМНТ. При рождении у всех новорожденных выявили асфиксию тяжелой степени, медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла 3 [2; 5] баллов, на 5-й минуте — 6 [4; 6] баллов, в связи с чем, детям проводили несколько видов респираторной терапии. На управляемую искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с рождения перевели 64,5% новорожденных, неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением в конце выдоха через назальные канюли (NCPAP) проводили в 25,6% случаев и 12,9% пациентов получали оксигенотерапию через лицевую маску. В связи с нарастающей ОДН, в последующие часы постнатальной жизни всех новорожденных перевели на продленную ИВЛ. Учитывая срок гестации, в 93,5% случаев с целью профилактики РДСН назначали курс сурф, из них 79,3% детей препарат вводили при рождении и 20,7% новорожденным — через 4–18 часов после рождения. Однократно курс сурф получили 48,3% новорожденных и дважды — 51,7%. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение неонатального периода, прогрессивное ухудшение новорожденных и летальный исход, в 26% случаев зарегистрировали досуточную летальность. Медиана продолжительности жизни составляла 72 [22; 181] часа.

Средний возраст матерей составил $27,4 \pm 6,9$ лет. Медиана паритета беременности — 2 [1; 3], родов — 2 [1; 2]. Во всех случаях выявили неблагоприятное течение беременности: угроза прерывания была характерна для 71% пациенток, истмико-цервикальная недостаточность — в 19,4% случаев, у каждой третьей беременной были хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, влияющие на течение гестационного периода. Как правило, имело место сочетание нескольких неблагоприятных факторов у одной беременной. Естественные роды провели у 45,2% пациенток, из них у 57,1% роды осложнились дефектом последа, в связи с чем, им проводили ручное обследование полости матки. В остальных случаях выполнили экстренное оперативное родоразрешение.

Во время патологоанатомического вскрытия проводили макроскопическую оценку легких. Для микроскопического исследования брали кусочки из разных сегментов обоих легких, трахеи, бронхов. Материал легких фиксировали в забуференном формалине, подвергали стандартной проводке и заливали в гомогенизированную парафиновую среду «Histomix». Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, суданом, по Ван-Гизону. Гистологические исследования проводили с помощью микроскопа «Nikon Eclipse 55i».

Регистрация изменений в препаратах легких учитывала соответствие морфологического строения легких сроку гестации; состояние альвеол, альвеолярных ходов, межальвеолярных перегородок; расположение, вид, количество и степень выражен-

deliveries was 2 [1; 2]. In all cases complicated pregnancy was observed: threatened abortion was seen in 71% of patients, cervical insufficiency — in 19.4% of cases, every third pregnant woman had exacerbated chronic diseases or acute infectious diseases affecting the gestation. As a rule, several adverse factors combination occurred per one pregnant woman. Vaginal delivery was performed in 45.2% of the patients, of them 57.1% had placental abnormalities, and therefore underwent postpartum manual uterine exploration. In other cases, an emergency operative delivery was done.

During autopsy, a macroscopic evaluation of the lungs was performed. Specimens from different segments of both lungs, trachea and bronchi were taken for microscopic examination. The material was fixed in buffered formalin, processed and placed into homogenized paraffin medium «Histomix». Histological cross-sections were stained with hematoxylin and eosin, Schiff's reagent, Sudan stain, van Gieson stain. Histological investigation was made using the «Nikon Eclipse 55i» microscope.

The following parameters were assessed during the microscopic examination: lung morphology and gestation period correlation, condition of alveoli, alveolar passages, interalveolar septa, location, type, number and severity of hyaline membranes, type and severity of pulmonary edema, nature, localization and severity of inflammatory process. The results of the morphological study were matched against gestational age, the condition of the child at birth and the duration of the disease.

The data were analyzed using the Statistica 6 (USA) software. The differences were considered significant at probability value $P < 0.01$.

Results and Discussion

The analysis showed that the main causes of death in premature newborns were congenital pneumonia (58%), RDSN (25.8%), severe perinatal hypoxia and its consequences such as combined ischemic-hemorrhagic brain and spinal cord injury (16.2%). Newborns showed clinical signs of severe perinatal asphyxia at birth such as very low Apgar score, severe acid-base disorders (severe decompensated metabolic lactate acidosis, hypoxemia), low response to resuscitation. Persisting hypoxia and respiratory failure were the adverse pre-existing conditions affecting the outcome. Their clinical and laboratory signs were recorded in 93.5% of newborns.

The histological study showed that the immaturity of lung tissue was consistent with the gestation period. Clusters of segmented neutrophils, fragments of basophilic cocci or colony-forming rods were found in alveoli. Exudate and fibrin, desquamated alveolar cells with a deformed nucleus, karyorrhexis, and granular cytoplasm were typical. The wall of bronchioles was in most cases destroyed, and optically dense exudate, a large number of segmented neutrophils, desquamated bronchial epithelium, erythrocytes and hemosiderin were found in the lumen of remaining terminal bronchioles. Infiltration with

ности гиалиновых мембран (ГМ), вид и распространенность отека легких; характер, локализацию и выраженность воспалительного процесса. Результаты морфологического исследования сопоставляли с гестационным возрастом, состоянием ребенка при рождении и длительностью течения болезни.

Статистическую обработку данных провели с помощью программы Statistica 6 (USA). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Анализ показал, что основными причинами летальных исходов у недоношенных новорожденных явились: врожденная пневмония (58%), РДСН (25,8%), тяжелая перинатальная гипоксия и ее последствия в виде сочетанного ишемически— геморрагического повреждения головного и спинного мозга (16,2%). Клинически при рождении у новорожденных были признаки тяжелой перинатальной асфиксии: очень низкая оценка по шкале Апгар, глубокие нарушения газового состава и кислотно-основного состояния крови (тяжелый декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз, гипоксемия), слабый ответ на проводимые реанимационные мероприятия. Неблагоприятным преморбидным фоном, повлиявшим на исход заболеваний, являлись сохраняющиеся гипоксия и дыхательная недостаточность. Их клиничко-лабораторные признаки зарегистрировали у 93,5% новорожденных детей.

При гистологическом исследовании установили, что незрелость легочной ткани соответствует сроку гестации. В альвеолах обнаружили скопления сегментоядерных лейкоцитов, фрагменты кокковой базофильной флоры или колониеобразующих палочек. Характерно наличие экссудата и фибрина, слущенных альвеолоцитов с деформированным ядром, кариореक्सисом, зернистой цитоплазмой. Стенка бронхиол в большинстве случаев разрушена, а в сохранившихся просветах терминальных бронхиол находится оптически плотный экссудат, большое количество сегментоядерных лейкоцитов, элементы слущенного бронхиоллярного эпителия, эритроциты и гемосидерин. В перибронхиальных участках и межальвеолярных септах обнаружили инфильтрацию сегментоядерными лейкоцитами, макрофагами или лимфоцитами, отек, мелкоочаговые скопления эритроцитов. В плевре отмечали отек и полнокровие сосудов.

Данные полиморфные морфологические изменения в легких соответствовали клиническим проявлениям врожденной пневмонии, которая при рождении проявлялась тяжелой асфиксией, резистентной к проводимым реанимационным мероприятиям, нарастающей дыхательной недостаточностью. Проводимое

segmented neutrophils, macrophages or lymphocytes, edema, small focal clusters of erythrocytes were discovered in peri-bronchial spaces and interalveolar septa. Pleural edema and vascular congestion were noted.

These miscellaneous morphological changes in the lungs corresponded to the clinical manifestations of congenital pneumonia, which at birth manifested as severe treatment-resistant asphyxia and progressive respiratory failure. The acute respiratory failure was not resolved by the treatment, metabolic and blood gas abnormalities progressed which resulted in cardiovascular, brain, and renal failure.

The research showed that 87.5% of the newborns died during the first day of postnatal life due to the combination of severe intrauterine pneumonia and early developed hyaline membranes. The following features typical for all cases were identified:

- infiltration of lung structures (interalveolar septa, bronchiolar walls, peribronchial and paravascular areas, pleura) with segmented neutrophils;
- dysteleostasis of various severity;
- eosinophilic hyaline membranes of various shapes (solid, fragmented, layered, lumpy) and locations (fig. a).

Hyaline membranes due to congenital pneumonia or alveolar cell damage are factors which significantly impair the lung gas exchange function in premature infants. Neonatal aspiration of amniotic fluid, observed in 32.3% of children, was a major adverse factor. It is characterized by the presence of amniotic fluid and meconium particles in alveolar and bronchial lumen.

The study revealed differences in hyaline membrane formation and a variety of morphological signs of lung damage.

Two variants of hyaline membrane formation are typical for premature newborns with ARF.

The first variant is when RDSN and hyaline membrane development are caused by primary surfactant deficit associated with the morphological lung immaturity. In the study 16.1% of extremely preterm infants with very low body weight demonstrated morphological signs of «classical» RDSN such as diffuse dysteleostases, microcirculation disorders, eosinophilic lamellar, lumpy, fragmented hyaline membranes localized in different parts of the respiratory tract.

A combination of congenital pneumonia and RDSN has been registered in 29% of newborns. Morphologically, alveoli and bronchi were filled with fibrin, leukocytes and microbial colonies. The peri-bronchial zones and interalveolar septa showed wide-spread focal lymphocytic and leukocytic infiltration, while hyaline masses were visualized in the bronchial lumen. In this case it is extremely difficult to diagnose the main disease and choose management strategy, and the use of

лечение не способствовало разрешению ОДН, нормализации нарушений метаболизма и газового состава крови, что привело к развитию полиорганной недостаточности: сердечно-сосудистой, мозговой, почечной.

Анализ показал, что наступление летального исхода в первые сутки постнатальной жизни у 87,5% новорожденных обусловлено сочетанием тяжелой внутриутробной пневмонии и рано сформировавшимися гиалиновыми мембранами. Для всех наблюдений характерны:

- сегментоядерная инфильтрация структур легких (межальвеолярных септ, стенок бронхиол, перибронхиальных и паравазальных участков, плевры);
- дистелектазы различной степени выраженности;
- эозинофильные гиалиновые мембраны, имеющие различную форму (сплошные, фрагментированные, слоистые, комковидные) и расположение (рис. а).

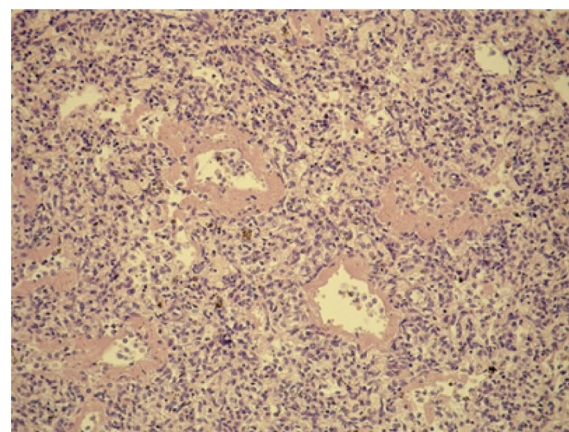
Гиалиновые мембраны, формирующиеся на фоне врожденной пневмонии или повреждения альвеолоцитов, являются фактором, значительно ухудшающим газообменную функцию легких у недоношенных детей. Крайне неблагоприятным фоном является неонатальная аспирация околоплодных вод, выявленная у 32,3% детей, характеризующаяся наличием в просвете альвеол и бронхов чешуек околоплодных вод, меконияльных телец.

В исследовании выявили различия в формировании гиалиновых мембран, а также полиморфизм морфологических признаков повреждения легких.

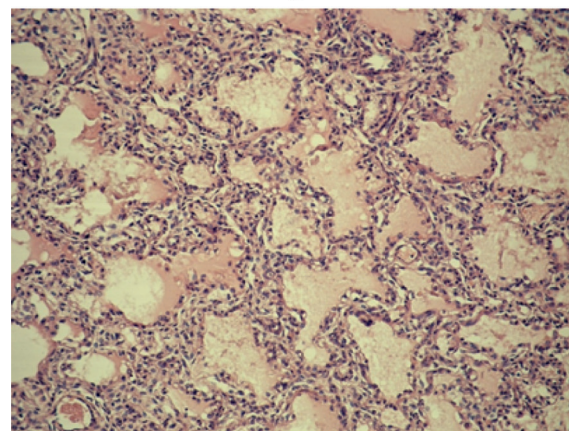
Для недоношенных новорожденных с ОДН различной этиологии характерно два варианта формирования гиалиновых мембран.

Первый вариант — развитие РДСН и формирование гиалиновых мембран, обусловленное первичным дефицитом сурфактанта на фоне морфологической незрелости легких. В исследовании у 16,1% глубоко недоношенных детей с очень низкой массой тела были морфологические признаки «классического» РДСН: распространенные дистелектазы, расстройства микроциркуляции, наличие эозинофильных пластинчатых, комковатых, фрагментированных гиалиновых мембран, локализующихся в различных отделах респираторного тракта.

Сочетание врожденной пневмонии и РДСН зарегистрировали у 29% новорожденных. Морфологически просвет альвеол и бронхов заполнен фибрином, лейкоцитами и колониями микроорганизмов. В перибронхиальных зонах и межальвеолярных перегородках видна очагово-диссеминированная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, а гиалиновые массы заполняют просветы бронхов разного калибра. В этом слу-



а



b

Гистологический срез легкого.

Histological sections of the lungs.

Note. *a* — hyaline membranes in congenital pneumonia of a preterm newborn. Numerous hyaline membranes, macrophages and segmented neutrophils in alveolar lumen are visualized. *b* — hyaline membranes and alveolar pulmonary edema. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$.

Примечание. *a* — гиалиновые мембраны на фоне врожденной пневмонии у недоношенного новорожденного. Визуализируются распространенные гиалиновые мембраны, макрофаги и сегментоядерные лейкоциты в просвете альвеол. *b* — гиалиновые мембраны и альвеолярный отек легких. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

poractant alfa is not effective, as the persistent lung ischemia along with the perinatal inflammation and extreme acid-base disorders reduce the drug efficacy.

The combination of morphological signs of congenital pneumonia, neonatal aspiration and RDSN was typical for 6.5% of newborns in the studied group. In these cases interalveolar septa and peri-bronchial connective tissue were infiltrated with lymphocytes and leukocytes. Amniotic fluid and meconium particles, as well as the hyaline membrane fragments could be located in the lumen of alveoli and bronchi.

In all the above cases, the glomerular membrane formation was caused by three leading fac-

чае прижизненная диагностика основного заболевания и выбор лечебной тактики крайне затруднен, а применение курсурфа не эффективно, т. к. сохраняющиеся ишемия легких на фоне перинатального воспаления, глубоких нарушений кислотно-основного состояния крови снижают эффективность препарата.

Сочетание морфологических признаков врожденной пневмонии, неонатальной аспирации и РДСН было характерно для 6,5% новорожденных исследуемой группы. В этих случаях межальвеолярные перегородки и перибронхиальная соединительная ткань инфильтрированы лимфоцитами и лейкоцитами. В просвете альвеол и бронхов разного калибра находятся чешуйки околоплодных вод и мекония, фрагменты гиалиновых мембран.

Во всех вышеперечисленных случаях формирование ГМ было обусловлено наличием трех ведущих факторов: морфологически незрелых легких, внутриутробной пневмонии и длительной перинатальной гипоксии.

Второй вариант формирования гиалиновых мембран заключается в развитии ОРДС у глубоко недоношенных новорожденных. Пусковым моментом в патогенезе является перинатальная гипоксия, вызывающая повреждение альвеолоцитов, эндотелия капилляров, повышение проницаемости сосудистой стенки, развитие интерстициального или альвеолярного некардиогенного отека легких. Патогенез ОРДС в этих случаях сложен, т.к. имеет место антенатальное и раннее постнатальное повреждение структур легких, а также сочетание прямых и непрямых повреждающих факторов [1]. Прямыми повреждающими факторами, способствующими развитию ОРДС, являются перинатальная гипоксия, неонатальная аспирация околоплодных вод и врожденная пневмония. Непрямыми повреждающими факторами являются такие осложнения раннего неонатального периода, как нарушения центральной гемодинамики и шок, сепсис, повреждение легких (напряженный пневмоторакс). Морфологически в легких выражен альвеолярный отек, полнокровие междольковых перегородок и плевры, очаговые периваскулярные кровоизлияния. Характерны распространенные дистелектазы, в просвете альвеол встречаются множественные сплошные и фрагментированные гиалиновые мембраны, фокусы альвеолярного отека легких (рис. б).

Развитие ОРДС на фоне врожденной пневмонии или генерализованной внутриутробной инфекции было характерно для 16,1% детей, в этих случаях имеет место сочетание морфологических признаков воспалительного процесса в легких, повреждение эндотелия микро-

tors: immature lungs, intrauterine pneumonia and prolonged perinatal hypoxia.

The second variant of hyaline membrane formation is the ARDS in extremely premature infants. The trigger factor is perinatal hypoxia, causing damage to alveolar cells, capillary endothelium, increased permeability of the vascular wall, interstitial or alveolar noncardiogenic pulmonary edema. The pathogenesis of ARDS in these cases is complex due to antenatal and early postnatal damage to lung structures and a combination of direct and indirect damaging factors [1]. Direct damaging factors promoting ARDS are perinatal hypoxia, neonatal amniotic fluid aspiration, and congenital pneumonia. Indirect damaging factors are early neonatal complications such as central hemodynamic disorders and shock, sepsis, lung damage (tension pneumothorax). Alveolar edema, vascular congestion in interalveolar septa and pleura, focal perivascular hemorrhages are common morphological findings. Dystelektases are typical, and multiple solid and fragmented hyaline membranes and foci of alveolar pulmonary edema are found in alveolar lumen (fig. b).

Development of ARDS associated with congenital pneumonia or generalized intrauterine infection was typical for 16.1% of children. These cases are characterized by combination of lung inflammation, endothelial damage in the microcirculation and alveolar noncardiogenic pulmonary edema. A combination of morphological signs of neonatal aspiration, congenital pneumonia and ARDS was recorded in 19.7% of children.

Perinatal asphyxia in combination with ischemic-hemorrhagic brain and spinal cord injuries were also complicated by ARDS development in 16.1% of newborns. This category of infants was the only one to show no signs of congenital pneumonia. Signs of ARDS were solely found on morphological examination, such as focal lung dystelektases, hyaline membranes, serous alveolar pulmonary edema, lung hemorrhages.

Lifetime of infants differed depending on the type of hyaline membrane and was significantly higher in newborns with ARDS than in those with RDSN ($P < 0.01$). In both groups several newborns died within the first day of life, which indicates severe perinatal damage to the organs and systems of preterm children.

A total of 93.5% of newborns were found to have hyaline membranes in their lungs, and in 51.6% of cases their formation was due to a primary surfactant deficiency, i. e. RDSN. ARDS due to immature lung exposure to the damaging factors was diagnosed in 41.9% of infants. In all the cases the morphological features underlying hyaline membrane formation included immaturity and antenatal damage to air-blood barrier structures, pneumonia, microaspiration, lung ischemia [9].

циркуляторного русла и альвеолярного некардиогенного отека легких. Сочетание морфологических признаков неонатальной аспирации, врожденной пневмонии и ОРДС зарегистрировали у 19,7% детей.

Перинатальная асфиксия в сочетании с ишемически — геморрагическими повреждениями головного и спинного мозга также осложнилась развитием ОРДС у 16,1% новорожденных, лишь у этой категории детей отсутствовали признаки врожденной пневмонии. При морфологическом исследовании легких выявлены только признаки ОРДС: очаговые дистелектазы легких, гиалиновые мембраны, серозный альвеолярный отек легких, кровоизлияния в легкие.

Продолжительность жизни, в зависимости от вида формирования гиалиновых мембран отличалась. У новорожденных с ОРДС она была статистически значимо выше, по сравнению с детьми, у которых диагностирован РДСН ($p < 0,01$). В обеих группах имеют место случаи смертности новорожденных в первые сутки жизни, что свидетельствует о тяжести перинатального повреждения органов и систем недоношенного ребенка.

Всего ГМ в легких обнаружили у 93,5% новорожденных, из них в 51,6% случаев их формирование было обусловлено первичным дефицитом сурфактанта, т. е. РДСН, у 41,9% детей выявили ОРДС, обусловленный воздействием на незрелые легкие прямых и косвенных повреждающих факторов. Во всех случаях имелся морфологический субстрат для формирования ГМ: незрелость и антенатальное повреждение структур аэрогематического барьера, пневмония, микроаспирация, ишемия легких [9].

Очень ранние преждевременные роды ассоциированы с хориоамнионитом, внутриутробной пневмонией и гипоксией [19, 20], тяжесть состояния новорожденных обусловлена, в первую очередь, перинатальным повреждением незрелых легких и внутриутробным нарушением синтеза сурфактанта.

Отличительной особенностью дифференциальной диагностики РДСН и ОРДС является наличие или отсутствие некардиогенного альвеолярного или интерстициального отека легких. В случае, когда имеется некардиогенный отек легких, диагностируется ОРДС.

Сохраняющаяся гипоксия в раннем неонатальном периоде на фоне незрелости легких, является основной причиной дефицита собственного сурфактанта и развития РДСН у недоношенного ребенка.

Этиология ОРДС у недоношенных новорожденных представлена сочетанием двух видов факторов, оказывающих негативное действие на незрелое легкое:

Very early preterm delivery is associated with chorioamnionitis, intrauterine pneumonia, and hypoxia [19, 20]. The severity of the newborn's condition is primarily due to perinatal damage to immature lungs and intrauterine surfactant production disorder.

The distinguishing feature helping differentiate between RDSN and ARDS is noncardiogenic alveolar or interstitial pulmonary edema. In case of noncardiogenic pulmonary oedema, ARDS can be diagnosed.

Persisting hypoxia in the early neonatal period associated with the immaturity of lungs is the main reason for the surfactant deficiency and RDSN development in a preterm infant.

The two main groups of factors having a negative effect on the premature lung in preterm neonates and causing ARDS are:

1. Direct damaging factors (congenital pneumonia, aspiration of amniotic fluid)

2. Indirect damaging factors (severe perinatal hypoxia with ischemia, shock, hemorrhagic syndrome).

Long-term impact of direct and indirect damaging factors [1] on immature lungs of a newborn promotes the development of ARDS associated with various neonatal period diseases.

In all the studied cases the formation of hyaline membranes is caused by the surfactant deficiency, which production after birth and in the neonatal period is affected by such factors as gestational age and maturity of lung tissue, degree of perinatal hypoxia, metabolic acidosis, hypoglycemia and hypothermia [9, 17].

Replacement therapy with exogenous surfactants is effective under certain conditions. The very early, so-called preventive use of exogenous surfactants in severe perinatal hypoxia, decompensated metabolic lactate-acidosis, is questionable. Despite the preventive poractant alfa administration, almost all deceased preterm infants have developed hyaline membranes, which indicates drug failure. Early normalization of pulmonary gas exchange and acid-base condition in extremely preterm infants is fundamental and leads to a decrease in mortality and neonatal complications [14, 21].

Conclusion

ARDS occurs in 41.9% of extremely preterm infants. The syndrome develops due to exposure of immature lungs to direct (congenital pneumonia, aspiration of amniotic fluid) and indirect damaging factors (severe perinatal hypoxia with ischemia, shock, hemorrhagic syndrome). Morphological signs of ARDS are most often found in neonates with congenital pneumonia, asphyxia, neonatal aspiration of amniotic fluid.

1. Прямые повреждающие факторы — врожденная пневмония, аспирация околоплодных вод;

2. Непрямые повреждающие факторы — тяжелая перинатальная гипоксия — ишемия, шок, геморрагический синдром.

Продолжающееся воздействие прямых и непрямых повреждающих факторов [1] на незрелые легкие новорожденного способствуют развитию ОРДС на фоне различных заболеваний неонатального периода.

Во всех рассматриваемых случаях формирование ГМ обусловлено дефицитом сурфактанта, на синтез которого после рождения и в неонатальном периоде влияет ряд факторов: гестационный возраст и зрелость легочной ткани, степень выраженности перинатальной гипоксии, метаболический ацидоз, гипогликемия и гипотермия [9, 17].

Заместительная терапия экзогенными сурфактантами является эффективной в случае соблюдения ряда условий. Сомнительным является очень раннее, так называемое, профилактическое применение экзогенных сурфактантов при тяжелой перинатальной гипоксии, декомпенсированном метаболическом лактат-

ацидозе. Несмотря на профилактическое введение курсурфа, практически у всех умерших недоношенных новорожденных произошло развитие и формирование ГМ, что свидетельствует о неэффективности его применения. Ранняя нормализация газообменной функции легких, кислотно-основного состояния у глубоко недоношенного ребенка, являются основополагающими и приводят к снижению смертности, неонатальных осложнений [14, 21].

Заключение

Острый респираторный дистресс-синдром характерен для 41,9% глубоко недоношенных новорожденных. Развитию ОРДС способствует воздействие прямых (врожденная пневмония, аспирация околоплодных вод) и непрямых (тяжелая перинатальная гипоксия — ишемия, шок, геморрагический синдром) повреждающих факторов на незрелые легкие. Наиболее часто морфологические признаки ОРДС обнаруживаются у новорожденных с врожденной пневмонией, асфиксией, неонатальной аспирацией околоплодных вод, что усугубляет течение заболевания.

Литература

1. Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред. чл.-корреспондента РАМН, профессора В.В. Мороза. Москва: НИИОР РАМН. 2013: 80 с.
2. Bellani G., Laffey J.G., Pham T., Fan E., Brochard L., Esteban A., Gattinoni L., van Haren F., Larsson A., McAuley D.F., Ranieri M., Rubenfeld G., Thompson B.T., Wrigge H., Slytsky A.S., Pesenti A. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016; 315 (8): 788–800. PMID: 26903337. DOI: 10.1001/jama.2016.0291
3. Chang M., Lu H.Y., Xiang H., Lan H.P. Clinical effects of different ways of mechanical ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in neonates: a comparative analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016; 18 (11): 1069–1074. PMID: 27817767
4. Heidemann S.M., Nair A., Bulut Y., Sapru A. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64 (5): 1017–1037. PMID: 28941533. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.004
5. Phung T.T.B., Suzuki T., Phan P.H., Kawachi S., Furuya H., Do H.T., Kageyama T., Ta T.A., Dao N.H., Nunoi H., Tran D.M., Le H.T., Nakajima N. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52 (11): 1469–1477. PMID: 28703486. PMID: PMC5697698. DOI: 10.1002/ppul.23694
6. Wong J.J., Jit M., Sultana R., Mok Y.H., Yeo J.G., Koh J.W.J.C., Loh T.F., Lee J.H. Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2017; 1: 885066617705109. PMID: 28460591. DOI: 10.1177/0885066617705109
7. Curley M.A., Hibberd P.L., Fineman L.D., Wypij D., Shih M.C., Thompson J.E., Grant M.J., Barr E.E., Cvijanovich N.Z., Sorce L., Luckett P.M., Matthay M.A., Arnold J.H. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 229–237. PMID: 16014597. PMID: PMC1237036. DOI: 10.1001/jama.294.2.229
8. Flori H.R., Glidden D.V., Rutherford G.W., Matthay M.A. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 995–1001. PMID: 15618461. DOI: 10.1164/rccm.200404-544OC
9. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Расстройства микроциркуляции при респираторном дистресс-синдроме новорожденного (морфологическое исследование). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 16–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-16-26
10. De Luca D., van Kaam A.H., Tingay D.G., Courtney S.E., Danhaive O., Carnielli V.P., Zimmermann L.J., Kneyber M.C.J., Tissieres P., Brierley J., Conti G., Pillow J.J., Rimensberger P.C. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (8): 657–666. PMID: 28687343. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17)30214-X

References

1. Acute respiratory distress syndrome. Ed. Corresponding Member of RAS, Professor V.V. Moroz. Moscow: NIIO RAS. 2013: 80 p [In Russ.]
2. Bellani G., Laffey J.G., Pham T., Fan E., Brochard L., Esteban A., Gattinoni L., van Haren F., Larsson A., McAuley D.F., Ranieri M., Rubenfeld G., Thompson B.T., Wrigge H., Slytsky A.S., Pesenti A. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016; 315 (8): 788–800. PMID: 26903337. DOI: 10.1001/jama.2016.0291
3. Chang M., Lu H.Y., Xiang H., Lan H.P. Clinical effects of different ways of mechanical ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in neonates: a comparative analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016; 18 (11): 1069–1074. PMID: 27817767
4. Heidemann S.M., Nair A., Bulut Y., Sapru A. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64 (5): 1017–1037. PMID: 28941533. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.004
5. Phung T.T.B., Suzuki T., Phan P.H., Kawachi S., Furuya H., Do H.T., Kageyama T., Ta T.A., Dao N.H., Nunoi H., Tran D.M., Le H.T., Nakajima N. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52 (11): 1469–1477. PMID: 28703486. PMID: PMC5697698. DOI: 10.1002/ppul.23694
6. Wong J.J., Jit M., Sultana R., Mok Y.H., Yeo J.G., Koh J.W.J.C., Loh T.F., Lee J.H. Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2017; 1: 885066617705109. PMID: 28460591. DOI: 10.1177/0885066617705109
7. Curley M.A., Hibberd P.L., Fineman L.D., Wypij D., Shih M.C., Thompson J.E., Grant M.J., Barr E.E., Cvijanovich N.Z., Sorce L., Luckett P.M., Matthay M.A., Arnold J.H. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 229–237. PMID: 16014597. PMID: PMC1237036. DOI: 10.1001/jama.294.2.229
8. Flori H.R., Glidden D.V., Rutherford G.W., Matthay M.A. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 995–1001. PMID: 15618461. DOI: 10.1164/rccm.200404-544OC
9. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Microcirculatory Disorders in Infant Respiratory Distress Syndrome (Morphological Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 16–26. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-16-26
10. De Luca D., van Kaam A.H., Tingay D.G., Courtney S.E., Danhaive O., Carnielli V.P., Zimmermann L.J., Kneyber M.C.J., Tissieres P., Brierley J., Conti G., Pillow J.J., Rimensberger P.C. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (8): 657–666. PMID: 28687343. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17)30214-X

11. Перепелица С.А., Смердова Е.Ф. Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (4): 4–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14
12. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадон (дольфин) (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
13. Перепелица С.А. Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 25–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34
14. Перепелица С.А. Недоношенный новорожденный / Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. — издательство Креативная экономика: 2019. — 232 с. DOI: 10.18334/9785912922886. ISBN 978-5-292-288-6.
15. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 51–73. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-4-51-73
16. Echaide M., Autilio C., Arroyo R., Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1859 (9 Pt B): 1725–1739. PMID: 28341439. DOI: 10.1016/j.bbame.2017.03.015
17. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C. P., Vento M., Halliday H. L. European Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm Infants — 2013 Update. *Neonatology*. 2013; 103: 353–368. PMID: 20551710. DOI: 10.1159/000297773
18. Spengler D., Winoto-Morbach S., Kupsch S., Vock C., Blöchle K., Frank S., Rintz N., Diekötter M., Janga H., Weckmann M., Fuchs S., Schromm A.B., Fehrenbach H., Schütze S., Krause M.F. Novel therapeutic roles for surfactant-inositols and phosphatidylglycerols in a neonatal piglet ARDS model: a translational study. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018; 314 (1): L32–L53. PMID: 28860142. DOI: 10.1152/ajplung.00128.2017
19. Britt R.D., Faksh A., Vogel E., Martin R.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2013; 7 (5): 515–531. PMID: 24090092. PMCID: PMC4109979. DOI: 10.1586/17476348.2013.838020
20. Kyojuka H., Yasuda S., Hiraiwa T., Ishibashi M., Kato K., Fujimori K. Histological Chorioamnionitis as a Risk Factor for Preterm Birth without Disturbing Fetal Heart Rate: A Case-Control Study. *Tohoku J Exp Med*. 2017; 243 (4): 289–295. DOI: 10.1620/tjem.243.289
21. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life: Part 2: Term neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (22): 2728–2733. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261399. PMID: 27844484
11. Perepelitsa S.A., Smerdova E.F. Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (4): 4–14. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14
12. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute Poisoning with Methadone (Dolphin) (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 48–63. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
13. Perepelitsa S.A. Complex Evaluation Oxygen Status and Lipid Metabolism Indexes in Newborns with Perinatal Hypoxia and Hypovolemic Shock. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 25–34. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34
14. Perepelitsa S.V. Premature newborn / Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. — publishing house Creative Economy: 2019. — 232 p. [In Russ.] DOI: 10.18334/9785912922886. ISBN 978-5-292-288-6.
15. Rozenberg O.A. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part I). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2014; 10 (4): 51–73. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2014-4-51-73
16. Echaide M., Autilio C., Arroyo R., Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1859 (9 Pt B): 1725–1739. PMID: 28341439. DOI: 10.1016/j.bbame.2017.03.015
17. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C. P., Vento M., Halliday H. L. European Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm Infants — 2013 Update. *Neonatology*. 2013; 103: 353–368. PMID: 20551710. DOI: 10.1159/000297773
18. Spengler D., Winoto-Morbach S., Kupsch S., Vock C., Blöchle K., Frank S., Rintz N., Diekötter M., Janga H., Weckmann M., Fuchs S., Schromm A.B., Fehrenbach H., Schütze S., Krause M.F. Novel therapeutic roles for surfactant-inositols and phosphatidylglycerols in a neonatal piglet ARDS model: a translational study. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018; 314 (1): L32–L53. PMID: 28860142. DOI: 10.1152/ajplung.00128.2017
19. Britt R.D., Faksh A., Vogel E., Martin R.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2013; 7 (5): 515–531. PMID: 24090092. PMCID: PMC4109979. DOI: 10.1586/17476348.2013.838020
20. Kyojuka H., Yasuda S., Hiraiwa T., Ishibashi M., Kato K., Fujimori K. Histological Chorioamnionitis as a Risk Factor for Preterm Birth without Disturbing Fetal Heart Rate: A Case-Control Study. *Tohoku J Exp Med*. 2017; 243 (4): 289–295. DOI: 10.1620/tjem.243.289
21. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life: Part 2: Term neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (22): 2728–2733. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261399. PMID: 27844484

Поступила 12.03.19

Received 12.03.19

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,
предназначен для врачей-реаниматологов и научных сотрудников

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в асти анестезиологии-реаниматологии.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последилового образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

Сочетанная анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады при оперативном устранении деформаций суставов нижних конечностей у детей с церебральным параличом

Е. А. Адкина¹, В. Л. Айзенберг², Е. С. Яковлева¹, О. Н. Гудилина¹, А. В. Диордиев^{1,3}

¹ Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119602, г. Москва, Мичуринский пр-т, д. 74

² Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

Combined Xenon and Epidural Anesthesia During Surgical Correction of Joint Deformities in the Lower Extremities of Children with Cerebral Palsy

Elena A. Adkina¹, Vladimir L. Ayzenberg², Ekaterina S. Iakovleva¹, Olga N. Gudilina¹, Andrey V. Diordiev^{1,3}

¹ Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow Health Department, 74 Michurinsky Av., 119602 Moscow, Russia

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Health Department, 1/9 4th Dobrininsky Lane, 119049 Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovitianova Str., 117997 Moscow, Russia

Цель исследования. Сравнительная оценка методов сочетанной анестезии на основе ксенона и эпидуральной анестезии у детей с церебральным параличом.

Материалы и методы. Сочетанную ксеноновую анестезию с эпидуральной блокадой провели у 50 детей с церебральным параличом в возрасте от 3 до 17 лет. Пациентов разделили на группы по методу поддержания анестезии: у 30 пациентов использовали ксенон, у 20 — ксенон с парами севофлюрана. Оценивали особенности течения анестезии, интраоперационную гемодинамику и когнитивные функции до и после операции.

Результаты. Использование ксенона при всех изученных вариантах анестезии приводило к увеличению показателей производительности сердца и стабильному гемодинамическому профилю на всех этапах анестезии, несмотря на депрессивное влияние эпидуральной блокады на гемодинамику. Психологическое тестирование показало отсутствие отрицательного влияния анестезии ксеноном на когнитивные функции у детей с церебральным параличом. Выявили недостаточную анальгетическую активность ксенона, его эметогенные свойства, способность искажать параметры спирографии, сложности в поддержании параметров нормовентиляции у детей младшей возрастной группы. Сочетание ксенона с парами севофлюрана нивелировало недостатки его изолированного применения.

Заключение. Кардиостимулирующие свойства ксенона позволяют компенсировать отрицательное действие на гемодинамику эпидуральной анестезии и общих анестетиков, а отсутствие нейротоксичности является значимым преимуществом ксеноновой анестезии у детей с исходно поврежденной ЦНС. Ксеноновая анестезия является перспективным направлением в развитии анестезиологической помощи детям с церебральным параличом.

Ключевые слова: эпидуральная анестезия; дети; церебральный паралич; ксенон; гемодинамика; когнитивные функции

Objectives. The objective of this study is to compare different methods of combination general and regional anesthesia based on xenon.

Materials and methods. Xenon anesthesia combined with epidural block was performed in 50 children with cerebral palsy aged 3–17 years. In 30 patients xenon was used to maintain anesthesia, in 20 children xenon was combined with sevoflurane. We compared the process of anesthesia, the intraoperative hemodynamic parameters and cognitive status before surgery and after it.

Results. The use of xenon in all studied anesthesia methods increased the cardiac performance and was associated with a stable hemodynamic profile at all stages of anesthesia despite the depressive effect of epidural

Адресс для корреспонденции:

Елена Александровна Адкина
E-mail: ad_el@rambler.ru

Correspondence to:

Elena A. Adkina
E-mail: ad_el@rambler.ru

blockade on hemodynamics. Psychological testing revealed that xenon anesthesia has no negative effect on cognitive functions in children with cerebral palsy.

Conclusion. Xenon anesthesia is a promising trend in anesthesia care for children with cerebral palsy. Xenon can compensate the hemodynamic depression caused by epidural anesthesia due to its cardiac stimulant property, with no neurotoxicity being a significant benefit for children with initial damage of CNS. However, anesthesia with xenon turned out to have some disadvantages. In our study, xenon showed insufficient analgesic properties, had emetic properties and was associated with spirometric abnormalities. It was more difficult to maintain normal ventilation parameters in young children when using xenon. Several adverse events were noted in the recovery period. These disadvantages can be partially reduced by using a combination of xenon and sevoflurane.

Keywords: *epidural anesthesia; children; cerebral palsy; xenon; hemodynamics; cognitive function*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-45-58

Введение

Операции, направленные на устранение деформации суставов нижних конечностей — важный компонент реабилитации детей с церебральным параличом (ЦП), поскольку расширяет возможность передвижения и самообслуживания, способствует реабилитации пациентов и облегчает уход за ними. Альтернативой общей анестезии при таких операциях является сочетанная эпидуральная анестезия. Благодаря выраженному анальгетическому и антиспастическому эффекту, она позволяет снизить количество препаратов для общей анестезии, что способствует ускоренному восстановлению сознания и ранней активизации пациента. В послеоперационном периоде эпидуральная анальгезия позволяет обеспечить комфорт пациентам с ЦП без боли и спастического сокращения мышц.

Наряду с преимуществами, известны и недостатки эпидуральной анестезии, выполненной на поясничном уровне. Это — симпатическая блокада, которая вызывает дилатацию емкостных сосудов нижних конечностей с последующим снижением объема циркулирующей крови (ОЦК). Изменения гемодинамики наиболее выражены у пациентов с ЦП, которым присуща исходная гиповолемия [1, 2]. Депрессия гемодинамики также усиливается эффектами препаратов для общей анестезии [3]. Чтобы поддержать сердечный выброс при применении сочетанной эпидуральной анестезии у пациентов с ЦП можно использовать высокие объемы инфузионной поддержки [3]. Однако, согласно современным представлениям об интраоперационной инфузионной терапии, «либеральный» подход к назначению инфузионных сред нерационален [4] и связан с повышенным риском периоперационных осложнений [5].

Другой проблемой, связанной с применением общей анестезии, является воздействие анестетиков на невральные структуры [6]. Исследования на животных свидетельствуют о прямом повреждающем воздействии на центральную нервную систему (ЦНС) большинства

Introduction

Surgical correction of joint deformities in lower extremities is an important part of rehabilitation of children with cerebral palsy (CP) as it improves their mobility and self-care thus facilitating the patient care. An alternative to general anesthesia during surgery is combined general and epidural anesthesia with strong analgesic and antispastic effect which allows reducing the drug load for general anesthesia and promoting the accelerated recovery of consciousness and early activation of the patient. Due to the epidural analgesia, patients with CP do not experience pain and spastic painful muscle contraction during the postoperative period.

However, the epidural lumbar anesthesia has several disadvantages. One of them is the sympathetic block which can cause dilatation of capacitance vessels of lower limbs resulting in a decrease of circulatory volume, which is most severe in patients with CP and preexisting hypovolemia [1]. Moreover, drugs used in general anesthesia can further impair the hemodynamic parameters [2]. To maintain cardiac output when using a combination epidural anesthesia in patients with CP, a high volume fluid therapy can be used. However, the current intraoperative fluid management concepts consider the so-called «liberal» approach to administering fluid therapy as unreasonable and associated with a higher risk of perioperative complications [4, 5].

Another problem concerning general anesthesia is the impact of the anesthetic drugs on neural structures. Animal studies show the direct injury effect on central nervous system (CNS) of most inhaled and non-inhaled anesthetics now in use [6, 7]. Clinical trials demonstrate the ability of general anesthesia to cause delayed cognitive impairment and behavioral disorders of various intensity and duration, particularly in patients with immature CNS [8, 9].

The risk of postoperative cognitive dysfunction (POCD) is increased not only in young children but also in patients with pre-existing higher mental function disorders which worsen after surgery performed under general anesthesia [10, 11]. The use

используемых ингаляционных и неингаляционных анестетиков [7]. Клинические исследования показывают способность общей анестезии вызывать отсроченные когнитивные и поведенческие нарушения различной продолжительности и выраженности, особенно у пациентов с незрелой ЦНС [8, 9]. Риск развития послеоперационной когнитивной дисфункции повышен не только у детей раннего возраста, но и при исходных нарушениях высших психических функций [10], которые усугубляются после проведения оперативных вмешательств в условиях общей анестезии [11].

Возможно, решением, позволяющим нивелировать гемодинамическую нестабильность и уменьшить нейротоксичность во время сочетанной эпидуральной анестезии у пациентов с ЦП, может стать применение ксенона. Инертный газ ксенон обладает минимальным воздействием на гемодинамику, функцию миокарда и нейрогуморальный ответ [12], даже в условиях сердечной недостаточности [13]. Также у ксенона отсутствует нейротоксичность [14]. Напротив, данные экспериментальных и клинических исследований показали наличие у ксенона нейропротективных свойств [15, 16]. Исследования маркеров нейронального повреждения при общей анестезии ксеноном показали, что ксенон не вызывает поражения ЦНС даже при длительном применении [17, 18]. Продemonстрировано, что ксенон оказывает кардио- и нейропротективные эффекты уже в субанестетических концентрациях (0,25–0,5 МАК), в том числе и в комбинации с другими ингаляционными анестетиками, с сохранением его положительного влияния на гемодинамику и ЦНС [19].

Исследования, подтверждающие эффективность и безопасность анестезии ксеноном у детей, впервые в мире были проведены в нашей стране. В результате чего в 2014 году в инструкцию по медицинскому применению препарата КсеМед® Минздравом России были внесены изменения, разрешающие его применение для проведения наркоза у детей в возрасте от 1 года до 18 лет. При этом отсутствуют данные о результатах использования ксенона в составе сочетанной эпидуральной анестезии детей с церебральным параличом, а также оценки его влияния на сердечно-сосудистую систему и когнитивные функции у этих проблемных пациентов.

Цель исследования — сравнительная оценка методов сочетанной анестезии на основе ксенона и эпидуральной анестезии у детей с церебральным параличом.

Материал и методы

В исследование включили 50 детей в возрасте от 3 до 17 лет с церебральным параличом в форме спастической диплегии или спастического тетрапа-

of xenon seems to be a good remedy to reduce the hemodynamic instability and neurotoxicity during combined general and epidural anesthesia in patients with CP. Xenon is a noble gas with minimal effect on hemodynamics, myocardial function and neurohumoral response, even in heart failure [12, 13]. Xenon shows no neurotoxicity. Moreover, experimental and clinical study data have demonstrated its neuroprotective properties [14, 15]. The neuronal injury marker research has shown that xenon does not cause any damage to the central nervous system even in long use [16, 17]. It has been shown that xenon starts to produce both cardio- and neuroprotective effect even in subanesthetic concentrations (0.25–0.5 MAC), also when combined with other inhalation anesthetics, with its positive effect on hemodynamics and central nervous system being preserved [18].

The first trials to confirm the effectiveness and safety of xenon anesthesia in children have been conducted in the Russian Federation. As a result, the Healthcare Ministry of Russia has made an amendment to the instruction for the use of XeMed® (medical xenon, Akela-N, Russia) allowing its use in general anesthesia in children aged 1 to 18 years. However, no data are available on xenon being used as part of combined general and epidural anesthesia in children with cerebral palsy and its effects on the cardiovascular system and cognitive functions in these complex patients have not been described so far.

Research objective: comparative assessment of combination anesthesia based on xenon and epidural anesthesia for children with cerebral palsy.

Materials and Methods

The research involved 50 children aged from 3 up to 17 years with spastic diplegia or spastic tetraparesis cerebral palsy. All patients had ASA II–III classes and underwent lower limb bone or soft tissue orthopedic surgery under general xenon anesthesia combined with epidural block. Patients were divided into 2 groups comparable in age and gender (table 1).

In the first group of patients, xenon anesthesia (XeMed®) was used. In the second group, xenon was combined with volatile anesthetic sevoflurane. Both groups of patients were divided into 2 subgroups depending on age: from 3 to 8 and from 9 to 17 years old.

Premedication regimen adopted in our Science and Practical Center included atropine in a dose of 0,01 mg/kg and midazolam 0,25±0,01 mg/kg and was used in all of the patients under study [19].

Since xenon is proved to be emetogenic the prevention of postoperative nausea and vomiting (PNV) was done. Drugs for anesthesia were chosen depending on the assessment according to POVOC scale [21]. In the average risk of PNV (2 points according to the POVOC scale) dexamethasone in the dose of 0.15±0.01 mg/kg was used, in high risk (3 points) a combination of dexamethasone and ondansetron in the dose of 0.1±0.001 mg/kg was administered.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп ($M \pm m$).Table 1. Characteristics of the studied groups ($M \pm m$).

Parameters	Values of parameters in groups			
	Xe ($n=30$)		Xe+Sev ($n=20$)	
	younger (3–8 yrs, $n=17$)	senior (9–17 yrs, $n=13$)	younger (3–8 yrs, $n=12$)	senior (9–17 yrs, $n=8$)
*Male/ Female	11/6	8/5	7/5	5/3
Age, years	4.89±0.29	11.78±0.6	5.1±0.49	12.5±0.49
Weight, kg	18.01±1.15	35.3±2.43	18.88±2.21	37.4±1.53
Average surgery time, min	148.32±14.84	133.8±20.4	129.85±12.7	127.88±18.77
Average anesthesia time, min	214.25±15.41	187.47±22.5	186.4±13.8	191.88±19.6

Note. * — no between-group difference ($P>0.1$).

Примечание. Для табл. 1–4: parameters — параметры; values of ... in groups — значение в группах. Для табл. 1–5: Xe — ксенон; Sev — севофлюран. Для табл. 1–2: younger — младшие; senior — старшие; yrs/years — лет; male/female — пол, муж/жен; age — возраст; weight — вес; average surgery/anesthesia time — среднее время операции/анестезии. * — межгрупповое различие отсутствует ($p>0.1$).

реза. Физический статус соответствовал оценке по ASA II–III. Всем пациентам выполняли ортопедические операции на костях, мышцах и сухожилиях нижних конечностей в условиях сочетанной анестезии на основе ксенона и эпидуральной блокады. Пациентов разделили на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу ($p>0.1$), (табл. 1).

В 1-й группе пациентов в качестве общего компонента анестезии использовали ксенон (КсеМед®). Во 2-й группе пациентов использовали комбинацию ксенона с пареообразующим анестетиком севофлюраном. Внутри каждой исследуемой группы проводили стратификацию больных на 2 подгруппы по возрасту: от 3 до 8 лет и от 9 до 17 лет.

Премедикацию у всех больных проводили по единой схеме, принятой в НПЦ детской психоневрологии [20]. Она включала атропин в дозе 0,01 мг/кг и мидазолам в дозе 0,25±0,01 мг/кг.

В связи с доказанной эметогенностью ксенона проводили профилактику послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). В зависимости от оценки по шкале POVOC [21] при среднем риске развития ПОТР (2 балла) назначали дексаметазон в дозе 0,15±0,01 мг/кг, при высоком риске (3 балла) использовали комбинацию дексаметазона и ондансетрона в дозе 0,1±0,001 мг/кг.

Индукцию анестезии в 1-й группе (Xe) проводили без применения ингаляционных анестетиков и осуществляли болюсным введением пропофола в дозе 3,1±0,2 мг/кг, фентанила — (4,1±0,13 мкг/кг) и рокурония — (0,66±0,01 мг/кг). После интубации трахеи и перевода пациента на аппаратную вентиляцию переходили к этапу денитрогенизации. Поддержание анестезии до введения ксенона в контур наркозно-дыхательного аппарата (НДА) осуществляли периодическими болюсными введениями пропофола в разовой дозе 1 мг/кг при значениях BIS-монитора более 55. По окончании денитрогенизации, начиная с этапа насыщения и на всех последующих этапах ингаляционную анестезию осуществляли с газотоком O_2 по метаболической потребности (metabolic flow), но не ниже 0,15 л/мин, что было обусловлено заводскими настройками НДА, не позволяющими снизить поток кислорода менее указанного значения.

Во 2-й группе пациентов (Xe+Sev) индукцию анестезии проводили севофлюраном по болюсной методике, фентанилом (3,9±0,14 мкг/кг) и рокуро-

In the first group (group of Xenon anesthesia — Xe group) the volatile anesthetics were not used and anesthesia was performed by bolus dosing of propofol 3.1±0.2 mg/kg, fentanyl 4.1±0.13 µg/kg and rocuronium bromide 0.66±0.01 mg/kg. The tracheal intubation and transition to mechanical ventilation was followed by the denitrogenisation stage. Prior to introducing xenon into the ventilator circuit, anesthesia was being maintained by recurrent bolus dosing of propofol in a single dose of 1 mg/kg, with the bispectral index exceeding 55. With the stage of denitrogenisation completed, starting with the saturation stage and later on, xenon inhalation anesthesia was administered using the oxygen flow depending on the metabolic flow but not lower than 0.15 l/min because of the default set of options of the anesthetic machine which doesn't allow to set a lower oxygen flow.

In the second group of patients (a group of Xenon+Sevoflurane — Xe+Sev group) anesthetization was performed by bolus dosing of sevoflurane, fentanyl 3.9±0.14 µg/kg and rocuronium bromide 0.67±0.02 mg/kg. During denitrogenisation anesthesia was maintained by inhalation of sevoflurane in concentration 0.8–1.0 MAC. Again, as with the first group, starting with the saturation stage, anesthetization was done with the oxygen flow depending on the metabolic flow. Xenon saturation was being performed until reaching the target concentration of 50%, with the sevoflurane vapor being present in the breathing gas mixture.

Maintenance of anesthesia at the main stage in the group of Xe+Sev was done by xenon — oxygen mix in the xenon : oxygen ratio of 50–52% : 40–45% with vapors of sevoflurane in concentration 0.5–0.7 (0.2–0.3 MAC) during the surgery.

During the denitrogenisation phase the patients of both groups were anesthetized by one-use epidural BBraunPerifix (Germany) or PajunkEpilong (Germany) sets. After installation and fixing of the epidural catheter ropivacaine in concentration of 0.2% (Ropivacaine-Kabi of Fresenius, the Netherlands) was introduced in the dose of 1.68±0.08 mg/kg.

Fluid therapy in both groups was carried out by polyionic salt solution Ionosteril 1/1E in the volume of 12.9±0.77 ml/kg/h.

Ventilation during all the surgeries was done with anesthesia apparatus GE Medical Systems Datex Ohmeda S\5 Avance (USA), with pressure control ventilation (PCV) and with maintenance of normoventilation guided by a respiratory volume (RV), and with control of

нием ($0,67 \pm 0,02$ мг/кг). Поддержание анестезии на этапе денитрогенизации осуществляли севофлюраном в концентрации 0,8–1,0 МАК. Так же, как и в 1-й группе, начиная с этапа насыщения ксеноном, анестезию осуществляли с газотоком O_2 по metabolic flow. Насыщение ксеноном проводили до достижения его целевой концентрации 50%, при этом в газонаркоотической смеси сохранялись пары севофлюрана. Поддержание анестезии на основном этапе во 2-й группе (Xe+Sev) проводили ксенон-кислородной смесью в соотношении Xe 50–52% : O_2 40–45% с парами севофлюрана в концентрации 0,5–0,7 об. % ($0,2\text{--}0,3$ МАК) в течение всего оперативного вмешательства.

На этапе денитрогенизации больным обеих групп проводили пункцию и катетеризацию эпидурального пространства с помощью одноразовых эпидуральных наборов BBraun Perifix (Германия), Rajunk Epilong (Германия). После установки и фиксации эпидурального катетера вводили 0,2% ропивакаин (Ропивакаин-Кабифресениус, Нидерланды) в дозе $1,68 \pm 0,08$ мг/кг.

Инфузионную поддержку в обеих группах осуществляли полиионным солевым раствором Йоностерил 1/1Э в объеме $12,9 \pm 0,77$ мл/кг/час.

Все операции выполняли в условиях ИВЛ с управлением по давлению (PCV) и поддержанием нормовентиляции при помощи НДА GE Medical Systems Datex Ohmeda S\5 Avance (США) под контролем дыхательного объема (ДО), давления на вдохе (Pinsp), фракционных концентрации кислорода (FiO_2) и ингаляционных анестетиков ($FiXe$, $FiSev$) в газонаркоотической смеси, парциального давления CO_2 в выдыхаемом воздухе ($EtCO_2$). Для анестезии ксеноном использовали ксеноновую наркозную приставку КНП-01 и ксеноновый газоанализатор ГKM-03. Мониторинг витальных функций осуществляли при помощи монитора Nihon Kohden LifeScope (Япония). Регистрировали следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (АДср), насыщение капиллярной крови O_2 (SpO_2). Адекватность анестезии оценивали по показателям BIS-мониторинга и на основании клинических признаков. Параметры центральной гемодинамики: ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) измеряли методом интегральной реографии реографом Диамант-М (ЗАО Диамант, Россия). Изменения показателей фиксировали на следующих этапах анестезии: после премедикации, индукция, денитрогенизация (после проведения эпидуральной блокады), окончание этапа насыщения ксеноном, кожный разрез, поддержание анестезии, завершение анестезии.

После наложения гипсовой повязки прекращали подачу ингаляционных анестетиков в контур НДА, при этом увеличивая поток O_2 до 6 л/мин. При появлении адекватного спонтанного дыхания, не дожидаясь полного пробуждения пациента, в состоянии умеренной седации (BIS 70–75) проводили экстубацию трахеи и перевод пациента на самостоятельное дыхание. После достижения уровня сознания 8 баллов по Aldrete [22] осуществляли перевод пациента в послеоперационную палату, где все больные получали продленное обезболивание постоянной эпидуральной инфузией 0,2% раствора ропивакаина в дозе 0,1–0,2 мг/кг/час.

the inspiratory pressure (Pinsp), the fractional of inspired oxygen (FiO_2) and inhalation anesthetics ($FiXe$, $FiSev$) in breathing gas mix and the partial pressure of carbon dioxide at the end of expiration ($EtCO_2$). For xenon consumption we used a xenon flow meter KNP-01 (Russia) and a xenon gas sensor GKM-03 (Russia). Monitoring of vital functions was performed by the Nihon Kohden LifeScope monitor. The following data were registered: heart rate (HR), mean arterial blood pressure (MAP), oxygen saturation of capillary blood (SpO_2). The adequacy of anesthesia was estimated according to the BIS monitoring parameters and basing on clinical signs. The central hemodynamics parameters, i.e. the stroke volume index (SVI), the cardiac index (CI) and the peripheral vascular resistance (PVR) were measured by integrated rheography using a rheograph Diamant-M (Russia). Changes of parameters were observed at the following stages of anesthesia: after the premedication, during the induction, at the stage of denitrogenisation (after the epidural block), at the end of the stage of xenon saturation, after a skin section, during the anesthesia maintenance, and at the end of anesthesia.

After the plaster application, the supply of inhalation anesthetics into the breathing contour was stopped and the oxygen flow was increased up to 6 l/min. After the appearance of adequate spontaneous breath, the patients were extubated and weaned to the spontaneous breathing in moderate sedation (BIS 70–75), without waiting for their full awakening. Having reached the level of consciousness of 8 points Aldrete score [21], the patients were transferred to the postoperative room where all of them got the prolonged anesthesia by continuous epidural infusion of ropivacaine 0.2% in a dose of 0.1–0.2 mg/kg/h.

The day before surgery, on the first and the third day after anesthesia, memory, attention and thinking were estimated by a clinical psychologist in 20 patients, 13 patients from the Xe group and 7 patients from the Xe+Sev group. The Luria memory words test, Shulte tables, Raven's progressive matrices and the children's correction task were used.

The statistical data analysis was performed using the Statistica 7.0 software. The mean of the sample (M) and the standard error of the mean (m) were calculated. To estimate the statistical significance of the mean values the Student's test was used. For assessment of significance in related data groups the Wilcoxon's test was used. The Mann-Whitney's test was used in independent data groups. The differences were considered significant with the probability value (p) not exceeding 0.05. The results obtained are presented as $M \pm m$.

Results and Discussion

Xenon analgesic properties assessment. In literature xenon is described as a medicine with a strong analgesic potential [23, 24], however, it does not provide the sufficient level of analgesia in children [25]. Our experience also suggests low efficacy of xenon as an analgesic agent. This became obvious when during surgery the patients position on the operating table had to be radically changed, which was followed by an abruptly accelerated blood circulation and additional opioids were required.

Накануне операции, в первые и третьи сутки после анестезии клиническим психологом были оценены свойства памяти, внимания и мышления у 20 больных, из них 13 пациентов группы Xe и 7 пациентов группы Xe+Sev. Использовали методики запоминания 10 слов А. Р. Лурия, таблицы Шульте, прогрессивные матрицы Равена, детский вариант корректурной пробы.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы анализа данных Statistica 7.0. Выполняли расчет среднего значения выборки (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для определения статистической значимости различий средних величин использовали критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий при сравнении связанных групп данных использовали критерий Вилкоксона, при сравнении независимых групп — критерий Манна–Уитни. Различия признавали достоверными при вероятности ошибки (p) не более 0,05. Результаты представили в формате $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Оценка анальгетических свойств ксенона. В литературе ксенон описывается как препарат с выраженным анальгетическим потенциалом [23, 24], однако у детей анестезия этим инертным газом не обеспечивает достаточного уровня анальгезии [25]. Мы также отметили недостаточную эффективность ксенона как анальгетика. Это отчетливо проявилось, когда в ходе операции требовалось радикально изменить положение пациента на операционном столе, и этот маневр сопровождался выраженной гипердинамией кровообращения и требовал дополнительного обезболивания опиоидами. Расхождение данных о свойствах ксенона как анальгетика может быть обусловлено различной минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) ксенона у взрослых и детей. Если у взрослых пациентов МАК ксенона составляет 63–71%, то у детей она неизвестна в связи с ограниченным мировым опытом применения ксенона в этой возрастной группе. По данным W. W. Mapleson [26], МАК ксенона у детей старше 1 года предположительно составляет 92% и может быть снижена путем комбинации с другими ингаляционными анестетиками, в частности, севофлюраном.

В нашем исследовании комбинация ксенона с севофлюраном характеризовалась более выраженным анальгетическим эффектом, чем моноанестезия ксеноном. Это проявилось в снижении потребности в фентаниле в группе Xe+Sev. В группе Xe дополнительное обезболивание фентанилом потребовалось у 20 пациентов (67%) в средней дозировке $2,3 \pm 0,15$ мкг/кг/час, а в группе Xe+Sev фентанил использовался лишь у 7 пациентов (35%). При этом дозы фентанила были достоверно ниже ($p \leq 0,001$), чем в группе Xe — $1,34 \pm 0,14$ мкг/кг/час. Сочетание ксенона с севофлюраном в минимальной концентрации на вдохе не только

Controversial data on analgesic properties of xenon can be explained by different minimal alveolar concentration (MAC) of xenon in adults and children. The MAC of xenon for adults is 63–71%, but in children it is not defined because the international experience of xenon use in this age group is very limited. According to Mapleson W. [26], the MAC of xenon in children aged 1 year and older is estimated at 92% and can be reduced by a combination with other inhalation anesthetics, for instance, with sevoflurane.

In our research the combination of xenon and sevoflurane showed stronger analgesic effect than xenon alone. It resulted in a reduced need of fentanyl in the Xe+Sev group. In the Xe group additional fentanyl administration was required in 20 patients (67%) in an average dose of 2.3 ± 0.15 µg/kg/h, while in the Xe+Sev group fentanyl was used only in 7 patients (35%), in doses significantly lower ($P \leq 0.001$) than in the Xe group, the mean being 1.34 ± 0.14 µg/kg/hour.

Not only did the combination of xenon and sevoflurane in its minimal inhaled concentration provided stronger intraoperative analgesia but also it appeared to be more cost-effective allowing to significantly reduce the xenon flow ($P \leq 0.01$) at all the stages of anesthesia in both age subgroups and thus decrease the general consumption of xenon by 14% ($P \leq 0.01$) in the younger age subgroup and by 18% ($P \leq 0.05$) in the senior one, respectively (table 2).

The combination of xenon and sevoflurane also helped reduce the dose of rocuronium bromide which was 0.11 ± 0.04 mg/kg/h in the Xe+Sev group vs 0.23 ± 0.02 mg/kg/h in the Xe group ($P \leq 0.01$).

The BIS indices showed the depth of anesthesia to be appropriate and sufficient for surgical anesthesia in both cases.

Impact of xenon on the parameters of mechanical ventilation. As xenon is a noble gas it doesn't influence the central regulation of breath and the muscular tone of bronchi. However, due to its high density and viscosity it can change the breathing mechanics and rheological properties of the breathing gas mixture. Supplying xenon in the breathing mix caused changes in the mechanical ventilation parameters which are presented in table 3.

The xenon added to the respiratory mix caused increase of the breathing volume with constant inspiratory pressure in all patients. This was due to the indication error of the flowmeter of the anesthesia apparatus which is poorly adapted for working with xenon. However, the patients in Xe group showed both increase of breathing volume and a trend to hypercapnia which required using the hyperventilation mode by increasing inspiratory pressure to eliminate carbon dioxide.

The younger subgroup revealed more prominent changes. As a matter of fact, small children naturally had narrow bronchial lumen and mechanical ventilation was done through a small diameter

Таблица 2. Расход ксенона при различных вариантах анестезии ($M \pm m$).**Table 2. Xenon consumption during various types of anesthesia ($M \pm m$).**

Parameters	Values of parameters in groups			
	Xe ($n=30$)		Xe+Sev ($n=20$)	
	younger (3–8 yrs, $n=17$)	senior (9–17 yrs, $n=13$)	younger (3–8 yrs, $n=12$)	senior (9–17 yrs, $n=8$)
Wash-in phase Xe, l	5.2±0.27 [#]	6.43±0.26 [#]	4.19±0.17 [#]	5.29±0.27 [#]
Maintenance of anesthesia Xe, l	19.96±1.84 [#]	19.8±1.89 [*]	13.6±1.3 [#]	14.75±1.43 [*]
Xe flow during maintenance, l/min	0.11±0.006 [#]	0.11±0.004 [#]	0.072±0.003 [#]	0.073±0.009 [#]
Total consumption Xe, l/hour	8.86±0.28 [#]	10.04±0.6 [*]	7.26±0.41 [#]	8.24±0.49 [*]
Anesthesia time Xe, hour	2.96±0.26	2.65±0.34	2.56±0.24	2.62±0.32

Note. Between-group difference: [#] — $P \leq 0.01$; ^{*} — $P \leq 0.05$.

Примечание. Wash-in phase — насыщение, л; maintenance of anesthesia — поддержание анестезии; flow during maintenance — поток ... на поддержание; total consumption — общий расход; hour — час; anesthesia time — время анестезии. Различия между группами: [#] — $p \leq 0,01$; ^{*} — $p \leq 0,05$.

обеспечивало более выраженную интраоперационную анальгезию, но и являлось экономически целесообразным, так как позволяло достоверно ($p \leq 0,01$) снизить поток ксенона на всех этапах анестезии в обеих возрастных подгруппах, и, следовательно, уменьшить общий расход ксенона на 14% ($p \leq 0,01$) в младшей возрастной подгруппе и на 18% ($p \leq 0,05$) — в старшей (табл. 2).

Комбинация ксенона и севофлюрана также привела к снижению расхода рокурония — $0,11 \pm 0,04$ мг/кг/час в группе Xe+Sev против $0,23 \pm 0,02$ мг/кг/час в группе Xe ($p \leq 0,01$).

Глубина анестезии по показателям BIS — монитора при использовании ксенона и комбинации ксенона с севофлюраном соответствовала хирургической стадии наркоза и являлась достаточной для проведения оперативного вмешательства.

Влияние ксенона на параметры ИВЛ. Ксенон, в связи с химической инертностью, не влияет на центральную регуляцию дыхания и тонус мускулатуры бронхов. Но за счет высокой плотности и вязкости он может изменять механику дыхания и реологические свойства газонаркотической смеси. При подаче ксенона в дыхательную смесь мы наблюдали изменения параметров ИВЛ, которые отражены в табл. 3.

Ксенон, добавленный в дыхательную смесь, приводил к увеличению ДО при неизменном P_{insp} всех пациентов. Это связано с погрешностью показателей флоуметров

(4–5.5 mm) endotracheal tube (ETT), which caused increased aerodynamic resistance of airways during the ventilation by the dense xenon-oxygen mix. In the elder Xe subgroup the trend to increased IV and P_{insp} was less strong due to a wider ETT and bronchial tree lumen which is accompanied by lower resistance in the airways. Children of the Xe+Sev group showed less changes in the mechanical ventilation parameters as compared to the Xe group, which is explained by smaller xenon content in breathing mix, and thus its lower density. So, the combination of xenon and sevoflurane allowed reducing the density of breathing mixture due to lower xenon concentration and made the mechanical ventilation parameters more appropriate which is vitally important for patients of younger age.

Comparison of hemodynamics in different types of xenon anesthesia. The studied hemodynamic parameters are presented in table 4. Prior to starting anesthetization, the age subgroups (younger and elder) of both patient groups showed no significant differences in hemodynamic profiles.

The hemodynamic profile of anesthesia at the stages of induction and denitrogenisation showed differences in the decrease central hemodynamic parameters, heart rate reduction and perfusion index rise due to cardiac depression and vasodilation caused by the general anesthesia drugs in patients with CP and associated pre-existing hypovolemia [3]. However, the patients anesthetized and maintained with sevoflurane demonstrated signifi-

Таблица 3. Параметры ИВЛ при различных видах анестезии ксеноном.**Table 3. The parameters of mechanical ventilation during different types of xenon anesthetizing.**

Parameters	Values of parameters in groups			
	Xe ($n=30$)		Xe+Sev ($n=20$)	
	younger (3–8 yrs, $n=17$)	senior (9–17 yrs, $n=13$)	younger (3–8 yrs, $n=12$)	senior (9–17 yrs, $n=8$)
TV on the denitrogenisation stage, ml/kg	9.93*±0.37	9.33*±0.24	10.5*±0.43	9.46*±0.62
TV during Xe anesthetizing, ml/kg	16.68*±0.86	11.76*±0.45	14.89*±0.84	11.59*±0.88
P _{insp} on the denitrogenisation stage, cmH ₂ O	12.75*±0.3	11.46*±0.25	12.27±0.46	11.62±0.26
P _{insp} during Xe anesthetizing, cmH ₂ O	15.96*±0.38	13.86*±0.56	13.81*±0.62	12.25±0.69
EtCO ₂ during Xe anesthetizing, mmHg	44.74*±0.88	42.13±0.96	39.64*±0.47	39.75±0.7

Note. * — between-stage difference $P \leq 0.05$; [#] — between-group difference $P \leq 0.05$.

Примечание. TV — ДО; on the denitrogenisation stage — на этапе денитрогенизации; during ... anesthetizing — на этапе анестезии. * — различия между этапами ($p \leq 0,05$); [#] — различия между группами ($p \leq 0,05$).

НДА, не приспособленных для работы с ксеноном. Однако у пациентов группы Хе возрастал не только ДО, но также отмечали склонность к гиперкапнии, для устранения которой приходилось прибегать к режиму гипервентиляции путем увеличения P_{insp} . Изменения были более выражены в младшей подгруппе. Это объясняется тем, что детям младшего возраста проводили ИВЛ через эндотрахеальную трубку (ЭТТ) относительно небольшого диаметра — 4–5,5 мм. Это, а также возрастная узость просвета бронхов, приводило к возрастанию аэродинамического сопротивления дыхательных путей при вентилиции плотной ксенон-кислородной смесью. В старшей подгруппе Хе также была тенденция к повышению ДО и P_{insp} , но в меньшей степени, что обусловлено большим просветом ЭТТ и бронхиального дерева, и, соответственно, меньшим сопротивлением в дыхательных путях. У детей группы Хе+Sev изменения параметров ИВЛ были не столь выраженными, как в группе Хе, что объясняется меньшим содержанием ксенона в газонаркотической смеси, и, соответственно, ее более низкой плотностью. Таким образом, комбинация ксенона с севофлюраном позволила снизить плотность дыхательной смеси за счет уменьшения концентрации ксенона, и сделала параметры ИВЛ более рациональными, что особенно актуально для пациентов младшего возраста.

Сравнение гемодинамики при различных видах анестезии ксеноном. Показатели исследуемых параметров гемодинамики представили в табл. 4. До индукции анестезии гемодинамические профили были сходны между возрастными подгруппами обеих групп и статистически не отличались.

Гемодинамический профиль анестезии на этапах индукции и денитрогенизации отличался снижением параметров центральной гемодинамики, урежением ЧСС и повышением индекса перфузии, что объясняется кардиодепрессивным и вазодилатирующим воздействием препаратов для общей анестезии на фоне исходной гиповолемии, свойственной пациентам с ЦП [3]. Однако там, где для индукции и поддержания анестезии использовали севофлюран, АДср. было достоверно ниже. В группе Хе отмечали дальнейшее уменьшение ЧСС и АДср., вследствие симпатолитического эффекта эпидуральной блокады. Однако введение ксенона в газонаркотическую смесь привело к выраженному, статистически значимому повышению УИ. В подгруппе Хе младшие УИ повысились на 45,7% от исходных значений, а в подгруппе Хе старшие — на 26,4% ($p \leq 0,01$). В группе Хе+Sev у детей старшего возраста УИ достиг исходных значений, а у младших детей

cantly lower mean arterial pressure. In the Xe group, further reduction of heart rate and mean arterial blood pressure was seen due to the sympatholytic effect of epidural anesthesia. However, the introduction of xenon to the breathing gas mixture caused a strong and significant increase of stroke volume index. In the Xe group, the younger subgroup showed the SVI values increased by 45.7% as compared to the baseline ones, and in the elder subgroup the rise of the SVI values was 26.4% ($P \leq 0.01$), respectively. In the Xe+Sev group, in elder children, the SVI values were comparable to the baseline ones, and in younger children the SVI values slightly exceeded the baseline ones. Also, the rise of MAP and CI as compared to the values registered at the previous stage was found. Thus, an increase in SVI allowed to compensate a relative bradycardia and hypotension and led to the increase of CI values in all groups.

At the stage of skin incision the stabilization of heart rate and mean arterial pressure values was observed, with SVI and CI steadily increasing in both groups of patients due to the xenon-induced cardiac stimulation. In the Xe+Sev group this effect was less noticeable. Even when used in the 50% concentration, xenon successfully corrected the hemodynamic depression associated with epidural anesthesia and elevated the cardiac performance indices to the original values.

The terminal anesthesia and patient awakening stage was characterized by the HR and MAP rising to the reference values. The SVI grew significantly due to the increase of HRF. Thus, the hemodynamic profile at the awakening stage was stable with no tachycardia, hypertension and peripheral spasm observed. Hemodynamic profiles of different types of xenon anesthesia in children from different age groups are presented on figure.

As seen from the curves presented, xenon provided a stable hemodynamic profile of anesthesia both when used alone and in combination with sevoflurane. Xenon-associated cardiac stimulation appears to compensate the negative impact of epidural block on hemodynamics.

Recovery period assessment. With stopping the supply of xenon and sevoflurane into the breathing circuit of the anesthesia machine, recovery of spontaneous breath and awakening of patients was fast. The time from the end of the inhaled anesthetics supply to extubation was about 3.1 ± 0.4 min in patients of the Xe group. The time of recovery of consciousness up to the level of 8 points according to the Aldrete scale was 5.46 ± 0.52 min, that of up to 10 points being 7.9 ± 0.81 min. Awakening occurred immediately to clear consciousness with no remaining sedation observed.

In the Xe+Sev group, the time till extubation was 3.14 ± 0.38 min. which did not differ from the Xe group. Awakening in this group of patients took sig-

Таблица 4. Изменения гемодинамики на основных этапах анестезии ($M \pm m$).
Table 4. Hemodynamic changes at main stages of anesthesia ($M \pm m$).

Parameters	Type of anesthesia	Values of parameters at the anesthesia stages						
		Before anesthesia	Induction to anesthesia	Denitrogenation stage	Wash-in phase Xe	Skin incision	The main stage of anesthesia	The end of anesthesia
HR	Xe _{young}	131.17±3.85	117.07±3.47*	105.92±2.04*	101.89±2.25*#	101.57±2.59*	99.03±3.1*	120.35±4.8*
	Xe _{senior}	104.06±3.42	99.07±2.66	86.6±3.07*	79.4±4.62*	79.93±4.62*	81.2±4.07*	103.47±5.45
	Xe+Sev _{young}	127.55±5.20	120.91±4.93	102.55±4.55*	91.64±4.05*#	92.36±3.76*	90.09±3.63*#	117.27±7.95
	Xe+Sev _{senior}	107.75±9.52	106.62±7.5	95.75±7.91*	86.1±7.8*	86.25±7.8*	81.37±7.93*	110.62±9.4
MAP	Xe _{young}	83.14±1.82	66.64±1.97*	68.92±2.23*	61.78±1.99*	61.71±2.27*	64.92±2.2*	77.35±1.90*
	Xe _{senior}	85.4±3.81	72.0±3.46*	70.33±3.0*#	69.8±2.79*	67.9±2.55*	72.2±1.7*	86.06±2.89
	Xe+Sev _{young}	77.00±3.74	63.55±2.16*	60.73±4.65*	64.55±2.11*	60.82±2.00*	60.71±2.68*	69.00±2.19
	Xe+Sev _{senior}	81.0±4.82	66.62±3.75*	59.75±2.31*#	63.37±2.93*	67.5±2.32*	66.37±2.43*	83.5±4.3
SVI	Xe _{young}	33.34±1.97	37.51±2.19	41.83±2.65	48.6±3.26*	51.01±4.23*	55.93±5.84*	49.12±5.38*
	Xe _{senior}	39.02±5.11	38.63±4.6	40.04±5.19	49.34±6.54*	53.53±6.36*	51.18±5.66*	46.65±5.8*
	Xe+Sev _{young}	41.20±5.70	34.52±3.85	35.68±3.48	45.60±4.70	48.51±5.46*	52.25±4.11*	52.14±5.78*
	Xe+Sev _{senior}	37.85±5.45	33.7±3.38	30.0±2.08	37.38±3.53	41.37±3.17	42.71±3.3	45.8±5.3
CI	Xe _{young}	4.05±0.23	4.31±0.26	4.42±0.30	4.75±0.38	4.87±0.42	5.12±0.5*	5.63±0.6*
	Xe _{senior}	3.69±0.4	3.54±0.38	3.43±0.37	3.77±0.43	4.25±0.45	4.07±0.43	4.68±0.49*
	Xe+Sev _{young}	4.43±0.43	4.10±0.38	3.63±0.29	4.22±0.34	4.29±0.34	4.72±0.41	5.69±0.67*
	Xe+Sev _{senior}	3.50±0.31	3.22±0.29	2.77±0.27	3.21±0.30	3.59±0.21	3.96±0.4	4.53±0.45*
PRV	Xe _{young}	2351±156	1984±154	2012±158	1708±150*	1711±154*	1659±120*	1850±174*
	Xe _{senior}	1785±169	1661±162	1620±167	1582±167	1427±159*	1501±168	1551±130
	Xe+Sev _{young}	2211±210	1981±155	1902±125	1991±177	1899±177	1731±118	1822±187
	Xe+Sev _{senior}	1897±199	1612±136	1842±167	1729±105	1623±56	1640±70	1795±188

Note. * — significant difference of variables compared with baseline values $P \leq 0.05$; # — between-group difference on the similar stages ($P \leq 0.05$).

Примечание. At the anesthesia stages — на этапах анестезии; type — вид; before — до; induction to — индукция; denitrogenisation stage — денитрогенизация; wash-in phase — насыщение; skin incision — кожный разрез; the main stage — основной этап; the end — окончание; HR — ЧСС; MAP — АДср; SVI — УИ; CI — СИ; PRV — ОПСС. * — достоверность различий с исходными значениями ($p \leq 0.05$); # — достоверность различий между группами на аналогичных этапах ($p \leq 0.05$).

незначительно превысил их. Также в этой группе отмечали рост АДср. и СИ от значений предыдущего этапа. Таким образом, повышение УИ позволило компенсировать относительную брадикардию и гипотонию и привело к росту значений СИ во всех группах.

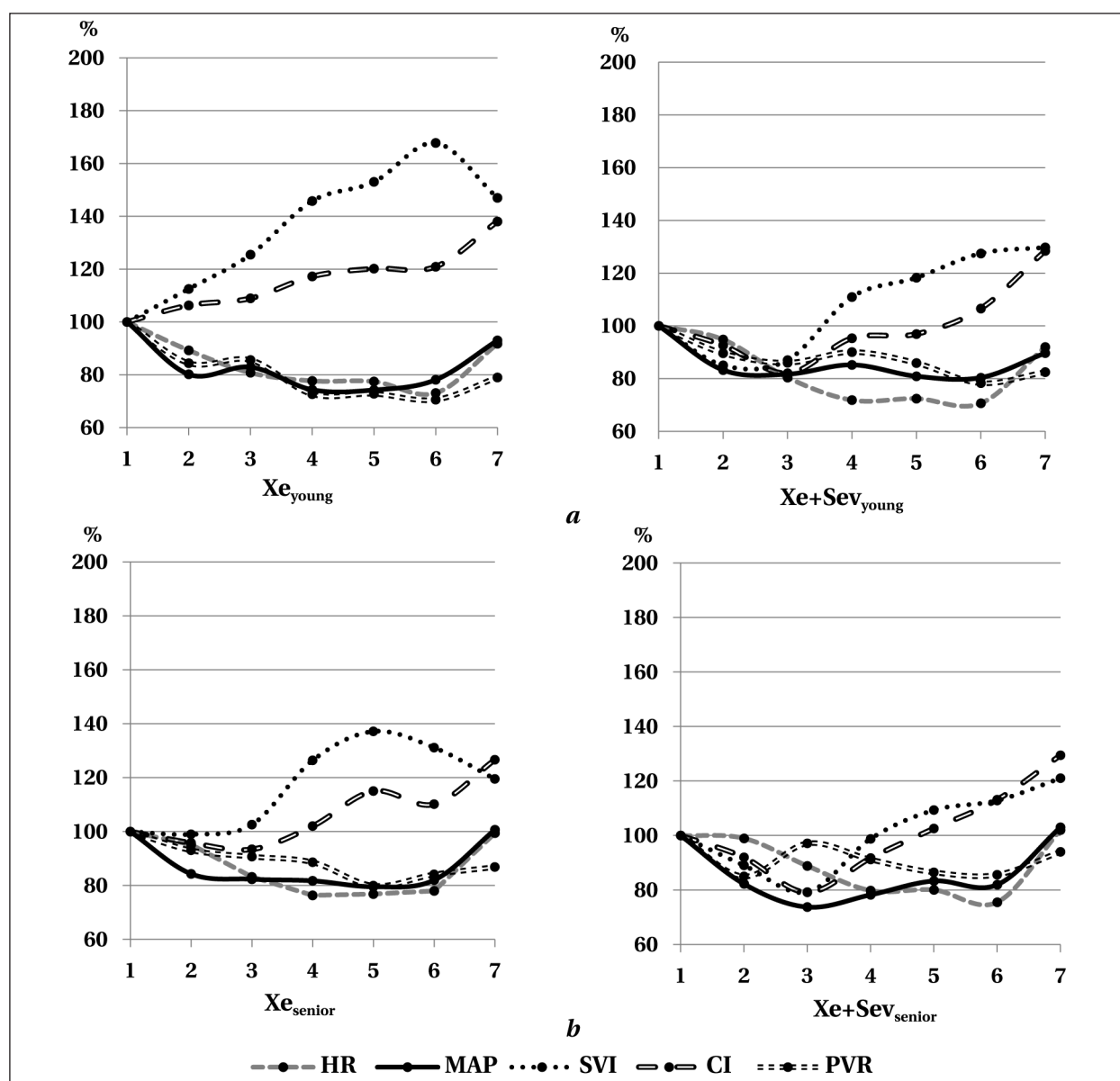
На этапе кожного разреза отмечали стабилизацию значений ЧСС и АДср. При этом продолжался рост УИ и СИ во всех группах больных, что объясняется кардиостимулирующим эффектом ксенона. В группе Xe+Sev этот эффект был не столь выражен. Однако и в концентрации 50% ксенон также устранял депрессию гемодинамики, вызванную эпидуральной блокадой, и повышал значения показателей производительности сердца до исходных.

Этап окончания анестезии и пробуждения пациентов характеризовался повышением ЧСС и АДср. до исходных значений. За счет повышения ЧСС значимо увеличился СИ. Таким образом, гемодинамический профиль этапа пробуждения характеризовался сохранением стабильной гемодинамики без тахикардии, гипертензии и периферического спазма. Гемодинамические профили различных видов анестезии с использованием ксенона у детей разных возрастных групп представили на рис.

Как видно из представленных графиков, ксенон обеспечивал стабильный гемодинамический профиль анестезии как в качестве единственного ингаляционного анестетика,

significantly longer: the time to reach 8 points Aldrette scale was 7.11 ± 0.61 min. and the time to reach 10 points was 11.18 ± 0.79 min ($P \leq 0.05$). Sevoflurane in low concentration does not depress breathing and thus does not prolong time till extubation. But since it has higher gas/blood solubility index as compared to xenon, elimination of the former from the body occurs more slowly, which provided a longer and more smooth recovery of consciousness in the Xe+Sev patients.

Though the xenon association with the postoperative agitation syndrome is considered uncommon, we have repeatedly faced this adverse event in the early postoperative period when using xenon in practice. The intensity of this syndrome was estimated according to the Watcha scale [27]. The syndrome of postoperative agitation scoring 2 points and more was found in 6 patients (20%) of Xe group (1 of the elder subgroup and 5 of the younger one). Frequent postoperative agitation is probably due to the pre-existing cognitive and emotional disorders typical of CP. Abrupt awakening to clear consciousness may be stressful for such patients and provoke postoperative agitation. Recovery of consciousness in the Xe+Sev group occurred more slowly and postoperative sedation was more common, which explains the postoperative agitation syndrome being observed only in two patients of this group (10%). Postoperative sedation is responsible for smooth recovery of patients with CP and in this case may be regarded as a benefit.



Изменения гемодинамики при различных вариантах анестезии ксеноном у детей 3–8 (a) и 9–17 лет (b), % от исходных значений.

Hemodynamic changes during different types of xenon anesthesia in children 3–8 (a) and 9–17 years old (b), % of baseline ones.

Note. 1 — before anesthesia; 2 — induction to anesthesia; 3 — denitrogenisation stage; 4 — wash-in phase Xe; 5 — skin incision; 6 — the main stage of anesthesia; 7 — termination of anesthesia

Примечание. 1 — до анестезии; 2 — индукция; 3 — денитрогенизация; 4 — насыщение ксеноном; 5 — кожный разрез; 6 — основной этап; 7 — окончание анестезии; HR — ЧСС; MAP — АДср; SVI — УИ; CI — СИ; PVR — ОПСС.

так и в сочетании с севофлюраном. Кардиостимулирующий эффект ксенона способен компенсировать отрицательное воздействие эпидуральной блокады на гемодинамику.

Оценка восстановительного периода.

После окончания подачи ксенона и севофлюрана в контур НДА происходило быстрое восстановление самостоятельного дыхания и пробуждение пациентов. Время от прекращения подачи ингаляционных анестетиков до экстубации у больных группы Xe — $3,1 \pm 0,4$ мин. Восстановление сознания до уровня 8 баллов по Aldrete — $5,46 \pm 0,52$ мин, до 10 баллов — $7,9 \pm 0,81$ мин. Про-

In the postoperative period, the postoperative vomiting (POV) was a common adverse effect. Antiemetic drugs involved in premedication could not fully prevent the vomiting. Postoperative vomit was uncommon among younger children, but was frequently seen in teenage girls, which corresponds to the data available [28]. The incidence of POV in groups with different types of anesthesia differed insignificantly: it was seen in 6 patients (20%) in the Xe group and 3 patients (15%) in the Xe+Sev group. Laryngospasm during extubation developed in 2 patients (6.6%) in the Xe group and in 1 patient (5%) in the Xe+Sev group.

буждение в группе Xe происходило сразу до ясного сознания, без эффекта остаточной седации.

В группе Xe+Sev время до экстубации практически не отличалось от времени в группе Xe и составило $3,14 \pm 0,38$ мин. Пробуждение в этой группе происходило достоверно дольше: до 8 баллов по Aldrete за $7,11 \pm 0,61$ мин, до 10 баллов — за $11,18 \pm 0,79$ мин ($p \leq 0,05$). Севофлюран в низких концентрациях не угнетает дыхание и, следовательно, не продлевает время до экстубации. Но за счет более высокого коэффициента растворимости газ/кровь севофлюрана его элиминация из организма происходит медленнее, чем элиминация ксенона, что обеспечило более длительное и плавное восстановление сознания в группе Xe+Sev.

Хотя ксенон характеризуется как анестетик, редко вызывающий синдром посленаркозной ажитации, в своей практике мы неоднократно сталкивались с этим неблагоприятным явлением раннего послеоперационного периода при использовании ксенона. Выраженность возбуждения оценивали по шкале Watcha [27]. В группе Xe синдром посленаркозного возбуждения с оценкой 2 и более балла отмечали у 6 пациентов (20%), из них 1 — в старшей подгруппе и 5 — в младшей. Частое посленаркозное возбуждение, вероятно, связано с исходными когнитивными нарушениями, которые присущи пациентам с ДЦП, в том числе расстройствами эмоциональной сферы. Резкое пробуждение до состояния практически ясного сознания может явиться стрессовым фактором для таких пациентов и спровоцировать посленаркозную ажитацию. Восстановление сознания в группе Xe+Sev происходило дольше, сохранялся эффект посленаркозной седации, поэтому синдром посленаркозного возбуждения отмечался лишь у двоих больных этой группы (10%). Для пациентов с ДЦП это скорее преимущество, чем недостаток, так как делает пробуждение более гладким.

В послеоперационном периоде частым неблагоприятным явлением был синдром послеоперационной рвоты. Несмотря на включение в премедикацию антиэметиков, полностью предотвратить развитие ПОТР не удалось. Это явление редко возникало у детей раннего возраста, и чаще отмечалась у девочек-подростков, что соответствует данным литературы [28]. Частота возникновения ПОТР в группах с различными видами анестезии отличалась незначительно: у 6 больных (20%) — в группе Xe и у 3 больных (15%) — в группе Xe+Sev. Ларингоспазм при экстубации возник у 2 больных (6,6%) — в группе Xe и у 1 пациента (5%) — в группе Xe+Sev.

Когнитивные функции оценивали у 13 больных из группы Xe и у 7 больных из группы

We estimated cognitive functions of 13 patients from the Xe group and 7 patients from the Xe+Sev group. Memory, attention and thinking indices were assessed as percentage of the age-appropriate normal values. Reduced indices of memory, attention and thinking with respect to the average age values were initially found in 12 patients (60%). The average deficiency of these highest mental functions was 28.1% (table 5).

On the first day of the postoperative period all the patients demonstrated increased exhaustion of attention and emotional lability. Productive operating time with the psychologist averaged 17.25 ± 0.42 min. During the first day a non-significant rise in cognitive deficiency was noted based on a small decrease in memory indices in the Xe+Sev group and attention parameters in the Xe group of Xe. On Day 3 all the indicators of the cognitive status were nearly similar to the baseline, and thinking indexes in the Xe group exceeded the baseline ones by 4.2%, which was considered as minor reduction of cognitive deficiency. Meanwhile, the cognitive assessment in children with CP after combination anesthesia with sevofluran and epidural block showed considerable negative influence of this intraoperative anesthesia on postoperative cognitive functions [11]. Particularly, the overall cognitive deficiency was seen in 44.6% patients the morning after surgery. However, on Day 3 after the operation these abnormalities disappeared in 75% of patients, but persisted in 25% of them with the severity even superior to the baseline.

The data obtained in neuropsychological testing indicate no neurotoxic properties of xenon both as a single anesthetic agent and in combination with sevoflurane.

Conclusion

The use of xenon as part of combined anesthesia in children with CP provides stable hemodynamic parameters during the entire intervention, quick recovery of consciousness, and does not affect the cognitive functions. The cardiovascular effect of xenon compensates the negative hemodynamic effect of epidural block. However, anesthesia with xenon has some disadvantages. Analgetic effect of xenon is insufficient in pediatric anesthesia. When using xenon in the respiratory mix it is difficult to ensure normal ventilation in younger children and proper respiratory monitoring. In our study the following undesirable effects of xenon anesthesia in the recovery period were noted: post-extubation laryngospasm, postoperative agitation syndrome, postoperative nausea and vomiting. High xenon consumption in the absence of specialized anesthesia equipment leads to a significant increase in cost of anesthesia.

The combination of xenon with low concentrations of sevoflurane enhances the analgesic component of anesthesia, makes mechanical ven-

Таблица 5. Динамика когнитивной дисфункции.
Table 5. Cognitive dysfunction dynamics.

The functions	Deficiency from age-appropriate normal value (%)					
	Before surgery		The 1 st day after surgery		The 3 rd day after surgery	
	Xe	Xe+Sev	Xe	Xe+Sev	Xe	Xe+Sev
Attention	36.8*	38.1	46.1*	41.4	36.7	39.3
Thinking	26.5	25.4	28.5	30.9	22.3	25.1
	22.0	20.1*	27.1	31.9*	21.9	22.0
Summary cognitive deficiency, %	28.4	27.8	33.9	34.7	26.9	28.8

Note. * — no differences were found between the groups and stages ($P>0.05$).

Примечание. * — отличий между группами и этапами не выявили ($p>0,05$).

Xe+Sev. Исследовали показатели памяти, внимания и мышления в процентах от возрастной нормы. У 12 пациентов (60%) исходно отмечали снижение показателей памяти, внимания и мышления относительно средних возрастных показателей. В среднем дефицит этих высших психических функций составил 28,1% (табл. 5).

В послеоперационном периоде у всех пациентов в первые сутки отмечали повышенную истощаемость внимания и психоэмоциональную лабильность. Продуктивное время работы с психологом составило в среднем $17,25 \pm 0,42$ мин. В течение первых суток отмечали небольшое, статистически малозначимое нарастание когнитивного дефицита, проявившегося в незначительном снижении показателей памяти в группе Xe+Sev и внимания в группе Xe. На третьи сутки все показатели когнитивного статуса практически не отличались от исходных, а показатели мышления в группе Xe превышали исходные на 4,2%, что привело к незначительному уменьшению когнитивного дефицита. В свою очередь, исследования когнитивных функций, проведенные у детей с ЦП после сочетанной анестезии на основе севофлурана и эпидуральной блокады, показали значительное отрицательное влияние этой схемы интраоперационного обезболивания на послеоперационные когнитивные функции [11]. В частности, общий когнитивный дефицит наутро после операции составлял 44,6%, однако на третьи сутки после операции у 75% больных выявленные нарушения перестали определяться, но у 25% пациентов нарушения сохраняли выраженный характер, превышая исходный уровень.

Таким образом, данные, полученные в результате нейропсихологического тестирования, свидетельствуют об отсутствии нейротоксических свойств ксенона как в качестве единственного ингаляционного анестетика, так и в сочетании с парами севофлурана.

Заключение

Применение ксенона в составе сочетанной анестезии у детей с ЦП обеспечивает стабильную гемодинамику в течение всего вмешательства, быстрое восстановление сознания, отсут-

ствление более manageable и patient's awakening more smooth and comfortable.

Xenon-associated cardiac stimulation combined with sevoflurane provides stable hemodynamics throughout the surgery. Addition of sevoflurane reduces the incidence of adverse events in the postoperative period such as agitation, laryngospasm, nausea and vomiting. Combination of xenon and sevoflurane makes anesthesia cost-effective by reducing the xenon consumption. Xenon anesthesia in all studied applications did not significantly affect the cognitive function of patients with cerebral palsy.

Our data allow us to recommend xenon-based anesthesia for use in children with cerebral palsy.

ствие влияния анестезии на когнитивные функции. Кардиостимулирующие эффекты ксенона компенсируют отрицательное влияние эпидуральной блокады на гемодинамику. Тем не менее, анестезия ксеноном имеет и отрицательные стороны. Анальгетическая активность ксенона недостаточна для проведения анестезии у детей; при добавлении ксенона в газонаркотическую смесь возникают сложности в обеспечении нормовентиляции у детей младшей возрастной группы и искажаются данные респираторного мониторинга. При применении ксенона отмечали следующие нежелательные эффекты анестезии в посленаркозном периоде: постэкстубационный ларингоспазм, синдром посленаркозной ажитации, послеоперационная тошнота и рвота. Высокий расход ксенона при отсутствии специализированной наркозной аппаратуры приводит к значительному удорожанию стоимости анестезии.

Сочетание ксенона с низкими концентрациями паров севофлурана способствует усилению анальгетического компонента анестезии, делает ИВЛ более управляемой, а пробуждение гладким и комфортным для пациента. Кардиостимулирующие свойства ксенона в сочетании с севофлураном позволяют обеспечить стабильную гемодинамику на протяжении всего оперативного вмешательства. Кроме того, добавление паров севофлурана уменьшает частоту развития нежелательных явлений посленаркозного периода: ажитации, ларинго-

спазма, тошноты и рвоты, делает анестезию более экономичной за счет снижения расхода дорогостоящего анестетика ксенона. Ксеноновая анестезия во всех исследованных вариантах ее применения не оказывала значимого

влияния на когнитивные функции пациентов с церебральным параличом.

Полученные данные показали перспективность применения анестезии на основе ксенона у детей с церебральным параличом.

Литература

1. Диордиев А.В., Айзенберг В.Л., Виноградов А.В., Вайнштейн Д.П., Шагурин Р.В. Анестезия при хирургическом лечении у больных с церебральным параличом (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 7 (2): 41–46.
2. Айзенберг В.Л., Диордиев А.В., Салмаси К.Ж. Реакции центральной гемодинамики на физическую нагрузку больных с детским церебральным параличом как возможность выбора способа анестезии и прогнозирования ее течения. *Анестезиология и реаниматология*. 2009; 1: 14–17.
3. Диордиев А.В., Айзенберг В.Л. Коррекция гемодинамики у детей с церебральным параличом, оперированных в условиях общей и комбинированной эпидуральной анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 1: 10–13.
4. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O.Jr., Cannesson M., Rocca G.D., Gan T.J., Kinsky M., Magder S., Miller T.E., Mythen M., Perel A., Reuter D.A., Pinsky M.R., Kramer G.C. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper. Med. (Lond.)*. 2015; 4: 3. DOI: 10.1186/s13741-015-0014-z. PMID: 25897397
5. Corcoran T., Rhodes J.E., Clarke S., Myles P.S., Ho K.M. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2012; 114 (3): 640–651. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318240d6eb. PMID: 22253274
6. Liu J., Rossaint R., Sanders R.D., Coburn M. Toxic and protective effects of inhaled anaesthetics on the developing animal brain: systematic review and update of recent experimental work. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31 (12): 669–677. DOI: 10.1097/EJA.000000000000073. PMID: 24922049
7. Lei X., Guo Q., Zhang J. Mechanistic insights into neurotoxicity induced by anesthetics in the developing brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13 (6): 6772–6799. DOI: 10.3390/ijms13066772. PMID: 22837663
8. Flick R.P., Katusic S.K., Colligan R.C., Wilder R.T., Voigt R.G., Olson M.D., Sprung J., Weaver A.L., Schroeder D.R., Warner D.O. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011 Nov; 128 (5): e1053–61. DOI: 10.1542/peds.2011-0351. PMID: 21969289
9. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (1): i61–i68. DOI: 10.1093/bja/aeq302. PMID: 25862287
10. Silverstein J.H., Steinmetz J., Reichenberg A., Harvey P.D., Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable? *Anesthesiology*. 2007; 106: 431–435. PMID: 17325500. DOI: 10.1097/0000542-200703000-00006
11. Айзенберг В.Л., Загубера А.В., Диордиев А.В., Филиппова Н.Е. Нарушения когнитивных функций у детей с церебральным параличом, оперированных под сбалансированной регионарной анестезией. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 2: 98–102.
12. Law L.S., Lo E.A., Gan T.J. Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2016 Mar; 122 (3): 678–697. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000914. PMID: 26273750
13. Preckel B., Schlack W., Heibel T., Rütten H. Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 264–269. DOI: 10.1093/bja/88.2.264. PMID: 11878658
14. Буров Н.Е. Представления о механизме анестезиологических и лечебных свойств ксенона. *Анестезиология и реаниматология*. 2011; 2: 58–62.
15. Amer A.R., Oorschot D.E. Xenon combined with hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a noble gas, a noble mission. *Pediatr Neurol.* 2018; 84: 5–10. PMID: 29887039. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.009
16. Cattano D., Williamson P., Fukui K., Avidan M., Evers A.S., Olney J.W., Young C. Potential of xenon to induce or to protect against neuroapoptosis in the developing mouse brain. *Can J Anaesth.* 2008; 55 (7): 429–436. DOI: 10.1007/BF03016309. PMID: 18591700
17. Vizcaychipi M.P., Lloyd D.G., Wan Y., Palazzo M.G., Maze M., Ma D. Xenon pretreatment may prevent early memory decline after isoflurane anesthesia and surgery in mice. *PLoS One*. 2011; 6 (11): e26394. DOI: 10.1371/journal.pone.0026394. PMID: 22073162
18. Базаев В.Г., Арсеньева Е.Н., Лукьянов В.И., Быков М.В., Сабинина Т.С., Амчелавский В.Г., Пинелис В.Г. Изменения маркеров нейронального повреждения при анестезиях ксеноном и севофлураном у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18 (1): 25–29.
19. Luo Y., Ma D., Jeong E., Sanders R.D., Yu B., Hossain M., Maze M. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology*. 2008; 109: 782–789. PMID: 18946288. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181895f88.

References

1. Diordiev A.V., Ajzenberg V.L., Vinogradov A.V., Vajnshtejn D.P., Shagurin R.V. Surgical anesthesia in patients with cerebral palsy (review). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 7 (2): 41–46. [In Russ.].
2. Ajzenberg V.L., Diordiev A.V., Salmasi K.Zh. Central hemodynamic reactions to physical activity of patients with cerebral palsy as an opportunity to choose the method of anesthesia and predict its course. *Anesthesiol. Reanimatol.* 2009; 1: 14–17. [In Russ.].
3. Diordiev A.V., Ajzenberg V.L. Hemodynamic correction in children with cerebral palsy, operated on under conditions of general and combined epidural anesthesia. *Anesthesiol. Reanimatol.* 2012; 1: 10–13. [In Russ.].
4. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O.Jr., Cannesson M., Rocca G.D., Gan T.J., Kinsky M., Magder S., Miller T.E., Mythen M., Perel A., Reuter D.A., Pinsky M.R., Kramer G.C. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper. Med. (Lond.)*. 2015; 4: 3. DOI: 10.1186/s13741-015-0014-z. PMID: 25897397
5. Corcoran T., Rhodes J.E., Clarke S., Myles P.S., Ho K.M. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2012; 114 (3): 640–651. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318240d6eb. PMID: 22253274
6. Liu J., Rossaint R., Sanders R.D., Coburn M. Toxic and protective effects of inhaled anaesthetics on the developing animal brain: systematic review and update of recent experimental work. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31 (12): 669–677. DOI: 10.1097/EJA.000000000000073. PMID: 24922049
7. Lei X., Guo Q., Zhang J. Mechanistic insights into neurotoxicity induced by anesthetics in the developing brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13 (6): 6772–6799. DOI: 10.3390/ijms13066772. PMID: 22837663
8. Flick R.P., Katusic S.K., Colligan R.C., Wilder R.T., Voigt R.G., Olson M.D., Sprung J., Weaver A.L., Schroeder D.R., Warner D.O. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011 Nov; 128 (5): e1053–61. DOI: 10.1542/peds.2011-0351. PMID: 21969289
9. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (1): i61–i68. DOI: 10.1093/bja/aeq302. PMID: 25862287
10. Silverstein J.H., Steinmetz J., Reichenberg A., Harvey P.D., Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable? *Anesthesiology*. 2007; 106: 431–435. PMID: 17325500. DOI: 10.1097/0000542-200703000-00006
11. Ajzenberg V.L., Zagubera A.V., Diordiev A.V., Filippova N.E. Cognitive impairment in children with cerebral palsy, operated on under balanced regional anesthesia. *Rossiiskij vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2013; 2: 98–102. [In Russ.].
12. Law L.S., Lo E.A., Gan T.J. Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2016 Mar; 122 (3): 678–697. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000914. PMID: 26273750
13. Preckel B., Schlack W., Heibel T., Rütten H. Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 264–269. DOI: 10.1093/bja/88.2.264. PMID: 11878658
14. Buron N.E. Ideas about the mechanism of anesthetic and therapeutic properties of xenon. *Anesthesiol. Reanimatol.* 2011; 2: 58–62. [In Russ.].
15. Amer A.R., Oorschot D.E. Xenon combined with hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a noble gas, a noble mission. *Pediatr Neurol.* 2018; 84: 5–10. PMID: 29887039. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.009
16. Cattano D., Williamson P., Fukui K., Avidan M., Evers A.S., Olney J.W., Young C. Potential of xenon to induce or to protect against neuroapoptosis in the developing mouse brain. *Can J Anaesth.* 2008; 55 (7): 429–436. DOI: 10.1007/BF03016309. PMID: 18591700
17. Vizcaychipi M.P., Lloyd D.G., Wan Y., Palazzo M.G., Maze M., Ma D. Xenon pretreatment may prevent early memory decline after isoflurane anesthesia and surgery in mice. *PLoS One*. 2011; 6 (11): e26394. DOI: 10.1371/journal.pone.0026394. PMID: 22073162
18. Bagaev V.G., Arsenieva E.N., Lukyanov V.I., Bykov M.V., Cabinina T.S., Amchelslavskij V.G., Pinelis V.G. Changes in markers of neuronal damage during anesthesia with xenon and sevoflurane in children. *Rossiiskij pediatricheskij zhurnal*. 2015; 18 (1): 25–29. [In Russ.].
19. Luo Y., Ma D., Jeong E., Sanders R.D., Yu B., Hossain M., Maze M. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology*. 2008; 109: 782–789. PMID: 18946288. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181895f88.
20. Diordiev A.V., Ajzenberg V.L., Yakovleva E.S. Anesthesia in patients with cerebral palsy. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2015; 3: 33–40. [In Russ.].

20. Диордиев А.В., Айзенберг В.Л., Яковлева Е.С. Анестезия у больных с церебральным параличом. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015; 3: 33–40.
21. Kranke P., Eberhart L.H., Toker H., Roewer N., Wulf H., Kiefer P. A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children. *Anesth Analg*. 2007; 105 (6): 1592–1597. DOI: 10.1213/01.ane.0000287816.44124.03. PMID: 18042855
22. White P.F., Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg*. 1999; 88 (5): 1069–1072. PMID: 10320170. DOI: 10.1097/00005539-199905000-00018
23. Preckel B., Weber N.C., Sanders R.D., Maze M., Schlack W. Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. *Anesthesiology*. 2006 Jul; 105 (1): 187–197. PMID: 16810011. DOI: 10.1097/00005542-200607000-00029
24. Буров Н.Е., Молчанов И.В., Николаев Л.Л. Ксенон в медицине: прошлое, настоящее и будущее. *Клиническая практика*. 2011; 2: 3–11.
25. Багаев В.Г., Девайкин Е.В., Амчеславский В.Г., Потапов В.Н., Боярский С.Н. Различные виды анестезий с использованием ксенона у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (1): 72–76.
26. Mapleson W.W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 1996 Feb; 76 (2): 179–185. PMID: 8777094. DOI: 10.1093/bja/76.2.179
27. Nair S., Wolf A. Emergence delirium after paediatric anaesthesia: new strategies in avoidance and treatment. *BJA Education*, 18 (1): 30e33 (2018). DOI: 10.1016/j.bjae.2017.07.001
28. Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children. The Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Autumn 2016. <https://www.apagbi.org.uk>
21. Kranke P., Eberhart L.H., Toker H., Roewer N., Wulf H., Kiefer P. A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children. *Anesth Analg*. 2007; 105 (6): 1592–1597. DOI: 10.1213/01.ane.0000287816.44124.03. PMID: 18042855
22. White P.F., Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg*. 1999; 88 (5): 1069–1072. PMID: 10320170. DOI: 10.1097/00005539-199905000-00018
23. Preckel B., Weber N.C., Sanders R.D., Maze M., Schlack W. Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. *Anesthesiology*. 2006 Jul; 105 (1): 187–197. PMID: 16810011. DOI: 10.1097/00005542-200607000-00029
24. Буров Н.Е., Молчанов И.В., Николаев Л.Л. Ксенон в медицине: прошлое, настоящее и будущее. *Клиническая практика*. 2011; 2: 3–11. [In Russ.].
25. Багаев В.Г., Девайкин Е.В., Амчеславский В.Г., Потапов В.Н., Боярский С.Н. Various types of xenon anesthesia using in children. *Pediatric-heskaya farmakologiya*. 2012; 9 (1): 72–76. [In Russ.].
26. Mapleson W.W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 1996 Feb; 76 (2): 179–185. PMID: 8777094. DOI: 10.1093/bja/76.2.179
27. Nair S., Wolf A. Emergence delirium after paediatric anaesthesia: new strategies in avoidance and treatment. *BJA Education*, 18 (1): 30e33 (2018). DOI: 10.1016/j.bjae.2017.07.001
28. Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children. The Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Autumn 2016. <https://www.apagbi.org.uk>

Received 24.06.19

Поступила 24.06.19

Уважаемые Авторы журнала «Общая реаниматология»!

Обращаем ваше внимание на обновление Правил для авторов.

Обновленные Правила для авторов в редакции 25 сентября 2018 г. содержат разъяснения по оформлению аффилиации авторов, рисунков и таблиц; дополнения в разделах «правовые и этические аспекты публикации рукописи», «отправка материалов для публикации», «структурные разделы статей и рекомендации по их описанию», «библиография».

Обновленные Правила для авторов размещены на сайте журнала:

www.reanimatology.com

Модели ишемического инсульта (обзор)

А. М. Голубев

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Models of Ischemic Stroke (Review)

Arkady M. Golubev

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia
Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

Частота развития ишемического инсульта остается высокой во многих странах, несмотря на тенденцию снижения заболеваемости, обусловленной нарушениями мозгового кровообращения. Недостаточные знания патогенеза, диагностики, клиники и лечения этого грозного заболевания. могут быть восполнены моделированием ишемического инсульта на животных, в частности грызунах (крысы, мыши).

Цель обзора. Обоснование выбора перспективной модели ишемического инсульта человека.

Из более 300 первично отобранных источников литературы различных баз данных (Scopus, Web of science, РИНЦ и др.) для анализа выбрали 84 источника, из них — 72 источника, опубликованных в течение последних лет (2015–2019 гг.). Критерием исключения источников служили малая информативность и устаревшие данные.

В обзоре рассмотрели 6 экспериментальных моделей острых нарушений мозгового кровообращения: окклюзия средней мозговой артерии, модель эмболического инсульта, фототромбоз, модели с использованием тромбина, эндотелина-1 и с применением электрокоагуляции средней мозговой артерии.

Привели факторы, влияющие на достоверность и воспроизводимость результатов исследования, связанные с соблюдением правил по размещению и акклиматизации животных, организации питания и ухода, с выбором метода анестезии и обезболивания, соблюдением асептики, мониторингом основных физиологических параметров на всех этапах эксперимента по моделированию ишемического инсульта, с гуманным выводением животных из эксперимента.

Сделали вывод о перспективности модели ишемического инсульта, основанной на окклюзии средней мозговой артерии, как наиболее приближенной к ишемическому инсульту у человека и позволяющей получать воспроизводимые результаты в эксперименте.

Ключевые слова: ишемический инсульт; модели ишемического инсульта; окклюзия; средняя мозговая артерия; эмболический инсульт; фототромбоз

The incidence of ischemic stroke remains high in many countries, despite a declining trend in the incidence of brain circulation disorders. Limited knowledge of the pathogenesis, diagnosis, clinical presentation, and treatment of this life-threatening disease can be complemented by modelling of ischemic stroke on animals, particularly, in rodents (rats, mice).

The aim of review: to provide a rationale for choosing an optimal model of human ischemic stroke.

Among more than 300 primary literature sources from various databases (Scopus, Web of science, RSCI, etc.), 84 sources were selected for evaluation, of which 72 were published in the recent years (2015–2019). The criteria for exclusion of sources were low relevance and outdated data.

The review examined six experimental models of acute cerebrovascular events including middle cerebral artery occlusion, embolic stroke model; phototrombosis; models using thrombin, endothelin-1 and electrocoagulation of the middle cerebral artery.

The review outlines the factors influencing reliability and reproducibility of research results, related to adherence to the rules of animal accommodation and acclimatization, nutrition and care, selection of anesthesia and pain relief methods, compliance with aseptic techniques, monitoring of basic physiological parameters at all stages of the ischemic stroke modeling experiment, with humane withdrawal of animals from the experiment.

Адресс для корреспонденции:

Аркадий Михайлович Голубев
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

Correspondence to:

Arkady M. Golubev
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

It was concluded that the model of ischemic stroke, based on the occlusion of the middle cerebral artery, is most promising as being the closest to features of human ischemic stroke and enabling to obtain reproducible results in the experiment.

Keywords: *ischemic stroke; models of ischemic stroke; occlusion; middle cerebral artery; embolic stroke; pho-totrombosis*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-59-72

Введение

Несмотря на тенденцию снижения заболеваемости, обусловленной нарушениями мозгового кровообращения, частота развития ишемического инсульта остается высокой, что подтверждается статистическими данными [1–3]. В Великобритании ишемический инсульт регистрируется ежегодно у 100 тысяч человек. 12% пациентов умирают в течение 30 дней, а две трети выживших после инсульта являются инвалидами. В Китае частота регистрации инсульта составляет 1596 на 100000 человек [4], а в Иране — 16 на 100000 населения [5]. В Мексике этот показатель равен 33,47 на 100000 жителей [6].

Частота развития и неблагоприятные последствия ишемического инсульта обусловлены недостаточными знаниями патогенеза, диагностики, клиники и лечения этого грозного заболевания. Некоторые вопросы патогенеза могут быть выяснены моделированием ишемического инсульта на животных, в частности — грызунах (крысы, мыши) [7–9]. В связи с этим, совершенствование моделирования ишемического инсульта, выполнение рекомендаций по содержанию и уходу за животными, совершенствование операционной техники, анестезии, минимизация боли будут способствовать получению более точных результатов научного исследования [10].

О важности решения этих вопросов свидетельствует и совещание экспертов, организованное Национальным центром Великобритании по замене, усовершенствованию и сокращению использования животных в научных исследованиях на основе применения новых технологий в 2014 году для оценки существующих методов моделирования ишемического инсульта, обсуждения проблем, связанных с надлежащим уходом за животными и выработки соответствующих рекомендаций.

Цель обзора — обоснование выбора перспективной модели ишемического инсульта человека.

Модель, основанная на окклюзии средней мозговой артерии

Преобладающий выбор связан с моделированием нарушений мозгового кровообраще-

Introduction

Despite the trend of decreasing morbidity due to cerebrovascular accidents, the incidence of ischemic stroke remains high, as confirmed by statistical data [1–3]. In the UK, ischemic stroke is reported in 100,000 people annually. 12% of patients die within the next 30 days, and two-thirds of stroke survivors are left disabled. In China, the incidence of stroke is 1596 per 100,000 people [4], while in Iran it reaches 16 per 100,000 [5]. In Mexico, the figure is 33.47 per 100,000 [6].

High incidence and the detrimental effects of ischemic stroke are due to a lack of knowledge of the pathogenesis, diagnosis, clinic and treatment of this life-threatening disease. Some issues of pathogenesis can be clarified by modeling ischemic stroke in animals, in particular, rodents (rats, mice) [7–9]. In this respect, improvement of the ischemic stroke modeling, implementation of animal maintenance and care recommendations, optimization of surgical techniques and anesthesia, and pain minimization will contribute to obtaining more accurate results of scientific research [10].

The importance of solving of these problems has been confirmed by the expert meeting organized by the the National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (United Kingdom, 2014) to assess existing methods for ischemic stroke modelling, discuss proper animal care and develop relevant recommendations.

Aim of the review: to provide a rationale for choosing a promising model for human ischemic stroke.

The Middle Cerebral Artery Occlusion Model

Simulation of cerebrovascular accidents in the middle cerebral artery territory has been the most preferred model so far. Variants of this method allow obtaining a cortical infarct using the occlusion of more distal parts of the middle cerebral artery [11–14].

When choosing an occluder, its diameter and flexibility as well as its tip coverage are essential. The occluder flexibility minimizes the risk of artery damage (puncture) in the area of the skull base. A long, larger diameter occluder provides more reliable occlusion, but can also block other vessels coming directly from the circle of Willis to the sub-

ния в бассейне средней мозговой артерии. Варианты этого способа позволяют получить кортикальный инфаркт, используя окклюзию более дистальных отделов средней мозговой артерии [11–14].

При выборе окклюдера ключевое значение имеют его диаметр и гибкость, а также — покрытие наконечника. Гибкость окклюдера минимизирует риск повреждения (прокола) артерии в области основания черепа. Длинный окклюдер большего диаметра обеспечивает более надежную окклюзию, но может блокировать и другие сосуды, отходящие непосредственно от Виллизиева круга к подкорковым структурам. Вне пределов самой средней мозговой артерии, вследствие закупорки проксимальных артерий, отходящих от средней мозговой артерии (например — передняя хориоидальная и гипоталамическая артерии) в зоне нарушенного кровообращения могут оказаться таламус, гипоталамус, и гиппокамп. У некоторых животных может быть наследственный неполный Виллизиев круг.

Чаще используют окклюдеры малого диаметра, которые ограничивают ишемическое повреждение территории кровоснабжения средней мозговой артерии.

Более вариабельные результаты отмечаются на моделях с временной окклюзией средней мозговой артерии по сравнению с ее постоянной окклюзией. Это обусловлено развитием реперфузионных повреждений в связи с частичным восстановлением кровотока. Ряд таких факторов как пол животных и возраст, предшествующий стресс, окружающая среда могут оказывать значительное влияние на результаты исследования, особенно на летальность и сроки восстановления [15–17].

Эмболический инсульт

Многие вопросы патогенеза инсультов эмболической природы остаются малоизученными [18, 19]. В связи с этим разрабатываются методы экспериментального воспроизведения эмболического инсульта, в частности метод с использованием тонкой канюли, содержащей сгусток крови. Данная модель является наиболее сложной технически, а также — в плане получения воспроизводимых результатов. При ее использовании регистрируется высокая смертность экспериментальных животных (более 30%).

Фототромбоз

Данная модель рекомендуется для исследования клеточных и молекулярных механизмов развития ишемического инсульта [20, 21]. Модель основана на тромбировании кортикальных пиллярных сосудов. Под наркозом про-

cortical structures. Beyond the middle cerebral artery, the thalamus, hypothalamus, and hippocampus may be in the area of impaired circulation due to occlusion of proximal arteries arising from the middle cerebral artery (e.g. the anterior chorioidal and hypothalamic arteries). Some animals may have a congenital incomplete circle of Willis.

Small diameter occluders are used more often, restricting ischemic lesion to the blood supply area of the middle cerebral artery.

More variable results are observed on models with temporal occlusion of the middle cerebral artery compared to its permanent occlusion. This is due to the development of reperfusion damage resulting from partial recovery of blood flow. Various factors such as gender and age of animals, previous stress, and environment may have a significant impact on the study results, especially on mortality and recovery timeframe [15–17].

Embotic Stroke

Many issues of the pathogenesis of embolic strokes remain poorly studied [18, 19]. In this regard, methods of experimental embolic stroke reproduction are under development, in particular the method using a thin cannula containing a blood clot. This model is the most complicated technically and also in terms of obtaining reproducible results. The use of this model results in high mortality of experimental animals (over 30%).

Photothrombosis

This model is recommended for studying cellular and molecular mechanisms of ischemic stroke [20, 21]. The model is based on thrombosis of cortical pial blood vessels. Under anesthesia, the skin is cut along the midline above the skull. In some laboratories, the bones of the skull are rarefied with a drill. The photosensitive dye Bengal pink is injected intraperitoneally or intravenously. The light source is placed perpendicularly above the skull, in the presumed infarct modelling area. The main requirement is to avoid heating of the skull and brain under lighting. In addition, a green filter is used to exclude infrared and ultraviolet waves, but to allow the light with a wavelength stimulating Bengali pink (the peak is at 560 nm).

Thrombin Injection Model

Stroke may also be caused by thrombin injection into the lumen of the distal branch of the middle cerebral artery [22, 23]. The possibility of spontaneous thrombolysis, affecting the variability of the results, should be taken into account. This model can be used to study thrombolytic drugs, for example, rtPA. The size of brain infarcts with this model is small, thus, neurological signs are minimal or absent.

изводится разрез кожи по средней линии над черепом. В некоторых лабораториях с помощью сверла проводится разрежение костей черепа. Фоточувствительный краситель бенгальский розовый вводится внутрибрюшинно или внутривенно. Источник света размещается перпендикулярно над черепом, в зоне, где предполагается моделирование инфаркта. Основное требование — исключить нагрев черепа и мозга при освещении. Дополнительно используют зеленый фильтр для исключения инфракрасных и ультрафиолетовых волн, но пропускающий свет с длиной волны, стимулирующей бенгальский розовый (пик — 560 нм).

Модель, основанная на введении тромбина

Инсульт может быть также вызван введением тромбина в просвет дистальной ветви средней мозговой артерии [22, 23]. При этом следует учитывать возможность спонтанного тромболизиса, влияющего на варибельность результатов. Эта модель может быть использована при изучении тромболитических препаратов, например, rtPA. Размеры инфарктов мозга при использовании данной модели небольшие, поэтому неврологические признаки минимальны или отсутствуют.

Модель инсульта с использованием эндотелина-1

Эндотелин-1 является эффективным вазоконстриктором продолжительного действия и приводит к появлению небольших фокусов ишемического повреждения. Используя стереотаксическую рамку, осуществляют микроинъекции эндотелина-1 в интересующий участок мозга, где и индуцируются ишемические повреждения [24, 25].

Электрокоагуляция средней мозговой артерии

В некоторых случаях постоянную окклюзию основного ствола средней мозговой артерии осуществляют посредством электрокоагуляции [26, 27]. Производится краниотомия и вскрывается твердая мозговая оболочка. Через артерию с помощью тонких диатермических щипцов пропускается ток. Это приводит к свертыванию крови, повреждению стенки артерии, ишемии мозга дистальнее места электрокоагуляции.

Наряду с этим, появляются новые модификации моделирования острых нарушений мозгового кровообращения, позволяющие детализировать их патогенез и осуществлять доклиническую апробацию новых методов лечения ишемического инсульта [28, 29].

Endothelin-1 Model of Stroke

Endothelin-1 is an effective long-acting vasoconstrictor causing small areas of ischemic injury. Using a stereotactic frame, endothelin-1 is micro-injected into the target area of the brain, where ischemic injury is induced [24, 25].

Middle Cerebral Artery Electrocoagulation

In some cases, permanent occlusion of the main trunk of the middle cerebral artery is performed by electrocoagulation [26, 27]. Craniotomy is performed and the brain dura mater is dissected. Electric current is delivered through the artery by means of thin diathermic pincers. This leads to blood coagulation, arterial wall damage, cerebral ischemia distal to the electrocoagulation site.

At the same time, there are new modifications of acute cerebrovascular accident modeling, allowing for a detailed elaboration of their pathogenesis and preclinical testing of new methods of ischemic stroke treatment [28, 29].

Animal Maintenance Before and After Stroke

The rules for handling the experimental animals are specified by the European Parliament [30]. The duration of animal acclimatization should be at least 7 days before the experiment. Animals should be inspected daily to assess their appearance and control their body weight.

Irregular internal animal transportation may affect their physiological parameters causing sleep disturbances, increased plasma corticosterone, low immunity, and reduced body weight [31]. It takes from 2 to 4 days for these parameters to return to normal levels. Normalization of food consumption and sexual behavior after transportation requires more than 4 days. Transcontinental transportation of animals leads to longer circadian rhythm disorders, and their resynchronization takes more than 2 weeks.

When preparing the animals for the experiment, it is important to ensure the stability of daily exposures in order to maximally avoid side effects. Animals live in hierarchies where there is domination and subordination. Relocation of animals to other groups provokes stressful situations, disrupts social relations and causes aggression [32].

The same researcher should also work with animals during acclimatization.

One of the essential moments of animal maintenance is the environmental enrichment, which is the main requirement for improving their general condition [33]. The European requirements for the level of animal environmental enrichment are specified in the EU Directive 2010/6327, which pro-

Содержание животных до и после инсульта

Правила работы с экспериментальными животными определены Европейским Парламентом [30]. Продолжительность акклиматизации животных должна составлять не менее 7 дней до начала эксперимента. Животные должны ежедневно осматриваться для оценки внешнего вида, контроля массы тела.

Нарушения внутренней транспортировки животных может влиять на их физиологические параметры: нарушать сон, приводить к повышению содержания кортикостерона в плазме, снижению иммунной активности, уменьшению массы тела [31]. Нормализация этих показателей занимает от 2 до 4 дней. Для нормализации потребления пищи, сексуального поведения после транспортировки требуется более 4 дней. Трансконтинентальная транспортировка животных ведет к более длительным нарушениям циркадных ритмов и для их ресинхронизации необходимо более 2 недель.

При подготовке животных к эксперименту важна стабильность повседневных воздействий с целью максимального исключения побочных эффектов. Животные живут в иерархиях, где существует доминирование и подчинение. Переселение животных в другие группы приводит к стрессовой ситуации, нарушает социальные отношения, вызывает агрессию [32].

Желательно также, чтобы в процессе акклиматизации с животными работал один и тот же экспериментатор.

Одним из существенных моментов содержания животных является «обогащение» окружающей среды, что является основным требованием для улучшения их общего состояния [33]. Требования к уровню «обогащения» среды, в которой находятся животные, в Европе установлены Директивой ЕС 2010/6327, предусматривающей выделение «пространства достаточной сложности, позволяющее обеспечивать нормальное поведение в широком диапазоне». Существует «сверхобогащенный» уровень содержания животных: использование больших многоуровневых клеток, доступ к новым разнообразным игрушкам, оборудование для стимулирования двигательной активности, использование музыки, запахов, что обеспечивает более сложную мультисенсорную стимуляцию и более полное восстановление после моделирования инсульта. Если моделируются инсульты с развитием инфаркта коры головного мозга (что значительно влияет на поведение животных), их в ближайшем послеоперационном периоде целесообразно размещать индивидуально.

vides for «a space of sufficient complexity to allow the expression of a wide range of normal behaviour». There is a «super-enrichment» level of animal maintenance which is the use of large multi-level cages, access to new and diverse toys, equipment to stimulate motor activity, the use of music and odours for more sophisticated multi-sensory stimulation and more complete recovery after stroke modeling. If strokes with cortical infarcts are simulated (which significantly affects animal behavior), it is advisable to accommodate the animals separately in the immediate postoperative period.

Consumption of Food and Liquids

A balanced diet and fluid intake are essential for the successful recovery of animals in the postoperative period. During adaptation to post-stroke nutrition, one should consider that rodents are neophobic to food. To overcome neophobia, nutritional supplements should be introduced into the diet before surgery.

During preoperative adaptation, animals should eat the food that they will need after the stroke [34, 35]. The behavior of rodents is determined by the daily cycle, they eat food in the dark time of day. It is important to put the food into the cage before the active phase of animal nutrition.

An overnight fast before the operation could have negative consequences. Even a 6-hour starving period associates with weight loss and glycogen depletion in the liver.

The animal's access to water should also not be restricted due to the fact that the body weight reduction is primarily due to fluid loss. Signs such as sunken eyes, changes in skin turgor (skin does not straighten after pinching) indicate significant fluid loss. If swallowing is impaired, subcutaneous fluid injection is used. Moisturized mashed food should be delivered to animals at the end of the daylight, providing a more effective and natural model of rodent nutrition.

Stroke causes a change in the composition of the intestinal microbiota, which is partly due to changes in intestinal permeability and intestinal motility. The change in microbiota, in turn, affects the functioning of the CNS. In this regard it is necessary to avoid uncontrolled effects on animal microbiota during the experiment [36–39].

Improved methods for stroke modeling have been suggested [40]. The age of animals, associated diseases (hypertension, diabetes, obesity, infections, tumors, etc.) determine the pattern of stroke [41, 42]. Higher mortality rates and more severe neurological disorders are observed in older animals.

Anesthesia and Analgesia

The physiological status of the animal, the nature of the experiment, and the duration of the op-

Потребление пищи и жидкости

Рациональное питание и сбалансированное потребление жидкости являются условием успешного восстановления животных в послеоперационном периоде. В процессе акклиматизации к постинсультному питанию следует учитывать, что грызуны могут обладать неохотой в отношении пищи. Для преодоления пищевой неохоты пищевые добавки необходимо вводить в рацион питания до операции.

При акклиматизации животных в дооперационном периоде они должны потреблять ту пищу, которая им будет необходима после моделирования инсульта [34, 35]. Поведение грызунов определяется суточным циклом, они потребляют пищу в темное время суток. Важно, чтобы пища была помещена в клетку перед активной фазой питания животных.

Ночное голодание накануне операции может иметь негативные последствия. Даже 6-ти часовой интервал в приеме пищи сопровождается потерей веса и истощением гликогена в печени.

Доступ животного к воде также не должен быть ограничен в связи с тем, что потеря массы тела обусловлена, прежде всего, потерей жидкости. Такие признаки как запавшие глаза, изменение тургора кожи (кожа не расправляется после щипка) указывают на существенную потерю жидкости. При нарушении глотания используется подкожное введение жидкости. Увлажненную пищу в виде пюре эффективнее предоставлять животным в конце светового дня, обеспечивая естественную модель питания грызунов.

Инсульт вызывает изменение состава микробиоты кишечника, что частично обусловлено изменением проницаемости и моторики кишечника. Изменение микробиоты, в свою очередь, влияет на функционирование ЦНС. В этой связи необходимо в процессе эксперимента избегать неконтролируемых воздействий на микробиоту животных [36-39].

Предложены улучшенные способы моделирования инсульта [40]. Возраст животных, сопутствующие заболевания (гипертония, диабет, ожирение, инфекции, опухоли и др.) определяют особенности развития инсульта [41, 42]. У пожилых животных отмечаются более высокие показатели летальности, более тяжелые неврологические нарушения.

Анестезия и аналгезия

Для выбора метода анестезии имеют значение физиологический статус животного, характер эксперимента, длительность операции [43, 44]. Если у животных имеются проблемы, обусловленные заболеваниями печени и почек,

анестезия являются важными для выбора метода анестезии [43, 44]. Если животные имеют заболевания печени или почек, процесс восстановления после операции может быть более длительным и могут развиваться осложнения. В таких случаях ингаляционный анестетик изофлуран, 99% которого выводится легкими с выдыхаемым воздухом, должен использоваться [45, 46].

Методы, повышающие эффективность анестезии, были предложены [47], и токсичность препаратов, используемых для анестезии, была изучена [48]. Животные контрольной группы должны подвергаться точно такой же анестезии, как животные экспериментальной группы. Кроме общей анестезии, местная анестезия используется в некоторых случаях [49-52]. Есть доказательства иммуномодулирующего эффекта местных анестетиков, и индукция иммуносупрессии может вызвать инфекционные осложнения, которые являются одними из основных неблагоприятных последствий инсульта [53].

Аналгезия предотвращает или значительно снижает боль, что значительно искажает результаты эксперимента. Животные в боли не едят, не пьют и не спят.

Оценку боли в моделях инсульта проводят на основе неспецифических признаков, которые важны для определения общего состояния животных. Такие признаки включают сужение глаз (напряжение орбитальных мышц), изменения в форме и положении ушей и усов.

Асептические соображения

Инфекционные осложнения в результате плохой асептики проявляются как воспаление, боль, медленное восстановление, что ставит под угрозу результаты эксперимента. Животные в моделях инсульта часто развивают спонтанную бактериальную пневмонию. Механизмы такой пневмонии неясны. Они могут быть связаны с иммуносупрессией. В таких случаях пневмония вызвана не внешней экспозицией, а скорее повышенной кишечной проницаемостью и бактериальной транслокацией. Аспирация также является вероятной причиной пневмонии. В таких ситуациях профилактическое антибиотическое лечение неэффективно. Напротив, использование антибиотиков, из-за изменений в микробном составе, может повлиять на результаты эксперимента. Если антибиотики используются, они должны вводиться как в экспериментальную, так и в контрольную группы животных.

Контроль физиологических функций

Общая анестезия приводит к отсутствию моргания, поэтому глаза должны быть защищены гелем или жидкостью, которая предотвращает высыхание роговицы во время анестезии.

Температуру тела необходимо контролировать, так как гипотермия или гипертермия могут развиваться. Охлаждение мозга (терапевтическая гипотермия) имеет эффективные нейропротективные свойства в моделировании ишемического инсульта [54]. Когда анестетики используются, гипотермия развивается из-за их влияния на терморегуляторные механизмы,

процесс восстановления после операции может быть более длительным и протекать с развитием осложнений. В подобных случаях предпочтительно использование ингаляционного анестетика изофлурана, 99% которого выводится легкими с выдыхаемым воздухом [45, 46].

Предложены способы, повышающие эффективность анестезии [47], изучаются вопросы генотоксичности препаратов, используемых для анестезии [48]. Животные контрольной группы должны подвергаться точно такой же анестезии, как и животные опытной группы. Кроме общей, в ряде случаев, используется местная анестезия [49–52]. Имеются данные о иммуномодулирующем действии местных анестетиков, а инсульт-индуцированная иммуносупрессия может быть причиной инфекционных осложнений, являющихся основным среди осложнением инсульта [53].

Аналгезия предотвращает или существенно уменьшает боль, которая значительно искажает результаты эксперимента. Животные, испытывающие боль, не едят, не пьют и не спят.

Оценка боли в моделях инсульта производится по неспецифичным признакам, имеющим важное значение и для определения общего состояния животных. К таким признакам относятся сужение глаз (орбитальное затягивание), изменение формы и положения ушей и усов.

Асептика

Инфекционные осложнения, как результат некачественной асептики, проявляются развитием воспаления, боли, замедленным выздоровлением, что ставит под угрозу результаты эксперимента. У грызунов при моделировании инсульта часто развивается спонтанная бактериальная пневмония. Механизмы развития такой пневмонии не ясны. Возможно, они связаны с подавлением иммунитета. В подобных случаях причиной развития пневмонии является не загрязнение из внешних источников, а, вероятно, повышенная проницаемость кишечника и бактериальная транслокация. Возможной причиной пневмонии может явиться и аспирация. В этих случаях профилактическое введение антибиотиков является неэффективным. Напротив, применение антибиотиков, в связи с изменением состава микробиоты, может влиять на результаты эксперимента. В случае использования антибиотиков они должны применяться как в опытной, так и контрольной группах животных.

Контроль физиологических функций

Общая анестезия приводит к отсутствию моргания, поэтому глаза должны быть защи-

due to metabolism suppression and dilatation of peripheral vessels. After induction of general anesthesia, body temperature decreases by 1–20°C. Maintaining body temperature is an essential component of the anesthesia management to avoid hypothermia. Special attention should be paid to obese animals, as excessive subcutaneous fat causes a decrease in perfusion and heat conductivity of tissues.

As all types of anesthesia have a negative effect on the respiratory system, it is necessary to ensure adequate oxygenation of organs. Endotracheal intubation and mechanical ventilation help control the effects of gas exchange, particularly through oxygen enrichment of the inhaled gas mixture. The use of tracheal intubation and artificial lung ventilation in stroke modeling reduces the mortality of operated animals as compared to spontaneous respiration. Lung ventilation in stroke modeling associates with a reduction in brain infarct size.

Blood oxygenation can be controlled invasively by performing arterial blood gas analysis (using PaO₂, mmHg) or non-invasively by pulse oximetry (SpO₂, %). The impact of anesthetics on respiratory and circulatory functions depends on the dose, therefore the use of lower doses of anesthetics is important.

Monitoring of the basic physiological parameters during anesthesia is necessary to ensure its stability, increase the study reproducibility, reduce mortality and complications in the postoperative period. Non-invasive monitoring methods should also be used to assure physiological stability. In particular, pulse oximetry allows assessing cardiorespiratory functions. Capnography is recommended to standardize respiratory function assessment in stroke modeling and in fMRI studies, where PaCO₂ stability is crucial. To compensate for fluid loss, a saline or Hartmann solution should be administered. Solutions should be given every 1–2 hours during anesthesia.

Postoperative Period

Modeling of brain ischemia in the postoperative period leads to a number of changes accompanied by clinical signs. The choice of a rational stroke modeling protocol is a crucial condition for successful outcome of the experiment [55, 56]. To prevent hypothermia of animals it is necessary to control the temperature in the room where the animals are kept after the operation. Local heat sources are used for this purpose. Physiological parameters are monitored at least four times a day at regular intervals during the first 48 hours. Body weight, food and fluid intake, animal interaction, cognitive functions, post-stroke depression are assessed [57–60]. Breathing control is also mandatory. Weight loss after stroke modeling is mainly explained by dehydration, eating disorders, reduced motor activity.

щены с помощью геля или жидкости, что предотвращает высыхание роговицы во время анестезии.

Необходим контроль температуры тела, так как возможно развитие гипо— или гипертермии. Охлаждение мозга (терапевтическая гипотермия) обладает эффективными нейропротекторными свойствами при моделировании ишемического инсульта [54]. При использовании анестетиков развивается гипотермия из-за их воздействия на механизмы терморегуляции, в связи с угнетением метаболизма и дилатацией периферических сосудов. После индукции общей анестезии температура тела снижается на 1–2°C. Поддержание температуры тела — часть управления анестезией для предотвращения переохлаждения. Особое внимание необходимо уделять тучным животным, так как избыток подкожного жира обуславливает снижение перфузии и теплопроводности тканей.

Поскольку любые виды анестезии оказывают отрицательное влияние на дыхательную систему, необходимо обеспечение адекватной оксигенации органов. Эндотрахеальная интубация и механическая вентиляция помогают контролировать эффекты газообмена, в том числе за счет обогащения кислородом вдыхаемой газовой смеси. Применение интубации трахеи и искусственной вентиляции легких при моделировании инсульта ведут к снижению смертности оперируемых животных по сравнению с использованием спонтанного дыхания. Искусственная вентиляция легких при моделировании инсульта сопровождается уменьшением размеров инфаркта мозга.

Оксигенацию крови можно контролировать инвазивно, проводя анализ газов артериальной крови (напряжение кислорода — PaO_2 в мм рт. ст.) или неинвазивно — методом пульсоксиметрии (SpO_2 в %). Степень влияния анестетиков на функции дыхания и кровообращения зависит от дозы, поэтому использование меньших доз анестетиков имеет важное значение.

Мониторинг основных физиологических параметров во время анестезии необходим для обеспечения ее стабильности, улучшения воспроизводимости исследования, снижения летальности, осложнений в послеоперационном периоде. Для обеспечения физиологической стабильности необходимо использовать также неинвазивные методы мониторинга. В частности, пульсоксиметрия позволяет оценивать кардиореспираторные функции. Для стандартизации дыхательной функции при воспроизведении инсульта и при исследовании фМРТ, где очень важна стабильность

Neuroprotectors

In recent years, emphasis has been placed on the study of drugs and methods that possess neuroprotective properties in the experiment in animals and in patients with ischemic stroke [61, 62]. In particular, these properties exist in the vascular endothelial growth factor [63], cerebral miRNA [64], electroacupuncture [65], adropin [66], glia [67], nicotinamidadenine nucleotide phosphate [68], dimethylfumarate [69], hypothermia [70], and steroid hormones [71].

Neuroprotectors enhance resistance of central nervous system structures to oxygen starvation [72–74]. Anesthetics also have these properties, and their use has led to significant success in developing experimental models of human stroke.

Medical gas xenon has a neuroprotective effect [75]. Exceptional properties of xenon make it different from other neuroprotective agents, so it plays a special therapeutic role in stroke, both independently and in combination with other treatments. The neuroprotective effect of xenon can be mediated by N-methyl-D-aspartate receptor inhibition [76].

Neuroprotective effects of xenon delivered by xenon-containing echogenic liposomes through controlled ultrasound release in early brain damage after subarachnoid hemorrhage have been evaluated. Ultrasound imaging and electron microscopy have shown that liposomes containing xenon have a unique structure that allows its two-stage release. The use of xenon effectively inhibited bleeding, improved overall neurological function and reduced damage to motor function along with apoptotic neuronal death, as well as decreased mortality [77]. Neuroprotective effects were already shown in the blood xenon level of less than 20% of the estimated neuroprotective concentration [78].

Binding to the active center of several serine proteases is one of the unique properties of xenon. Since the active site of serine proteases is structurally conservative, xenon's ability to alter the catalytic activity of a serine protease plasminogen tissue activator (tPA) has been investigated. Molecular modelling and in vitro and in vivo studies have shown that: 1) xenon is a tPA inhibitor; 2) xenon inhibits tPA-induced thrombolysis; 3) in the post ischemic period, xenon inhibits ischemic brain damage, tPA-induced brain haemorrhage, and blood-brain barrier damage [79].

At the same time, stroke outcomes may be affected by the pharmacological effects of anesthetics on nervous function, their species-specific, medical and dose-specific effects on cerebral blood flow and metabolism, autoregulation, ischemic depolarization, excitotoxicity.

Anesthetics also modulate systemic blood pressure, respiratory function and thermoregulation.

PaCO₂, рекомендуется использовать капнографию. Для компенсации потерь жидкости следует вводить физиологический раствор или раствор Хартмана. Введение растворов при проведении анестезии должно осуществляться каждые 1–2 часа.

Послеоперационный период

Воспроизведение ишемии мозга в послеоперационном периоде приводит к развитию ряда изменений, сопровождающихся появлением клинических признаков. Выбор рационального протокола моделирования инсульта является решающим условием успешного исхода эксперимента [55, 56]. Для предотвращения переохлаждения животных необходимо контролировать температуру в помещении, где содержатся животные после операции. Для этих целей используют местные источники тепла. Контроль физиологических параметров осуществляется не менее четырех раз в день с регулярными интервалами в течение первых 48 часов. Контролируется масса тела, оценивается пищевой режим и потребление жидкости, взаимодействие животных, когнитивные функции, постинсультная депрессия [57–60]. Обязателен также контроль дыхания. Потеря веса после моделирования инсульта объясняется, главным образом, обезвоживанием, нарушением питания, снижением двигательной активности.

Нейропротекторы

В последние годы уделяется внимание изучению препаратов и методов воздействия, обладающих нейропротекторными свойствами в эксперименте на животных и у пациентов при ишемическом инсульте [61, 62]. В частности, такими свойствами обладают фактора роста эндотелия сосудов [63], церебральная miRNA [64], электроакупунктура [65], тропин [66], глиа [67], никотинамидадениндинуклеотидфосфат [68], диметилфумарат [69], гипотермия [70], стероидные гормоны [71].

Нейропротекторы обеспечивают повышение устойчивости структур центральной нервной системы к кислородному голоданию [72–74]. Такими свойствами обладают анестетики. Их использование позволило добиться значительных успехов в разработке экспериментальных моделей инсульта человека.

К подобным препаратам относится медицинский газ ксенон, обладающий нейропротекторным эффектом [75]. Уникальные свойства ксенона отличают его от других нейропротекторных агентов, поэтому он играет особую терапевтическую роль при инсульте, как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами

лечения, which may affect both the development of ischemic stroke and the effectiveness of therapeutic interventions [80].

Sevoflurane is another anesthetic with neuroprotective properties [81]. The influence of sevoflurane on the ATPase activity of hippocampus neurons in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury (IRI) through the signaling pathway of cyclic adenosine phosphate (cAMP) and protein kinase A (PKA) has been studied. Sevoflurane was found to enhance ATPase activity in rat hippocampus neurons with IRI in the brain by activating the signaling pathway cAMP-PKA [82].

Neuroprotective effects of pre-conditioning with estrogen and post-conditioning with sevoflurane have been identified in experimental animals on the stroke model in middle cerebral artery occlusion [83]. Sevoflurane pre-conditioning protected the brain from damage induced by ischemia-reperfusion by inhibiting miR-181a [84].

Conclusion

Thus, there are several experimental ischemic stroke models. The most adequate stroke model is the one using the blood flow occlusion in the middle cerebral artery territory. Two variants of this method allow obtaining massive brain infarcts (blood flow occlusion with subsequent reperfusion) and small infarcts (without blood flow restoration). This corresponds to different variants of ischemic stroke in humans.

When conducting experiments to model ischemic stroke at all stages of the experiment (in the pre-, peri-, and postoperative periods), it is necessary to observe the requirements for the accommodation and acclimatization of animals, the organization of nutrition and care, the choice of anesthesia and pain relief, the compliance with asepsis, monitoring of basic physiological parameters, humane withdrawal of animals from the experiment. It is important to train researchers, technicians, specialists in animal handling, who provide a high-quality performance of experiments, which is the main condition for obtaining reliable scientific data.

лечения. Нейропротективный эффект ксенона может быть опосредован ингибированием рецептора N-метил-D-аспартата [76].

Произведена оценка нейропротекторных эффектов ксенона, доставляемого ксенонсодержащими экзогенными липосомами посредством контролируемого ультразвуком высвобождения при раннем повреждении головного мозга после субарахноидального кровоизлияния. Ультразвуковая визуализация и электронная микроскопия показали, что липосомы, содержащие ксенон, имеют уникальную струк-

туру, которая позволяет осуществлять его двухэтапное высвобождение. Применение ксенона эффективно блокировало кровотечение, улучшало общую неврологическую функцию и уменьшало повреждение моторной функции в сочетании со снижением выраженности апоптотической гибели нейронов, а также снижало летальность [77]. Показано, что нейропротекторные эффекты могут быть получены при использовании концентрации ксенона в крови, составляющей менее 20% от расчетной нейропротекторной [78].

Неоценимым физико-химическим свойством ксенона является то, что этот газ связывается с активным центром ряда сериновых протеаз. Поскольку активный сайт сериновых протеаз является структурно консервативным, провели исследование, может ли ксенон изменять каталитическую активность тканевого активатора плазминогена (tPA), сериновой протеазы. Методом молекулярного моделирования и исследованиями *in vitro* и *in vivo* было показано, что: 1) ксенон является ингибитором tPA; 2) ксенон ингибирует tPA-индуцированный тромболизис; 3) в постишемическом периоде ксенон подавляет ишемическое повреждение головного мозга и tPA-индуцированные кровоизлияния в мозг, повреждение гематоэнцефалического барьера [79].

В то же время, на исходы инсульта может влиять фармакологическое воздействие анестетиков на нервную функцию, их видоспецифическое, лекарственное и дозоспецифическое воздействие на мозговую кровоток и обмен веществ, ауторегуляцию, ишемическую деполаризацию, экситотоксичность.

Анестетики также модулируют системное артериальное давление, функцию внешнего дыхания и терморегуляцию, изменение которых может оказывать воздействие как на процессы развития ишемического инсульта, так и эффективность терапевтических вмешательств [80].

Другим анестетиком, обладающим нейропротекторными свойствами, является севофлуран [81]. Исследовано влияние севофлурана на АТФазную активность нейронов гиппокампа у крыс с церебральной ишемией-

реперфузионным повреждением через сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и протеинкиназы А (ПКА). Установлено, что севофлуран усиливает АТФазную активность в нейронах гиппокампа крыс с ИРИ в головном мозге посредством активации сигнального пути цАМФ-ПКА [82].

На модели инсульта при окклюзии средней мозговой артерии у экспериментальных животных выявлены нейропротекторные эффекты предварительного кондиционирования с помощью эстрогена и посткондиционирования при использовании севофлурана [83]. Предварительное кондиционирование севофлураном защищало мозг от повреждения, индуцируемого ишемией-реперфузией путем ингибирования miR-181a [84].

Заключение

Таким образом, существует ряд экспериментальных моделей воспроизведения ишемического инсульта. Наиболее адекватной моделью инсульта является метод, основанный на блокировании кровотока в бассейне средней мозговой артерии. Два варианта данного способа позволяют получить массивные инфаркты мозга (блокада кровотока с последующей реперфузией) и инфаркты небольших размеров (без восстановления кровотока). Это соответствует различным вариантам ишемического инсульта у человека.

При проведении экспериментов по моделированию ишемического инсульта на всех этапах эксперимента (в дооперационном периоде, во время операции и в постоперационном периоде) необходимо соблюдать требования, предъявляемые к размещению и акклиматизации животных, организации питания и ухода, выбору метода анестезии и обезболивания, к соблюдению асептики, мониторингованию основных физиологических параметров, гуманному выведению животных из эксперимента. Важна подготовка исследователей, техников, специалистов по работе с животными, обеспечивающими качественное выполнение экспериментов, что является основным условием получения достоверных научных данных.

Литература

1. Guzik A., Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2017; 23 (1, Cerebrovascular Disease): 15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416.
2. Thrift A.G., Howard G., Cadilhac D.A., Howard V.J., Rothwell P.M., Thayabaranathan T., Feigin V.L., Norrving B., Donnan G.A. Global stroke statistics: An update of mortality data from countries using a broad code of «cerebrovascular diseases». *Int J Stroke*. 2017; 12 (8): 796–801. DOI: 10.1177/1747493017730782.
3. Cadilhac D.A., Andrew N.E., Kilkenny M.F., Hill K., Grabsch B., Lannin N.A., Thrift A.G., Anderson C.S., Donnan G.A., Middleton S., Grimley R. Improving quality and outcomes of stroke care in hospitals: Protocol and statistical analysis plan for the Stroke123 implementation study. *Int J Stroke*. 2018; 13 (1): 96–106. DOI: 10.1177/1747493017730741.

References

1. Guzik A., Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2017; 23 (1, Cerebrovascular Disease): 15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416.
2. Thrift A.G., Howard G., Cadilhac D.A., Howard V.J., Rothwell P.M., Thayabaranathan T., Feigin V.L., Norrving B., Donnan G.A. Global stroke statistics: An update of mortality data from countries using a broad code of «cerebrovascular diseases». *Int J Stroke*. 2017; 12 (8): 796–801. DOI: 10.1177/1747493017730782.
3. Cadilhac D.A., Andrew N.E., Kilkenny M.F., Hill K., Grabsch B., Lannin N.A., Thrift A.G., Anderson C.S., Donnan G.A., Middleton S., Grimley R. Improving quality and outcomes of stroke care in hospitals: Protocol and statistical analysis plan for the Stroke123 implementation study. *Int J Stroke*. 2018; 13 (1): 96–106. DOI: 10.1177/1747493017730741.

4. Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, Wang L, Jiang Y, Li Y, Wang Y, Chen Z, Wu S, Zhang Y, Wang D, Wang Y, Feigin V.L. NESS-China Investigators. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation*. 2017; 135 (8): 759–771. Available at: DOI: 10.1161/CIRCULATION-NAHA.116.025250. (accessed 22.02.2019).
5. Saber H, Amiri A, Thrift A.G., Stranges S., Bavarsad Shahripour R., Farzadfar M.T., Mokher N., Behrouz R., Azarpazhooh M.R. Epidemiology of Intracranial and Extracranial Large Artery Stenosis in a Population-Based Study of Stroke in the Middle East. *Neuroepidemiology*. 2017; 48 (3–4): 188–192. DOI: 10.1159/000479519
6. Cruz C., Campuzano-Rincón J.C., Calleja-Castillo J.M., Hernández-Álvarez A., Parra M.D., Moreno-Macias H., Hernández-Girón C. Temporal Trends in Mortality from Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Mexico, 1980–2012. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Apr; 26 (4): 725–732. DOI: DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.042
7. Узденский А.Б., Демьяненко С.В. Фототромботический инсульт Биохимия пенумбры. Ростов-на-Дону. 2016. ISBN 978-5-9275-2131-9.
8. Фильмонов Д.А., Евтушенко С.К., Трубникова Н.Н., Белоцерковская М.А., Самойлов В.Г. Моделирование фокальной церебральной ишемии путем окклюзии средней мозговой артерии в дистальной и проксимальной ее частях. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2018; 3 (1): 58–68.
9. Девятков А.А. Оценка репрезентативности показателей тяжести ишемического поражения мозга у крыс. *Вопросы питания*. 2016; 85 (S2): 230.
10. The IMPROVE Guidelines (Ischaemia Models: Procedural Refinements Of *in Vivo* Experiments). *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Nov; 37 (11): 3488–3517. DOI: 10.1177/0271678X17709185. PMID: PMC5669349. PMID: 28797196.
11. Wayman C., Duricki D.A., Roy L.A., Haenzi B., Tsai S.Y., Kartje G., Beech J.S., Cash D., Moon L. Performing Permanent Distal Middle Cerebral with Common Carotid Artery Occlusion in Aged Rats to Study Cortical Ischemia with Sustained Disability. *J Vis Exp*. 2016; (108): 53106. DOI: 10.3791/53106.
12. Fluri F, Schuhmann M.K., Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Dev Ther*. 2015; 9: 3445–3454. PMID: 26170628. PMID: PMC4494187. DOI: 10.2147/DDDT.S56071
13. Durukan Tolvanen A., Tatlisumak E., Pedrono E., Abo-Ramadan U., Tatlisumak T.TIA model is attainable in Wistar rats by intraluminal occlusion of the MCA for 10min or shorter. *Brain Res*. 2017; 1663: 166–173. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.010.
14. Crupi R., Di Paola R., Esposito E., Cuzzocrea S. Middle Cerebral Artery Occlusion by an Intraluminal Suture Method. *Methods Mol Biol*. 2018; 1727: 393–401. PMID: 29222799. DOI: 10.1007/978-1-4939-7571-6_31.
15. Pedder H., Vesterinen H.M., Macleod M.R., Wardlaw J.M. Systematic review and meta-analysis of interventions tested in animal models of lacunar stroke. *Stroke*. 2014; 45 (2): 563–570. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003128.
16. Bailey E.L., McCulloch J., Sudlow C., Wardlaw J.M. Potential animal models of lacunar stroke: a systematic review. *Stroke*. 2009 Jun; 40 (6): e451–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.528430.
17. Sommer C.J. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017; 133 (2): 245–261. DOI: 10.1007/s00401-017-1667-0.
18. Grifoni E., Giglio D., Guazzini G., Cosentino E., Latini E., Dei A., Del Rosso A., Guarnaccia V., Baldini M., Bartolozzi M.L., Martinucci P., Sani E., Giordano A., Dainelli F., Maggi E., Giulietti C., Romagnoli M., Cinotti S., Schipani E., Murgida G.S., Di Martino S., Cozzi A., Carli Ballola A., Dacomo D., Valori D., Masotti L. Age-related burden and characteristics of embolic stroke of undetermined source in the real world clinical practice. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Sep 7. DOI: 10.1007/s11239-019-01951-5.
19. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017; 120 (3): 514–526. PMID: 28154101. PMID: PMC5312810. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
20. Uzdensky A.B. Photothrombotic Stroke as a Model of Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2018; 9 (5): 437–451. PMID: 29188434. DOI: 10.1007/s12975-017-0593-8.
21. Fiebig C., Keiner S., Ebert B., Schäffner I., Jagasia R., Lie D.C., Becker-vordersandforth R. Mitochondrial Dysfunction in Astrocytes Impairs the Generation of Reactive Astrocytes and Enhances Neuronal Cell Death in the Cortex Upon Photothrombotic Lesion. *Front Mol Neurosci*. 2019; 12: 40. PMID: 30853890. PMID: PMC6395449. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00040.
22. Chen Y., Zhu W., Zhang W., Libal N., Murphy S.J., Offner H., Alkayed N.J. A novel mouse model of thromboembolic stroke. *J Neurosci Methods*. 2015; 256: 203–211. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.09.013.
23. Katsumata M., Oki K., Tsukada N., Abe T., Itoh Y., Takahashi S., Suzuki N. Rivaroxaban Promotes Reduction of Embolus Size within Cerebrocortical Microvessels in a Mouse Model of Embolic Stroke. *Keio J Med*. 2018; 68 (3): 45–53. DOI: 10.2302/kjm.2018-0010-OA.
24. Fluri F, Schuhmann M.K., Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 3445–3454. PMID: 26170628. PMID: PMC4494187. DOI: 10.2147/DDDT.S56071.
25. Dojo Soeandy C., Salmasi E., Latif M., Elia A.J., Suo N.J., Henderson J.T. Endothelin-1-mediated cerebral ischemia in mice: early cellular events and the role of caspase-3. *Apoptosis*. 2019; 24 (7–8): 578–595. PMID: 31073782. DOI: 10.1007/s10495-019-01541-z.
4. Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, Wang L, Jiang Y, Li Y, Wang Y, Chen Z, Wu S, Zhang Y, Wang D, Wang Y, Feigin V.L. NESS-China Investigators. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation*. 2017; 135 (8): 759–771. Available at: DOI: 10.1161/CIRCULATION-NAHA.116.025250. (accessed 22.02.2019).
5. Saber H, Amiri A, Thrift A.G., Stranges S., Bavarsad Shahripour R., Farzadfar M.T., Mokher N., Behrouz R., Azarpazhooh M.R. Epidemiology of Intracranial and Extracranial Large Artery Stenosis in a Population-Based Study of Stroke in the Middle East. *Neuroepidemiology*. 2017; 48 (3–4): 188–192. DOI: 10.1159/000479519
6. Cruz C., Campuzano-Rincón J.C., Calleja-Castillo J.M., Hernández-Álvarez A., Parra M.D., Moreno-Macias H., Hernández-Girón C. Temporal Trends in Mortality from Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Mexico, 1980–2012. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Apr; 26 (4): 725–732. DOI: DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.042
7. Uzdenskiy A.B., Demyanenko S.V. Photothrombotic stroke. *Biokhimiya penumbry*. Rostov-on-Don. 2016. [In Russ.] ISBN 978-5-9275-2131-9.
8. Filimonov D.A., Evtushenko S.K., Trubnikova N.N., Belocerovskaya M.A., Samojlov V.G. Modeling focal cerebral ischemia by occlusion of the middle cerebral artery in its distal and proximal parts. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitelnoj khirurgii*. 2018; 3 (1): 58–68. [In Russ.].
9. Devyatov A.A. Assessment of the representativeness of severity indicators of ischemic brain damage in rats. *Voprosy pitaniya*. 2016; 85 (S2): 230. [In Russ.].
10. The IMPROVE Guidelines (Ischaemia Models: Procedural Refinements Of *in Vivo* Experiments) *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Nov; 37 (11): 3488–3517. DOI: 10.1177/0271678X17709185. PMID: PMC5669349. PMID: 28797196.
11. Wayman C., Duricki D.A., Roy L.A., Haenzi B., Tsai S.Y., Kartje G., Beech J.S., Cash D., Moon L. Performing Permanent Distal Middle Cerebral with Common Carotid Artery Occlusion in Aged Rats to Study Cortical Ischemia with Sustained Disability. *J Vis Exp*. 2016; (108): 53106. DOI: 10.3791/53106.
12. Fluri F, Schuhmann M.K., Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Dev Ther*. 2015; 9: 3445–3454. PMID: 26170628. PMID: PMC4494187. DOI: 10.2147/DDDT.S56071
13. Durukan Tolvanen A., Tatlisumak E., Pedrono E., Abo-Ramadan U., Tatlisumak T.TIA model is attainable in Wistar rats by intraluminal occlusion of the MCA for 10min or shorter. *Brain Res*. 2017; 1663: 166–173. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.010.
14. Crupi R., Di Paola R., Esposito E., Cuzzocrea S. Middle Cerebral Artery Occlusion by an Intraluminal Suture Method. *Methods Mol Biol*. 2018; 1727: 393–401. PMID: 29222799. DOI: 10.1007/978-1-4939-7571-6_31.
15. Pedder H., Vesterinen H.M., Macleod M.R., Wardlaw J.M. Systematic review and meta-analysis of interventions tested in animal models of lacunar stroke. *Stroke*. 2014; 45 (2): 563–570. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003128.
16. Bailey E.L., McCulloch J., Sudlow C., Wardlaw J.M. Potential animal models of lacunar stroke: a systematic review. *Stroke*. 2009 Jun; 40 (6): e451–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.528430.
17. Sommer C.J. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017; 133 (2): 245–261. DOI: 10.1007/s00401-017-1667-0.
18. Grifoni E., Giglio D., Guazzini G., Cosentino E., Latini E., Dei A., Del Rosso A., Guarnaccia V., Baldini M., Bartolozzi M.L., Martinucci P., Sani E., Giordano A., Dainelli F., Maggi E., Giulietti C., Romagnoli M., Cinotti S., Schipani E., Murgida G.S., Di Martino S., Cozzi A., Carli Ballola A., Dacomo D., Valori D., Masotti L. Age-related burden and characteristics of embolic stroke of undetermined source in the real world clinical practice. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Sep 7. DOI: 10.1007/s11239-019-01951-5.
19. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017; 120 (3): 514–526. PMID: 28154101. PMID: PMC5312810. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
20. Uzdensky A.B. Photothrombotic Stroke as a Model of Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2018; 9 (5): 437–451. PMID: 29188434. DOI: 10.1007/s12975-017-0593-8.
21. Fiebig C., Keiner S., Ebert B., Schäffner I., Jagasia R., Lie D.C., Becker-vordersandforth R. Mitochondrial Dysfunction in Astrocytes Impairs the Generation of Reactive Astrocytes and Enhances Neuronal Cell Death in the Cortex Upon Photothrombotic Lesion. *Front Mol Neurosci*. 2019; 12: 40. PMID: 30853890. PMID: PMC6395449. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00040.
22. Chen Y., Zhu W., Zhang W., Libal N., Murphy S.J., Offner H., Alkayed N.J. A novel mouse model of thromboembolic stroke. *J Neurosci Methods*. 2015; 256: 203–211. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.09.013.
23. Katsumata M., Oki K., Tsukada N., Abe T., Itoh Y., Takahashi S., Suzuki N. Rivaroxaban Promotes Reduction of Embolus Size within Cerebrocortical Microvessels in a Mouse Model of Embolic Stroke. *Keio J Med*. 2018; 68 (3): 45–53. DOI: 10.2302/kjm.2018-0010-OA.
24. Fluri F, Schuhmann M.K., Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 3445–3454. PMID: 26170628. PMID: PMC4494187. DOI: 10.2147/DDDT.S56071.
25. Dojo Soeandy C., Salmasi E., Latif M., Elia A.J., Suo N.J., Henderson J.T. Endothelin-1-mediated cerebral ischemia in mice: early cellular events and the role of caspase-3. *Apoptosis*. 2019; 24 (7–8): 578–595. PMID: 31073782. DOI: 10.1007/s10495-019-01541-z.

Reviews

26. Fan J., Li Y., Fu X., Li L., Hao X., Li S. Nonhuman primate models of focal cerebral ischemia. *Neural Regen Res.* 2017; 12 (2): 321–328. PMID: 28400817. PMCID: PMC5361519. DOI: 10.4103/1673-5374.200815.
27. Llovera G., Roth S., Plesnila N., Veltkamp R., Liesz A. Modeling stroke in mice: permanent coagulation of the distal middle cerebral artery. *J Vis Exp.* 2014; (89): e51729. PMID: 25145316. PMCID: PMC4692348. DOI: 10.3791/51729.
28. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke.* 2016; 47 (3): 895–900. PMID: 26786114. PMCID: PMC4766055. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012004
29. Kumar A., Aakriti., Gupta V. A review on animal models of stroke: An update. *Brain Res Bull.* 2016; 122: 35–44. PMID: 26902651. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.02.016
30. European Commission. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official J Eur Union 2010; 53: 33–79.
31. Swallow J., Anderson D., Buckwell A.C., Harris T., Hawkins P., Kirkwood J., Lomas M., Meacham S., Peters A., Prescott M., Owen S., Quest R., Sutcliffe R., Thompson K.; Transport Working Group, Laboratory Animal Science Association (LASA). Guidance on the transport of laboratory animals. *Lab Anim.* 2005; 39 (1): 1–39. PMID: 15703122. DOI: 10.1258/0023677052886493
32. Shinozuka K., Tajiri N., Ischikawa H., Tuazon J.P., Lee J.Y., Sanberg P.R., Zarrillo S., Corey S., Kaneko Y., Borlongan C. Empathy in stroke rats is modulated by social settings. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2019; 1: 271678X19867908. DOI: 10.1177/0271678X19867908.
33. Mering S., Jolkkonen J. Proper housing conditions in experimental stroke studies-special emphasis on environmental enrichment. *Front Neurosci.* 2015; 9: 106. DOI: 10.3389/fnins.2015.00106. eCollection 2015.
34. Gomez-Smith M., Janik R., Adams C., Lake EM., Thomason LAM., Jeffers MS., Stefanovic B., Corbett D. Reduced Cerebrovascular Reactivity and increased Resting Cerebral Perfusion in Rats Exposed to a Cafeteria Diet. *Neuroscience.* 2018. 371: 166–177. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.11.054.
35. Watanabe H., Sasatani M., Doi T., Masaki T., Satoh K., Yoshizumi M. Protective Effects of Japanese Soybean Paste (Miso) on Stroke in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats (SHRSP). *Am. J. Hypertens.* 2017; 31 (1): 43–47. PMID: 28985324. DOI: 10.1093/ajh/hpx129.
36. Benakis C., Brea D., Caballero S., Faraco G., Moore J., Murphy M., Sita G., Racchumi G., Ling L., Pamer E.G., Iadecola C., Anrather J. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal gammadelta T cells. *Nat Med.* 2016 05 28; 22 (5): 516–523. DOI: 10.1038/nm.4068
37. Singh V., Roth S., Llovera G., Sadler R., Garzetti D., Stecher B., Dichgans M., Liesz A. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci.* 2016; 36 (28): 7428–7440. PMID: 27413153. PMCID: PMC6705544. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016
38. Houlden A., Goldrick M., Brough D., Vizi E.S., Lénárt N., Martinecz B., Roberts I.S., Denes A. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun.* 2016; 57: 10–20. PMID: 27060191. PMCID: PMC5021180. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.003
39. Winek K., Engel O., Koduah P., Heimesaat M.M., Fischer A., Bereswill S., Dames C., Kershaw O., Gruber A.D., Curato C., Oyama N., Meisel C., Meisel A., Dirnagl U. Depletion of cultivatable gut microbiota by broad-spectrum antibiotic pretreatment worsens outcome after murine stroke. *Stroke.* 2016; 47: 1354–1363. PMID: 27056982. PMCID: PMC4839545. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011800
40. Trotman-Lucas M., Kelly M.E., Janus J., Gibson C.L. Middle Cerebral Artery Occlusion Allowing Reperfusion via Common Carotid Artery Repair in Mice. *J. Vis. Exp.* 2019; 143. PMID: 30735149. DOI: 10.3791/58191.
41. Yao Y., Nabika T. Standards and pitfalls of focal ischemia models in spontaneously hypertensive rats with a systematic review of recent articles. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 139. PMID: 22770528. PMCID: PMC3579704. DOI: 10.1186/1479-5876-10-139
42. Misir M., Renic M., Mihalj M., Novak S., Drenjancevic I. Is shorter transient middle cerebral artery occlusion (t-MCAO) duration better in stroke experiments on diabetic female Sprague Dawley rats? *Brain inj.* 2016; 30 (11): 1390–1396. PMID: 27541599. DOI: 10.1080/02699052.2016.1195518
43. Thomas A., Detilleux J., Flecknell P., Sandersen C. Impact of Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) Guidelines on peri-anesthesia care for rat models of stroke: a meta-analysis comparing the years 2005 and 2015. *PLoS One* 2017; 12: e0170243. PMID: 28122007. PMCID: PMC5266292. DOI: 10.1371/journal.pone.0170243
44. Hoffmann U., Sheng, Ayata C., Warner D.S. Anesthesia in Experimental Stroke Research. *Transl. Stroke Res.* 2016; 7 (5) 358–367. DOI: 10.1007/s12975-016-0491-5.
45. Ruxanda E., Gal A.F., Ratiu C., Miclaus V., Rus V., Oana L.I. Comparative immunohistochemical assessment of the effect of repetitive anesthesia with isoflurane and sevoflurane on rat liver. *Braz.J.Anesthesiol.* 2016; 66 (5): 465–469. PMID: 27591459. DOI: 10.1016/j.bjane.2015.02.003
46. Romero A., Moreno A., Garcia J., Sanchez C., Santos M., Garcia J. Effects of sevoflurane on ventilator induced lung injury in a healthy lung experimental model. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2016; 63 (1): 22–28. PMID: 26143338. DOI: 10.1016/j.redar.2015.04.006
26. Fan J., Li Y., Fu X., Li L., Hao X., Li S. Nonhuman primate models of focal cerebral ischemia. *Neural Regen Res.* 2017; 12 (2): 321–328. PMID: 28400817. PMCID: PMC5361519. DOI: 10.4103/1673-5374.200815.
27. Llovera G., Roth S., Plesnila N., Veltkamp R., Liesz A. Modeling stroke in mice: permanent coagulation of the distal middle cerebral artery. *J Vis Exp.* 2014; (89): e51729. PMID: 25145316. PMCID: PMC4692348. DOI: 10.3791/51729.
28. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke.* 2016; 47 (3): 895–900. PMID: 26786114. PMCID: PMC4766055. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012004
29. Kumar A., Aakriti., Gupta V. A review on animal models of stroke: An update. *Brain Res Bull.* 2016; 122: 35–44. PMID: 26902651. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.02.016
30. European Commission. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official J Eur Union 2010; 53: 33–79.
31. Swallow J., Anderson D., Buckwell A.C., Harris T., Hawkins P., Kirkwood J., Lomas M., Meacham S., Peters A., Prescott M., Owen S., Quest R., Sutcliffe R., Thompson K.; Transport Working Group, Laboratory Animal Science Association (LASA). Guidance on the transport of laboratory animals. *Lab Anim.* 2005; 39 (1): 1–39. PMID: 15703122. DOI: 10.1258/0023677052886493
32. Shinozuka K., Tajiri N., Ischikawa H., Tuazon J.P., Lee J.Y., Sanberg P.R., Zarrillo S., Corey S., Kaneko Y., Borlongan C. Empathy in stroke rats is modulated by social settings. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2019; 1: 271678X19867908. DOI: 10.1177/0271678X19867908.
33. Mering S., Jolkkonen J. Proper housing conditions in experimental stroke studies-special emphasis on environmental enrichment. *Front Neurosci.* 2015; 9: 106. DOI: 10.3389/fnins.2015.00106. eCollection 2015.
34. Gomez-Smith M., Janik R., Adams C., Lake EM., Thomason LAM., Jeffers MS., Stefanovic B., Corbett D. Reduced Cerebrovascular Reactivity and increased Resting Cerebral Perfusion in Rats Exposed to a Cafeteria Diet. *Neuroscience.* 2018. 371: 166–177. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.11.054.
35. Watanabe H., Sasatani M., Doi T., Masaki T., Satoh K., Yoshizumi M. Protective Effects of Japanese Soybean Paste (Miso) on Stroke in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats (SHRSP). *Am. J. Hypertens.* 2017; 31 (1): 43–47. PMID: 28985324. DOI: 10.1093/ajh/hpx129.
36. Benakis C., Brea D., Caballero S., Faraco G., Moore J., Murphy M., Sita G., Racchumi G., Ling L., Pamer E.G., Iadecola C., Anrather J. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal gammadelta T cells. *Nat Med.* 2016 05 28; 22 (5): 516–523. DOI: 10.1038/nm.4068
37. Singh V., Roth S., Llovera G., Sadler R., Garzetti D., Stecher B., Dichgans M., Liesz A. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci.* 2016; 36 (28): 7428–7440. PMID: 27413153. PMCID: PMC6705544. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016
38. Houlden A., Goldrick M., Brough D., Vizi E.S., Lénárt N., Martinecz B., Roberts I.S., Denes A. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun.* 2016; 57: 10–20. PMID: 27060191. PMCID: PMC5021180. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.003
39. Winek K., Engel O., Koduah P., Heimesaat M.M., Fischer A., Bereswill S., Dames C., Kershaw O., Gruber A.D., Curato C., Oyama N., Meisel C., Meisel A., Dirnagl U. Depletion of cultivatable gut microbiota by broad-spectrum antibiotic pretreatment worsens outcome after murine stroke. *Stroke.* 2016; 47: 1354–1363. PMID: 27056982. PMCID: PMC4839545. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011800
40. Trotman-Lucas M., Kelly M.E., Janus J., Gibson C.L. Middle Cerebral Artery Occlusion Allowing Reperfusion via Common Carotid Artery Repair in Mice. *J. Vis. Exp.* 2019; 143. PMID: 30735149. DOI: 10.3791/58191.
41. Yao Y., Nabika T. Standards and pitfalls of focal ischemia models in spontaneously hypertensive rats with a systematic review of recent articles. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 139. PMID: 22770528. PMCID: PMC3579704. DOI: 10.1186/1479-5876-10-139
42. Misir M., Renic M., Mihalj M., Novak S., Drenjancevic I. Is shorter transient middle cerebral artery occlusion (t-MCAO) duration better in stroke experiments on diabetic female Sprague Dawley rats? *Brain inj.* 2016; 30 (11): 1390–1396. PMID: 27541599. DOI: 10.1080/02699052.2016.1195518
43. Thomas A., Detilleux J., Flecknell P., Sandersen C. Impact of Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) Guidelines on peri-anesthesia care for rat models of stroke: a meta-analysis comparing the years 2005 and 2015. *PLoS One* 2017; 12: e0170243. PMID: 28122007. PMCID: PMC5266292. DOI: 10.1371/journal.pone.0170243
44. Hoffmann U., Sheng, Ayata C., Warner D.S. Anesthesia in Experimental Stroke Research. *Transl. Stroke Res.* 2016; 7 (5) 358–367. DOI: 10.1007/s12975-016-0491-5.
45. Ruxanda E., Gal A.F., Ratiu C., Miclaus V., Rus V., Oana L.I. Comparative immunohistochemical assessment of the effect of repetitive anesthesia with isoflurane and sevoflurane on rat liver. *Braz.J.Anesthesiol.* 2016; 66 (5): 465–469. PMID: 27591459. DOI: 10.1016/j.bjane.2015.02.003
46. Romero A., Moreno A., Garcia J., Sanchez C., Santos M., Garcia J. Effects of sevoflurane on ventilator induced lung injury in a healthy lung experimental model. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2016; 63 (1): 22–28. PMID: 26143338. DOI: 10.1016/j.redar.2015.04.006

47. Hanci V, Gille K, Karakaya K, Yurtlu S, Akrolat M, Yuce M.F, Yuce E.Z., Turan I.O. Rectal dexmedetomidine in rats: evaluation of sedative and mucosal effects. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2015; 65 (1): 1–6. PMID: 25497742. DOI: 10.1016/j.bjan.2013.09.004
48. Nai G.A., de Oliveira M.C., de Oliveira Tavares G., Pereira L.F., Soares N.D., Silva P.G. Evaluation of genotoxicity induced by repetitive administration of local anaesthetics: an experimental study in rats. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2015; 65 (1): 21–26. DOI: 10.1016/j.bjan.2013.07.006.
49. Whittaker A.L., Howarth G.S. Use of spontaneous behaviour measures to assess pain in laboratory rats and mice: how are we progressing? *Appl Anim Behav Sci* 2014; 151: 1–12. DOI: 10.1016/j.applanim.2013.11.001
50. Sacerdote P, Franchi S., Panerai A.E. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 6034–6042. PMID: 22747535. DOI: 10.2174/138161212803582469
51. Sauer M., Fleischmann T., Lipiski M., Arras.M. Buprenorphine via drinking water and combined oral-injection protocols for pain relief in mice. *Appl Anim Behav Sci.* 2016; 185: 103–112. DOI: 10.1016/j.applanim.2016.09.009
52. Kesici S., Kesici U., Ulusoy H., Ertukuner P., Turkmen A., Arda O. Effects of local anesthetics on wound healing. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2018; 68 (4): 375–382. DOI: 10.1016/j.bjan.2018.01.016.
53. Stanley D., Mason L.J., Mackin K.E., Srikhanta Y. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection. *Nat Med.* 2016; 22: 1277–1284. DOI: 10.1038/nm.4194
54. Yenari M.A., Han H.S. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13: 267–278. PMID: 22353781. DOI: 10.1038/nrn3174
55. Lee J.S., Song D.J., Hong J.H., Kim T.S., Joo S.P. Diverse Ischemic Postconditioning Protocols Affect the infarction Size in focal ischemic Stroke. *J. Cerebrovasc. Neurosurg.* 2018; 20 (3): 159–167. DOI: 10.7461/jcen.2018.20.3.159.
56. Balkaya M.G., Trueman R.C., Boltze J., Corbett D., Jolkkonen J. Behavioral outcome measures to improve experimental stroke research. *Behav. Brain Res.* 2018; 352: 161–171. PMID: 28760700. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.07.039
57. Scherbakov N., Dirnagl U., Doeberner W. Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox. *Stroke.* 2011; 42: 3646–3650. PMID: 21960580. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.619163
58. Venna V.R., Xu Y., Doran S.J., Patrizz A., McCullough L.D. Social interaction plays a critical role in neurogenesis and recovery after stroke. *Translational Psychiatry* 2014; 4: e351. PMID: 24473442. PMID: PMC3905235. DOI: 10.1038/tp.2013.128
59. Emik U., Unal Y., Arslan M., Demirel C.B. The effects of memantine on recovery, cognitive functions, and pain after propofol anesthesia. *Braz. J. Anesthesiol.* 2016; 66 (5): 485–491. PMID: 27591462. DOI: 10.1016/j.bjane.2015.03.002
60. Ifergane G., Boyko M., Frank D., Shiyntum H.N., Grinshpun J., Kuts R., Geva A., Kaplan Z., Zeldetz V., Cohen Y. Biological and Behavioral Patterns of Post-Stroke Depression in Rats. *Can. J. Neurol. Sci.* 2018; 45 (4): 451–461. PMID: 29880078. DOI: 10.1017/cjn.2017.302
61. Toman N.G., Grande A.W., Low W.C. Neural Repair in Stroke. *Cell Transplant.* 2019; 28 (9–10): 1123–1126. PMID: 31353939. PMID: PMC6767877. DOI: 10.1177/0963689719863784
62. Xu P., Zhang X., Liu Q., Xie Y., Shi X., Chen J., Li Y., Guo H., Sun R., Hong Y., Liu X., Xu G. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (8): 555. DOI: 10.1038/s41441-019-1777-9.
63. Cardenas-Rivera A., Campero-Romero A.N., Heras-Romero Y., Penagos-Puig A., Rincon-Heredia R., Tovar-Y-Romo L.B. Early Post-stroke Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Hinders the Receptor 1-Dependent Neuroprotection Afforded by the Endogenous Ligand. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 270. DOI: 10.3389/fncel.2019.00270
64. Altintas O., Ozgen Altintas M., Kumas M., Asil T. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning via modulating the expression of cerebral miRNAs against transient cerebral ischemia in diabetic rats. *Neurol. Res.* 2016; 38 (11): 1003–1011. PMID: 27635859. DOI: 10.1080/01616412.2016.1232013
65. Xing Y., Yang S.D., Wang M.M., Dong F., Feng Y.S., Zhang F. Electroacupuncture Alleviated Neuronal Apoptosis Following Ischemic Stroke in Rats via Midkine and ERK/JNK/p38 Signaling Pathway. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 66 (1): 26–36. DOI: 10.1007/s12031-018-1142-y.
66. Altintas O., Kumas M., Altintas M. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning via modulating the expression of adropin and oxidative markers against transient cerebral ischemia in diabetic rats. *Peptides.* 2016; 79: 31–38. PMID: 27020247. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.03.011
67. McDonough A., Weinstein J.R. The role microglia in ischemic preconditioning. *Glia.* 2019; 68 (3), 455–471. PMID: 31386233. DOI: 10.1002/glia.23695
68. Ли М., Зю З.-П., Сан М., Као Л., Чен Дж., Кин И.-Т., Гу Дж.-Г., Хан Ф., Пенг Р., Ву Дж.-Л., Динг И., Кин З.-Г. Восстановленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат, продукт пентозофосфатного пути, может быть новым перспективным препаратом для лечения ишемического инсульта. *Журнал национальной ассоциации по борьбе с инсультом /STROKE/.* 2016; 1 (41): 44–54. ID: 25774752.
47. Hanci V, Gille K, Karakaya K, Yurtlu S, Akrolat M, Yuce M.F, Yuce E.Z., Turan I.O. Rectal dexmedetomidine in rats: evaluation of sedative and mucosal effects. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2015; 65 (1): 1–6. PMID: 25497742. DOI: 10.1016/j.bjan.2013.09.004
48. Nai G.A., de Oliveira M.C., de Oliveira Tavares G., Pereira L.F., Soares N.D., Silva P.G. Evaluation of genotoxicity induced by repetitive administration of local anaesthetics: an experimental study in rats. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2015; 65 (1): 21–26. DOI: 10.1016/j.bjan.2013.07.006.
49. Whittaker A.L., Howarth G.S. Use of spontaneous behaviour measures to assess pain in laboratory rats and mice: how are we progressing? *Appl Anim Behav Sci* 2014; 151: 1–12. DOI: 10.1016/j.applanim.2013.11.001
50. Sacerdote P, Franchi S., Panerai A.E. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 6034–6042. PMID: 22747535. DOI: 10.2174/138161212803582469
51. Sauer M., Fleischmann T., Lipiski M., Arras.M. Buprenorphine via drinking water and combined oral-injection protocols for pain relief in mice. *Appl Anim Behav Sci.* 2016; 185: 103–112. DOI: 10.1016/j.applanim.2016.09.009
52. Kesici S., Kesici U., Ulusoy H., Ertukuner P., Turkmen A., Arda O. Effects of local anesthetics on wound healing. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2018; 68 (4): 375–382. DOI: 10.1016/j.bjan.2018.01.016.
53. Stanley D., Mason L.J., Mackin K.E., Srikhanta Y. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection. *Nat Med.* 2016; 22: 1277–1284. DOI: 10.1038/nm.4194
54. Yenari M.A., Han H.S. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13: 267–278. PMID: 22353781. DOI: 10.1038/nrn3174
55. Lee J.S., Song D.J., Hong J.H., Kim T.S., Joo S.P. Diverse Ischemic Postconditioning Protocols Affect the infarction Size in focal ischemic Stroke. *J. Cerebrovasc. Neurosurg.* 2018; 20 (3): 159–167. DOI: 10.7461/jcen.2018.20.3.159.
56. Balkaya M.G., Trueman R.C., Boltze J., Corbett D., Jolkkonen J. Behavioral outcome measures to improve experimental stroke research. *Behav. Brain Res.* 2018; 352: 161–171. PMID: 28760700. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.07.039
57. Scherbakov N., Dirnagl U., Doeberner W. Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox. *Stroke.* 2011; 42: 3646–3650. PMID: 21960580. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.619163
58. Venna V.R., Xu Y., Doran S.J., Patrizz A., McCullough L.D. Social interaction plays a critical role in neurogenesis and recovery after stroke. *Translational Psychiatry* 2014; 4: e351. PMID: 24473442. PMID: PMC3905235. DOI: 10.1038/tp.2013.128
59. Emik U., Unal Y., Arslan M., Demirel C.B. The effects of memantine on recovery, cognitive functions, and pain after propofol anesthesia. *Braz. J. Anesthesiol.* 2016; 66 (5): 485–491. PMID: 27591462. DOI: 10.1016/j.bjane.2015.03.002
60. Ifergane G., Boyko M., Frank D., Shiyntum H.N., Grinshpun J., Kuts R., Geva A., Kaplan Z., Zeldetz V., Cohen Y. Biological and Behavioral Patterns of Post-Stroke Depression in Rats. *Can. J. Neurol. Sci.* 2018; 45 (4): 451–461. PMID: 29880078. DOI: 10.1017/cjn.2017.302
61. Toman N.G., Grande A.W., Low W.C. Neural Repair in Stroke. *Cell Transplant.* 2019; 28 (9–10), 1123–1126. PMID: 31353939. PMID: PMC6767877. DOI: 10.1177/0963689719863784
62. Xu P., Zhang X., Liu Q., Xie Y., Shi X., Chen J., Li Y., Guo H., Sun R., Hong Y., Liu X., Xu G. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (8): 555. DOI: 10.1038/s41441-019-1777-9.
63. Cardenas-Rivera A., Campero-Romero A.N., Heras-Romero Y., Penagos-Puig A., Rincon-Heredia R., Tovar-Y-Romo L.B. Early Post-stroke Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Hinders the Receptor 1-Dependent Neuroprotection Afforded by the Endogenous Ligand. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 270. DOI: 10.3389/fncel.2019.00270
64. Altintas O., Ozgen Altintas M., Kumas M., Asil T. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning via modulating the expression of cerebral miRNAs against transient cerebral ischemia in diabetic rats. *Neurol. Res.* 2016; 38 (11): 1003–1011. PMID: 27635859. DOI: 10.1080/01616412.2016.1232013
65. Xing Y., Yang S.D., Wang M.M., Dong F., Feng Y.S., Zhang F. Electroacupuncture Alleviated Neuronal Apoptosis Following Ischemic Stroke in Rats via Midkine and ERK/JNK/p38 Signaling Pathway. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 66 (1): 26–36. DOI: 10.1007/s12031-018-1142-y.
66. Altintas O., Kumas M., Altintas M. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning via modulating the expression of adropin and oxidative markers against transient cerebral ischemia in diabetic rats. *Peptides.* 2016; 79: 31–38. PMID: 27020247. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.03.011
67. McDonough A., Weinstein J.R. The role microglia in ischemic preconditioning. *Glia.* 2019; 68 (3), 455–471. PMID: 31386233. DOI: 10.1002/glia.23695
68. Li M., Zou Z.-P., San M., Kao L., Chen J., Kin I.-T., Gu J.-G., Han F., Seng R., Wu J.-L., Ding I., Kin Z.-G. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-phosphate, a product of the pentose phosphate pathway, may be a new promising drug for the treatment of ischemic stroke. *Zhurnal natsionalnoj asociacii po borbe s insultom /STROKE/.* 2016; 1 (41): 44–54. [In Russ.]. PMID: 25774752

69. Safari A., Fazeli M., Namavar MR., Tanideh N., Jafari P., Borhani-Haghighi A. Therapeutic effects of oral dimethyl fumarate on stroke induced by middle cerebral artery occlusion: An animal experimental study. *Restor Neurol. Neurisci.* 2017; 35 (3): 265–274. PMID: 28506000. DOI: 10.3233/RNN-160670
70. Wang S., Gu X., Paudal R., Wei L., Dix T.A., Yu S.P., Zhang X. Longitudinal MRI evaluation of neuroprotective effects of pharmacologically induced hypothermia in experimental ischemic stroke. *Magn. Reson. Imaging.* 2017; 40: 24–30. DOI: 10.1016/mri.2017.03.011.
71. Vahidinia Z., Alipour N., Atlasi M.A., Naderian Y., Beyer C., Azami Tameh F. Gonadal steroids block the calpain-1-dependent intrinsic pathway of apoptosis in an experimental rat stroke model. *Neurol. Res.* 2017; 39 (1): 54–64. PMID: 27832728. DOI: 10.1080/01616412.2016.1250459
72. Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). *Общая реаниматология.* 2019; 15 (1): 70–86. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86
73. Голубев А.М., Петрова М.В., Гречко А.В., Захарченко В.Е., Кузовлев А.Н., Ершов А.В. Молекулярные маркеры ишемического инсульта. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (5): 11–22. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-11-22
74. Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Ходорович Н.А., Прадхан П. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор). *Общая реаниматология.* 2019; 15 (6): 94–114. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114
75. Zhao C.S., Li H., Wang Z., Chen G. Potential application value of xenon in stroke treatment. *Med Gas Res.* 2018; 8 (3): 116–120. PMID: 30319767. PMCID: PMC6178644. DOI: 10.4103/2045-9912.241077
76. Koziakova M., Harris K., Edge C.J., Franks N.P., White I.L., Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth.* 2019 Nov; 123 (5): 601–609. PMID: 31470983. PMCID: PMC6871267. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.010
77. Miao Y.F., Peng T., Moody M.R., Klegerman M.E., Aronowski J., Grotta J., McPherson D.D., Kim H., Huang S.L. Delivery of xenon-containing echogenic liposomes inhibits early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 450. PMID: 29323183. PMCID: PMC5765033. DOI: 10.1038/s41598-017-18914-6
78. Klegerman M.E., Moody M.R., Hurling J.R., Peng T., Huang S.L., McPherson D.D. Gas chromatography/mass spectrometry measurement of xenon in gas-loaded liposomes for neuroprotective applications. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2017; 31 (1): 1–8. PMID: 27689777. PMCID: PMC5154815. DOI: 10.1002/rcm.7749
79. David H.N., Haelewyn B., Risso J.J., Colloc'h N., Abraini J.H. Xenon is an inhibitor of tissue-plasminogen activator: adverse and beneficial effects in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30 (4): 718–728. PMID: 20087367. PMCID: PMC2949169. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.275
80. Hoffmann U., Sheng H., Ayata C., Warner D.S. Anesthesia in Experimental Stroke Research. *Transl Stroke Res.* 2016; 7 (5): 358–367. PMID: 27534542. PMCID: PMC5016251. DOI: 10.1007/s12975-016-0491-5
81. Лалетин В.С., Быков Ю.Н. Общие анестетики как фактор эффективной нейропротекции в моделях ишемического инсульта. *Биомед Хим.* 2015 июль-август; 61 (4): 440–448. DOI: 10.18097/PBMC20156104440.
82. Liu T.J., Zhang J.C., Gao X.Z., Tan Z.B., Wang J.J., Zhang P.P., Cheng A.B., Zhang S.B. Effect of sevoflurane on the ATPase activity of hippocampal neurons in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury via the cAMP-PKA signaling pathway. *J Med Sci.* 2018; 34 (1): 22–33. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.09.004.
83. Liu J.J., Pan S.Y. Protective effects of estrogen combined with sevoflurane in an experimental model of cerebral infarction and focal cerebral ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20 (9): 1839–1844. PMID: 27212178.
84. Zhang Y., Shan Z., Zhao Y., Ai Y. Sevoflurane prevents miR-181a-induced cerebral ischemia/reperfusion injury. *Chem Biol Interact.* 2019; 308: 332–338. PMID: 31170386. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.06.008
69. Safari A., Fazeli M., Namavar MR., Tanideh N., Jafari P., Borhani-Haghighi A. Therapeutic effects of oral dimethyl fumarate on stroke induced by middle cerebral artery occlusion: An animal experimental study. *Restor Neurol. Neurisci.* 2017; 35 (3): 265–274. PMID: 28506000. DOI: 10.3233/RNN-160670
70. Wang S., Gu X., Paudal R., Wei L., Dix T.A., Yu S.P., Zhang X. Longitudinal MRI evaluation of neuroprotective effects of pharmacologically induced hypothermia in experimental ischemic stroke. *Magn. Reson. Imaging.* 2017; 40: 24–30. DOI: 10.1016/mri.2017.03.011.
71. Vahidinia Z., Alipour N., Atlasi M.A., Naderian Y., Beyer C., Azami Tameh F. Gonadal steroids block the calpain-1-dependent intrinsic pathway of apoptosis in an experimental rat stroke model. *Neurol. Res.* 2017; 39 (1): 54–64. PMID: 27832728. DOI: 10.1080/01616412.2016.1250459
72. Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M. Prognostic Value and Therapeutic Potential of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Brain Injuries (Review). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2019; 15 (1): 70–86. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86
73. Golubev A.M., Petrova M.V., Grechko A.V., Zakharchenko V.E., Kuzovlev A.N., Ershov A.V. Molecular Markers of Ischemic Stroke. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2019; 15 (5): 11–22. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-11-22
74. Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov S.K., Khodorovich N.A., Pradkhan P. Neuroprotection Mechanisms in Cerebral Hypothermia (Review). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2019; 15 (6): 94–114. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114
75. Zhao C.S., Li H., Wang Z., Chen G. Potential application value of xenon in stroke treatment. *Med Gas Res.* 2018; 8 (3): 116–120. PMID: 30319767. PMCID: PMC6178644. DOI: 10.4103/2045-9912.241077
76. Koziakova M., Harris K., Edge C.J., Franks N.P., White I.L., Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth.* 2019 Nov; 123 (5): 601–609. PMID: 31470983. PMCID: PMC6871267. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.010
77. Miao Y.F., Peng T., Moody M.R., Klegerman M.E., Aronowski J., Grotta J., McPherson D.D., Kim H., Huang S.L. Delivery of xenon-containing echogenic liposomes inhibits early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 450. PMID: 29323183. PMCID: PMC5765033. DOI: 10.1038/s41598-017-18914-6
78. Klegerman M.E., Moody M.R., Hurling J.R., Peng T., Huang S.L., McPherson D.D. Gas chromatography/mass spectrometry measurement of xenon in gas-loaded liposomes for neuroprotective applications. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2017; 31 (1): 1–8. PMID: 27689777. PMCID: PMC5154815. DOI: 10.1002/rcm.7749
79. David H.N., Haelewyn B., Risso J.J., Colloc'h N., Abraini J.H. Xenon is an inhibitor of tissue-plasminogen activator: adverse and beneficial effects in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30 (4): 718–728. PMID: 20087367. PMCID: PMC2949169. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.275
80. Hoffmann U., Sheng H., Ayata C., Warner D.S. Anesthesia in Experimental Stroke Research. *Transl Stroke Res.* 2016; 7 (5): 358–367. PMID: 27534542. PMCID: PMC5016251. DOI: 10.1007/s12975-016-0491-5
81. Laletin V.S., Bykov Yu.N. General anesthetics as a factor in effective neuroprotection in ischemic stroke models. *Biomed Khim.* 2015 July-August; 61 (4): 440–448. [In Russ.]. DOI: 10.18097 / PBMC20156104440.
82. Liu T.J., Zhang J.C., Gao X.Z., Tan Z.B., Wang J.J., Zhang P.P., Cheng A.B., Zhang S.B. Effect of sevoflurane on the ATPase activity of hippocampal neurons in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury via the cAMP-PKA signaling pathway. *J Med Sci.* 2018; 34 (1): 22–33. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.09.004.
83. Liu J.J., Pan S.Y. Protective effects of estrogen combined with sevoflurane in an experimental model of cerebral infarction and focal cerebral ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20 (9): 1839–1844. PMID: 27212178
84. Zhang Y., Shan Z., Zhao Y., Ai Y. Sevoflurane prevents miR-181a-induced cerebral ischemia/reperfusion injury. *Chem Biol Interact.* 2019; 308: 332–338. PMID: 31170386. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.06.008

Поступила 30.07.19

Респираторная поддержка при тромбоэмболии легочной артерии (обзор)Д. А. Остапченко^{1,2}, А. И. Гутников², Д. В. Рубанова², А. А. Лосев²¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2² Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова,
Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8**Respiratory Support During Pulmonary Artery Thromboembolism (Review)**Dmitry A. Ostapchenko^{1,2}, Alexey I. Gutnikov², Dariya V. Rubanova², Artem A. Losev²¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia² Pirogov City Clinical Hospital № 1,
8 Leninskiy Av., 119049 Moscow, Russia

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — не самостоятельная нозологическая единица, а осложнение различных заболеваний и состояний, приводящих к возникновению глубоких тромбозов в венозной системе, правых камерах сердца, либо вызывающих местный тромбоз в системе легочной артерии. ТЭЛА характеризуется сложностью патогенеза развития дыхательной недостаточности различной степени выраженности, что обуславливает сложность выбора способов респираторной поддержки.

Цель обзора. Показать возможности различных методов респираторной поддержки и перспективы применения высокопоточной оксигенотерапии с учетом патофизиологических особенностей ТЭЛА.

Отбор 82 источников проводили по принципу сочетания клинических и экспериментальных данных из источников последних 5 лет и более ранних, сохранивших актуальность для медицинской практики.

В обзоре представили структуру основных причин и частоту распространения ТЭЛА; рассмотрели этапы тромбогенеза и основные проявления дыхательной недостаточности при ТЭЛА, возникающие при несоответствии вентиляции и перфузии легких; привели 5 методов респираторной терапии у больных с ТЭЛА: низкопоточную и высокопоточную оксигенотерапию, неинвазивную и инвазивную искусственную вентиляцию легких, экстракорпоральную оксигенацию крови; показали эффективность и ограничения этих методов.

Заключение. Метод высокопоточной оксигенотерапии представляется наиболее эффективным и перспективным у больных с ТЭЛА в связи с отсутствием негативных кардиогемодинамических последствий, субъективной комфортностью для пациентов, а также ввиду соотношения с минимальными рисками вторичных инфекционных осложнений.

Тем не менее, накопленного клинического опыта недостаточно для однозначного выбора того или иного метода респираторной поддержки при ТЭЛА. Необходимо продолжение изучения клинической эффективности высокопоточной оксигенотерапии у специфического контингента больных, перенесших ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия; легочная артерия; гипоксемия; гипокания; респираторная поддержка; дыхательная недостаточность; высокопоточная оксигенотерапия; искусственная вентиляция легких; экстракорпоральная оксигенация крови

Pulmonary artery thromboembolism (PATE) is not a clinical entity as such, but a complication of different diseases and conditions leading to deep thrombosis in the low tension circulation system, right cardiac chambers or causing local thrombosis in the pulmonary artery system. PATE is characterized by complex pathogenesis of respiratory failure of varying severity, which makes it difficult to choose a respiratory support technique.

Purpose of the overview: to show advantages of different respiratory support techniques and prospects of high-flux oxygen therapy with regard to PATE pathophysiology.

82 sources were selected based on the principle of combining clinical and experimental data from papers published over the recent 5 years and earlier that are still relevant for medical practice.

The overview presents the structure of main causes and prevalence of PATE and considers thrombogenesis stages and predominant manifestations of respiratory failure during PATE occurring due to inconsistency be-

Адресс для корреспонденции:Дмитрий Анатольевич Остапченко
E-mail: daostapchenko@yandex.ru**Correspondence to:**Dmitry A. Ostapchenko
E-mail: daostapchenko@yandex.ru

tween pulmonary ventilation and perfusion. Review discusses five methods of respiratory therapy in PATE patients: low-flux and high-flux oxygen therapy, non-invasive and invasive artificial lung ventilation, extracorporeal blood oxygenation. Finally, the paper shows the efficacy and limitations of these methods.

Conclusion. High-flux oxygen therapy seems to be the most effective and promising technique in PATE patients thanks to absence of adverse cardiohemodynamic consequences, subjective comfort for patients, and relation to minimal risks of secondary infectious complications.

Nevertheless, the clinical experience accumulated is insufficient to make an absolute choice of one particular technique for respiratory support during PATE. It is necessary to continue investigating the clinical efficacy of high-flux oxygen therapy in the specific population of patients who experienced PATE.

Keywords: *thromboembolia; pulmonary artery; hypoxemia; hypocapnia; respiratory support; respiratory failure; high-flux oxygen therapy; artificial lung ventilation; extracorporeal blood oxygenation*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-73-85

Введение

Респираторная поддержка является одним из ключевых элементов терапии критических состояний [1–3]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — острая окклюзия ствола или ветвей легочной артерии тромбом. Распространенность этого осложнения различных заболеваний составляет примерно 1–2 случая на 1000 человек в год [4, 5]. Крупные популяционные исследования показали, что частота ТЭЛА составляет 60–70 случаев на 100 000 населения в год, внутрибольничная летальность варьирует от 6 до 15% [6–9]. По данным многочисленных патологоанатомических исследований, в 50–80% случаев ТЭЛА не диагностируется вообще [10–13], что можно объяснить значительным диапазоном интерпретации клинических данных и значений шкал вероятности ТЭЛА [14]. При этом летальность среди не леченых пациентов достигает 40%, тогда как при проведении своевременной терапии — не превышает 10% [6, 15, 16].

ТЭЛА — не самостоятельная нозологическая единица, а осложнение различных заболеваний и состояний, приводящих к возникновению глубоких тромбозов в венозной системе, правых камерах сердца, либо вызывающих местный тромбоз в системе легочной артерии [4, 17]. Примерно в 95% случаев основной причиной ТЭЛА является тромбоз глубоких вен нижних конечностей, в 2% случаев — тромбозы в системе верхней полой вены, в 3–15% случаев — тромбы в правом предсердии (при мерцательной аритмии), правом желудочке, описаны также парадоксальные тромбоэмболии из левого предсердия при открытом овальном окне [10, 18–22].

В основе наиболее частых причин возникновения тромбозов в венозной системе лежит классическая триада Вирхова, а именно: повреждение сосудистой стенки (травмы, катеризация вен), снижение скорости кровотока (оперативные вмешательства, длительная иммобилизация, сидячий образ жизни, ожирение) и повышение свертываемости крови (наследственные коагулопатии, антифосфолипидный синдром, паранеопластический син-

Introduction

Respiratory support is one of key elements in therapy of critical state [1–3].

Pulmonary artery thromboembolia (PATE) is an acute occlusion of pulmonary artery trunk or branches with a clot. Prevalence of this complication of various diseases is approximately equal to 1–2 cases per 1000 persons per year [4, 5]. Major population studies have shown that PATE incidence amounts to 60–70 cases per 100,000 persons per year and the intra-hospital mortality varies between 6 and 15% [6–9]. According to numerous post mortem examinations, in 50–80% of cases PATE is not diagnosed at all [10–13], which can be explained by a wide range of clinical data interpretation and PATE probability scores [14]. Mortality reaches 40% among untreated patients while it does not exceed 10% when timely therapy is performed [6, 15, 16].

PATE is not a clinical entity as such, but a complication of different diseases and conditions leading to deep thrombosis in the low tension circulation system, right cardiac chambers or causing local thrombosis in the pulmonary artery system [4, 17]. In 95% of cases approximately, the main cause of PATE is deep-vein thrombosis of lower extremities, in 2% — thrombosis in the superior vena cava system, in 3–15% of cases — clots in the right atrium (in case of atrial fibrillation), right ventricle; paradoxical thromboembolia from the left atrium in case of patent foramen ovale has been described, too [10, 18–21].

Most common causes for thrombosis in the low tension circulation system stem from the classic Virchow triad, namely: damaged vascular wall (injuries, vein catheterization), decreased blood velocity (surgical interventions, prolonged immobilization, sedentary lifestyle, obesity), and increased blood coagulation (hereditary coagulopathies, antiphospholipid syndrome, paraneoplastic disease, intake of oral contraceptives, and hormone therapy) [15].

In most cases, the initial stage of thrombogenesis is a damage of vascular wall endothelium [23]. There is no doubt that endothelium renders a potent influence on the coagulation hemostasis con-

дром, применение оральных контрацептивов и гормональная терапия) [15].

Начальным этапом тромбогенеза, в большинстве случаев, является повреждение эндотелия стенки сосудов [23]. Нет сомнений, что эндотелий имеет мощное влияние на состояние коагуляционного гемостаза. В норме клетки эндотелия синтезируют эндотелин, простагландин, а также оксид азота — вещества, снижающие сосудистый тонус, тормозящие адгезию и агрегацию тромбоцитов и предупреждающие тромбообразование [24]. Помимо этого, эндотелиальные клетки выделяют тканевый активатор плазминогена, который в свою очередь, активизирует фибринолиз в ответ на тромбообразование [25]. При повреждении эндотелия, наряду со снижением его защитного влияния на свертывающее звено гемостаза, происходит высвобождение в кровоток прокоагулянтных веществ, в частности — фактора Виллебранда, который образует связь между тромбоцитами и коллагеном, а также микрофибриллами субэндотелия. Кроме того, незащищенный субэндотелиальный слой сосудов сам становится стимулятором адгезии и агрегации тромбоцитов, из которых высвобождается ряд биологически активных веществ (АДФ, серотонин, тромбопластин и др.) [26].

Активация тромбоцитов запускает коагуляционный каскад с участием всех факторов свертывания крови с образованием, в конечном итоге, тромбина, превращением фибриногена в фибрин и приводит к формированию фибрин-тромбоцитарного тромба [3, 15, 18, 27].

В клинических и экспериментальных наблюдениях выявили усиление легочного сосудистого сопротивления, вызванного обструкцией, за счет вазо- и бронхоконстрикции в результате высвобождения биологически активных веществ (тромбоксаны, гистамин, серотонин) из агрегатов тромбоцитов в тромбе [28, 29].

Таким образом, эмболы вызывают не только механическую обструкцию легочных артерий, но и становятся мощными активаторами гуморальных изменений. При перекрытии тромбом просвета легочной артерии, внезапно происходит многогранный каскад клеточных и молекулярных взаимодействий с участием как прокоагулянтов и вазоконстрикторов (PAF, PDGF, ET-1, лейкотриены, тромбин), так и антикоагулянтов и вазодилататоров (катехоламины, серотонин, NO, AT-II) [30]. Участие гуморальных механизмов объясняет нередко наблюдаемое несоответствие между тяжестью сердечно-сосудистых расстройств и степенью окклюзии легочных артерий.

В ряде лабораторных исследований продемонстрирована важность активации протеаз-зависимых рецепторов, сигнальных путей гипо-

dition. In health, endothelium cells synthesize endothelin, prostacyclin, and nitrogen oxide — substances that decrease vascular tone, slow down platelet adhesion and aggregation, and prevent clotting [24]. Besides, endothelial cells release t-plasminogen activator, which, in turn, activates clot lysis in response to clotting [25]. When endothelium is damaged, in addition to impairment of its protective influence on the clotting hemostasis component, procoagulant substances are released into the bloodstream, in particular, von Willebrand factor that forms a link between platelets and collagen as well as subendothelial microfibrils. Besides, the unprotected subendothelial layer of vessels becomes itself a promoter of platelet adhesion and aggregates releasing several biologically active substances (ADP, serotonin, thromboplastin, etc.) [26].

Platelet activation initiates a coagulation cascade involving all blood coagulation factors and ending with formation of thrombin, transformation of fibrinogen into fibrin, and finally entailing formation of fibrin-thrombocyte clot [3, 15, 18, 27].

Clinical and experimental observations revealed increased pulmonary vascular resistance caused by obstruction due to vaso- and bronchoconstriction resulting from release of biologically active substances (thromboxanes, histamine, serotonin) from platelet aggregates in a clot [28, 29].

Hence, emboli not only cause a mechanical obstruction of pulmonary arteries, but become potent activators of humoral changes. Occlusion of the pulmonary artery lumen by a clot is accompanied with a sudden multifaceted cascade of cellular and molecular interactions involving both procoagulants and vasoconstrictors (PAF, PDGF, ET-1, leukotrienes, thrombin), and anticoagulants and vasodilators (catecholamines, serotonin, NO, AT-II) [30]. Involvement of humoral mechanisms explains the frequently observed inconsistency between severity of cardiovascular disorders and the degree of pulmonary artery occlusion.

A number of laboratory investigations demonstrated the importance of activation of protease-dependent receptors, signaling pathways of hypoxia and inflammatory response in PATE pathogenesis at the cellular and molecular levels [31, 32].

Occlusion and spasm of pulmonary vessels result in appearance of lung tissue areas that are ventilated but not perfused; this leads to increased physiological dead space and ventilation-perfusion imbalance. In health, the alveolar ventilation (V) equals on average to 4 l/min, pulmonary capillary blood flow (perfusion) (Q) — 5 l/min, and their relation — V/Q — that is referred to as the ventilation-perfusion index — equals, correspondingly, to 0.8, i. e. perfusion is more intensive than ventilation [33]. On the whole, different V/Q indices in different lung compartments compensate each other and the mean value of V/Q = 0.8 remains sufficient for

ксии и воспалительного ответа в патогенезе ТЭЛА на клеточном и молекулярном уровнях [31, 32].

В результате окклюзии и спазма легочных сосудов появляются вентилируемые, но не перфузируемые участки легочной ткани, что приводит к увеличению физиологического «мертвого пространства» и нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения. В норме альвеолярная вентиляция (V) в среднем составляет 4 л/мин, легочный капиллярный кровоток (перфузия) (Q) — 5 л/мин, а их соотношение V/Q , которое и называют вентиляционно-перфузионным соотношением, соответственно равно 0,8, т. е. перфузия происходит интенсивнее, чем вентиляция [33]. При этом разные величины V/Q в различных компартментах легких в целом компенсируют друг друга, и среднее соотношение $V/Q = 0,8$ остается достаточным для эффективного газообмена (оксигенации венозной крови и удаления из нее углекислого газа). При ряде заболеваний соответствие процессов вентиляции и перфузии в легких нарушается. В этом случае возможно появление патологических зон с преобладанием высокого V/Q (вентилируемые, но не перфузируемые альвеолы — альвеолярное мертвое пространство — $V/Q = \infty$), или низкого V/Q (перфузируемые, но не вентилируемые альвеолы — истинный внутрилегочный шунт — $V/Q = 0$).

При острой легочной эмболии главным механизмом развития гипоксемии является нарушения соответствия вентиляции и перфузии (преобладание зон «мертвого пространства») [34, 35].

Цель обзора — показать возможности различных методов респираторной поддержки и перспективы применения высокопоточной оксигенотерапии с учетом патофизиологических особенностей тромбоэмболии легочной артерии.

Патофизиологические процессы при ТЭЛА

Патогенетически, а также клинически на первое место у больных с ТЭЛА выходит дыхательная недостаточность, которая носит составной характер и обуславливается преимущественно гипоксемией, гипоканией. Гипоксемия при острой легочной эмболии возникает в результате несоответствия вентиляции и перфузии [36]. Однако, в условиях обширной легочной эмболии, немалую роль играет присутствие дополнительного компонента — право-левостороннего шунта. Внутрилегочное шунтирование может появиться по мере роста давления в системе легочной артерии. При равенстве давлений в правом и левом предсердии в условиях нормы шунта крови между предсердиями нет, но при ТЭЛА правопредсердная гипертензия может вести к

efficient gas exchange (venous blood oxygenation and removal of carbon dioxide therefrom). In a number of diseases, the balance of ventilation and perfusion processes is distorted. In such case, pathological areas might appear where high V/Q (ventilated but not perfused alveoli — the alveolar dead space — $V/Q = \infty$), or low V/Q (perfused but not ventilated alveoli — the true intrapulmonary shunt — $V/Q = 0$) is predominant.

During acute pulmonary embolism, the main mechanism of hypoxemia development is misbalance between ventilation and perfusion (predominance of dead space areas) [34, 35].

Purpose of the overview: to show advantages of different respiratory support techniques and prospects of high-flux oxygen therapy with regard to the pathophysiology of pulmonary artery thromboembolism.

Pathophysiological Processes During PATE

In PATE patients, respiratory failure characterized by a composite nature and caused mostly by hypoxemia and hypocapnia comes to the fore both pathogenically and clinically. During acute pulmonary embolism, hypoxemia occurs due to misbalance between ventilation and perfusion [36]. However, in a situation of a major pulmonary embolism, presence of an additional component — right-left shunt — plays a considerable role, too. Intrapulmonary shunting might occur with growth of pressure in the pulmonary artery system. In health, when pressures in the right and left atria are equal, there is no blood shunt between atria; but during PATE, right atrial hypertension might lead to blood overflow from the right into the left atrium [7, 37]. Cases of profound refractory hypoxia that was not relieved by thrombolysis in PATE patients with patent foramen ovale have been described [38, 39].

The second manifestation of respiratory failure during PATE, apart from hypoxemia, is hypocapnia that reflects growth of alveolar minute ventilation of lungs as a part of total minute ventilation, which increases in spite of dead space extension due to occlusion of the capillary bed of lungs. Minute ventilation grows as breathing is stimulated by pain impulses from pleura due to lung infarction. Besides, stimulation of juxtacapillary receptors in the alveolar-capillary barrier structures raises afferent vagus activity followed by stimulation of oblongata respiratory neurons and development of hyperventilation and hypocapnia [16, 28, 33, 36].

Later, as bronchoconstriction develops and decreases ventilation and oxygen tension in alveolar gas, Euler-Liljestrand reflex, i. e. microvasculature constriction, takes place resulting in still higher increase of pulmonary vascular resistance and growth of load on right compartments of the heart [34]. Experimental findings

перетоку крови из правого в левое предсердие [7, 37]. Описаны случаи глубокой рефрактерной гипоксии, не купируемой тромболизисом у пациентов с ТЭЛА и незаращенным овальным окном [38, 39].

Вторым проявлением дыхательной недостаточности при ТЭЛА, помимо гипоксемии, является гипокания, отражающая рост альвеолярной минутной вентиляции легких как части общей минутной вентиляции, которая увеличивается, несмотря на расширение мертвого пространства вследствие окклюзии капиллярного ложа легких. К росту минутной вентиляции приводит стимуляция дыхания болевыми импульсами из плевры вследствие инфаркта легкого. Кроме того, стимуляция юстакapиллярных рецепторов в структурах альвеолярно-капиллярного барьера повышает афферентную вагусную активность с последующей стимуляцией респираторных нейронов продолговатого мозга, развитием гипервентиляции и гипокании [16, 28, 33, 36].

В дальнейшем, по мере развития бронхоконстрикции, ведущей к снижению вентиляции и парциального давления кислорода в альвеолярном газе, срабатывает рефлекс Эйлера–Лилиестранда, заключающийся в констрикции мелких сосудов, что приводит к еще большему повышению легочного сосудистого сопротивления и росту нагрузки на правые отделы сердца [34]. Результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, свидетельствуют, что окклюзия легочной артерии с последующим возрастанием систолического давления в правом желудочке не сопровождается адекватным компенсаторным усилением кровоснабжения правых отделов сердца, что приводит к ишемии миокарда [40].

Компенсаторное увеличение работы правого желудочка ввиду высокого сопротивления в малом круге в фазу декомпенсации проявляется его перегрузкой, формированием правожелудочковой недостаточности и развитием острого легочного сердца. Достаточно часто при этом наблюдается тахикардия и снижение сердечного выброса, что еще больше усугубляет гипоксемию.

В результате перегрузки правого желудочка на фоне значительного уменьшения емкости артериального русла наступает значительное ограничение венозного возврата крови в левые отделы сердца. Кроме того, избыточное напряжение стенки правого желудочка приводит к смещению межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка и сужает его просвет. Развивается синдром малого сердечного выброса (левожелудочковая недостаточность) [41, 42].

evidence that pulmonary artery occlusion and subsequent increase of systolic pressure in the right ventricle is not accompanied with an adequate compensatory increase of blood supply to right compartments of the heart, which results in myocardial ischemia [40].

Compensatory intensification of the right ventricle function due to high resistance in the pulmonary circulation during the decompensation phase manifests as its overloading, right ventricle failure and acute cor pulmonale. Tachycardia and lowered cardiac output are observed quite frequently in such case, aggravating hypoxemia still stronger.

Right ventricle overload at a background of significant reduction of the arterial bed capacity results in a considerable decrease of venous return of blood to left compartments of the heart. Besides, excessive tension of the right ventricle walls shifts the interventricular septum into the left ventricle cavity and narrows down its lumen. Low cardiac output syndrome (left ventricular failure) develops [41, 42].

Methods of Respiratory Support During PATE

In view of the above, respiratory support during this pathology might become crucial. We can only ask what respiratory support technique should be chosen particularly for PATE patients. There is still no clear-cut answer to the question raised [43].

Low-flux Oxygen Therapy

Low-flux oxygen therapy is the first choice and the simplest and most available choice of respiratory support in a clinical setting [44, 45]. Among a great versatility of oxygen therapy implementation techniques, insufflation of humidified oxygen through nose cannulas, nasal or face masks is the most common [46, 47]. However, oxygen therapy performed using conventional methods might not always be sufficient for a patient suffering from acute respiratory failure (ARF), when, due to pulmonary ventilation-perfusion misbalance, simple increase of the oxygen fraction in inhaled gas does not help to improve arterial oxygenation [48–51]. Besides, this method has a number of limitations:

- efficacy for mild respiratory failure only;
- gas flow rate up to 15 l/min;
- ‘dilution’ of oxygen-gas mixture flow with air;
- constitutional, somatic and neurological limitations for method application;
- inefficient gas mixture humidification;
- inefficient gas mixture warming [50, 51].

Noninvasive ALV (NILV)

The second respiratory support method applied is NILV that has a number of advantages not only over low-flux oxygen therapy, but over invasive lung ventilation as well [52–55]:

- minimized risk of injury in upper air passages (UAP);

Методы респираторной поддержки при ТЭЛА

Исходя из вышесказанного, респираторная поддержка при данной патологии может приобретать первостепенное значение. Остается лишь вопрос, какой метод респираторной поддержки стоит выбрать для больных именно с ТЭЛА. В настоящее время однозначного ответа на поставленный вопрос не получено [43].

Низкопоточная оксигенотерапия

Основным, а также самым простым и доступным методом выбора респираторной поддержки в клинике является низкопоточная оксигенотерапия [44, 45]. Среди большого разнообразия способов реализации оксигенотерапии наиболее часто используется инсуффляция увлажненного кислорода через носовые канюли, назальные или лицевые маски [46, 47]. Однако, оксигенотерапия, проводимая традиционными методами, не всегда может быть достаточной для больного с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), когда вследствие нарушения вентилиционно-перфузионных отношений в легких простое увеличение фракции кислорода во вдыхаемом газе не приводит к улучшению артериальной оксигенации [48–51]. Кроме того, эта методика имеет ряд ограничений:

- эффективность только при легких формах дыхательной недостаточности;
- скорость потока газа до 15 л/мин;
- «разбавление» потока кислородно-газовой смеси воздухом;
- конституциональные, соматические и неврологические ограничения применения метода;
- неэффективное увлажнение газовой смеси;
- неэффективное согревание газовой смеси [50, 51].

Неинвазивная ИВЛ (НИВЛ)

Второй метод применяемой респираторной поддержки — это НИВЛ, которая имеет ряд преимуществ не только перед низкопоточной оксигенотерапией, но и перед инвазивной вентиляцией легких [52–55]:

- минимизация риска повреждений верхних дыхательных путей (ВДП);
- большая безопасность и комфорт для больного;
- сохранение спонтанного дыхания;
- снижение риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП)
- меньшая выраженность негативных кардиогемодинамических и респираторных эффектов;

- greater safety and comfort for the patient;
- retention of spontaneous breathing;
- reduced risk of ventilator-associated pneumonia (VAP)
- milder adverse cardiohemodynamic and respiratory effects;
- possibility of contact with the patient.

NILV allows efficient adjustment of various disorders in pulmonary gas exchange, reduces the need for trachea intubation, allows an opportunity of earlier trachea extubation during invasive lung ventilation [43, 51, 56].

Compared to ALV, initial usage of NILV is associated with a lower mortality (23 vs. 39%); however, it is still not fully clear whether this was a result of a systemic error of selection (NILV was performed in patients with milder respiratory failure symptoms) or fewer complications, mostly, ventilator-associated pneumonia [51].

NILV failure as a method of treatment is associated, as a rule, with increased mortality with the exception of subgroups of patients suffering from cardiogenic pulmonary edema and hypercapnic respiratory insufficiency (this group includes COPD patients). Correspondingly, in future, these factors should be taken into account in the selection of patients for clinical trials of NILV efficacy [57]. NILV is also associated with a lower incidence of nosocomial infections [58], most probable, thanks to fewer incidence of ventilator-associated pneumonia due to trachea intubation and other nosocomial infections related to the time in ICU (sinusitis, device-related infections, etc.) [59].

Nevertheless, in addition to absolute advantages, NILV features a number of drawbacks as well:

- impossibility of use in case of low consciousness level, patient's anatomical peculiarities;
- pain, erythema and facial skin damage caused by a mask;
- inadequate gas mixture humidification and warming resulting in damaged tunica mucosa of the nose and mouth, UAP, especially when usage is prolonged;
- aerophagy, nausea, heartburn;
- idiosyncrasy (claustrophobia) [60, 61].

Invasive ALV

In case of fulminant PATE, respiratory therapy involves mostly ALV [62]. An adverse influence of ALV in patients suffering major PATE presents as decreased venous return and aggravated right ventricular failure caused by a positive intrathoracic pressure [36].

According to a number of studies, application of ALV in PATE patients resulted in negative clinical outcomes wherein in some studies ALV usage even increased mortality [63]. The main risks of ALV usage are a ventilator-associated damage of lungs

— возможность контакта с больным.

НИВЛ позволяет эффективно корректировать различные нарушения газообмена в легких, снижает потребность в интубации трахеи, дает возможность более ранней экстубации трахеи при проведении инвазивной вентиляции легких [43, 51, 56].

Первичное использование НИВЛ по сравнению с ИВЛ ассоциировано с более низкой летальностью (23 против 39%), однако так до конца и не ясно, является ли это результатом систематической ошибки отбора (НИВЛ проводилась у пациентов с менее выраженными признаками дыхательной недостаточности) или меньшего количества осложнений, в основном — вентилятор-ассоциированной пневмонии [51].

Несостоятельность НИВЛ, как метода лечения, как правило, ассоциирована с повышенной летальностью, за исключением подгрупп пациентов с кардиогенным отеком легких и гиперкапнической дыхательной недостаточностью (в эту группу входят пациенты с ХОБЛ). Соответственно, в дальнейшем, эти факторы должны учитываться при отборе пациентов для клинических испытаний эффективности НИВЛ [57]. НИВЛ также ассоциирована с меньшей частотой нозокомиальных инфекций [58]. Вероятней всего, это обусловлено меньшей частотой вентилятор-ассоциированной пневмонии, связанной с интубацией трахеи, а также других нозокомиальных инфекций, связанных с длительностью пребывания в ОРИТ (синуситы, катетер-ассоциированные инфекции и др.) [59].

Но, помимо абсолютных преимуществ, НИВЛ имеет и ряд недостатков:

- невозможность применения при низком уровне сознания, анатомических особенностях больного;
- боль, эритема и повреждение кожи лица при использовании маски;
- неадекватное увлажнение и согревание газовой смеси — повреждение слизистой носоглотки, ВДП, особенно при длительном применении;
- аэрофагия, тошнота, изжога;
- индивидуальная непереносимость (клаустрофобия) [60, 61].

Инвазивная ИВЛ

При молниеносной форме ТЭЛА респираторная терапия заключается главным образом в проведении ИВЛ [62]. Отрицательное влияние ИВЛ у больных с массивной ТЭЛА проявляется в виде снижения венозного возврата и усугубления правожелудочковой недостаточности, вследствие положительного внутригрудного давления [36].

По данным ряда исследований использование ИВЛ у пациентов с ТЭЛА приводило к

and development of ventilator-associated pneumonia [48, 64]. Invasive ALV with aggressive parameters used to correct severe ARF certainly allows correct severe ventilation disorders, on the one hand, and, on the other, renders a number of immediate and delayed adverse effects on organs and systems: lung hyperinflation, barotrauma, volutrauma, atelectrauma, respirator-associated tracheobronchitis and pneumonia, extrapulmonary purulent-septic complications. That is why the concept of a 'safe' and 'sparing' ALV has gained traction recently [48, 49]. One of the principles of this concept consists in retention and maintenance of patient's spontaneous breathing even in a situation of invasive respiratory support [47, 61].

Extracorporeal Blood Oxygenation

Experimental evidence testifies to that extracorporeal blood oxygenation might produce effect during a major PATE [65]. This opinion is supported by some case descriptions and serial observations [66–68].

High-flux Oxygenation

High-flux oxygen therapy (HFOT) is a relatively new and most promising method of respiratory therapy in PATE patients [61, 69, 70]. It is implemented with the help of a high-speed gas flow generator (up to 60 liters per minute and over), a system for efficient gas mixture humidification and warming provided with a faculty of stepwise flow rate and temperature regulation, precise setting of the oxygen fraction, and a special circuit made of a semi-permeable material eliminating condensation, as well as an original nasal or tracheostomy cannula [51, 61, 71].

HFOT has a number of advantages compared to low-flux oxygen therapy [72, 73]:

- high speed of gas flow significantly exceeding flow speed during patient's inhalation minimizes atmospheric air admixture and allows maintaining the preset constant high fraction of oxygen;
- high speed of gas flow offsets UAP resistance and reduces patient's respiratory work;
- high speed of gas flow reduces the flow shortage during inspiration in ARF patients, as a result, thoraco-abdominal asynchronism diminishes, respiratory rate decreases, and the tidal volume becomes larger;
- high speed of gas flow provides gas exchange improvement by generating a positive pressure in laryngopharynx and UAP;
- high speed of gas flow improves CO₂ elimination and alveolar ventilation, decreases the volume of anatomical dead space;
- positive respiratory effects of the high speed of gas flow are practically unaccompanied with aggravation of cardiohemodynamics;

отрицательным клиническими исходам, при этом в некоторых исследованиях применение ИВЛ даже увеличивало уровень летальности [63]. Основными рисками использования ИВЛ являются вентилятор-ассоциированное повреждение легких и развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии [48, 64]. Безусловно, используемая при коррекции тяжелой ОДН инвазивная ИВЛ с агрессивными параметрами, с одной стороны, позволяет корректировать тяжелые нарушения газообмена, с другой — имеет ряд немедленных и отсроченных отрицательных эффектов на органы и системы: гиперинфляция легких, баротравма, волюмотравма, ателектотравма, респиратор-ассоциированные трахеобронхит и пневмония, внелегочные гнойно-септические осложнения. Поэтому в последние годы получила развитие концепция «безопасной» или «щадящей» ИВЛ [48, 49]. Одним из принципов этой концепции является сохранение и поддержание спонтанного дыхания больного даже в условиях инвазивной респираторной поддержки [47, 61].

Экстракорпоральная оксигенция крови

Доказательства, полученные в экспериментальных исследованиях, свидетельствуют, что при массивной ТЭЛА может дать эффект экстракорпоральная оксигенция крови [65]. Это мнение подтверждается отдельными описаниями клинических случаев и серийными наблюдениями [66–68].

Высокопоточная оксигенация

Высокопоточная оксигенотерапия (ВПО) является относительно новым и наиболее перспективным методом респираторной терапии у больных с ТЭЛА [61, 69, 70]. Она реализуется посредством генератора высокоскоростного потока газа (до 60 литров в минуту и более), системы для эффективного увлажнения и согревания газовой смеси с возможностью пошаговой регуляции скорости потока и температуры, точной установки фракции кислорода, а также специального контура из полупроницаемого материала, не допускающего образования конденсата, и оригинальной носовой или трахеостомической канюли [51, 61, 71].

ВПО имеет ряд преимуществ по сравнению с низкопоточной оксигенотерапией [72, 73]:

— высокая скорость потока газа, существенно превышающая скорость потока при вдохе больного, минимизирует «примешивание» атмосферного воздуха и позволяет поддерживать заданную постоянную высокую фракцию кислорода;

— adequate warming and humidification of inhaled gas improves the function of epithelium in the upper air passages and that of alveoli, the functional condition of all tracheobronchial tree structures, lowers the energy and metabolic inputs of the body in a situation of increased energy requirement at a background of respiratory failure [61, 71, 74].

The principal mechanism determining the clinical efficacy of HFOT is the creation of a gas flow substantially greater than the patient's inspiratory flow, and generation of a positive pressure in UAP [75]. It should be noted that HFOT efficacy derives from the conjunction of all above factors [37]. A specific feature of this method is, first of all, no influence on intrathoracic pressure, that is why its application does not compromise the right ventricle function [76–78].

In order to establish HFOT efficacy for PATE, a retrospective study was undertaken in France on the premises of two ICUs. 104 PATE patients treated in ICUs since January 2011 till June 2015 were chosen for the study [79, 80]. Clinical and laboratory symptoms of acute respiratory failure were present in 33 patients; of them, 14 required urgent invasive ALV and two more patients — NIV for COPD exacerbation [81]. The remaining 17 ARF patients (52%) received high-flux oxygenation where FiO_2 was 100% and flow speed was 60 l/min. PATE severity was determined based on the following parameters: profound desaturation during spontaneous room-air breathing (SpO_2 — 70–89%), loss of consciousness (27%), presentation of interventricular dyssynchrony according to Echo-CG (75%). According to CT-angiography, bilateral PATE was observed in 15 patients. Three patients received systemic thrombolysis for deterioration of hemodynamics [82]. Within the first 2 hours of HFOT, significant improvement of breathing measures was found: SpO_2 grew from 93% to 100%, $P < 0.00001$; respiratory rate decreased from 29 to 20 per minute, $P = 0.0007$. There was not a single patient who needed trachea intubation during the first 24 hours of HFOT usage. Survivability amounted to 88% ($n = 15$).

The above characteristics of HFOT as well as findings of few investigations allow surmising the possibility of a more physiological, compared to other types of respiratory support, prosthetic repair of the external respiration function by means of this technique in PATE patients.

Conclusion

Thus, respiratory support during PATE is a very acute issue due to high incidence of this complication, diversity of its pathogenesis, and also because of unsatisfactory clinical results.

The method of high-flux oxygen therapy seems most effective and promising in PATE patients thanks to absence of adverse cardiohemodynamic consequences, comfort for patients, and minimal risks of secondary infectious complications.

— высокая скорость потока газа нивелирует сопротивление ВДП и снижает работу дыхания больного;

— высокая скорость потока газа редуцирует «поточный голод» при вдохе больных с ОДН, в результате чего уменьшается торакоабдоминальный асинхронизм, снижается частота дыхания, увеличивается дыхательный объем;

— высокая скорость потока газа обеспечивает улучшение газообмена за счет генерации положительного давления в гортаноглотке и ВДП;

— высокая скорость потока газа улучшает элиминацию CO_2 и альвеолярную вентиляцию, уменьшает объем анатомического мертвого пространства;

— положительные респираторные эффекты высокой скорости потока газа практически не сопровождаются ухудшением кардиогемодинамики;

— адекватное согревание и увлажнение вдыхаемого газа улучшает функцию эпителия верхних дыхательных путей и альвеол, функциональное состояние всех структур трахеобронхиального дерева, снижает энергетические и метаболические затраты организма в условиях увеличенной энергетической потребности на фоне дыхательной недостаточности [61, 71, 74].

Принципиальным механизмом, определяющим клиническую эффективность ВПО, является создание потока газа, существенно превышающего инспираторный поток больного и генерация положительного давления в ВДП [75]. При этом следует отметить, что эффективность ВПО обусловлена совокупностью всех перечисленных факторов [37]. Особенностью этой методики, в первую очередь, является отсутствие влияния на внутригрудное давление, поэтому ее применение не приводит к ухудшению функции правого желудочка [76–78].

С целью определения эффективности ВПО при ТЭЛА во Франции на базе двух ОРИТ было проведено ретроспективное исследование. Для исследования были выбраны 104 пациента с ТЭЛА, которые находились в отделениях ОРИТ в период с января 2011 по июнь 2015 гг. [79, 80]. Клинико-лабораторные признаки острой дыхательной недостаточности присутствовали у 33 пациентов; из них 14 понадобилась экстренная инвазивная ИВЛ и еще двум — НИВЛ при обострении ХОБЛ [81]. Остальные 17 пациентов с ОДН (52%) получали высокопоточную оксигенацию с

Nevertheless, the accumulated clinical experience is insufficient to make a decisive choice in favor of a particular method of respiratory support during PATE. It is necessary to continue investigation of the clinical efficacy of HFOT in the special population of patients who experienced PATE.

параметрами: FiO_2 — 100%, скорость потока — 60 л/мин. Тяжесть ТЭЛА определялась следующими параметрами: глубокой десатурацией при самостоятельном дыхании комнатным воздухом (SpO_2 — 70–89%), потерей сознания (27%), наличием межжелудочковой диссинхронии по данным ЭХО-КГ (75%). По результатам КТ-ангиографии билатеральную ТЭЛА наблюдали у 15 пациентов. Трем пациентам в связи с ухудшением гемодинамики провели системный тромболизис [82]. В первые 2 часа проведения ВПО было выявлено значительное улучшение показателей дыхания: так — SpO_2 увеличилась с 93 до 100%, $p < 0,00001$; ЧДД — уменьшилась с 29 до 20 в минуту, $p = 0,0007$. Ни одному пациенту не понадобилась интубация трахеи в первые 24 часа применения ВПО. Выживаемость составила 88% ($n = 15$)

Вышеперечисленные характеристики ВПО, а также данные немногочисленных исследований позволяют предположить возможность более физиологического, в сравнении с другими видами респираторной поддержки, протезирования функции внешнего дыхания посредством этого метода у больных с ТЭЛА.

Заключение

Таким образом, проблема респираторной поддержки при ТЭЛА стоит крайне остро, вследствие высокой частоты встречаемости этого осложнения, многообразия его патогенеза, а также — ввиду неудовлетворительных клинических результатов.

Метод высокопоточной оксигенотерапии представляется наиболее эффективным и перспективным у больных с ТЭЛА в связи с отсутствием негативных кардиогемодинамических последствий, комфортом для пациентов, а также минимальным рискам вторичных инфекционных осложнений.

Тем не менее, накопленного клинического опыта недостаточно для однозначного выбора того или иного метода респираторной поддержки при ТЭЛА. Необходимо продолжение изучения клинической эффективности ВПО у специфического контингента больных, перенесших ТЭЛА.

Литература

1. Еременко А.А., Полякова П.В., Выжигина М.А. Влияние методов неинвазивной респираторной поддержки на газообмен у кардиохирургических больных с послеоперационной дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (4): 21–31. DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-21-31

References

1. Eremenko A.A., Polyakova P.V., Vyzhigina M.A. Influence of Noninvasive Respiratory Support Techniques on Gas Exchange in Cardiac Surgical Patients Suffering from Post-Operative Respiratory Failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2019; 15 (4): 21–31. [In Russ.] DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-21-31

2. Капралова П., Житва П., Мишикова С., Кочан Л., Фирмент П. Применение непрерывной вспомогательной вентиляции легких при гиперкапнической дыхательной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (5): 23–33. DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-23-33
3. Долгих В.Т., Говорова Н.В., Орлов Ю.П., Корпачева О.В., Доровских Г.Н., Еришов А.В. Патфизиологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога реаниматолога (мини-обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 83–93. DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-83-93
4. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. Тромбоэмболия легочной артерии: алгоритмы диагностики и лечения. *Медицина неотложных состояний*. 2011; 3 (34): 10–24.
5. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д., Сиротина И.Л. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение. *Русский медицинский журнал*. 2003; 9 (4): 530–535.
6. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost* 2016; 115: 399–405. DOI: 10.1160/TH15-02-0172. PMID: 26422774
7. Janata K. Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien. Klin. Wschr*. 2002; 14: 766–772. PMID: 12416281
8. Lehnert P, Lange T, Moller C.H., Olsen P.S., Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018; 118: 539–546. DOI: 10.1160/TH17-08-0531. PMID: 29536465
9. Nakamura M. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research // *Clin. Cardiol*. 2001; 24: 132–138. DOI: 10.1002/clc.4960240207. PMID: 11214743
10. Ritchie J.E., Williams A.B., Gerard C., Hockey H. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39 (6): 1103–1110. DOI: 10.1177/0310057X1103900620. PMID: 22165366
11. Keller K., Hobohm L., Ebner M., Kresoja K.P., Munzel T., Konstantinides S.V., Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*; Published online ahead of print 18 May 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz236. PMID: 31102407
12. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 657–660. DOI: 10.1186/1471-2458-11-415
13. Moser K.M., Fedullo P.F., Little John J.K., Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994; 271: 223–225. PMID: 8277550
14. Stollberger C., Finsterer J., Lutz W., Stöberl C., Kroiss A., Valentin A., Slany J. Multivariate analysis – based prediction rule for pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2000; 97 (5): 267–273. DOI: 10.1016/S0049-3848 (99)00180-2. PMID: 10709901
15. Dalen J.E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002 Oct; 122 (4): 1440–1456. DOI: 10.1378/chest.122.4.1440. PMID: 12377877
16. Di N. M., Van E. N., Büller H.R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 2016; 388 (10063): 3060–3073. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)30514-1. PMID: 27375038
17. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016; 118: 1340–1347. DOI: 10.1161/CIRC-RESAHA.115.306841. PMID: 27126645
18. Alias S., Lang I.M. Coagulation and the vessel wall in pulmonary embolism. *Pulmonary Circulation*. 2013; 3 (4): 728–738. DOI: 10.1086/674768. PMID: 25006391
19. Heit J.A., Mellon I.J., Lohse C.M. Incidence of venous thromboembolism in hospitalised patients vs community residents *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 1102–1110. DOI: 10.4065/76.11.1102. PMID: 11702898
20. Hagen P.T., Sholz D.G., Edwards W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of Life an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59 (1): 17–20. DOI: 10.1016/S0025-6196 (12)60336-X
21. Kasper W., Geibel A., Tiede N., Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet*. 1992 Sep 5; 340 (8819): 561–564. DOI: 10.1016/0140-6736 (92)92102-I. PMID: 1355152
22. Estagnasié P., Djedaini K., Le Bourdellès G., Coste F., Dreyfuss D. Atrial septal aneurysm plus a patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism. *Chest*. 1996; 110 (3): 846–848. DOI: 10.1378/chest.110.3.846. PMID: 8797439
23. Owens III A. P., Mackman N. Tissue factor and thrombosis: the clot starts here. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 104 (3): 432–439. DOI: 10.1160/TH09-11-0771. PMID: 2053991
24. Reitsma P.H., Versteeg H. H., Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2012; 32 (3): 563–568. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.242818. PMID: 22345594
25. Snow V., Qaseem A., Barry P. et al. and the Joint American Academy of Family Physicians/American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Management of
2. Kapralová P., Žitva P., Mišková S., Kočan L., Firmment P. The use of continuous Flow Ventilatory Support for Hypercapnic Respiratory Failure. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2019; 15 (5): 23–33. [In Russ.] DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-23-33
3. Dolgikh V.T., Govorova N.V., Orlov Y.P., Korpacheva O.V., Dorovskikh G.N., Ershov A.V. Pathophysiological Aspects of Hyperoxia in Anesthesiologist-Reanimatologist's Practice. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 83–93. [In Russ.] DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-83-93
4. Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutaj Ya.M. Pulmonary embolism: algorithms for diagnosis and treatment. *Medicina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2011; 3 (34): 10–24 [In Russ.]
5. Shilov A.M., Melnik M.V., Sanodze I.D., Sirotnina I.L. Pulmonary embolism: pathophysiology, clinic, diagnosis, treatment. *Russkij meditsinskij zhurnal*. 2003; 9 (4): 530–535 [In Russ.]
6. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost* 2016; 115: 399–405. DOI: 10.1160/TH15-02-0172. PMID: 26422774
7. Janata K. Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien. Klin. Wschr*. 2002; 14: 766–772. PMID: 12416281
8. Lehnert P, Lange T, Moller C.H., Olsen P.S., Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018; 118: 539–546. DOI: 10.1160/TH17-08-0531. PMID: 29536465
9. Nakamura M. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin. Cardiol*. 2001; 24: 132–138. DOI: 10.1002/clc.4960240207. PMID: 11214743
10. Ritchie J.E., Williams A.B., Gerard C., Hockey H. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39 (6): 1103–1110. DOI: 10.1177/0310057X1103900620. PMID: 22165366
11. Keller K., Hobohm L., Ebner M., Kresoja K.P., Munzel T., Konstantinides S.V., Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*; Published online ahead of print 18 May 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz236. PMID: 31102407
12. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 657–660. DOI: 10.1186/1471-2458-11-415
13. Moser K.M., Fedullo P.F., Little John J.K., Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994; 271: 223–225. PMID: 8277550
14. Stollberger C., Finsterer J., Lutz W., Stöberl C., Kroiss A., Valentin A., Slany J. Multivariate analysis – based prediction rule for pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2000; 97 (5): 267–273. DOI: 10.1016/S0049-3848 (99)00180-2. PMID: 10709901
15. Dalen J.E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002 Oct; 122 (4): 1440–1456. DOI: 10.1378/chest.122.4.1440. PMID: 12377877
16. Di N. M., Van E. N., Büller H.R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 2016; 388 (10063): 3060–3073. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)30514-1. PMID: 27375038
17. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016; 118: 1340–1347. DOI: 10.1161/CIRC-RESAHA.115.306841. PMID: 27126645
18. Alias S., Lang I.M. Coagulation and the vessel wall in pulmonary embolism. *Pulmonary Circulation*. 2013; 3 (4): 728–738. DOI: 10.1086/674768. PMID: 25006391
19. Heit J.A., Mellon I.J., Lohse C.M. Incidence of venous thromboembolism in hospitalised patients vs community residents *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 1102–1110. DOI: 10.4065/76.11.1102. PMID: 11702898
20. Hagen P.T., Sholz D.G., Edwards W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of Life an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59 (1): 17–20. DOI: 10.1016/S0025-6196 (12)60336-X
21. Kasper W., Geibel A., Tiede N., Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet*. 1992 Sep 5; 340 (8819): 561–564. DOI: 10.1016/0140-6736 (92)92102-I. PMID: 1355152
22. Estagnasié P., Djedaini K., Le Bourdellès G., Coste F., Dreyfuss D. Atrial septal aneurysm plus a patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism. *Chest*. 1996; 110 (3): 846–848. DOI: 10.1378/chest.110.3.846. PMID: 8797439
23. Owens III A. P., Mackman N. Tissue factor and thrombosis: the clot starts here. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 104 (3): 432–439. DOI: 10.1160/TH09-11-0771. PMID: 2053991
24. Reitsma P.H., Versteeg H. H., Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32 (3): 563–568. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.242818. PMID: 22345594
25. Snow V., Qaseem A., Barry P. et al. and the Joint American Academy of Family Physicians/American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Management of

- Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146 (3): 204–210. DOI: 10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00149. PMID: 17261857
26. Bobadilla R.A., García-Juárez J.A., Hong E., Castillo C., Amezcua J.L. Serotonergic receptors involved in the hemodynamic changes observed during pulmonary embolism. *Proc West Pharmacol Soc* 1991; 34: 439–442. PMID: 1788326
 27. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д., Сиротина И.Л. Тромбоземболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение. *PMЖ*. 2003; 9: 530.
 28. Elliott C.G. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101 (Suppl): 163–171. DOI: 10.1378/chest.101.4_supplement.163s. PMID: 1555481
 29. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care*. 2018; 6: 16. DOI: 10.1186/s40560-018-0286-8. PMID: 29511564
 30. Stratmann G., Gregory G.A. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth Analg*. 2003; 97: 341–354. DOI: 10.1213/01.ane.0000068983.18131.f0. PMID: 12873915
 31. Smulders Y.M. Contribution of pulmonary vasoconstriction to hemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment? *Neth J Med* 2001; 58: 241–247. DOI: 10.1016/s0300-2977(01)00117-6. PMID: 11395221
 32. Yan C., Wang X., Su H., Ying K. Recent Progress in Research on the Pathogenesis of Pulmonary Thromboembolism: An Old Story with New Perspectives. *BioMed Research International Volume* 2017, Article ID 6516791, 10 pages. DOI: 10.1155/2017/6516791. PMID: 28484717
 33. Itti E., Nguyen S., Robin F., Desarnaud S., Rosso J., Harf A., Meignan M. Distribution of ventilation/ perfusion ratios in pulmonary embolism: an adjunct to the interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *J Nucl Med* 2002; 43: 1596–1602. PMID: 12468507
 34. Kostadima E., Zakynthinos E. Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment. *Hellenic J Cardiol* 48: 94–107, 2007. PMID: 17489347
 35. Crapo R.O., Jensen R.L., Wanger J.S. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med* 2001; 22: 637–649. DOI: 10.1016/s0272-5231(05)70057-5. PMID: 11787656
 36. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ehz405. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429
 37. Wood K.E. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877–905. DOI: 10.1378/chest.121.3.877. PMID: 11888976
 38. Liew J., Stevens J., Slatore C. Refractory Hypoxemia in a Patient with Submassive Pulmonary Embolism and an Intracardiac Shunt: A Case Report and Review of the Literature. *Perm J*. 2018; 22: 17–061. DOI: 10.7812/TPP/17-061. PMID: 29616915
 39. Konstantinides S., Geibel A., Kasper W., Olschewski M., Blümel L., Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998; 97 (19): 1946–1951. DOI: 10.1161/01.cir.97.19.1946. PMID: 9609088
 40. Vlahakes G.J., Turley K., Hoffman J.I. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation*. 1981; 63: 87–95. DOI: 10.1161/01.cir.63.1.87
 41. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–1389. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5. PMID: 10227218
 42. Goldhaber S.Z. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691–700. DOI: 10.7326/0003-4819-136-9-200205070-00012. PMID: 11992305
 43. Faverio P., De Giacomi E., Sardella L. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med*. 2018; 18: 70. DOI: 10.1186/s12890-018-0643-3. PMID: 29764401
 44. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology. *Europ. Heart J*. 2000; 21: 1301–1336. DOI: 10.1053/ehj.2000.2250. PMID: 10952823
 45. Tapson V.F. Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1037–1052. DOI: 10.1056/NEJMra072753. PMID: 18322285
 46. Crimi C., Noto A., Princi P., Esquinas A., Nava S.A. European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 2010; 36 (2): 362–369. DOI: 10.1183/09031936.00123509. PMID: 20075052
 47. Frat J.-P., Brugiere B., Ragot S., Chatellier D., Veinstein A., Goudet V., Coudroy R., Petitpas F., Robert R., Thille A.W., Girault C. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care*. 2015; 60: 170–178. DOI: 10.4187/respcare.03075. PMID: 25294935
 48. Власенко А. В., Мороз В. В., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома. *Новости анестезиологии и реаниматологии*. 2012; 4: 23–33.
 - Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146 (3): 204–210. DOI: 10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00149. PMID: 17261857
 26. Bobadilla R.A., García-Juárez J.A., Hong E., Castillo C., Amezcua J.L. Serotonergic receptors involved in the hemodynamic changes observed during pulmonary embolism. *Proc West Pharmacol Soc* 1991; 34: 439–442. PMID: 1788326
 27. Shilov A.M., Melnik M.V., Sanodze I.D., Sirotnina I.L. Thromboembolism of the branches of the pulmonary artery: pathophysiology, clinical features, diagnosis, treatment. *RMJ*. 2003; 9: 530 [In Russ.]
 28. Elliott C.G. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101 (Suppl): 163–171. DOI: 10.1378/chest.101.4_supplement.163s. PMID: 1555481
 29. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care*. 2018; 6: 16. DOI: 10.1186/s40560-018-0286-8. PMID: 29511564
 30. Stratmann G., Gregory G.A. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth Analg*. 2003; 97: 341–354. DOI: 10.1213/01.ane.0000068983.18131.f0. PMID: 12873915
 31. Smulders Y.M. Contribution of pulmonary vasoconstriction to hemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment? *Neth J Med* 2001; 58: 241–247. DOI: 10.1016/s0300-2977(01)00117-6. PMID: 11395221
 32. Yan C., Wang X., Su H., Ying K. Recent Progress in Research on the Pathogenesis of Pulmonary Thromboembolism: An Old Story with New Perspectives. *BioMed Research International Volume* 2017, Article ID 6516791, 10 pages. DOI: 10.1155/2017/6516791. PMID: 28484717
 33. Itti E., Nguyen S., Robin F., Desarnaud S., Rosso J., Harf A., Meignan M. Distribution of ventilation/ perfusion ratios in pulmonary embolism: an adjunct to the interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *J Nucl Med* 2002; 43: 1596–1602. PMID: 12468507
 34. Kostadima E., Zakynthinos E. Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment. *Hellenic J Cardiol* 48: 94–107, 2007. PMID: 17489347
 35. Crapo R.O., Jensen R.L., Wanger J.S. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med* 2001; 22: 637–649. DOI: 10.1016/s0272-5231(05)70057-5. PMID: 11787656
 36. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ehz405. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429
 37. Wood K.E. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877–905. DOI: 10.1378/chest.121.3.877. PMID: 11888976
 38. Liew J., Stevens J., Slatore C. Refractory Hypoxemia in a Patient with Submassive Pulmonary Embolism and an Intracardiac Shunt: A Case Report and Review of the Literature. *Perm J*. 2018; 22: 17–061. DOI: 10.7812/TPP/17-061. PMID: 29616915
 39. Konstantinides S., Geibel A., Kasper W., Olschewski M., Blümel L., Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998; 97 (19): 1946–1951. DOI: 10.1161/01.cir.97.19.1946. PMID: 9609088
 40. Vlahakes G.J., Turley K., Hoffman J.I. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation*. 1981; 63: 87–95. DOI: 10.1161/01.cir.63.1.87
 41. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–1389. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5. PMID: 10227218
 42. Goldhaber S.Z. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691–700. DOI: 10.7326/0003-4819-136-9-200205070-00012. PMID: 11992305
 43. Faverio P., De Giacomi E., Sardella L. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med*. 2018; 18: 70. DOI: 10.1186/s12890-018-0643-3. PMID: 29764401
 44. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology. *Europ. Heart J*. 2000; 21: 1301–1336. DOI: 10.1053/ehj.2000.2250. PMID: 10952823
 45. Tapson V.F. Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1037–1052. DOI: 10.1056/NEJMra072753. PMID: 18322285
 46. Crimi C., Noto A., Princi P., Esquinas A., Nava S.A. European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 2010; 36 (2): 362–369. DOI: 10.1183/09031936.00123509. PMID: 20075052
 47. Frat J.-P., Brugiere B., Ragot S., Chatellier D., Veinstein A., Goudet V., Coudroy R., Petitpas F., Robert R., Thille A.W., Girault C. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care*. 2015; 60: 170–178. DOI: 10.4187/respcare.03075. PMID: 25294935
 48. Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseev V.G. Differentiated treatment of acute respiratory distress syndrome. *Novosti anestezologii i reanimatologii*. 2012; 4: 23–33. [In Russ.]

49. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Медицина; 2006: 294 с.
50. O'Driscoll, B.R., Howard L.S., Davison A.G. BTS guideline for emergency oxygen use in adults. 2008; 63: 61–68. DOI: 10.1136/thx.2008.102947. PMID: 18838559
51. Richard B., Wettstein R.R., David C., Shelledy T., Peters J.I. Delivered Oxygen Concentrations Using Low-Flow and High-Flow Nasal Cannulas. *Respir Care*. 2005; 50: 604–609. PMID: 15871753
52. Guarracino E., Cabrini L., Ferro B., Landoni G., Lembo R., Mucchetti M., Bocchino S., Zangrillo A., Ambrosino N. Noninvasive ventilation practice in cardiac surgery patients: insights from a European survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 27 (5): e63–e65. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.04.005. PMID: 24054201
53. Ozsancak Ugurlu A., Sidhom S.S., Khodabandeh A., Jeong M., Mohr C., Lin D.Y., Buchwald I., Bahhady I., Wengryn J., Maheshwari V., Hill N.S. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. *Chest*. 2014; 145 (5): 964–971. DOI: 10.1378/chest.13-1707. PMID: 24480997
54. Messika J., Goutorbe P., Hajage D., Ricard J.-D. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med*. 2017; 24: 230–232. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000420. PMID: 28452810
55. Frat J.P., Coudroy R. High-flow nasal oxygen therapy and non-invasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med*. 2017; 5: 297. DOI: 10.21037/atm.2017.06.52
56. Russotto V., Cortegiani A., Raineri S.M., Gregoretti C., Giarattano A. Respiratory support techniques to avoid desaturation in critically ill patients requiring endotracheal intubation: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2017; 41: 98–106. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2017.05.003
57. Demoule A., Girou E., Richard J.C., Taille S., Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006; 32 (11): 1756. DOI: 10.1007/s00134-006-0324-1. PMID: 17019559
58. Hess D.R. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005; 50 (7): 924. PMID: 15972113
59. Girou E., Schortgen F., Delclaux C., Brun-Buisson C., Blot F., Lefort Y., Lemaire F., Brochard L. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000; 284 (18): 2361. DOI: 10.1001/jama.284.18.2361. PMID: 11066187
60. Tokoyama T., Tsushima K., Yamamoto H., Koizumi T., Kubo K. Potential benefits of early continuous positive pressure ventilation in patients with rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirol. Carlton Vic*. 2012; 17: 315–321. DOI: 10.1186/s12890-018-0643-3. PMID: 29764401
61. Власенко А.В., Корякин А.Г., Евдокимов Е.А. Высокопоточная оксигенотерапия при лечении острой дыхательной недостаточности различного генеза: возможности и перспективы. *Журнал Медицинский алфавит*. 2017; 3 (326): 16–26
62. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины. Учебное пособие Москва.: Изд-во МЕДпресс-инфо, 2007: 612–631
63. Bělohlávek J., Dytrych V., Linhart A. Pulmonary embolism, part II: Management *Exp Clin Cardiol*. 2013; 18 (2): 139–147. PMID: 23940439
64. Евдокимов Е.А., Мороз В.В., Карпун Н.А., Власенко А.В., Никифоров Ю.В., Проценко Д.Н., Хорошилов С.Е., Кичин В.В. Новые технологии лечения тяжелой сочетанной травмы. *Неотложная медицина*. 2013; 2: 26–33
65. Kjaergaard B., Rasmussen B.S., de Neergaard S., Rasmussen L.H., Kristensen S.R. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb. Res*. 2012; 129 (4): e147–e151. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.01.007. PMID: 22316657
66. Delnoij T.S., Accord R.E., Weerwind P.W., Donker D.W. Atrial transeptal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolism. A bridge to right sided cardiovascular adaptation. *Acute Card. Care*. 2012; 14 (4): 138–140. DOI: 10.3109/17482941.2012.741247. PMID: 23215749
67. Leick J., Liebetrau C., Szardien S., Willmer M. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin. Res. Cardiol*. 2012; 101 (12): 1017–1020. DOI: 10.1007/s00392-012-0481-x. PMID: 22688275
68. Taniguchi S., Fukuda W., Fukuda I., Watanabe K. Outcome of pulmonary embolism for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interactive Cardiovascular Thoracic Surgery* 2012; 14 (1): 64–67. DOI: 10.1093/icvts/ivtr018. PMID: 22108928
69. Hayami H., Mizutani K., Shioda M., Takaki S., Maejima H., Ueno K., Yamaguchi Y., Kariya T., Gotoh T. Use of high-flow nasal cannulae: effect on alveolar pressure and its limitation. *Crit Care*. 2013; 17 (Suppl 2). DOI: 10.1186/cc12029
70. Messika J., Goutorbe P., Hajage D., Ricard J.-D. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med*. 2017; 24: 230–232. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000420. PMID: 28452810
71. Ritchie J.E., Williams A.B., Gerard C., Hockey H. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxymetry, capnography and measurement of upper airway pressures *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39 (6): 1103–1110. DOI: 10.1177/0310057X1103900620. PMID: 22165366
72. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse ef-
49. Kassil V.L., Zolotokrylina E.S. Acute Respiratory Distress Syndrome. M.: Meditsina; 2006: 294 p. [In Russ.].
50. O'Driscoll, B.R., Howard L.S., Davison A.G. BTS guideline for emergency oxygen use in adults. 2008; 63: 61–68. DOI: 10.1136/thx.2008.102947. PMID: 18838559
51. Richard B., Wettstein R.R., David C., Shelledy T., Peters J.I. Delivered Oxygen Concentrations Using Low-Flow and High-Flow Nasal Cannulas. *Respir Care*. 2005; 50: 604–609. PMID: 15871753
52. Guarracino E., Cabrini L., Ferro B., Landoni G., Lembo R., Mucchetti M., Bocchino S., Zangrillo A., Ambrosino N. Noninvasive ventilation practice in cardiac surgery patients: insights from a European survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 27 (5): e63–e65. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.04.005. PMID: 24054201
53. Ozsancak Ugurlu A., Sidhom S.S., Khodabandeh A., Jeong M., Mohr C., Lin D.Y., Buchwald I., Bahhady I., Wengryn J., Maheshwari V., Hill N.S. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. *Chest*. 2014; 145 (5): 964–971. DOI: 10.1378/chest.13-1707. PMID: 24480997
54. Messika J., Goutorbe P., Hajage D., Ricard J.-D. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med*. 2017; 24: 230–232. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000420. PMID: 28452810
55. Frat J.P., Coudroy R. High-flow nasal oxygen therapy and non-invasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med*. 2017; 5: 297. DOI: 10.21037/atm.2017.06.52
56. Russotto V., Cortegiani A., Raineri S.M., Gregoretti C., Giarattano A. Respiratory support techniques to avoid desaturation in critically ill patients requiring endotracheal intubation: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2017; 41: 98–106. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2017.05.003
57. Demoule A., Girou E., Richard J.C., Taille S., Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006; 32 (11): 1756. DOI: 10.1007/s00134-006-0324-1. PMID: 17019559
58. Hess D.R. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005; 50 (7): 924. PMID: 15972113
59. Girou E., Schortgen F., Delclaux C., Brun-Buisson C., Blot F., Lefort Y., Lemaire F., Brochard L. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000; 284 (18): 2361. DOI: 10.1001/jama.284.18.2361. PMID: 11066187
60. Tokoyama T., Tsushima K., Yamamoto H., Koizumi T., Kubo K. Potential benefits of early continuous positive pressure ventilation in patients with rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirol. Carlton Vic*. 2012; 17: 315–321. DOI: 10.1186/s12890-018-0643-3. PMID: 29764401
61. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Evdokimov E.A. High-flow oxygen therapy in the treatment of acute respiratory failure of various origins: opportunities and prospects. *Zhurnal Meditsinskij alfavit*. 2017; 3 (326): 16–26. [In Russ.].
62. Zilber A.P. Essays of respiratory medicine. *Textbook Moscow: Publishing house «Medpress-info»*, 2007: 612–631. [In Russ.].
63. Bělohlávek J., Dytrych V., Linhart A. Pulmonary embolism, part II: Management *Exp Clin Cardiol*. 2013; 18 (2): 139–147. PMID: 23940439
64. Evdokimov E.A., Moroz V.V., Karpun N.A., Vlasenko A.V., Nikiforov Yu. V., Procenko D.N., Khoroshilov S.E., Kichin V.V. New technologies for the treatment of severe concomitant injury. *Neotlozhnaya meditsina*. 2013; 2: 26–33. [In Russ.].
65. Kjaergaard B., Rasmussen B.S., de Neergaard S., Rasmussen L.H., Kristensen S.R. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb. Res*. 2012; 129 (4): e147–e151. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.01.007. PMID: 22316657
66. Delnoij T.S., Accord R.E., Weerwind P.W., Donker D.W. Atrial transeptal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolism. A bridge to right sided cardiovascular adaptation. *Acute Card. Care*. 2012; 14 (4): 138–140. DOI: 10.3109/17482941.2012.741247. PMID: 23215749
67. Leick J., Liebetrau C., Szardien S., Willmer M. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin. Res. Cardiol*. 2012; 101 (12): 1017–1020. DOI: 10.1007/s00392-012-0481-x. PMID: 22688275
68. Taniguchi S., Fukuda W., Fukuda I., Watanabe K. Outcome of pulmonary embolism for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interactive Cardiovascular Thoracic Surgery* 2012; 14 (1): 64–67. DOI: 10.1093/icvts/ivtr018. PMID: 22108928
69. Hayami H., Mizutani K., Shioda M., Takaki S., Maejima H., Ueno K., Yamaguchi Y., Kariya T., Gotoh T. Use of high-flow nasal cannulae: effect on alveolar pressure and its limitation. *Crit Care*. 2013; 17 (Suppl 2). DOI: 10.1186/cc12029
70. Messika J., Goutorbe P., Hajage D., Ricard J.-D. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med*. 2017; 24: 230–232. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000420. PMID: 28452810
71. Ritchie J.E., Williams A.B., Gerard C., Hockey H. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxymetry, capnography and measurement of upper airway pressures *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39 (6): 1103–1110. DOI: 10.1177/0310057X1103900620. PMID: 22165366
72. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse ef-

- fects. *Respir Care*. 2016; 61: 529–541. DOI: 10.4187/respcare.04577. PMID: 27016353
73. Zhao H., Wang H., Sun F., Lyu S., An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 184. Published 2017 Jul 12. DOI: 10.1186/s13054-017-1760-8. PMID: 28701227
 74. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care*. 2015; 3: 15. DOI: 10.1186/s40560-015-0084-5. PMID: 25866645
 75. Shaffer T.H. Research in high flow therapy: mechanisms of positive airway pressure. *Br J Anaesth*. 2009; 103: 886–890.
 76. Schwabbauder N., Berg B., Blumenstock G., Haap M., Hetzel J., Riessen R. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV) *Bmc Anesth*. 2014; 14: 66. DOI: 10.1186/1471-2253-14-66. PMID: 25110463
 77. Sotello D., Rivas M., Mulkey Z., Nugent K. High-flow nasal cannula oxygen in adult patients: a narrative review. *Am J Med Sci*. 2015; 349: 179–185. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000345. PMID: 25285514
 78. Spoletini G., Alotaibi M., Blasi E., Hill N.S. Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults: mechanisms of action and clinical implications. *Chest*. 2015; 148: 253–261. DOI: 10.1378/chest.14-2871. PMID: 25742321
 79. Messika J., Goutorbe P., Hajage D., Ricard J.-D. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *European Journal of Emergency Medicine*. June 2017; 24 (3): 230–232. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000420. PMID: 28452810
 80. Schmidt G.A. Pulmonic embolic disorders: Thrombus, Air and Fat, in Hall J.B., Schmidt G.A., Wood LDH (eds): *Principles of Critical Care*. McGraw-Hill 1992: 1476–1492.
 81. Jeong J.H., Kim D.H., Kim S.C., Kang C., Lee S.H., Kang T.-S., Lee S.B., Jung S.M., Kim D.S. Changes in arterial blood gases after use of high-flow nasal cannula therapy in the ED. *Am J Emerg Med*. 2015; 33: 1344–1349. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.07.060. PMID: 26319192
 82. Lacroix G., Pons F., D'Aranda E., Legodec J., Romanat P.E., Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2013; 31: 463.e1–463.e2. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.08.030. PMID: 23159426

Поступила 11.09.19

Received 11.09.19

**Указатель авторов и статей, опубликованных
в журнале «Общая реаниматология» за 2019 год***

**Index of Authors and Papers Published
in the Journal «General Reanimatology» in 2019***

- Авдеев Д. Б. 6 (26–37)
Авдейкин С. Н. 4 (42–57)
Акалаев Р. Н. 4 (4–10)
Акулинин В. А. 6 (26–37)
Алейникова Т. Л. 2 (79–98)
Александрович Ю. С. 1 (12–26)
Алексеева С. В. 4 (58–66)
Алиев В. А. 1 (27–38)
Аносов А. А. 1 (39–46)
Антонова В. В. 4 (67–75)
Асанов А. Р. 4 (67–75)
Аугустидес Дж. Г. 2 (36–52)
- Бабкина А. С. 4 (67–75)
Бабкина А. С. 6 (50–61)
Балашиов И. С. 1 (39–46)
Батоцыренов Б. В. 2 (21–26)
Белобородова Н. В. 6 (62–79)
Белолазова И. Б. 6 (38–49)
Беремжанова Д. К. 6 (21–25)
Бершадский Ф. Ф. 4 (11–20)
Благодравов М. Л. 2 (27–35)
Богачов С. С. 1 (4–11)
Бояринов Г. А. 4 (76–87)
Бурт А. Ю. 2 (79–98)
- Вагабова И. М. 2 (13–20)
Вайнер М. 2 (36–52)
Вдовин В. А. 2 (21–26)
Вейко Н. Н. 3 (31–47)
Вейнберг А. Л. 1 (4–11)
Верещагин Е. И. 1 (4–11)
Ветшева М. С. 1 (27–38)
Возгомент О. В. 4 (58–66)
Выжигина М. А. 4 (21–31)
- Глухов А. И. 2 (79–98)
Глушков С. И. 2 (21–26)
Головкин А. С. 3 (48–60)
Голубев А. М. 1 (70–86), 5 (11–22)
Голубев М. А. 2 (27–35)
Голубева Н. В. 1 (70–86), 3 (73–82)
Гольдин М. М. 1 (47–53)
Горбунова А. В. 6 (26–37)
Горончаровская И. В. 1 (47–53)
Гошков В. В. 2 (27–35)
Гребенчиков О. А. 3 (73–82), 4 (11–20)
Гречко А. В. 5 (11–22), 6 (11–20)
Григорьев Е. В. 3 (48–60)
Григорьев Е. К. 3 (31–47)
Грызунова Г. К. 2 (79–98)
Гуреева Т. А. 5 (106–126)
- Дергилев К. В. 6 (38–49)
Долгих В. Т. 1 (54–69)
Долгих Т. И. 1 (54–69)
Дороговцев В. Н. 5 (61–73)
Дроздецкая М. С. 1 (54–69)
- Евсеев А. К. 1 (47–53)
Егорова П. А. 2 (4–12)
Елисина В. В. 3 (31–47)
Еременко А. А. 4 (21–31)
Ерофеев А. В. 1 (39–46)
Ершов А. В. 1 (54–69), 4 (11–20), 5 (11–22)
Ершова Е. С. 3 (31–47)
- Жданкина Ю. С. 1 (39–46)
Женило В. М. 3 (102–113)
Жидкова И. И. 3 (48–60)
Житва П. 5 (23–33)
Журавель С. В. 5 (74–87), 6 (80–92)
- Заржецкий Ю. В. 4 (67–75)
Захарченко В. Е. 5 (11–22)
Земскова Д. В. 6 (4–10)
- Иванов С. А. 6 (4–10)
Иванова Т. И. 6 (4–10)
- Калабушев С. Н. 4 (67–75)
Капранова П. 5 (23–33)
Каприн А. Д. 6 (4–10)
Карина Г. Б. 6 (21–25)
Кастильо Х. Г. 2 (36–52)
Киселев Р. В. 3 (19–30)
Козлов И. А. 2 (53–78), 3 (83–101), 4 (42–57)
Козлов Н. С. 2 (13–20)
Козлова Е. К. 5 (4–10), 6 (11–20)
Комова А. В. 6 (38–49)
Кондратьев А. Н. 5 (44–60)
Кондратьева Е. А. 5 (44–60)
Корниенко Е. А. 3 (4–18)
Королюк Г. М. 2 (13–20)
Костюк С. В. 3 (31–47)
Котельникова А. В. 5 (61–73)
Кочан Л. 5 (23–33)
Крутицкий С. С. 3 (48–60)
Кугаевская Е. В. 5 (106–126)
Кудрявцев И. В. 4 (32–41)
Кудрявцева Е. С. 2 (4–12)
Кузовлев А. Н. 1 (70–86), 5 (11–22)
Курочкин М. Н. 6 (21–25)
Кутихин А. Г. 3 (48–60)
- Левит А. Л. 4 (32–41)
Лескова Г. Ф. 2 (99–114)
Ливинская В. А. 3 (61–72)
Лихванцев В. В. 4 (11–20), 5 (34–43)
Лихолобов В. А. 1 (54–69)
Лодягин А. Н. 2 (21–26)
Лопатин А. Ф. 5 (34–43)
Лория И. Ж. 1 (27–38)
Лоуренс С. 5 (44–60)
- Магомедов М. А. 4 (11–20)
Маев И. В. 5 (74–87), 6 (80–92)
- Малкова О. Г. 4 (32–41)
Мансфельд А. Д. 1 (39–46)
Манченко Е. А. 5 (4–10)
Марочков А. В. 3 (61–72)
Махарин О. А. 3 (102–113)
Митрофанов И. М. 1 (4–11)
Мишикова С. 5 (23–33)
Молчанов И. В. 6 (11–20)
Мороз В. В. 1 (54–69)
Муллакаева Г. М. 4 (42–57)
Мухина И. В. 4 (76–87)
Мустафа А. 3. 6 (21–25)
- Насибуллина А. Р. 2 (21–26)
Неймарк М. И. 3 (19–30)
- Овезов А. М. 2 (53–78), 3 (83–101)
Острова И. В. 1 (70–86), 3 (73–82)
- Павлова С. В. 6 (38–49)
Партылова Е. А. 4 (32–41)
Парфенов А. Л. 5 (61–73)
Парфенова Е. В. 6 (38–49)
Перепелица С. А. 4 (58–66), 5 (88–105)
Петриков С. С. 1 (47–53)
Петрищев Ю. И. 4 (32–41)
Петрова М. В. 5 (11–22), 6 (93–114)
Петровская Э. Л. 2 (53–78), 3 (83–101)
Писарев В. М. 3 (31–47), 5 (74–87), 6 (80–92)
Полякова П. В. 4 (21–31)
Понасенко А. В. 3 (48–60)
Потапов А. Л. 6 (4–10)
Поттер Е. А. 1 (4–11)
Прадхан П. 6 (93–114)
Прометной Д. В. 1 (12–26)
Протасов Д. М. 4 (76–87)
Проценко Д. Н. 4 (42–57)
Пшениснгов К. В. 1 (12–26)
Пьянова Л. Г. 1 (54–69)
- Радивилко А. С. 3 (48–60)
Редкин И. В. 5 (34–43)
Решетняк В. И. 5 (74–87), 6 (80–92)
Решетняк Т. М. 5 (74–87), 6 (80–92)
Родионова А. Д. 2 (4–12)
Романова О. Л. 2 (27–35)
Рыжков И. А. 4 (67–75)
Рябиков Д. В. 4 (76–87)
Рябикова М. А. 4 (76–87)
- Сазонов В. Г. 6 (21–25)
Саидов Ш. Х. 6 (93–114)
Саматов И. Ю. 1 (4–11)
Самсонов А. А. 6 (26–37)
Сапаров А. И. 6 (21–25)
Сафронова В. А. 2 (13–20)
Сергунова В. А. 5 (4–10), 6 (11–20)
Силвэй Г. 2 (36–52)

* Цифра перед скобкой — № журнала; цифры в скобках — страницы статьи.

* The Number before the Bracket is the Number of the Journal; the Numbers in the Brackets are the Pages of the Paper.

- Симанин Р. А. 2 (13–20)
 Синкин М. В. 5 (44–60)
 Скворцов А. Е. 5 (61–73)
 Скобло М. Л. 3 (102–113)
 Соловьева Н. И. 5 (106–126)
 Сорокоумова С. Н. 2 (4–12)
 Степанов А. С. 6 (26–37)
 Степанов С. С. 6 (26–37)
 Стопницкий А. А. 4 (4–10)
 Стрельцова Е. И. 1 (4–11)
 Суворова О. В. 2 (4–12)
 Сундуков Д. В. 2 (27–35)
- Тагирова А. Г. 2 (13–20)
 Тимошенко О. С. 5 (106–126)
 Тобылбаева З. С. 6 (21–25)
 Точило С. А. 3 (61–72)
 Трактун Д. О. 6 (38–49)
 Тумилович Т. А. 5 (88–105)
 Тутельян А. В. 3 (31–47)
 Тюрин И. Н. 4 (42–57)
- Усай Л. И. 2 (79–98)
 Фатуев О. Э. 2 (13–20)
 Филев А. Д. 3 (31–47)
 Филиппова Н. Е. 2 (21–26)
 Фирмент П. 5 (23–33)
- Хасан А. III. 2 (13–20)
 Хватов В. Б. 1 (47–53)
 Ходорович Н. А. 6 (93–114)
 Хожиев Х. III. 4 (4–10)
 Хорохорина В. А. 6 (4–10)
 Хромава М. 2 (36–52)
 Хрулев А. Е. 2 (4–12)
 Хуторная М. В. 3 (48–60)
- Цепкина А. В. 3 (48–60)
 Цоколаева З. И. 4 (67–75), 6 (38–49)
- Черникова Н. В. 2 (79–98)
 Черныш А. М. 5 (4–10), 6 (11–20)
- Черпаков Р. А. 3 (31–47), 4 (42–57)
 Чумаченко А. Г. 3 (31–47)
 Чурилов А. А. 2 (27–35)
- Шабанов А. К. 1 (47–53)
 Шапошников А. А. 1 (27–38)
 Шаракишанэ А. А. 1 (39–46)
 Шарипова В. Х. 4 (4–10)
 Шарова Е. В. 5 (44–60)
 Шевелев О. А. 6 (93–114)
 Шегай П. В. 6 (4–10)
 Шоронова А. Ю. 6 (26–37)
- Щербакова А. А. 5 (88–105)
- Яворовский А. Г. 1 (27–38), 5 (34–43)
 Яковлев А. Ю. 4 (76–87)
 Янкевич Д. С. 5 (61–73)
 Ярема И. В. 2 (13–20)
- 1 (4–11) Е. И. Верещагин, И. М. Митрофанов, И. Ю. Саматов, Е. И. Стрельцова, А. Л. Вейнберг, Е. А. Поттер, С. С. Богачов Обмен нуклеиновых кислот у больных с тяжелой ожоговой травмой, и возможности его коррекции 2 (36–52)
- 1 (12–26) Д. В. Прометной, Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии 2 (53–78)
- 1 (27–38) В. А. Алиев, А. Г. Яворовский, А. А. Шапошников, И. Ж. Лория, М. С. Ветшева Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при каротидной эндартерэктомии 2 (79–98)
- 1 (39–46) А. А. Аносов, И. С. Балашиов, А. В. Ерофеев, Ю. С. Жданкина, А. А. Шаракишанэ, А. Д. Мансфельд Измерения глубинной температуры тела человека методом пассивной акустической термометрии 2 (99–114)
- 1 (47–53) И. В. Горончаровская, В. Б. Хватов, А. К. Евсеев, А. К. Шабанов, М. М. Гольдин, С. С. Петриков Мониторинг редокс-потенциала плазмы крови в процессе ее карантинизации (предварительное сообщение) 3 (4–18)
- 1 (54–69) В. Т. Долгих, В. А. Лихолобов, В. В. Мороз, Л. Г. Пьянова, Т. И. Долгих, А. В. Еришов, М. С. Дроздецкая Перспективность новых углеродных сорбентов, обладающих антимикробными свойствами, для интенсивной терапии 3 (19–30)
- 1 (70–86) И. В. Острова, Н. В. Голубева, А. Н. Кузовлев, А. М. Голубев Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) 3 (31–47)
- 2 (4–12) А. Е. Хрулев, Е. С. Кудрявцева, П. А. Егорова, А. Д. Родионова, С. Н. Сорокоумова, О. В. Суворова Качество жизни больных на программном гемодиализе 3 (48–60)
- 2 (13–20) И. В. Ярема, О. Э. Фатуев, Н. С. Козлов, А. Г. Тагирова, И. М. Вагабова, А. III. Хасан, Р. А. Симанин, Г. М. Корольюк, В. А. Сафронова Лимфорея в послеоперационном периоде у онкохирургических больных 3 (61–72)
- 2 (21–26) А. Р. Насибуллина, А. Н. Лодягин, В. А. Вдовин, Н. Е. Филиппова, Б. В. Батоцыренов, С. И. Глушков Успешный исход острого отравления ядом зеленой маамбы (*Dendroaspis viridis*) клиническое наблюдение 3 (73–82)
- 2 (27–35) О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, М. А. Голубев, М. Л. Благонравов, В. В. Гошков, А. А. Чурилов Патологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином и его сочетанием с этанолом (экспериментальное исследование) 3 (83–101)
- Г. Силвэй, М. Хромава, М. Вайнер, Дж. Г. Аугустидес, Х. Г. Кастилло Анастезиологическое обеспечение пациентов с диссекцией аорты типа А И. А. Козлов, А. М. Овезов, Э. Л. Петровская Периоперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периоперационных кардиальных осложнений А. И. Глухов, Г. К. Грызунова, Л. И. Усай, Т. Л. Алейникова, Н. В. Черникова, А. Ю. Бурт Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний Г. Ф. Лескова Фосфолипиды синаптических мембран в патогенезе энцефалопатии при геморрагическом шоке (обзор) Е. А. Корниенко Профилактика реперфузионных осложнений в лечении острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа М. И. Неймарк, Р. В. Киселев Применение ускоренной активации при ретроперитонеовидеоэндоскопической адреналэктомии по поводу синдрома Кушинга В. М. Писарев, А. Г. Чумаченко, А. Д. Филев, Е. С. Еришова, С. В. Костюк, Н. Н. Вейко, Е. К. Григорьев, У. В. Елисина, Р. А. Черпаков, А. В. Тутельян Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний М. В. Хуторная, А. В. Понасенко, А. В. Цепкина, А. С. Радивилко, И. И. Жидкова, А. Г. Кутихин, С. С. Крутицкий, А. С. Головкин, Е. В. Григорьев Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1) и полиморфные варианты TREM-1 при развитии полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования С. А. Точило, А. В. Марочков, В. А. Ливинская Скрининговые критерии полиорганной недостаточности после абдоминальных операций (клиническое исследование) И. В. Острова, О. А. Гребенчиков, Н. В. Голубева Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс И. А. Козлов, А. М. Овезов, Э. Л. Петровская Периоперационное повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной

- хирургии (обзор). Часть 2. Снижение риска периперационных кардиальных осложнений с помощью фармакологических мер и оптимизации анестезиолого-реаниматологического обеспечения
- 3 (102–113) О. А. Махарин, В. М. Женило, М. Л. Скобло Варианты поперечно-плоскостной блокады и блокады квадратной мышцы (обзор)
- 4 (4–10) Р. Н. Акалаев, В. Х. Шарипова, А. А. Стопницкий, Х. Ш. Хожиев Нейротропные эффекты гепатопротекторов при отравлении алкоголем
- 4 (11–20) Ф. Ф. Бершадский, О. А. Гребенчиков, А. В. Еришов, В. В. Лихванцев, М. А. Гагомедов Влияние седации дексметомидином на выраженность окислительного дистресса при делирии на фоне тяжелой сочетанной травмы
- 4 (21–31) А. А. Еременко, П. В. Полякова, М. А. Выжигина Влияние методов неинвазивной респираторной поддержки на газообмен у кардиохирургических больных с послеоперационной дыхательной недостаточностью
- 4 (32–41) Е. А. Партылова, Ю. И. Петрищев, И. В. Кудрявцев, О. Г. Малкова, А. Л. Левит Состояние иммунитета и его влияние на частоту развития полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце
- 4 (42–57) И. Н. Тюрин, С. Н. Авдейкин, Д. Н. Проценко, Р. А. Черпаков, Г. М. Муллакаева, И. А. Козлов Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара
- 4 (58–66) С. А. Перепелица, С. В. Алексеева, О. В. Возгомент Ранние ультразвуковые признаки спленомегалии у новорожденных
- 4 (67–75) А. С. Бабкина, И. А. Рыжков, В. В. Антонова, З. И. Цоколаева, А. Р. Асанов, С. Н. Калабушев, Ю. В. Заржецкий Морфологические и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при остром отравлении клозапином (экспериментальное исследование)
- 4 (76–87) А. Ю. Яковлев, Г. А. Бояринов, Д. В. Рябиков, М. А. Рябикова, Д. М. Протасов, И. В. Мухина Предупреждение нарушений барьерной функции кишечника при острой массивной кровопотере (экспериментальное исследование)
- 5 (4–10) Е. А. Манченко, Е. К. Козлова, В. А. Сергунова, А. М. Черныш Однородная деформация нативных эритроцитов при их длительном хранении
- 5 (11–22) А. М. Голубев, М. В. Петрова, А. В. Гречко, В. Е. Захарченко, А. Н. Кузовлев, А. В. Еришов Молекулярные маркеры ишемического инсульта
- 5 (23–33) П. Капралова, П. Житва, С. Мишикова, Л. Кочан, П. Фирмент Применение непрерывной вспомогательной вентиляции легких при гиперкапнической дыхательной недостаточности
- 5 (34–43) И. В. Редкин, А. Ф. Лопатин, А. Г. Яворовский, В. В. Лихванцев Заместительная терапия препаратами антитромбина в комплексном лечении сепсиса
- 5 (44–60) Е. А. Кондратьева, М. В. Синкин, Е. В. Шарова, С. Лоуренс, А. Н. Кондратьев Действие золпи-
- дема при длительном нарушении сознания (клиническое наблюдение)
- 5 (61–73) В. Н. Дороговцев, Д. С. Янкевич, А. Л. Парфенов, А. Е. Скворцов, А. В. Котельникова Чувствительность барорецепторов и состояние автономной нервной системы у пациентов с хроническими нарушениями сознания
- 5 (74–87) В. И. Решетняк, И. В. Маев, Т. М. Решетняк, С. В. Журавель, В. М. Писарев Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз
- 5 (88–105) С. А. Перепелица, Т. А. Тумилович, А. А. Щербакова Постинсультный таламический синдром (обзор)
- 5 (106–126) Е. В. Кугаевская, О. С. Тимошенко, Т. А. Гуреева, Н. И. Соловьева Роль протеолитических систем стромы в опухолевой прогрессии (обзор)
- 6 (4–10) А. Л. Потапов, Д. В. Земскова, Т. И. Иванова, В. А. Хорохорина, П. В. Шегай, С. А. Иванов, А. Д. Каприн Оценка влияния однонуклеотидного полиморфизма val158met гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) на эффективность спинальной аналгезии в 1 сутки после лапароскопических операций по поводу колоректального рака (пилотное исследование)
- 6 (11–20) А. В. Гречко, И. В. Молчанов, В. А. Сергунова, Е. К. Козлова, А. М. Черныш Дефекты мембран эритроцитов у пациентов с нарушениями функции головного мозга (пилотное исследование)
- 6 (21–25) А. И. Сапаров, В. Г. Сазонов, З. С. Тобылбаева, Г. Б. Карина, М. Н. Курочкин, Д. К. Беремжанова, А. З. Мустафа Первое успешное внедрение семейно-ориентированной медицинской помощи в отделении интенсивной терапии детского стационара Республики Казахстан (сообщение)
- 6 (26–37) А. В. Горбунова, Д. Б. Авдеев, С. С. Степанов, В. А. Акулинин, А. С. Степанов, А. Ю. Шоронова, А. А. Самсонов Глиocyтоархитектоника зубчатой фасции и поля СА4 гиппокампа головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий
- 6 (38–49) К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, А. В. Комова, С. В. Павлова, Д. О. Трактунев, Е. В. Парфенова Эпикардальная трансплантация пластов из мезенхимальных стромальных клеток жировой клетчатки способствует активации эпикарда и стимулирует постинфарктный репаративный ангиогенез при инфаркте миокарда (экспериментальное исследование)
- 6 (50–61) А. С. Бабкина Лазер-индуцированная флуоресцентная спектроскопия в диагностике тканевой гипоксии (обзор)
- 6 (62–79) Н. В. Белобородова Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты)
- 6 (80–92) В. И. Решетняк, И. В. Маев, Т. М. Решетняк, С. В. Журавель, В. М. Писарев Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть II. Холестатические заболевания печени и гемостаз
- 6 (93–114) О. А. Шевелев, М. В. Петрова, Ш. Х. Саидов, Н. А. Ходорович, П. Прадхан Механизмы нейротекции при церебральной гипотермии (обзор)

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ КОЛЛЕГ



24 января 2020 г. в возрасте 85 лет скончался Георгий Александрович Ливанов, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, член редколлегии журнала «Общая реаниматология».

Биография — в апреле на сайте www.reanimatology.ru в разделе «О журнале», персоналии, биографии



19 февраля 2020 г. ушел из жизни Армен Артаваздович Бунятыán, академик РАН, руководитель отдела анестезиологии и реанимации РНЦХ им. академика Б. В. Петровского, почетный заведующий кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), член редколлегии журнала «Общая реаниматология».

Биография — в апреле на сайте www.reanimatology.ru в разделе «О журнале», персоналии, биографии

***Редакция журнала «Общая реаниматология»
соболезнует родным, близким и коллегам
Армена Артаваздовича и Георгия Александровича
и скорбит вместе с ними.***



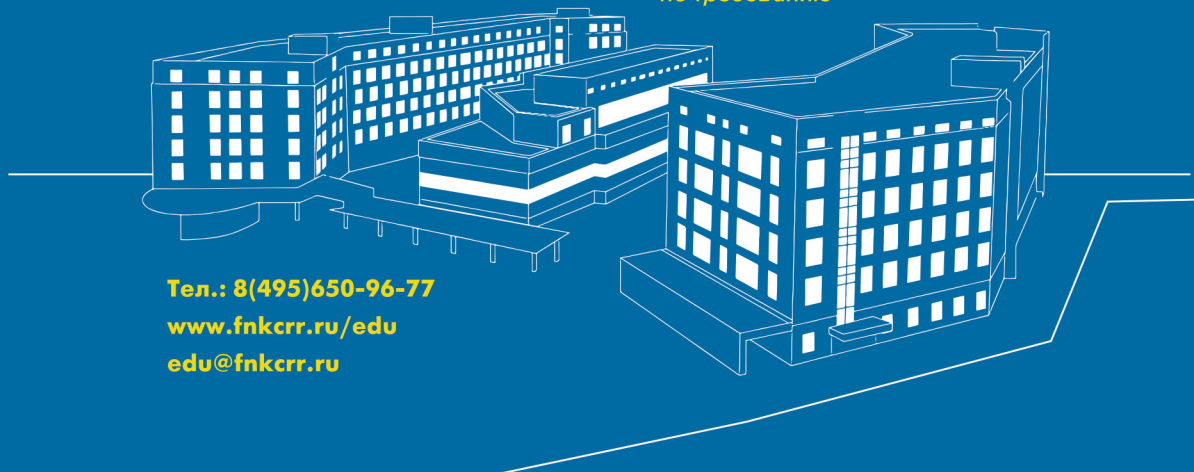
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Федеральный
научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии» (ФНКЦ РР)

Симуляционный центр ФНКЦ РР

Лаборатория перспективных симуляционных технологий

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
 - / Подготовка инструкторов первой помощи
 - / Базовая сердечно-легочная реанимация
 - / Расширенная сердечно-легочная реанимация
 - / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
 - / Трудный дыхательный путь
 - / Респираторная поддержка
 - / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
 - / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
 - / Обучение преподавателей симуляционных центров
- Все образовательные программы обеспечены баллами НМО
Возможно формирование образовательных циклов по требованию*



Тел.: 8(495)650-96-77
www.fnkcrr.ru/edu
edu@fnkcrr.ru